

【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22年11月11日(2010.11.11)

【公表番号】特表2010-531854(P2010-531854A)

【公表日】平成22年9月30日(2010.9.30)

【年通号数】公開・登録公報2010-039

【出願番号】特願2010-513980(P2010-513980)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/5513 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/5513

C 0 7 D 471/04 1 2 1

C 0 7 D 471/04 C S P

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 27/02

【手続補正書】

【提出日】平成22年9月3日(2010.9.3)

【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】

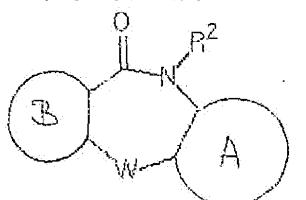
動物、特に哺乳動物、とりわけヒトの脳において、

(a) -アミロイド斑負荷、特に斑面積および斑体積を、未処置対照に比べ、少なくとも10%、特に少なくとも13%、より特定的には少なくとも20%、さらにより特定的には少なくとも26%、とりわけ少なくとも30%およびそれ以上減少させる；ならびに/または

(b) -アミロイド斑の形成を阻止する；ならびに/または

(c)アミロイド負荷の増加を、特に疾患の通常の進行に伴い予測されるレベルより低いレベルまで、未処置対照に比べ、特に少なくとも20%のレベルまで、より特定的には少なくとも30%のレベルまで、さらにより特定的には少なくとも50%のレベルまで、とりわけ少なくとも55%および最大60%もしくはそれ以上のレベルまで遅延させるための、

下記式Iの化合物またはそれらの塩もしくは誘導体、または該化合物を薬学的有効量で含む薬学的組成物：



(I)

式中、

AおよびBはN、SおよびOから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含んでいてもよい5または6員環であり、該環は、ハロ、例えば、F、Cl、Br、もしくはI、C₁～C₄-(ハロ)-アルキル、C₁～C₄-(ハロ)-アルコキシ、アミノ、C₁～C₄-アルキル-アミノ、またはジ(C₁～C₄-アルキル)アミノで一置換または多置換されていてもよく、

WはS、O、NR¹またはCHR¹であり、

R¹は水素、YまたはCOYであり、

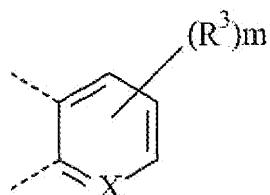
R²は水素またはC₁～C₄-(ハロ)-アルキルであり、かつ

YはC₁～C₆(ハロ)アルキル、またはC₃～C₈シクロ-(ハロ)アルキルであり、ここで、アルキルまたはシクロアルキル基は、N、SおよびOから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含んでいてもよい5または6員環により置換されていてもよく、かつ該環は、ハロ、C₁～C₄-(ハロ)アルキル、C₁～C₄(ハロ)アルコキシ、アミノ、C₁～C₄-アルキルアミノ、ジ(C₁～C₄-アルキル)アミノまたはZで一置換または多置換されていてもよく、

ここで、ZはN(R⁴)₂基で一置換されたC₁～C₆(ハロ)アルキル基であり、ここで、各R⁴は独立して水素、C₁～C₈アルキル、もしくはCO-C₁～C₈-アルキルであり、または両方のR⁴は一緒にN、SおよびOから選択される少なくとも1つの別のヘテロ原子を含んでいてもよい5または6員環を形成し、該環は、ハロ、C₁～C₄(ハロ)-アルキルおよびC₁～C₄(ハロ)アルコキシで一置換または多置換されていてもよい。

【請求項2】

式Iの化合物が下記の環状基Aおよび環状基Bを含む、請求項1記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物：



式中、

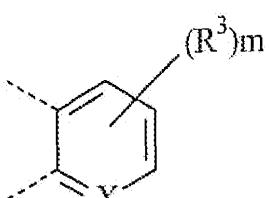
XはNまたはCR³であり、

R³は各々の場合において、独立して、ハロ、C₁～C₄-(ハロ)-アルキル、C₁～C₄-(ハロ)-アルキル、C₁～C₄-(ハロ)-アルコキシ、アミノ、C₁～C₄-アルキル-アミノ、またはジ(C₁～C₄-アルキル)アミノであり、かつ

