

【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9月5日(2013.9.5)

【公表番号】特表2013-501006(P2013-501006A)

【公表日】平成25年1月10日(2013.1.10)

【年通号数】公開・登録公報2013-002

【出願番号】特願2012-523127(P2012-523127)

【国際特許分類】

C 0 7 C 33/14 (2006.01)

C 0 7 C 211/27 (2006.01)

C 0 7 C 33/20 (2006.01)

C 0 7 C 211/25 (2006.01)

C 0 7 C 29/76 (2006.01)

C 0 7 C 209/84 (2006.01)

A 6 1 K 31/137 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 K 31/045 (2006.01)

【F I】

C 0 7 C 33/14

C 0 7 C 211/27 C S P

C 0 7 C 33/20

C 0 7 C 211/25

C 0 7 C 29/76

C 0 7 C 209/84

A 6 1 K 31/137

A 6 1 P 25/28

A 6 1 K 31/045

【手続補正書】

【提出日】平成25年7月16日(2013.7.16)

【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

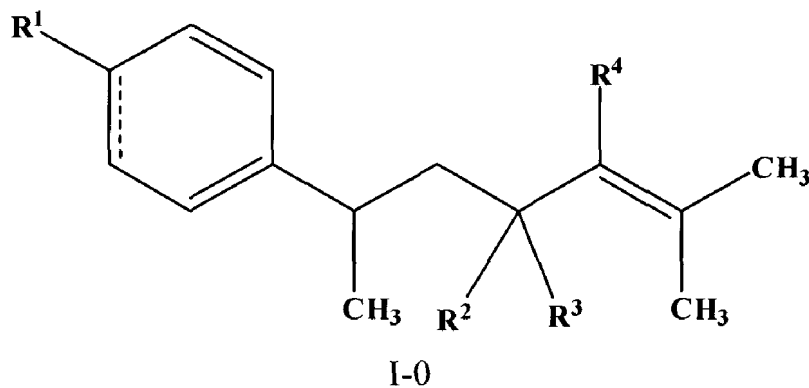
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I-0の化合物、

【化 1】



またはその薬学的に許容される塩であって、

【化 2】

は単結合または二重結合であり、

R^1 は H、 CH_3 、 CF_3 、F、Cl、Br、または $-OCF_3$ であり、

R^2 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、または C_{6-10} アリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、または C_{6-10} アリールは、それぞれ、0、1、2、3、4、または 5 個の、OH、アミノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、および C_{1-6} ハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される置換基で置換され、

R^3 は OH または $NR^{3a}NR^{3b}$ であり、

R^{3a} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリールアルキル、または C_{6-10} アリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、または C_{6-10} アリールは、それぞれ、0、1、2、3、4、または 5 個の、OH、アミノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、および C_{1-6} ハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される置換基で置換され、

R^{3b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリールアルキル、または C_{6-10} アリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリールアルキル、または C_{6-10} アリールは、それぞれ、0、1、2、3、4、または 5 個の、OH、アミノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、および C_{1-6} ハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される置換基で置換され、

または、 R^{3a} および R^{3b} は、これらが結合している N 原子と共に、4 -、5 -、6 -、または 7 - 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、当該基は、0、1、2、3、4、または 5 個の、OH、アミノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルからそれぞれ独立して選択される置換基で置換され、

R^4 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、または C_{6-10} アリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、または C_{6-10} アリールは、それぞれ、0、1、2、3、4、または 5 個の、OH、アミノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、および C_{1-6} ハロアルコキシからそれぞれ独立して選択される置換基で

