

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成25年5月16日 (2013.5.16)

【公開番号】特開2012-126753(P2012-126753A)

【公開日】平成24年7月5日 (2012.7.5)

【年通号数】公開・登録公報2012-026

【出願番号】特願2012-82834(P2012-82834)

【国際特許分類】

C 07D 209/14 (2006.01)

A 61K 31/405 (2006.01)

C 07D 209/42 (2006.01)

A 61K 31/404 (2006.01)

C 07D 209/18 (2006.01)

C 07D 307/79 (2006.01)

A 61K 31/343 (2006.01)

A 61K 31/5377 (2006.01)

C 07D 403/12 (2006.01)

C 07D 307/81 (2006.01)

C 07D 307/84 (2006.01)

C 07D 333/68 (2006.01)

A 61K 31/381 (2006.01)

A 61K 31/4178 (2006.01)

C 07H 17/02 (2006.01)

A 61K 36/00 (2006.01)

A 61P 25/00 (2006.01)

A 61P 3/10 (2006.01)

A 61P 25/28 (2006.01)

A 61P 25/16 (2006.01)

A 61K 31/7056 (2006.01)

【FI】

C 07D 209/14 C S P

A 61K 31/405

C 07D 209/42

A 61K 31/404

C 07D 209/18

C 07D 307/79

A 61K 31/343

A 61K 31/5377

C 07D 403/12

C 07D 307/81

C 07D 307/84

C 07D 333/68

A 61K 31/381

A 61K 31/4178

C 07H 17/02

A 61K 35/78 X

A 61P 25/00

A 61P 3/10

A 61P 25/28

A 6 1 P 25/16

A 6 1 K 31/7056

【手続補正書】

【提出日】平成25年3月26日(2013.3.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

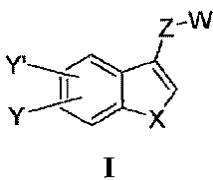
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

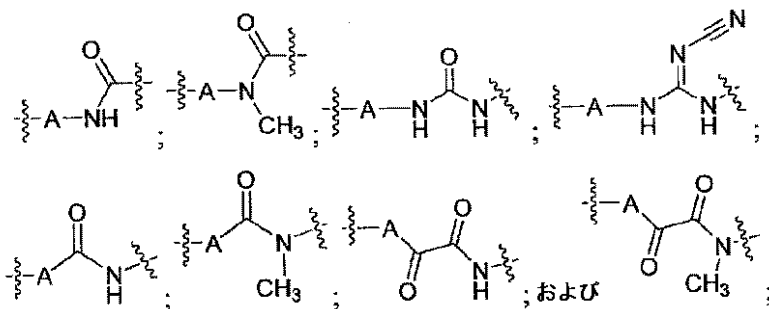
【化93】



[式中、

Zは、

【化94】



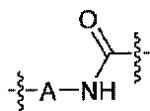
からなる群から選択され；

Aは、 $-(CH_2)_n$ または $-(CB_2)_n$ であり、nは、0、1または2であり；Bは、H、 $-NH-C(=O)-OR$ または $-C(=O)-OR$ であり；Xは、NH、 $NR'$ 、OまたはSであり；Wは、10から25個の炭素を有し、NH、 $NR'$ もしくはOから選択される1または2個のヘテロ原子を場合により含み、1つまたは複数の $-OR$ 基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和または不飽和アルキルであり；Yおよび $Y'$ は、H、 $-OH$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-NHR''$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)NR'R'$ 、ハロゲンまたは糖類から独立して選択され； $-R$ は、H、直鎖状、環式もしくは分枝状であってよい $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_6$ 芳香族化合物、5もしくは6員複素芳香族環、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(N)NH$ 、 $-C(N)NR'$ であり； $-R'$ は、直鎖状、環式または分枝状であってよい $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはアルケニル基であり；

- R " は、 - O H で場合により置換された - C<sub>1</sub> ~ 2 アルキルである ] の化合物であって、  
 ( a ) 前記化合物は、天然でなく；

( b ) Z が

【化 9 5】



であるときは、n が 0 でなく；

( c ) 前記化合物は、以下の条件：

( i ) 前記化合物は、精製 P P 2 A および精製 M T とともにインキュベートされると、  
 1 0 0 μ M 未満の I C<sub>50</sub> で P P 2 A のメチル化をモジュレートすること；

( i i ) 前記化合物は、精製 P P 2 A および精製 M E とともにインキュベートされると、  
 1 0 0 μ M 未満の I C<sub>50</sub> で P P 2 A の脱メチル化をモジュレートすること；

( i i i ) 前記化合物は、

精製 P P 2 A および精製 M T ；ならびに

精製 P P 2 A および精製 M E

とともに個別にインキュベートされると、M E アーゼと比較して M T アーゼに対して選択的活性を示すこと；

( i v ) 前記化合物は、

精製 P P 2 A および精製 M T ；ならびに

精製 P P 2 A および精製 M E

とともに個別にインキュベートされると、M T アーゼと比較して M E アーゼに対して選択的活性を示すこと；および / または

( v ) 前記化合物が精製 P P 2 A 、精製 M E および精製 M T とともにインキュベートされると、P P 2 A のメチル化は、前記化合物を用いない同等の条件下で観察されるのとは異なるレベルで観察されること

の少なくとも 1 つが満たされるように P P 2 A のメチル化をモジュレートできることを特徴とする化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

以下の条件：

( a ) 前記化合物は、単離 P P 2 A および単離非タンパク質 P P 2 A 標的とともに M T および M E の不在下でインキュベートされると、観察される前記単離非タンパク質標的のリン酸化は、前記化合物を用いない場合に観察されるものと同等であることをさらに特徴とすること；および

( b ) 前記化合物は、単離 P P 2 A および単離タンパク質 P P 2 A 標的とともに M T および M E の不在下でインキュベートされると、観察される前記単離タンパク質標的のリン酸化は、前記化合物を用いない場合に観察されるものと同等であることをさらに特徴とすること

の少なくとも 1 つが満たされる請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

W が、1 0 から 2 5 個の炭素を有し、N H 、N R ' もしくは O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を場合により含み、1 つまたは複数の - O R 基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

Y または Y ' が、独立して、- O R である場合、R が - C H<sub>3</sub> でない、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