mは0～2の整数である。

【請求項3】

式Iの化合物が下記の環状基Aを含む、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物：



式中、

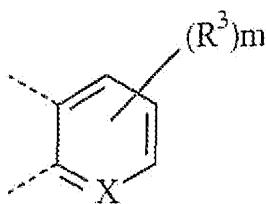
XはNであり、

R³は、ハロ、C₁～C₄-(ハロ)-アルキル、C₁～C₄-(ハロ)-アルキル、C₁～C₄-(ハロ)-アルコキシ、アミノ、C₁～C₄-アルキル-アミノ、またはジ(C₁～C₄-アルキル)アミノであり、かつ

mは0～2の整数である。

【請求項4】

式Iの化合物が下記の環状基Bを含む、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物：



式中、

XはCHであり、

R³は、ハロ、C₁～C₄-(ハロ)-アルキル、C₁～C₄-(ハロ)-アルキル、C₁～C₄-(ハロ)-アルコキシ、アミノ、C₁～C₄-アルキル-アミノ、またはジ(C₁～C₄-アルキル)アミノであり、かつ

mは0～2の整数である。

【請求項5】

WがNR¹であり、かつ

R¹がCOYであり、かつ

Yが-(CHR⁷)q-R⁸であり、

ここで、R⁷が水素、ハロまたはC₁～C₄-(ハロ)アルキルであり、

qが1～4の整数であり、および好ましくは1であり、かつ

R⁸が少なくとも1つのヘテロ原子を含んでいてもよい5または6員環であり、該環が、C₁～C₄(ハロ)アルキルまたは上記で規定されるような -アミノ置換されたアルキル基Zで一置換または多置換されてもよい、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

【請求項6】

WがNR¹であり、かつ

R¹がCOYであり、かつ

Yが-(CHR⁷)q-R⁸であり、

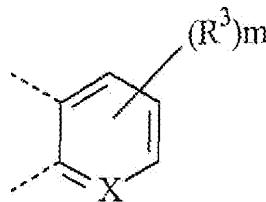
ここで、R⁷が水素またはC₁～C₄-アルキルであり、

qが1～4の整数であり、および好ましくは1であり、かつ

R⁸が少なくとも1つのNを含む6員環であり、該環が、C₁～C₄(ハロ)アルキルで一置換または多置換されている、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

【請求項7】

式Iの化合物が下記環状基A



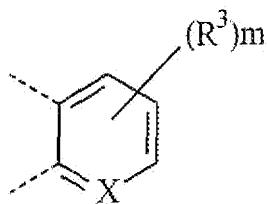
式中、

XがNであり、

R³が、ハロ、C₁～C₄-(ハロ)-アルキル、C₁～C₄-(ハロ)-アルキル、C₁～C₄-(ハロ)-アルコキシ、アミノ、C₁～C₄-アルキル-アミノ、またはジ(C₁～C₄-アルキル)アミノであり、かつ

mが0～2の整数である；および

下記環状基B



式中、

XがCHであり、
 R^3 が、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ -（ハロ）-アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -（ハロ）-アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -（ハロ）-アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル-アミノ、またはジ($C_1 \sim C_4$ -アルキル)アミノであり、かつ

m が0～2の整数である；を含み、かつ

式中、

Wが NR^1 であり、

R^1 がCOYであり、かつ

Yが-(CHR^7)q- R^8 であり、

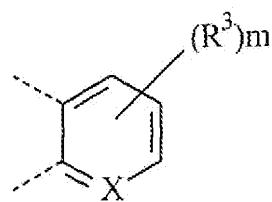
ここで、 R^7 が水素、ハロまたは $C_1 \sim C_4$ -（ハロ）アルキルであり、

qが1～4の整数であり、および好ましくは1であり、かつ

R^8 が少なくとも1つのヘテロ原子を含んでいてもよい5または6員環であり、該環が、 $C_1 \sim C_4$ （ハロ）アルキルまたは上記で規定されるような -アミノ置換されたアルキル基Zで一置換または多置換されていてもよい、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