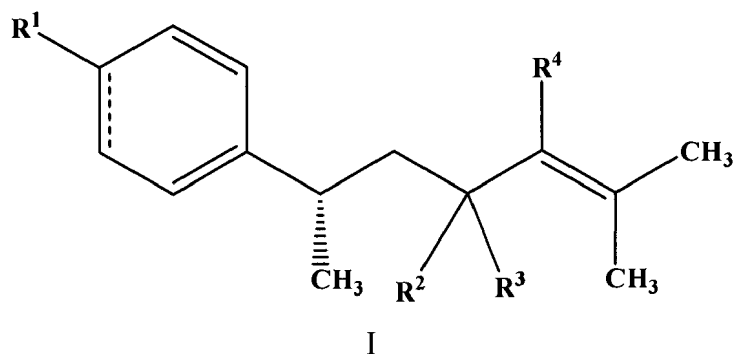
置換されているものであり、
 ただし、
 【化 3】

が二重結合であり、 R^3 が OH である場合、 R^1 、 R^2 、および R^4 のうち少なくとも 1 つは H 以外である、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩において、当該化合物またはその薬学的に許容される塩は、式 I の化合物、

【化 4】

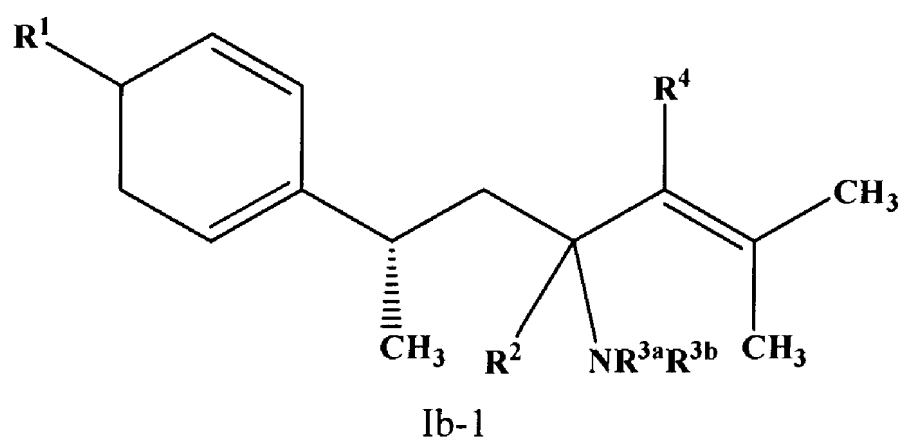
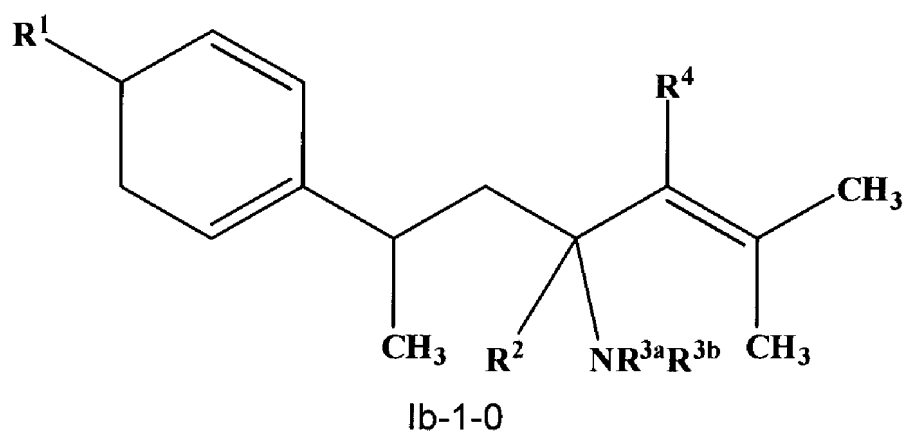