N - ( 1 , 4 - ジメチルペンチル ) - 5 , 6 - ジメチル - 3 - ベンゾフランアセトアミド ;  
;  
N - [ 2 - ( 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - ドデカンアミド ;  
N - ( 1 , 4 - ジメチルペンチル ) - 1 H - インドール - 3 - プロパンアミド ;  
N - ( 1 , 1 - ジエチル - 2 - プロピン - 1 - イル ) - 1 H - インドール - 3 - プロパン  
アミド ;  
N - ( 1 - メチルヘキシル ) - 1 H - インドール - 3 - プロパンアミド ;  
N - ( 1 , 1 - ジエチル - 2 - プロピン - 1 - イル ) - 1 H - インドール - 3 - アセトア  
ミド ;  
N - ( 2 - エチルヘキシル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド ;  
N - ( 1 , 1 - ジエチル - 2 - プロピン - 1 - イル ) - 6 - エチル - 3 - ベンゾフランア  
セトアミド ;  
N - [ 2 - ( 5 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - 2 - エチル - ヘキサ  
ンアミド ;  
N - [ 2 - ( 5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - 5 , 8 , 11 ,  
14 - エイコサテトラエンアミド ;  
2 - エチル - N - [ 2 - ( 5 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - ヘキサ  
ンアミド ;  
1 - メチル - N - ( 5 - メチルヘキサン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - カルボキ  
サミド ;  
N - ( 1 , 5 - ジメチルヘキシル ) - 6 - メトキシ - 3 - ベンゾフランアセトアミド ;  
N - ( 1 , 5 - ジメチルヘキシル ) - 1 H - インドール - 3 - プロパンアミド ;  
2 - エチル - N - [ 2 - ( 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - ヘキ  
サンアミド ;  
N - ( 1 , 4 - ジメチルペンチル ) - 1 H - インドール - 3 - アセトアミド ;  
N - [ 2 - ( 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - 2 - プロピル - ペ  
ンタンアミド ;  
N - ( 1 , 5 - ジメチルヘキシル ) - 1 H - インドール - 3 - アセトアミド ;  
N - [ 2 - ( 5 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - 2 - プロピル - ペン  
タンアミド ;  
6 - メトキシ - N - [ ( 1 S ) - 1 - メチルヘキシル ] - 3 - ベンゾフランアセトアミド  
;  
N - [ 2 - ( 5 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - 2 - プロピル - ペン  
タンアミド ;  
N - ( 1 , 1 - ジエチル - 2 - プロピン - 1 - イル ) - 6 - メトキシ - 3 - ベンゾフラン  
アセトアミド ;  
N - ドデシル - オキソ - 1 H - インドール - 3 - アセトアミド ;  
N - ( 1 , 4 - ジメチルペンチル ) - 6 - メトキシ - 3 - ベンゾフランアセトアミド ;  
5 - プロモ - N - オクタデシル - オキソ - 1 H - インドール - 3 - アセトアミド ;  
N - [ 3 - エチル - 2 - ( 4 - モルホリニル ) ペンチル ] - N ' - [ 2 - ( 1 H - インド  
ール - 3 - イル ) エチル ] - 尿素 ;  
N - 4 - ヒドロキシ - N1 - [ 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - 2 - ( 2  
- メチルプロピル ) - ブタンジアミド ;  
3 - [ 2 - [ [ 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] アミノ ] - 2 - オキソエチル  
] - メチル - エステル 4 - ヘキセン酸 ;  
7 - [ [ [ 6 - ( アミノイミノメチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] カルボニル ] ア  
ミノ ] - 1 , 1 - ジメチルエチルエステルヘブタン酸 ;  
7 - [ [ [ 6 - ( アミノチオキソメチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] カルボニル ]  
アミノ ] - 1 , 1 - ジメチルエチルエステルヘブタン酸 ;  
2 - [ [ 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) アセチル ] アミノ ] - ( 2 S ) - ヘブタン

酸；

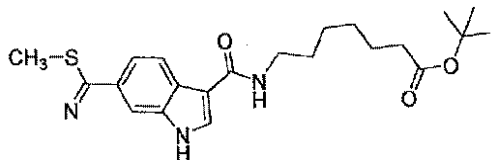
N - [ 3 - エチル - 2 - ( 4 - モルホリニル ) ペンチル ] - 1 H - インドール - 3 - プロ  
パンアミド；

N 4 - ヒドロキシ - N 1 - [ 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - N 1 - メチ  
ル - 2 - ( 2 - メチルプロピル ) - ( 2 R ) - ブタンジアミド；

7 - [ [ [ 5 - ( アミノイミノメチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] カルボニル ] ア  
ミノ ] - 1 , 1 - ジメチルエチルエステルヘブタン酸；

および

【化 9 6】

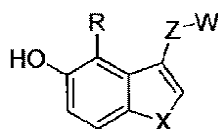


からなる群から選択される化合物でない請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

式 I I：

【化 9 7】



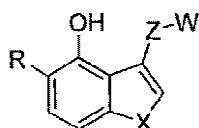
II.

の化合物である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

式 I I I：

【化 9 8】



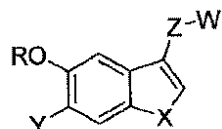
III.

の化合物である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

式 V I：

【化 9 9】



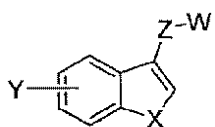
VI.

の化合物である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

式 V I I :

【化 1 0 0】



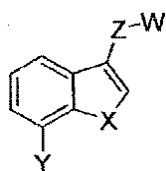
VII.

の化合物である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 0】

式 V I I I :

【化 1 0 1】



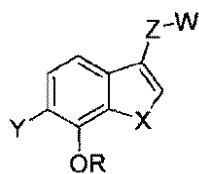
VIII.

の化合物である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

式 I X :

【化 1 0 2】



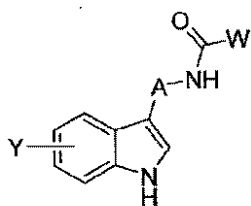
IX.

の化合物である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

式 I a :

【化 1 0 3】



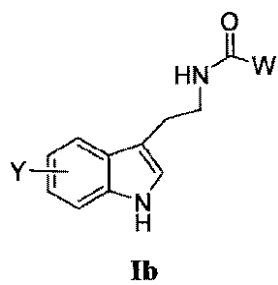
Ia

の化合物である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

式 I b :

【化 1 0 4】

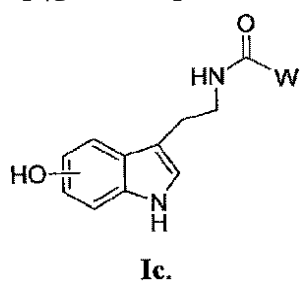


の化合物である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

式 I c :

【化 1 0 5】

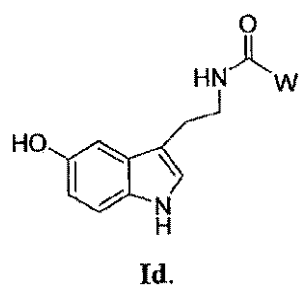


の化合物である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

式 I d :

【化 1 0 6】

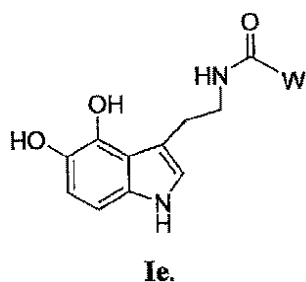


の化合物である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

式 I e :

【化 1 0 7】

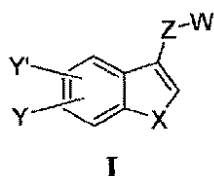


の化合物である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

式 I :

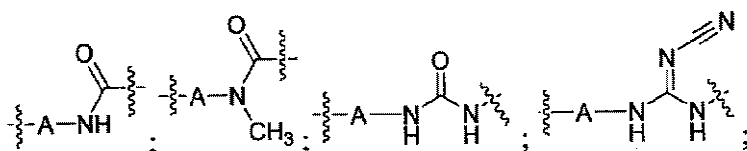
【化 1 0 8】



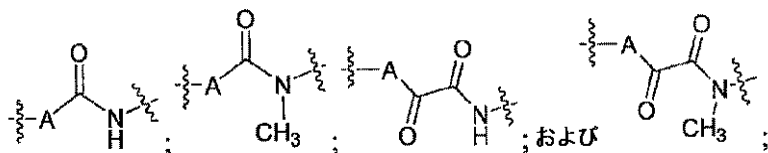
[ 式中、

Z は、

【化 1 0 9】



【化 1 1 0】



からなる群から選択され；

A は、 $-(CH_2)_n$  または  $-(CB_2)_n$  であり、n は、0、1 または 2 であり；

B は、H、 $-NHC(=O)OR$  または  $-C(=O)OR$  であり；

X は、NH、NR'、O または S であり；

W は、10 から 25 個の炭素を有し、NH、NR' もしくは O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を場合により含み、1 つまたは複数の  $-OR$  基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和または不飽和アルキルであり；

Y および Y' は、H、 $-OH$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-NHR''$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)NR'R'$ 、ハロゲンまたは糖類から独立して選択され；



- R は、H、直鎖状、環式もしくは分枝状であってよい - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、- C<sub>6</sub> 芳香族化合物、5 もしくは 6 員複素芳香族環、- C(O)R'、- C(O)H、- C(O)OR'、- C(O)OH、- C(N)NH<sub>2</sub>、- C(N)NR' であり；

- R' は、直鎖状、環式または分枝状であってよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルまたはアルケニル基であり；

- R'' は、- OH で場合により置換された - C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキルである ] の化合物であって、