【請求項 8】

式Iの化合物が下記環状基A

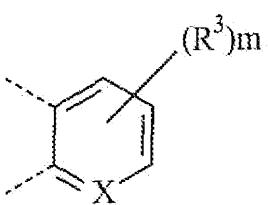


式中、

XがNであり、
 R^3 が、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ -（ハロ）-アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -（ハロ）-アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -（ハロ）-アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル-アミノ、またはジ($C_1 \sim C_4$ -アルキル)アミノであり、かつ

m が0～2の整数である；および

下記環状基B



式中、

XがCHであり、
 R^3 が、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ -（ハロ）-アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -（ハロ）-アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -（ハロ）-アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル-アミノ、またはジ($C_1 \sim C_4$ -アルキル)アミノであり、かつ

m が0～2の整数である；を含み、かつ

式中、

WがNR¹であり、

R¹がCOYであり、かつ

Yが-(CHR⁷)_q-R⁸であり、

ここで、R⁷が水素またはC₁~C₄-アルキルであり、

qが1~4の整数であり、および好ましくは1であり、かつ

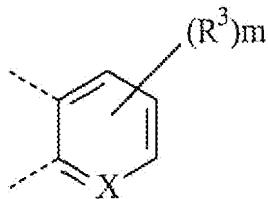
R⁸が少なくとも1つのNを含む6員環であり、該環がC₁~C₄(ハロ)アルキルで一置換または多置換されている、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

【請求項9】

WがNR¹であり、

R¹が水素であり、

環状基AおよびBが下記である、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物：



式中、

XがNまたはCR³であり、かつ

R³が、各々の場合において、独立して、ハロ、C₁~C₄-(ハロ)-アルキル、C₁~C₄-(ハロ)-アルキル、C₁~C₄-(ハロ)-アルコキシ、アミノ、C₁~C₄-アルキル-アミノ、またはジ(C₁~C₄-アルキル)アミノであり、かつ

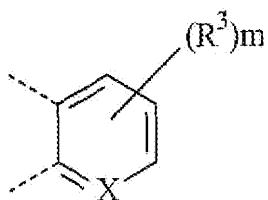
mが0~2の整数である。

【請求項10】

WがNR¹であり、

R¹が水素であり、

環状基Bが下記である、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物：



式中、

XがCR³であり、かつ

R³が、各々の場合において、独立して、ハロ、C₁~C₄-(ハロ)-アルキル、C₁~C₄-(ハロ)-アルキル、C₁~C₄-(ハロ)-アルコキシ、アミノ、C₁~C₄-アルキル-アミノ、またはジ(C₁~C₄-アルキル)アミノであり、かつ

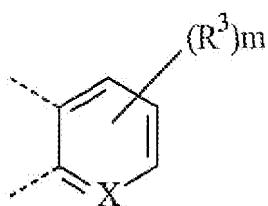
mが0~2の整数である。

【請求項11】

WがNR¹であり、

R¹が水素であり、

環状基Aが下記である、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物：



式中、

XがNであり、かつ
R³がハロ、C₁～C₄-（ハロ）-アルキル、C₁～C₄-（ハロ）-アルキル、C₁～C₄-（ハロ）-アルコキシ、アミノ、C₁～C₄-アルキル-アミノ、またはジ（C₁～C₄-アルキル）アミノであり、かつ