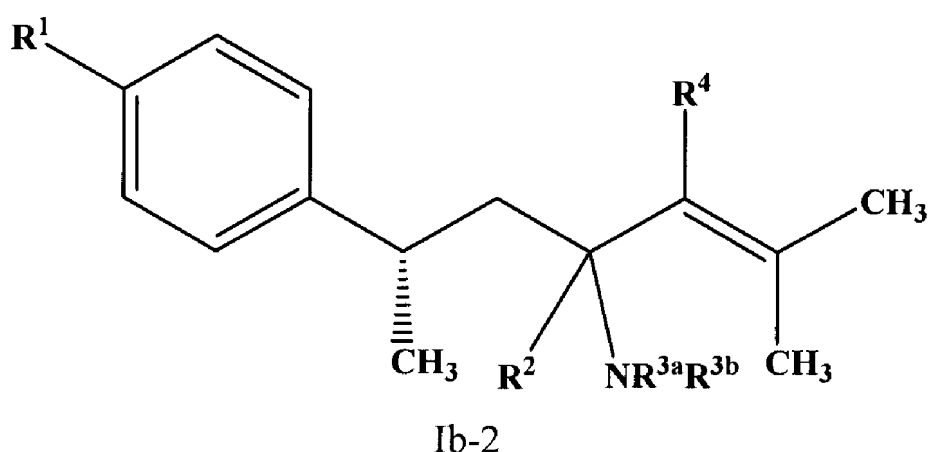
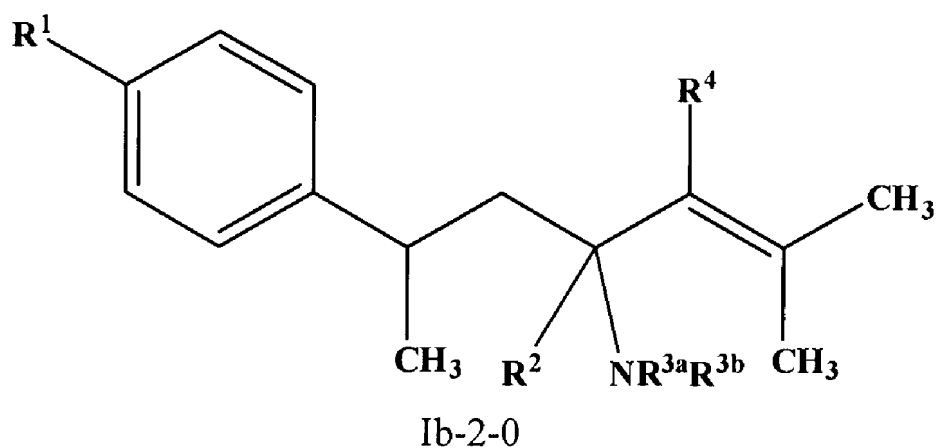
またはその薬学的に許容される塩である、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩において、当該化合物またはその薬学的に許容される塩は、式 I b - 1 - 0、I b - 1、I b - 2 - 0、I b - 2 の化合物、

【化 5】





またはその薬学的に許容される塩である、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩において、 R^1 は CH_3 である、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩において、 R^2 は H である、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩において、 R^{3a} は、H であり、 R^{3b} は、 C_{1-6} アルキルである、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩において、 R^4 は H である、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

化合物であって、

2 - メチル - 6 - (4 - メチルシクロヘキサ - 1 , 5 - ジエニル) ヘプト - 2 - エン - 4 - オール、

N - イソブチル - 2 - メチル - 6 - p - トリルヘプト - 2 - エン - 4 - アミン、

N - イソブチル - 2 - メチル - 6 - (4 - メチルシクロヘキサ - 1 , 5 - ジエニル) ヘプト - 2 - エン - 4 - アミン、

(6 S) - 2 - メチル - 6 - (4 - メチルシクロヘキサ - 1 , 5 - ジエニル) ヘプト - 2 - エン - 4 - オール、

(6 S) - N - イソブチル - 2 - メチル - 6 - p - トリルヘプト - 2 - エン - 4 - アミ

ン、

(6 S) - N - イソブチル - 2 - メチル - 6 - (4 - メチルシクロヘキサ - 1 , 5 - ジエニル) ヘプト - 2 - エン - 4 - アミン、