(a) 前記化合物は天然でないこと；

(b) 前記化合物が、以下の条件；

(i) 前記化合物は、精製 PP2A および精製 MT とともにインキュベートされると、100 μM 未満の IC<sub>50</sub> で PP2A のメチル化をモジュレートすること；

(ii) 前記化合物は、精製 PP2A および精製 ME とともにインキュベートされると、100 μM 未満の IC<sub>50</sub> で PP2A の脱メチル化をモジュレートすること；

(iii) 前記化合物は、

精製 PP2A および精製 MT；ならびに

精製 PP2A および精製 ME

とともに個別にインキュベートされると、ME アーゼと比較して MT アーゼに対して選択的活性を示すこと；

(iv) 前記化合物は、

精製 PP2A および精製 MT；ならびに

精製 PP2A および精製 ME

とともに個別にインキュベートされると、MT アーゼと比較して ME アーゼに対して選択的活性を示すこと；および / または

(v) 前記化合物が精製 PP2A、精製 ME および精製 MT とともにインキュベートされると、PP2A のメチル化は、前記化合物を用いない同等の条件下で観察されるのと異なるレベルで観察されること

の少なくとも 1 つが満たされるように PP2A のメチル化をモジュレートできることを特徴とする化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

以下の条件；

(a) 前記化合物は、単離 PP2A および単離非タンパク質 PP2A 標的とともに MT および ME の不在下でインキュベートされると、観察される前記単離非タンパク質標的のリン酸化は、前記化合物を用いない場合に観察されるものと同等であることをさらに特徴とすること；および

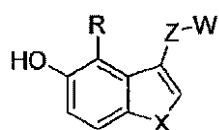
(b) 前記化合物は、単離 PP2A および単離タンパク質 PP2A 標的とともに MT および ME の不在下でインキュベートされると、観察される前記単離タンパク質標的のリン酸化は、前記化合物を用いない場合に観察されるものと同等であることをさらに特徴とすること

の少なくとも 1 つが満たされる請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

式 II：

【化 111】



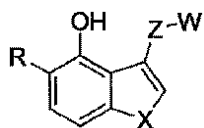
II.

の化合物である請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 20】

式 I I I :

【化 1 1 2】



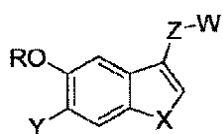
III.

の化合物である請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 21】

式 V I :

【化 1 1 3】



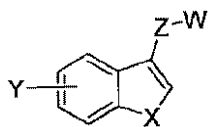
VI.

の化合物である請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 22】

式 V I I :

【化 1 1 4】



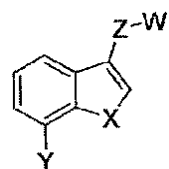
VII.

の化合物である請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 23】

式 V I I I :

【化 1 1 5】



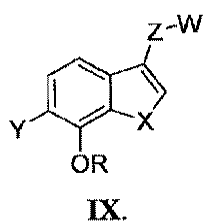
VIII.

の化合物である請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 24】

式 I X :

【化 1 1 6】

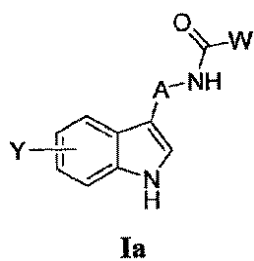


の化合物である請求項 1 7 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

式 I a :

【化 1 1 7】

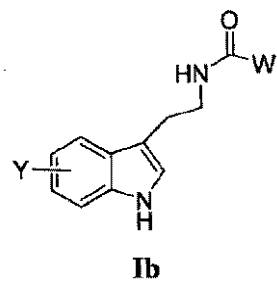


の化合物である請求項 1 7 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

式 I b :

【化 1 1 8】

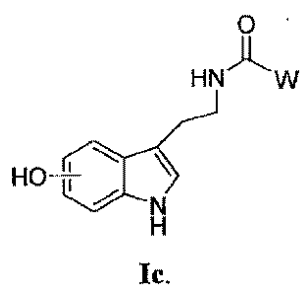


の化合物である請求項 1 7 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

式 I c :

【化 1 1 9】

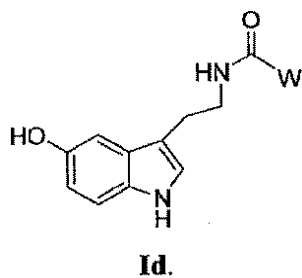


の化合物である請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 28】

式 I d :

【化 120】

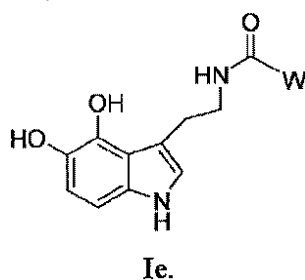


の化合物である請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 29】

式 I e :

【化 121】

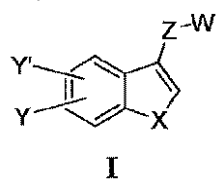


の化合物である請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 30】

式 I :

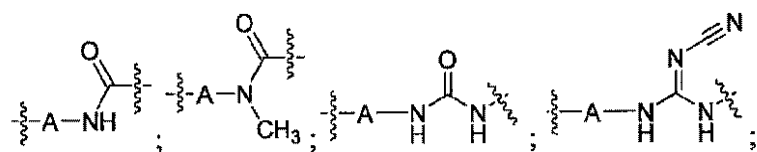
【化 122】



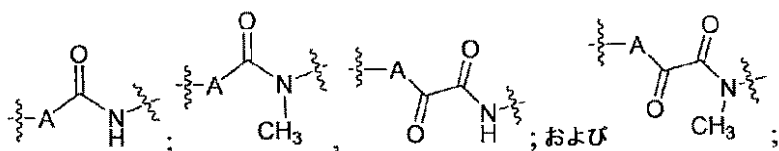
[ 式中、

Z は、

【化 123】



## 【化 1 2 4】



からなる群から選択され；

A は、 $-(CH_2)_n$  であり、n は、0、1 または 2 であり；

X は、NH、NR'、O または S であり；

W は、10 から 25 個の炭素を有し、NH、NR' もしくは O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を場合により含み、1 つまたは複数の -OR 基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和または不飽和アルキルであり；

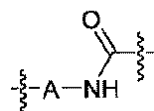
Y および Y' は、H、-OH、-R、-OR、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-NR'R'、-C(O)NHR'、-C(O)NR'R'、ハロゲンまたは糖類から独立して選択され；

R は、H、直鎖状、環式もしくは分枝状であってよい  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_6$  芳香族化合物、5 もしくは 6 員複素芳香族環、-C(O)R'、-C(O)H、-C(O)OR'、-C(O)OH、-C(N)NH、-C(N)NR' であり；

R' は、直鎖状、環式または分枝状であってよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたはアルケニル基である ] の単離化合物であって、

(a) Z が

## 【化 1 2 5】



であるときは、n は 0 でなく；

(b) 前記化合物は、以下の条件；

(i) 前記化合物は、精製 PP2A および精製 MT とともにインキュベートされると、100  $\mu$ M 未満の IC<sub>50</sub> で PP2A のメチル化をモジュレートすること；

(ii) 前記化合物は、精製 PP2A および精製 ME とともにインキュベートされると、100  $\mu$ M 未満の IC<sub>50</sub> で PP2A の脱メチル化をモジュレートすること；

(iii) 前記化合物は、  
精製 PP2A および精製 MT；ならびに  
精製 PP2A および精製 ME

とともに個別にインキュベートされると、ME アーゼと比較して MT アーゼに対して選択的活性を示すこと；

(iv) 前記化合物は、  
精製 PP2A および精製 MT；ならびに  
精製 PP2A および精製 ME

とともに個別にインキュベートされると、MT アーゼと比較して ME アーゼに対して選択的活性を示すこと；および / または

(v) 前記化合物が精製 PP2A、精製 ME および精製 MT とともにインキュベートされると、PP2A のメチル化は、前記化合物を用いない同等の条件下で観察されるのとは異なるレベルで観察されること