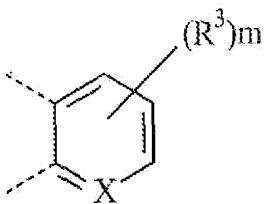
mが0～2の整数である。

【請求項 1 2】

WがNR¹であり、

R¹が水素であり、

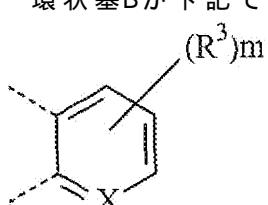
環状基Aが下記であり、



式中、

XがNであり、かつ
R³が、C₁～C₄-（ハロ）-アルキルであり、かつ
mが0～2の整数である；かつ

環状基Bが下記である、



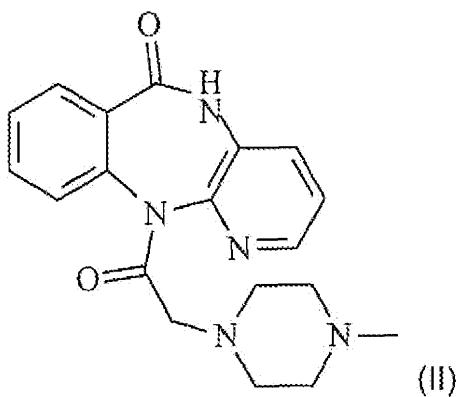
式中、

XがCHであり、
R³が、各々の場合において、C₁～C₄-（ハロ）-アルキルであり、および
mが0～2の整数である；

前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

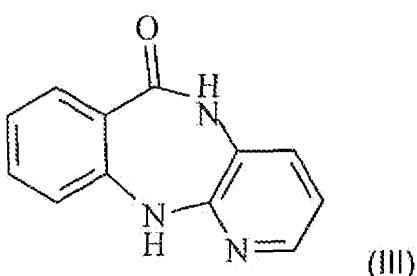
【請求項 1 3】

下記式IIの化合物である、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物：



。【請求項 1 4】

下記式IIIの化合物である、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物：



。【請求項 1 5】

斑面積および斑体積が、未処置対照に比べ13%より大きく減少される、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

【請求項 1 6】

斑面積および斑体積が、未処置対照に比べ20%より大きく減少される、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

【請求項 1 7】

斑面積および斑体積が、未処置対照に比べ26%より大きく減少される、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

【請求項 1 8】

アミロイド負荷の増加が、疾患の通常の進行に伴い予測されるものの少なくとも55%まで遅延される、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

【請求項 1 9】

アミロイド負荷の増加が、疾患の通常の進行に伴い予測されるものの少なくとも60%まで遅延される、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

【請求項 2 0】

動物、特に哺乳動物、とりわけヒトの脳において、-アミロイド斑負荷を減少させる、-アミロイド斑の形成を阻止する、および/またはアミロイド負荷の増加を遅延させることにより、脳における-アミロイド斑の形成および沈着により引き起こされる、またはそれらに関連する疾患または状態の影響が減少および/または寛解される、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

【請求項 2 1】

疾患または状態が、アルツハイマー病(AD)などの神経障害および認知記憶能力の喪失により特徴づけられる疾患または状態、例えば、レビー小体型認知症、軽度認知機能障害(M

CI)、ダウン症候群、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(オランダ型)；グアムパーキンソン-認知症複合；ならびに、アミロイド様タンパク質に基づく、またはそれに関連する他の疾患、例えば、進行性核上麻痺、多発性硬化症；クロイツフェルト・ヤコブ病、パーキンソン病、HIV-関連認知症、ALS(amyotrophic lateral sclerosis)、成人発症型糖尿病；老人性心アミロイドーシス；内分泌腫瘍、ならびに黄斑変性症、ドルーゼ関連視神経症および -アミロイド沈着による白内障を含む他のものからなる群より選択される、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

【請求項 2 2】

動物、特に哺乳動物、とりわけヒトの脳において、

(a)特に斑面積および斑体積を、未処置対照に比べ、少なくとも10%、特に少なくとも13%、より特定的には少なくとも20%、さらにより特定的には少なくとも26%、とりわけ少なくとも30%およびそれ以上減少させることにより、 -アミロイド斑負荷を減少させる；ならびに/または

(b) -アミロイド斑の形成を阻止する；ならびに/または

(c)アミロイド負荷の増加を、特に疾患の通常の進行に伴い予測されるレベルより低いレベルまで、未処置対照に比べ、特に少なくとも20%のレベルまで、より特定的には少なくとも30%のレベルまで、さらにより特定的には少なくとも50%のレベルまで、とりわけ少なくとも55%および最大60%もしくはそれ以上のレベルまで遅延させる

ことにより、動物、特に哺乳動物、とりわけヒトにおいて、組織および器官、特に、脳における -アミロイド斑の形成、ひいては斑負荷の増加により引き起こされる、もしくはそれらに関連する状態を治療するための、またはそのような治療において使用するための薬剤を製造するための、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を薬学的有効量で含む薬学的組成物。

【請求項 2 3】

記憶障害を患う動物、特に哺乳動物またはヒトの認知記憶能力を保持または増加させるための、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を薬学的有効量で含む薬学的組成物。

【請求項 2 4】

記憶障害を患う動物、特に哺乳動物またはヒトの認知記憶能力を回復させるための、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を薬学的有効量で含む薬学的組成物。