(6 R) - 2 - メチル - 6 - (4 - メチルシクロヘキサ - 1 , 5 - ジエニル) ヘプト - 2 - エン - 4 - オール、

(6 R) - N - イソブチル - 2 - メチル - 6 - p - トリルヘプト - 2 - エン - 4 - アミン、および

(6 R) - N - イソブチル - 2 - メチル - 6 - (4 - メチルシクロヘキサ - 1 , 5 - ジエニル) ヘプト - 2 - エン - 4 - アミン

から選択されるものである、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

化合物または薬学的に許容される塩を形成する方法であって、当該方法は、

(a) 反応性アミノ化条件下でウコン油を 4 - イソブチルアミンと反応させる工程であって、これにより粗生成物を生成するものであり、4 - イソブチルアミンに対する前記ウコン油の重量比率は約 3 . 4 : 1 である、前記反応させる工程と、

(b) 化合物またはその薬学的に許容される塩を少なくとも 80 重量 %、85 重量 %、90 重量 %、または 95 重量 % 含む組成物を単離する工程と

を有するものであり、前記化合物は、[M + H +] で約 274 . 3 の分析質量スペクトルのピークを有するものである、方法。

【請求項 10】

請求項 9 記載の方法において、前記化合物の ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) スペクトルはおよそ以下の化学シフト、7 . 11、7 . 09、5 . 23、3 . 72、2 . 94、2 . 51、2 . 34、2 . 31、1 . 92、1 . 72、1 . 71、1 . 58、1 . 29、1 . 27、および 0 . 92 にピークを有するものであり、前記化合物の ^{13}C NMR (125 MHz、 CDCl_3) スペクトルはおよそ以下の化学シフト、144 . 3、135 . 4、135 . 0、129 . 0、126 . 9、126 . 7、67 . 0、49 . 3、46 . 4、35 . 1、32 . 5、25 . 8、21 . 0、20 . 7、および 18 . 4 にピークを有するものである、方法。

【請求項 11】

化合物または薬学的に許容される塩を形成する方法であって、当該方法は、

(a) 反応性アミノ化条件下でウコン油を 4 - イソブチルアミンと反応させる工程であって、これにより粗生成物を生成するものであり、4 - イソブチルアミンに対する前記ウコン油の重量比率は約 3 . 4 : 1 である、前記反応させる工程と、

(b) 化合物またはその薬学的に許容される塩を少なくとも 80 重量 %、85 重量 %、90 重量 %、または 95 重量 % 含む組成物を単離する工程と

を有するものであり、前記化合物は、[M + H +] で約 276 . 3 の分析質量スペクトルのピークを有するものである、方法。

【請求項 12】

請求項 9 記載の方法において、前記化合物の ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) スペクトルはおよそ以下の化学シフト、5 . 77、5 . 65、5 . 45、5 . 23、3 . 96、2 . 94、2 . 93、2 . 51、2 . 31、2 . 30、2 . 05、1 . 92、1 . 72、1 . 71、1 . 58、1 . 29、1 . 27、および 0 . 92 にピークを有するものであり、前記化合物の ^{13}C NMR (125 MHz、 CDCl_3) スペクトルはおよそ以下の化学シフト、144 . 5、135 . 4、131 . 0、127 . 9、126 . 7、120 . 8、66 . 7、49 . 3、46 . 4、35 . 1、32 . 5、25 . 8、21 . 8、21 . 79、20 . 7、および 18 . 4 にピークを有するものである、方法。

【請求項 13】

化合物または薬学的に許容される塩を形成する方法であって、当該方法は、

(a) ウコン油を還元剤と反応させる工程であって、これにより粗生成物を生成するものであり、当該ウコン油に対する還元剤のモル比が 1 : 1 である、前記反応させる工程と

、

(b) 化合物またはその薬学的に許容される塩を少なくとも80重量%、85重量%、90重量%、または95重量%含む組成物を単離する工程と

を有するものであり、前記化合物は、 $[M+H]^+$ で約219.2の分析質量スペクトルのピークを有するものである、方法。

【請求項14】

請求項9記載の方法において、前記化合物の 1H NMR (500 MHz、 $CDCl_3$) スペクトルはおよそ以下の化学シフト、7.11、7.09、5.17、4.45、2.32、2.76、1.75、1.58、1.52、および1.26にピークを有するものであり、前記化合物の ^{13}C NMR (125 MHz、 $CDCl_3$) スペクトルはおよそ以下の化学シフト、144.3、135.4、135.0、129.1、128.3、126.9、67.1、42.1、39.6、25.8、23.0、21.0、および18.1にピークを有するものである、方法。