の少なくとも 1 つが満たされるように PP2A のメチル化をモジュレートできることを特徴とする単離化合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 3 1】

以下の条件：

(a) 前記化合物は、単離 P P 2 A および単離非タンパク質 P P 2 A 標的とともに M T および M E の不在下でインキュベートされると、観察される前記単離非タンパク質標的のリン酸化は、前記化合物を用いない場合に観察されるものと同等であることをさらに特徴とすること；および

(b) 前記化合物は、単離 P P 2 A および単離タンパク質 P P 2 A 標的とともに M T および M E の不在下でインキュベートされると、観察される前記単離タンパク質標的のリン酸化は、前記化合物を用いない場合に観察されるものと同等であることをさらに特徴とすること

の少なくとも 1 つが満たされる請求項 3 0 に記載の化合物。

## 【請求項 3 2】

W が、10 から 25 個の炭素を有し、N H、N R ' もしくは O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を場合により含み、1 つまたは複数の - O R 基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和アルキルである、請求項 3 0 に記載の化合物。

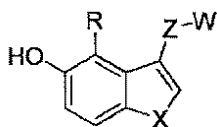
## 【請求項 3 3】

Y または Y ' が、独立して、- O R である場合、R が - C H <sub>3</sub> でない、請求項 3 0 に記載の化合物。

## 【請求項 3 4】

式 I I :

## 【化 1 3 0】



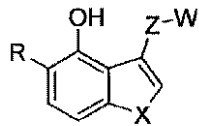
II.

の化合物である請求項 3 0 に記載の化合物。

## 【請求項 3 5】

式 I I I :

## 【化 1 2 7】



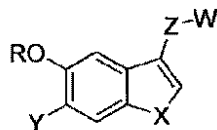
III.

の化合物である請求項 3 0 に記載の化合物。

## 【請求項 3 6】

式 V I :

## 【化 1 2 8】



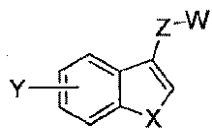
VI.

の化合物である請求項 3 0 に記載の化合物。

【請求項 37】

式 V I I :

【化 1 2 9】



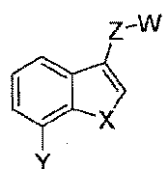
VII.

の化合物である請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 38】

式 V I I I :

【化 1 3 0】



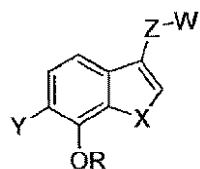
VIII.

の化合物である請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 39】

式 I X :

【化 1 3 1】



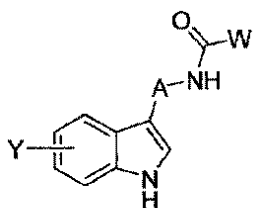
IX.

の化合物である請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 40】

式 I a :

【化 1 3 2】



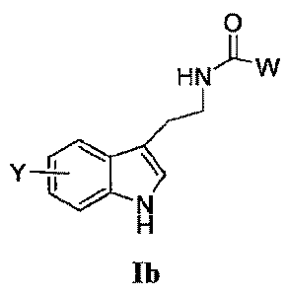
Ia

の化合物である請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 41】

式 I b :

【化 1 3 3】

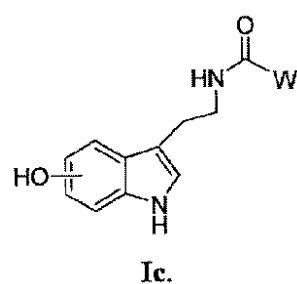


の化合物である請求項 3 0 に記載の化合物。

【請求項 4 2】

式 I c :

【化 1 3 4】

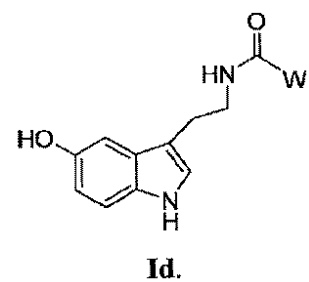


の化合物である請求項 3 0 に記載の化合物。

【請求項 4 3】

式 I d :

【化 1 3 5】



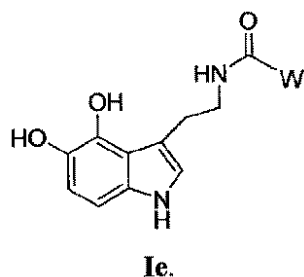
の化合物である請求項 3 0 に記載の化合物。

【請求項 4 4】

式 I e :



【化 1 3 6】

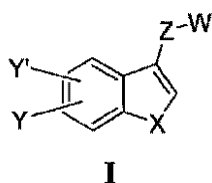


の化合物である請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 45】

式 I :

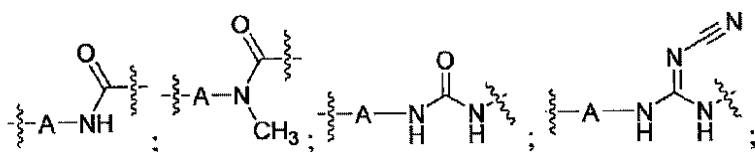
【化 1 3 7】



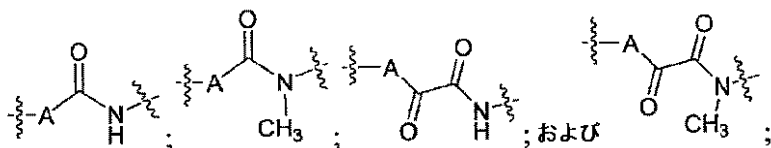
[ 式中、

Z は、

【化 1 3 8】



【化 1 3 9】



からなる群から選択され；

A は、 $-(CH_2)_n$  または  $-(CB_2)_n$  であり、n は、0、1 または 2 であり；

B は、H、 $-NHC(=O)OR$  または  $-C(=O)OR$  であり；

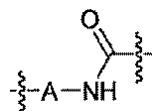
X は、NH、 $NR'$ 、O または S であり；

W は、10 から 25 個の炭素を有し、NH、 $NR'$  もしくは O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を場合により含み、1 つまたは複数の  $-OR$  基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和または不飽和アルキルであり；

Y および  $Y'$  は、H、 $-OH$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-NHR''$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)NR'R'$ 、ハロゲンまたは糖類から独立して選択され；

- R " は、 - OHで場合により置換された - C<sub>1</sub> ~ <sub>2</sub> アルキルである ] の化合物であって、 ( a ) 前記化合物は、天然でなく ;

【化 1 4 0】

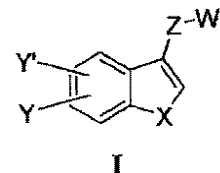


**【請求項 46】**

**【請求項 47】**

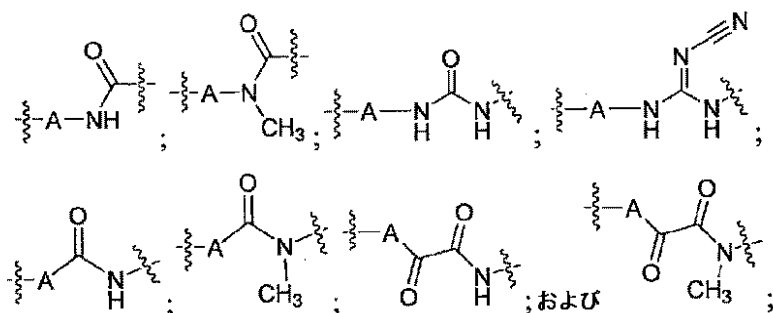
**【請求項 48】**

【化 1 4 1】



Z は、

**【化 1 4 2】**



Bは、H、 $-NH-C(=O)OR$ または $-C(=O)OR$ であり；

X は、NH、NR'、O または S であり；

W は、10 から 25 個の炭素を有し、NH、NR' もしくは O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を場合により含み、1 つまたは複数の -OR 基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和または不飽和アルキルであり；

Y および Y' は、H、-OH、-R、-OR、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-NR'R'、-NHR''、-C(O)NHR'、-C(O)NR'R'、ハロゲンまたは糖類から独立して選択され；