【請求項 2 5】

前記請求項のいずれか一項記載の化合物、および生物学的に活性な物質または化合物、特に、酸化ストレスに抗する化合物、抗アポトーシス化合物、金属キレート剤、DNA修復阻害剤、3-アミノ-1-プロパンスルホン酸(3APS)、1,3-プロパンジスルホネート(1,3PDS)、 -セクレターゼ活性化剤、 -および -セクレターゼ阻害剤、タウタンパク質、神経伝達物質、 -シート破壊剤、アミロイド 除去/枯渇細胞成分に対する誘引剤、ピログルタメートアミロイド 3-42を含むN末端切断形アミロイド の阻害剤、抗炎症分子、「非定型抗精神病薬」、例えば、クロザピン、ジプラシドン、リスペリドン、アリピプラゾールもしくはオランザピン、またはコリンエステラーゼ阻害剤(ChEI)、例えば、タクリン、リバスチグミン、ドネペジル、および/もしくはガランタミン、M1アゴニストならびに任意のアミロイドもしくはタウ修飾薬物を含む他の薬物、ならびに栄養補助食品、例えば、ビタミンB12、システイン、アセチルコリン前駆体、レシチン、コリン、イチョウ(Ginkgo biloba)、アセチル-L-カルニチン、イデベノン、プロペントフィリン、もしくはキサンチン誘導体からなる群より選択される少なくとも1つの化合物を含む、前記請求項のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 2 6】

コリンエステラーゼ阻害剤(ChEI)を含む、前記請求項のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 2 7】

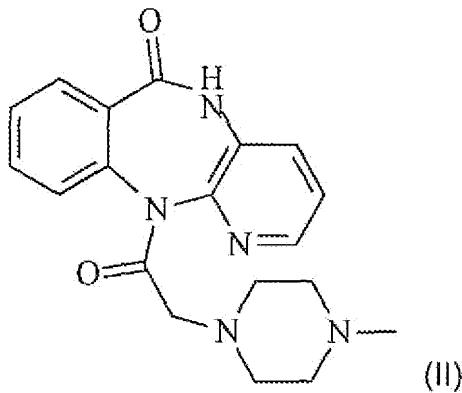
タクリン、リバスチグミン、ドネペジル、および/またはガランタミンからなる群より選択されるコリンエステラーゼ阻害剤(ChEI)を含む、前記請求項のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 28】

動物、特に哺乳動物、とりわけヒトの脳において、(a) -アミロイド斑負荷を減少させる、および/または(b) -アミロイド斑の形成を阻止する、および/または(c)アミロイド負荷の増加を遅延させるための薬剤を調製するために請求項1~12のいずれか一項記載の式Iの化合物を用いる方法。

【請求項 29】

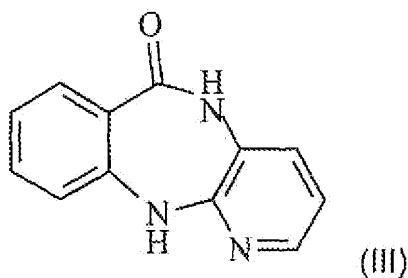
動物、特に哺乳動物、とりわけヒトの脳において、(a) -アミロイド斑負荷を減少させる、および/または(b) -アミロイド斑の形成を阻止する、および/または(c)アミロイド負荷の増加を遅延させるための薬剤を調製するために下記式IIの化合物を用いる、請求項28記載の方法：



。

【請求項 30】

動物、特に哺乳動物、とりわけヒトの脳において、(a) -アミロイド斑負荷を減少させる、および/または(b) -アミロイド斑の形成を阻止する、および/または(c)アミロイド負荷の増加を遅延させるための薬剤を調製するために下記式IIIの化合物を用いる、請求項28記載の方法：



。

【請求項 31】

動物、特に哺乳動物、とりわけヒトの脳において、
(a) -アミロイド斑負荷、特に斑面積および斑体積を、未処置対照に比べ、少なくとも10%、特に少なくとも13%、より特定的には少なくとも20%、さらにより特定的には少なくとも26%、とりわけ少なくとも30%およびそれ以上減少させる；ならびに/または

(b) -アミロイド斑の形成を阻止する；ならびに/または

(c)アミロイド負荷の増加を、特に疾患の通常の進行に伴い予測されるレベルより低いレベルまで、未処置対照に比べ、特に少なくとも20%のレベルまで、より特定的には少なくとも30%のレベルまで、さらにより特定的には少なくとも50%のレベルまで、とりわけ少なくとも55%および最大60%もしくはそれ以上のレベルまで遅延させる、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項 3 2】

化合物が、本特許請求の範囲で前に主張されているように使用される、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項 3 3】