【請求項15】

化合物または薬学的に許容される塩を形成する方法であって、当該方法は、

(a) ウコン油を還元剤と反応させる工程であって、これにより粗生成物を生成するものであり、当該ウコン油に対する還元剤のモル比が1:1である、前記反応させる工程と

、

(b) 化合物またはその薬学的に許容される塩を少なくとも80重量%、85重量%、90重量%、または95重量%含む組成物を単離する工程と

を有するものであり、前記化合物は、 $[M+H]^+$ で約221.1の分析質量スペクトルのピークを有するものである、方法。

【請求項16】

請求項9記載の化合物またはその薬学的に許容される塩において、前記化合物の 1H NMR (500 MHz、 $CDCl_3$) スペクトルはおよそ以下の化学シフト、6.18、5.70、5.56、5.17、4.24、2.32、2.80、2.29、2.15、1.95、1.68、1.75、1.58、1.42、および1.27にピークを有するものであり、前記化合物の ^{13}C NMR (125 MHz、 $CDCl_3$) スペクトルはおよそ以下の化学シフト、144.1、135.0、134.1、129.6、128.3、125.3、66.9、46.2、46.2、41.2、39.6、37.1、25.8、24.5、23.0、および18.1にピークを有するものである、方法。

【請求項17】

請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを有する医薬組成物。

【請求項18】

患者の認知機能の低下および/またはアルツハイマー病を阻害、治療、および/または軽減するための医薬組成物であって、2-メチル-6-p-トリルヘプト-2-エン-4-オール、(6S)-2-メチル-6-p-トリルヘプト-2-エン-4-オール、またはその薬学的に許容される塩、または請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有するものである、医薬組成物。

【請求項19】

請求項18記載の医薬組成物において、前記医薬組成物は、記憶喪失、混乱、判断力障害、人格変化、見当識障害、および言語能力の喪失からなる群から選択される1若しくはそれ以上の、認知機能低下症状を阻害、治療、または軽減するものである、医薬組成物。

【請求項20】

請求項18記載の医薬組成物において、前記医薬組成物は、1若しくはそれ以上の、

(i) 長期増強の修復、および/または、

(ii) 神経変性の阻害、治療、および/または軽減、および/または、

(iii) 一般的なアミロイドーシスの阻害、治療、および/または軽減、および/または、

(i v) アミロイド産生、アミロイド構築、アミロイド凝集、アミロイドオリゴマーの結合、およびアミロイド沈着のうち 1 若しくはそれ以上の阻害、治療、および / または軽減、および / または、

(v) ニューロン細胞上の 1 若しくはそれ以上の アミロイドオリゴマーの活性 / 効果の阻害、治療、および / または軽減

を有するものである、医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 1】

本出願は、2 0 0 9 年 7 月 3 1 日に出願された米国仮出願第 6 1 / 2 3 0 , 3 2 6 号明細書およびに 2 0 1 0 年 2 月 2 6 日に出願された米国仮出願第 6 1 / 3 0 8 , 6 8 6 号明細書に対して優先権を主張した出願であり、その各内容は本明細書にこの参照によりその全体が組み込まれる。

この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある（国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【特許文献 1】 米国特許第 6 , 9 9 1 , 8 1 4 号明細書

【特許文献 2】 米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 1 9 3 5 7 3 号明細書

【特許文献 3】 米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 1 9 3 5 7 4 号明細書

【特許文献 4】 カナダ国特許出願公開第 2 , 0 7 3 , 8 4 1 号明細書

【特許文献 5】 米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 0 6 5 0 9 8 号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】