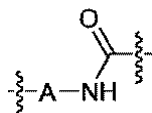
-R は、H、直鎖状、環式もしくは分枝状であってよい -C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、-C<sub>6</sub> 芳香族化合物、5 もしくは 6 員複素芳香族環、-C(O)R'、-C(O)H、-C(O)OR'、-C(O)OH、-C(N)NH、-C(N)NR' であり；

-R' は、直鎖状、環式または分枝状であってよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルまたはアルケニル基であり；

-R'' は、-OH で場合により置換された -C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキルである ] の化合物であって、(a) 前記化合物は、天然でなく；

(b) Z が

**【化 143】**



であるときは、n が 0 でない化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

**【請求項 49】**

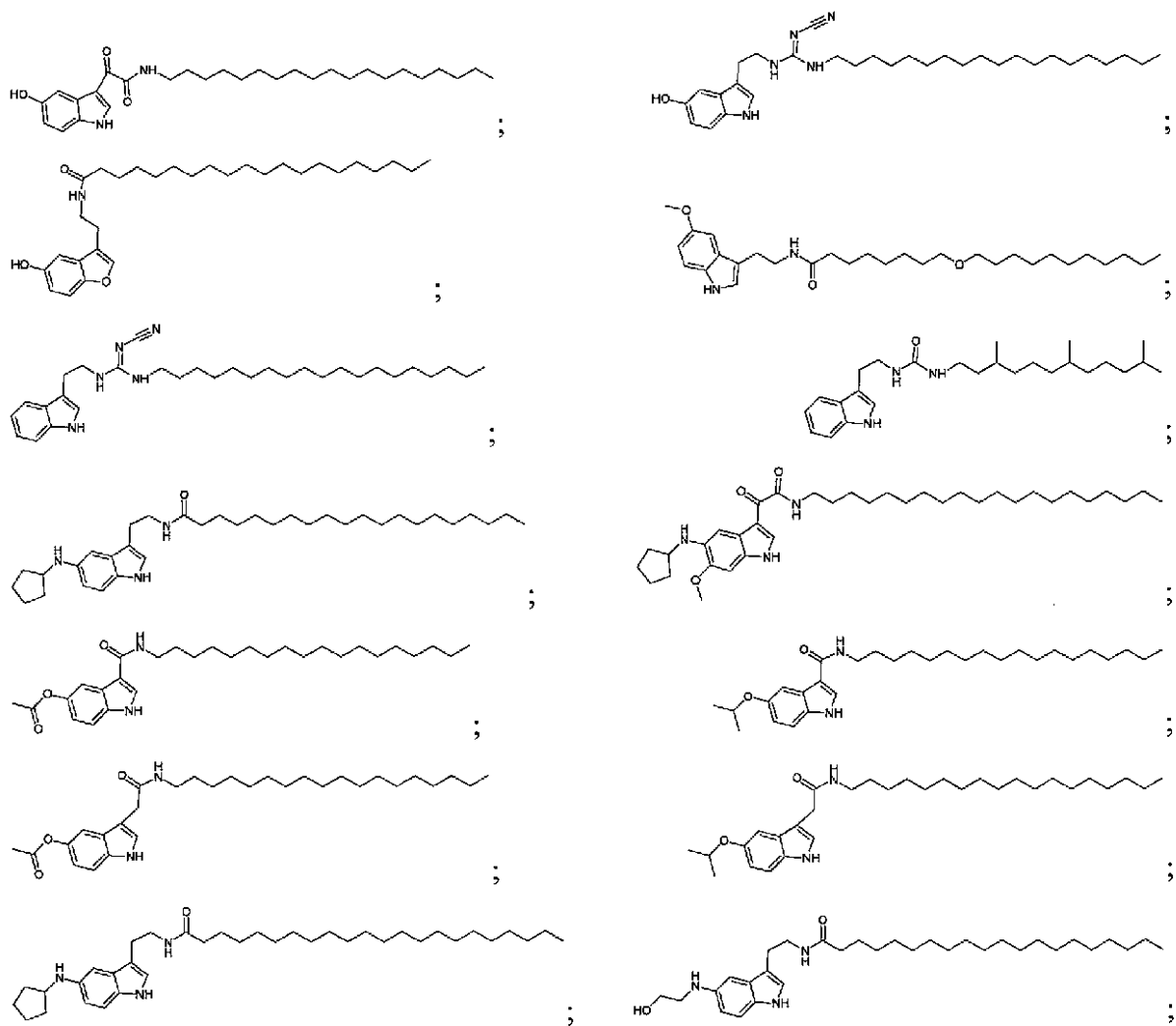
W が、10 から 25 個の炭素を有し、NH、NR' もしくは O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を場合により含み、1 つまたは複数の -OR 基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和アルキルである、請求項 48 に記載の組成物。

**【請求項 50】**

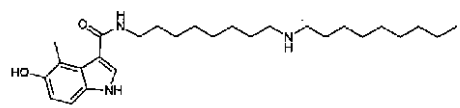
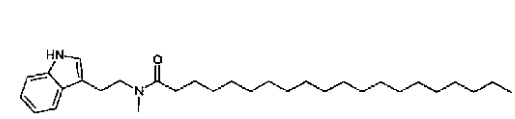
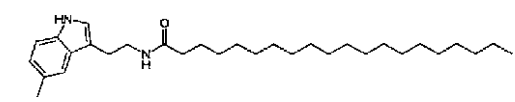
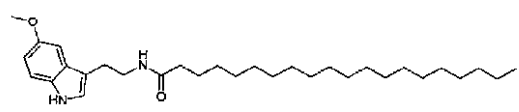
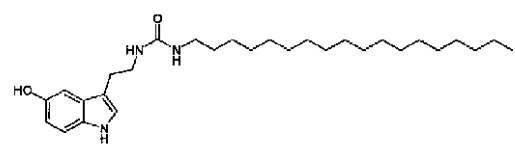
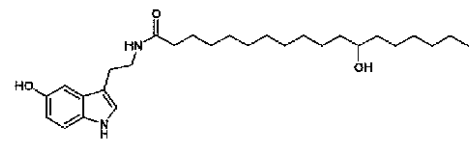
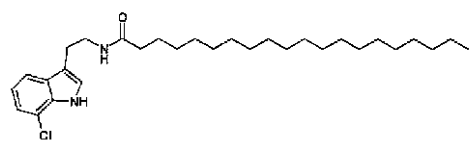
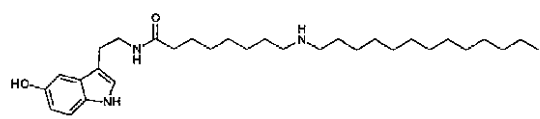
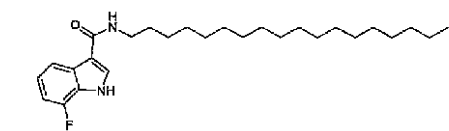
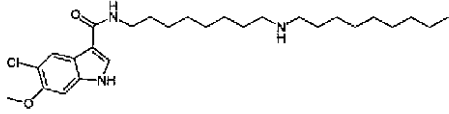
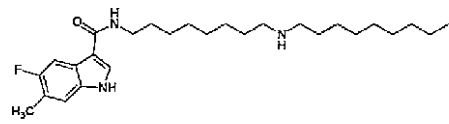
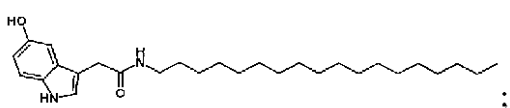
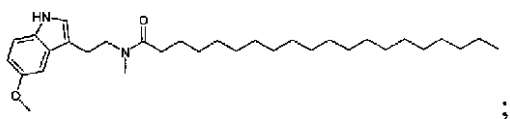
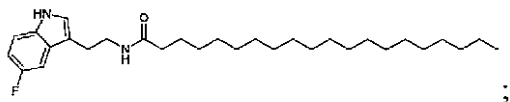
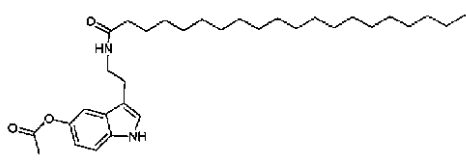
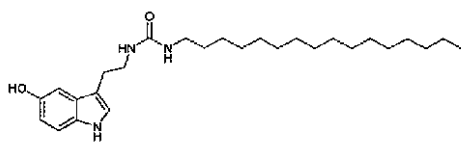
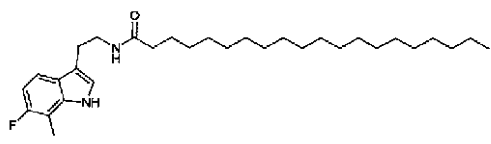
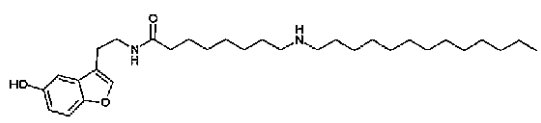
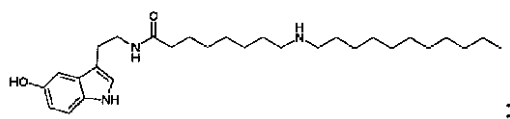
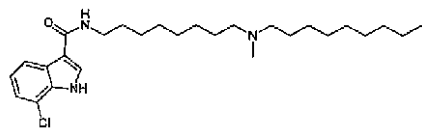
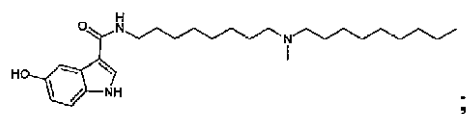
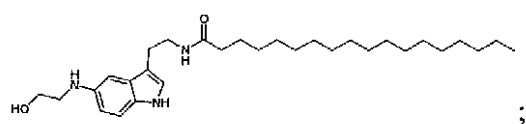
Y または Y' が、独立して、-OR である場合、R が -CH<sub>3</sub> でない、請求項 48 に記載の組成物。