脳における -アミロイド斑の形成により引き起こされる、またはそれと関連する、動物、特に哺乳動物、とりわけヒトにおける疾患または状態の処置のための、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項 3 4】

脳における -アミロイド斑の形成により引き起こされる、またはそれと関連する疾患または状態が、アルツハイマー病(AD)などの神経障害および認知記憶能力の喪失により特徴づけられる疾患または状態、例えば、レビー小体型認知症、軽度認知機能障害(MCI)、ダウントン症候群、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(オランダ型)；グアムパーキンソン-認知症複合；ならびに、アミロイド様タンパク質に基づく、またはそれに関連する他の疾患、例えば、進行性核上麻痺、多発性硬化症；クロイツフェルト・ヤコブ病、パーキンソン病、HIV-関連認知症、ALS(amyotrophic lateral sclerosis)、成人発症型糖尿病；老人性心アミロイドーシス；内分泌腫瘍、ならびに黄斑変性症、ドルーゼ関連視神経症および -アミロイド沈着による白内障を含む他のものからなる群より選択される疾患または状態である、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項 3 5】

記憶障害を患う動物、特に哺乳動物またはヒトにおいて、認知記憶能力を保持または増加することにより、記憶障害の状態を処置するための、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項 3 6】

記憶障害を患う動物、特に哺乳動物またはヒトの認知記憶能力を回復させることにより、記憶障害の状態を処置するための、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項 3 7】

疾患または状態がアルツハイマー病である、請求項34記載の方法。

【請求項 3 8】

式I、IIまたはIIIの化合物が経口投与される、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項 3 9】

式IまたはIIの化合物がプロドラッグとして使用される、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

【請求項 4 0】

本明細書で前に主張した、式Iによる化合物、特に式IIの化合物、とりわけ式IIIの化合物ならびにアセチルコリンエステラーゼ阻害剤を、薬学的に許容される担体および/または希釈剤および/または賦形剤と一緒に含む、アルツハイマー病を患う患者を処置するための、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の使用による生じる副作用を抑制するための薬学的組成物。

【請求項 4 1】

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤が、タクリン、ドネペジル、リバスチグミンおよびガランタミンからなる群より選択される化合物である、請求項40記載の薬学的組成物。

【請求項 4 2】

式Iによる化合物、特に式IIの化合物、とりわけ式IIIの化合物とアセチルコリンエステラーゼ阻害剤とが、別個の単位剤形で提供される、前記請求項のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 5 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0157】

ここで開示した対象の様々な詳細は、ここで開示した対象の範囲から逸脱せずに変更される可能性があることは理解されるであろう。さらに、前記記載は、説明目的のものにすぎず、制限することを目的としない。

[請求項101]

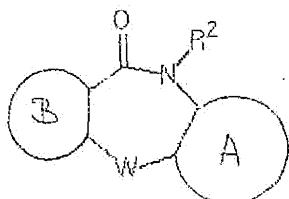
動物、特に哺乳動物、とりわけヒトの脳において、

(a) -アミロイド斑負荷、特に斑面積および斑体積を、未処置対照に比べ、少なくとも10%、特に少なくとも13%、より特定的には少なくとも20%、さらにより特定的には少なくとも26%、とりわけ少なくとも30%およびそれ以上減少させる;ならびに/または

(b) -アミロイド斑の形成を阻止する;ならびに/または

(c)アミロイド負荷の増加を、特に疾患の通常の進行に伴い予測されるレベルより低いレベルまで、未処置対照に比べ、特に少なくとも20%のレベルまで、より特定的には少なくとも30%のレベルまで、さらにより特定的には少なくとも50%のレベルまで、とりわけ少なくとも55%および最大60%もしくはそれ以上のレベルまで遅延させる。

下記式Iの化合物またはそれらの塩もしくは誘導体、または該化合物を薬学的有効量で含む薬学的組成物:



(I)

式中、

AおよびBはN、SおよびOから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含んでいてよいまたは6員環であり、該環は、ハロ、例えば、F、Cl、Br、もしくはI、C₁～C₄-(ハロ)-アルキル、C₁～C₄-(ハロ)-アルコキシ、アミノ、C₁～C₄-アルキル-アミノ、またはジ(C₁～C₄-アルキル)アミノで一置換または多置換されていてもよく、