**【請求項 51】**

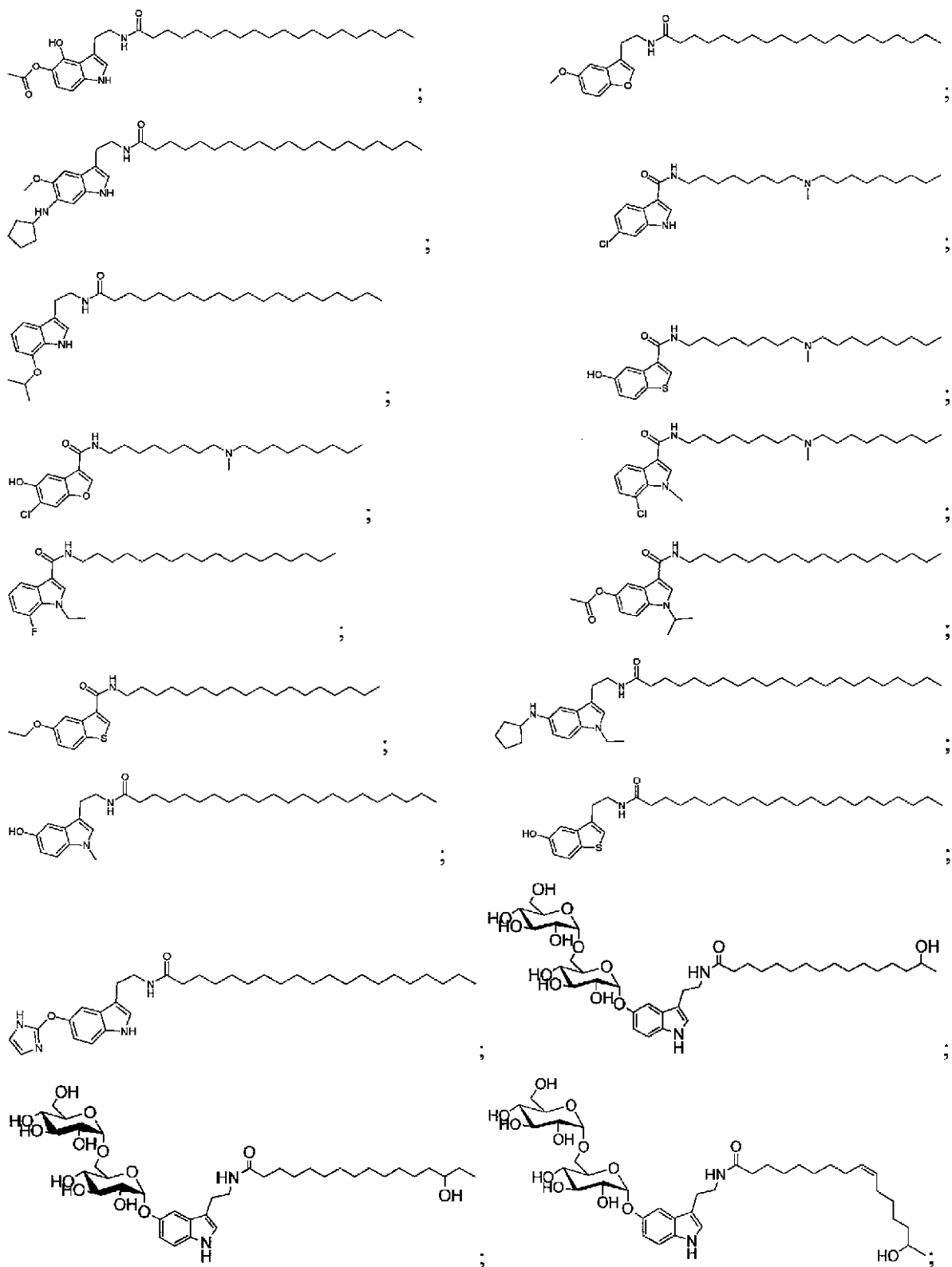
## 【化 1 4 4 - 1】



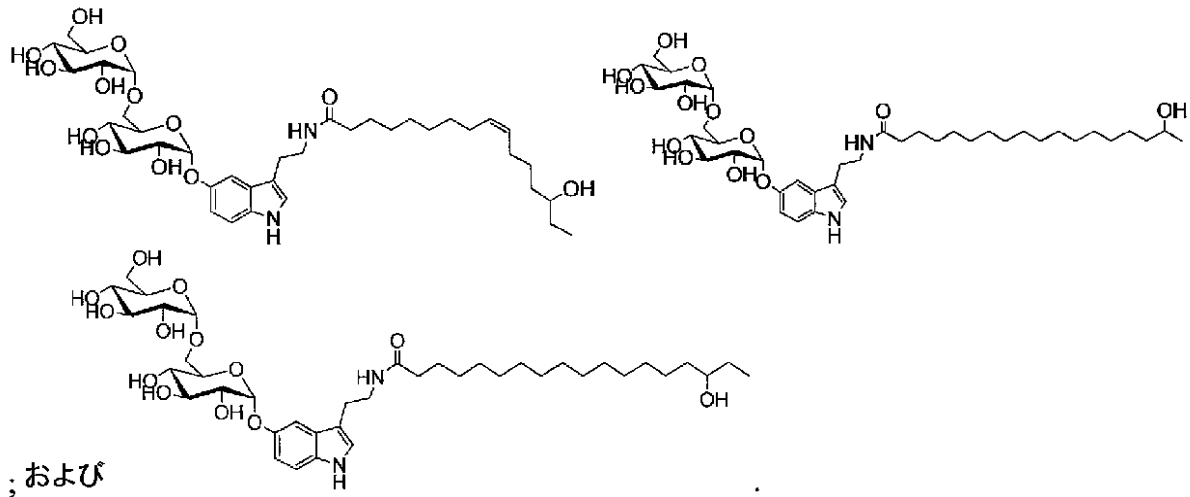
## 【化 1 4 5 - 1】



## 【化 1 4 6 - 1】



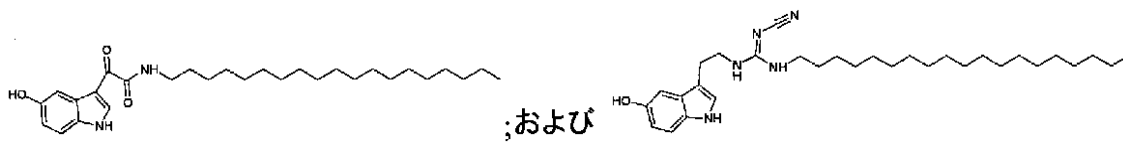
【化 1 4 7 - 1】



からなる群から選択される請求項 1、17、30 および 45 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 52】

【化 1 4 8 - 1】

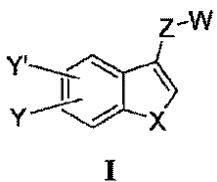


からなる群から選択される請求項 1、17、30 および 45 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 53】

式 I：

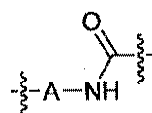
【化 1 4 9】



[ 式中、  
Z は、

$\sim\text{A}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\sim$ ;  $\sim\text{A}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})\sim$ ;  $\sim\text{A}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}\sim$ ;  $\sim\text{A}-\text{NH}-\text{C}(\text{N}=\text{N})\text{NH}\sim$ ;   
 $\sim\text{A}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}\sim$ ;  $\sim\text{A}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\sim$ ;  $\sim\text{A}-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NH}\sim$ ; および  $\sim\text{A}-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\sim$

【化 1 5 1】



精製 P P 2 A および 精製 M E



とともに個別にインキュベートされると、MTアーゼと比較してMEアーゼに対して選択的活性を示すこと；および／または

(v) 前記化合物が精製PP2A、精製MEおよび精製MTとともにインキュベートされると、PP2Aのメチル化は、前記化合物を用いない同等の条件下で観察されるのとは異なるレベルで観察されること

の少なくとも1つが満たされるようにPP2Aのメチル化をモジュレートできることを特徴とする化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

【請求項54】

以下の条件：

(a) 前記化合物は、単離PP2Aおよび単離非タンパク質PP2A標的とともにMTおよびMEの不在下でインキュベートされると、観察される前記単離非タンパク質標的のリン酸化は、前記化合物を用いない場合に観察されるものと同等であることをさらに特徴とすること；および

(b) 前記化合物は、単離PP2Aおよび単離タンパク質PP2A標的とともにMTおよびMEの不在下でインキュベートされると、観察される前記単離タンパク質標的のリン酸化は、前記化合物を用いない場合に観察されるものと同等であることをさらに特徴とすること

の少なくとも1つが満たされる請求項53に記載の組成物。

【請求項55】

Wが、10から25個の炭素を有し、NH、NR'もしくはOから選択される1または2個のヘテロ原子を場合により含み、1つまたは複数の-OOR基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和アルキルである、請求項53に記載の組成物。

【請求項56】

YまたはY'が、独立して、-ORである場合、Rが-CH<sub>3</sub>でない、請求項53に記載の組成物。

【請求項57】

前記化合物を生成し、グリーンコーヒー豆、焙煎コーヒー豆、スペントグラウンドコーヒー豆、コーヒーワックス（総称「コーヒー」）、コーヒーチェリー（ベリー）、チョコレート、アシュワガンダ（*withania somnifera*）（果実）、ナギイガタ（根）、ココナッツ、イチョウ（*ginkgo biloba*）、バコパモンニエラ（*bacopa monniera*）、ニオイクロタネソウ（*nigella sativa*）、セントジョンズワート、アテモヤ（*annova atemoya*）（種子）およびスコロドカルプスボルネエンシス（*scorodocarpus borneensis*）（果実）からなる群から選択される植物源の少なくとも1つの成分をさらに含む請求項53に記載の組成物。

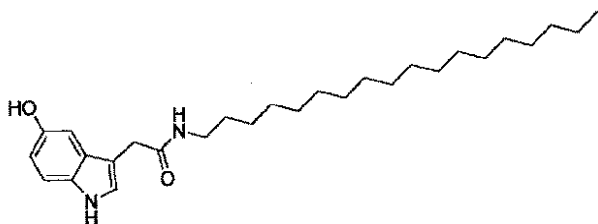
【請求項58】

脂肪酸含有量が約20%未満であることを特徴とする、約50 μM未満のメチルエステラーゼの阻害（IC<sub>50</sub>）の活性を有する式(I)の少なくとも1つの脂肪酸化合物および／または抽出物を含む抽出物。

【請求項59】

以下の構造の請求項1、17、30および45のいずれか一項に記載の化合物。

【化152】



## 【請求項 60】

抽出物を調製する方法であって、  
 コーヒーワックスを含む組成物と溶媒とを接触させるステップと、  
 前記組成物を前記溶媒の沸騰温度の約 20 以内の温度に加熱して、抽出物を生成するステップと、  
 前記抽出物を冷却するステップと、  
 請求項 1、17、30 および 45 のいずれか一項に記載の化合物を含む前記抽出物の一部を回収するステップと  
 を含む方法。

## 【請求項 61】

前記溶媒が、アセトニトリルおよび酢酸エチルから選択される溶媒である請求項 60 に記載の方法。

## 【請求項 62】

前記抽出物の前記一部と溶媒とを接触させるステップと、  
 前記抽出物の前記一部を前記溶媒の沸騰温度の約 20 以内の温度に加熱するステップと、  
 前記抽出物の前記一部を冷却するステップと、  
 請求項 1、17、30 および 45 のいずれか一項に記載の化合物を含む前記抽出部分の一部を回収するステップと  
 をさらに含む請求項 60 に記載の方法。

## 【請求項 63】

前記溶媒が、アセトニトリル、ヘキサンおよび石油エーテルから選択される溶媒である請求項 62 に記載の方法。

## 【請求項 64】

請求項 1、17、30 および 45 のいずれか一項に記載の化合物に富む前記抽出物の前記一部のフラクションを単離するステップ  
 をさらに含む請求項 60 に記載の方法。

## 【請求項 65】

化合物 I - 63 に富むフラクションが単離される請求項 64 に記載の方法。

## 【請求項 66】

I - 62 に富むフラクションが単離される請求項 64 に記載の方法。

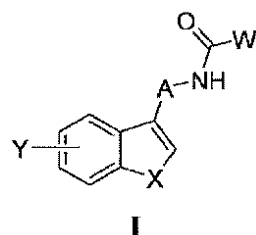
## 【請求項 67】

I - 62 および I - 63 に富むフラクションが単離される請求項 64 に記載の方法。

## 【請求項 68】

式 I :

## 【化 153】



[ 式中、

A は、 $-(CH_2)_n$  であり、n は、0、1 または 2 であり；

X は、NH、NR'、O または S であり；

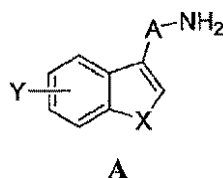
W は、10 から 25 個の炭素を有し、NH、NR' もしくは O から選択される 1 または 2

個のヘテロ原子を場合により含み、1つまたは複数の -OR 基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和または不飽和アルキルまたはアルケニルであり；  
Y は、H、-OH、-R、-OR、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-NR'R'、-C(O)NHR'、-C(O)NR'R'、ハロゲンまたは糖類から選択され；

R は、H、直鎖状、環式または分枝状であってよい -C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキル、-C<sub>6</sub> 芳香族、5 または 6 員複素芳香族環、-C(O)R'、-C(O)H、-C(O)OR'、-C(O)OH、-C(N)NH、-C(N)NR' であり；

R' は、直鎖状、環式または分枝状であってよい C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキルまたはアルケニル基である」の化合物、またはその薬学的に許容される塩を調製するための方法であって、  
式：

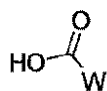
【化 1 5 4】



の化合物と、

式 B：

【化 1 5 5】



**B**

の適切な酸とをカップリングさせて、式 I の化合物を形成するステップを含む方法。

【請求項 6 9】

Y が -OH であり、X が NH である請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記ステップが、カップリング剤を添加するステップをさらに含む請求項 6 8 に記載の方法。

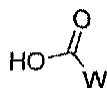
【請求項 7 1】

前記カップリング剤が、HATU、PyBop および DCC から選択される請求項 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

式 B

【化 1 5 6】



**B**

の酸と、好適な試薬とを接触させて酸ハロゲン化物を形成するステップをさらに含む請求項 6 8 に記載の方法。

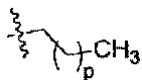
【請求項 7 3】

前記好適な試薬が、塩化チオニル、ヨウ化チオニルまたは塩化オキサリルである請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 4】

W が、

【化 1 5 7】



である請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 5】

p が 1 7 である請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 7 6】

カップリングのステップが好適な塩基の存在下で実施される請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 7】

式 I の前記化合物が I - 6 3、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグである請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記ステップが - 1 2 から約 9 0 の範囲の温度で実施される請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記ステップが約 0 から約 6 0 の範囲の温度で実施される請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記ステップが約 1 6 から約 2 8 で実施される請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 1】

p H が約 7 . 5 から約 1 0 の範囲である請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記 p H が約 8 . 5 から約 9 . 5 の範囲である請求項 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記 p H が約 9 である請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 4】

約 0 . 5 % から約 3 . 0 % ( 重量 % ) の量の請求項 1、1 7、3 0 および 4 5 のいずれか一項に記載の化合物と、

約 2 0 % から約 3 0 % ( 重量 % ) の量の T w e e n 8 0 と、

約 2 0 % から約 3 0 % ( 重量 % ) の量の P E G - 4 0 0 と、

約 4 0 % から約 4 3 % ( 重量 % ) の量の P B S とを含み、

p H が約 4 . 0 から約 9 . 0 である組成物。

【請求項 8 5】

約 0 . 5 % から約 3 . 0 % ( 重量 % ) の量の請求項 1、1 7、3 0 および 4 5 のいずれか一項に化合物と、

約 0 . 0 1 % から約 1 % ( 重量 % ) の量のオレイン酸エチルと、

約 0 . 0 1 % から約 7 % ( 重量 % ) の量のソルトール - H S 1 5 と、

約 0 . 0 1 % から約 5 % ( 重量 % ) の量の S D A - 3 A アルコールと、

約 0 . 0 1 % から約 7 % ( 重量 % ) の量のイソプロパノールと、

約 2 0 % から約 3 0 % ( 重量 % ) の量の T w e e n 8 0 と、

約 2 0 % から約 3 0 % ( 重量 % ) の量の P E G - 4 0 0 と、

約 4 0 % から約 4 3 % ( 重量 % ) の量の P B S とを含み、

p H が約 4 . 0 から約 9 . 0 である組成物。

【請求項 8 6】

( a ) 式 I の複数の化合物を準備するステップ、

(b) 前記複数の化合物の少なくとも1つの化合物のPP2A活性に対する効果を評価するステップ、および/または

(c) 少なくとも1つの化合物がPP2A活性をモジュレートすることを決定するステップを含む方法。

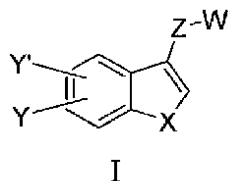
【請求項87】

前記組成物が、化合物I-62、化合物I-63、または化合物I-62と化合物I-63との混合物に富む、請求項53に記載の組成物。

【請求項88】

式I：

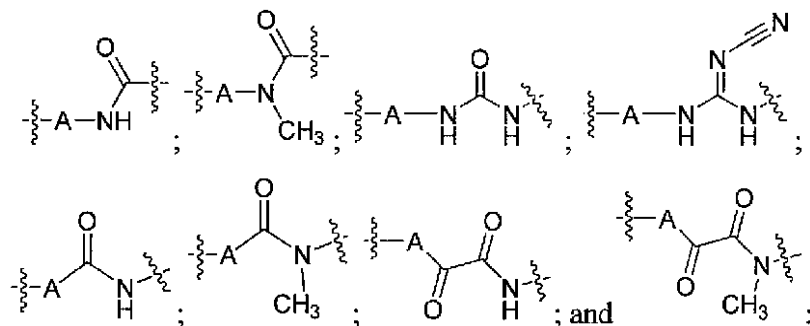
【化158】



[式中、

Zは、

【化159】



からなる群から選択され；

Aは、 $-(CH_2)_n$ または $-(CB_2)_n$ であり、nは、0、1または2であり；

Bは、H、 $-NHC(=O)OR$ または $-C(=O)OR$ であり；

Xは、NH、 $NR'$ 、OまたはSであり；

Wは、10から25個の炭素有し、NH、 $NR'$ もしくはOから選択される1または2個のヘテロ原子を場合により含み、1つまたは複数の $-OR$ 基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和または不飽和アルキルであり；

YおよびY'は、H、 $-OH$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-NHR''$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)NR'R'$ 、ハロゲンまたは糖類から独立して選択され；

$-R$ は、H、直鎖状、環式もしくは分枝状であってよい $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_6$ 芳香族化合物、5もしくは6員複素芳香族環、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(N)NH$ 、 $-C(N)NR'$ であり；

$-R'$ は、直鎖状、環式または分枝状であってよい $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはアルケニル基であり；

$-R''$ は、 $-OH$ で場合により置換された $-C_{1-2}$ アルキルである」の単離された化合物であって、前記化合物は、以下の条件：

( i ) 前記化合物は、精製 P P 2 A および精製 M T とともにインキュベートされると、  
1 0 0 μ M 未満の I C<sub>50</sub> で P P 2 A のメチル化をモジュレートすること；

( i i ) 前記化合物は、精製 P P 2 A および精製 M E とともにインキュベートされると、  
1 0 0 μ M 未満の I C<sub>50</sub> で P P 2 A の脱メチル化をモジュレートすること；

( i i i ) 前記化合物は、  
精製 P P 2 A および精製 M T ；ならびに

精製 P P 2 A および精製 M E

とともに個別にインキュベートされると、M E アーゼと比較して M T アーゼに対して選択  
的活性を示すこと；

( i v ) 前記化合物は、  
精製 P P 2 A および精製 M T ；ならびに

精製 P P 2 A および精製 M E

とともに個別にインキュベートされると、M T アーゼと比較して M E アーゼに対して選択  
的活性を示すこと；および / または

( v ) 前記化合物が精製 P P 2 A 、精製 M E および精製 M T とともにインキュベートさ  
れると、P P 2 A のメチル化は、前記化合物を用いない同等の条件下で観察されるのと異  
なるレベルで観察されること

の少なくとも 1 つが満たされるように P P 2 A のメチル化をモジュレートできることを特  
徴とする単離された化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。

#### 【請求項 89】

請求項 88 に記載の組成物であって、該組成物は前記化合物を生産する植物源の少なく  
とも 1 つの成分をさらに含み、ここで該植物源は、グリーンコーヒー豆、焙煎コーヒー豆  
、スペントグラウンドコーヒー豆、コーヒーワックス（総称「コーヒー」）、コーヒーチ  
ェリー（ベリー）、チョコレート、アシュワガンダ（*withania somnifera*）（果実）、ナギイガタ（根）、ココナッツ、イチョウ（*ginkgo biloba*）、バコパモンニエラ（*bacopa monniera*）、ニオイクロタネソウ（*nigella sativa*）、セントジョンズワート、アテモヤ（*annova atemoya*）（種子）およびスコロドカルプスボルネエンシス（*scorodocarpus borneensis*）（果実）からなる群から選択される、請求項 88 に記載の組  
成物。

#### 【請求項 90】

前記組成物が、化合物 I - 62、化合物 I - 63、または化合物 I - 62 と化合物 I -  
63 との混合物に富む、請求項 88 および 89 のいずれか一項に記載の組成物。