WはS、O、NR¹またはCHR¹であり、

R¹は水素、YまたはCOYであり、

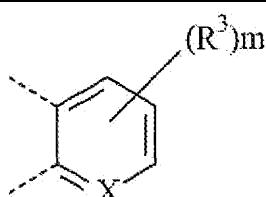
R²は水素またはC₁～C₄-(ハロ)-アルキルであり、かつ

YはC₁～C₆(ハロ)アルキル、またはC₃～C₈シクロ-(ハロ)アルキルであり、ここで、アルキルまたはシクロアルキル基は、N、SおよびOから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含んでいてよいまたは6員環により置換されていてもよく、かつ該環は、ハロ、C₁～C₄-(ハロ)アルキル、C₁～C₄(ハロ)アルコキシ、アミノ、C₁～C₄-アルキルアミノ、ジ(C₁～C₄-アルキル)アミノまたはZで一置換または多置換されていてもよく、

ここで、ZはN(R⁴)₂基で、-置換されたC₁～C₆(ハロ)アルキル基であり、ここで、各R⁴は独立して水素、C₁～C₈アルキル、もしくはCO-C₁～C₈-アルキルであり、または両方のR⁴は一緒にN、SおよびOから選択される少なくとも1つの別のヘテロ原子を含んでいてよいまたは6員環を形成し、該環は、ハロ、C₁～C₄(ハロ)-アルキルおよびC₁～C₄(ハロ)アルコキシで一置換または多置換されていてもよい。

[請求項102]

式Iの化合物が下記の環状基Aおよび環状基Bを含む、請求項101記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物:



式中、

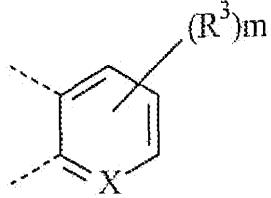
XはNまたはCR³であり、

R³は各々の場合において、独立して、ハロ、C₁～C₄-（ハロ）-アルキル、C₁～C₄-（ハロ）-アルキル、C₁～C₄-（ハロ）-アルコキシ、アミノ、C₁～C₄-アルキル-アミノ、またはジ（C₁～C₄-アルキル）アミノであり、かつ

mは0～2の整数である。

[請求項103]

式Iの化合物が下記の環状基Aを含む、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物：



式中、

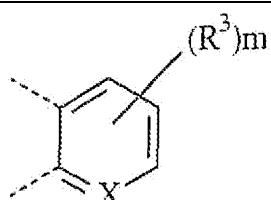
XはNであり、

R³は、ハロ、C₁～C₄-（ハロ）-アルキル、C₁～C₄-（ハロ）-アルキル、C₁～C₄-（ハロ）-アルコキシ、アミノ、C₁～C₄-アルキル-アミノ、またはジ（C₁～C₄-アルキル）アミノであり、かつ

mは0～2の整数である。

[請求項104]

式Iの化合物が下記の環状基Bを含む、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物：



式中、

XはCHであり、

R³は、ハロ、C₁～C₄-（ハロ）-アルキル、C₁～C₄-（ハロ）-アルキル、C₁～C₄-（ハロ）-アルコキシ、アミノ、C₁～C₄-アルキル-アミノ、またはジ（C₁～C₄-アルキル）アミノであり、かつ

mは0～2の整数である。

[請求項105]

WがNR¹であり、かつ

R¹がCOYであり、かつ

Yが-(CHR⁷)q-R⁸であり、

ここで、R⁷が水素、ハロまたはC₁～C₄-（ハロ）アルキルであり、

qが1～4の整数であり、および好ましくは1であり、かつ

R⁸が少なくとも1つのヘテロ原子を含んでいてもよいまたは6員環であり、該環が、C₁～C₄（ハロ）アルキルまたは上記で規定されるような -アミノ置換されたアルキル基Zで一置換または多置換されていてもよい、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

[請求項106]

WがNR¹であり、かつ

R¹がCOYであり、かつ

Yが-(CHR⁷)q-R⁸であり、

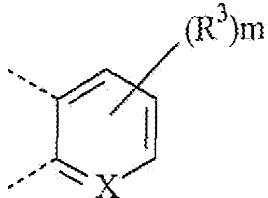
ここで、 R^7 が水素または $C_1 \sim C_4$ -アルキルであり、

q が1~4の整数であり、および好ましくは1であり、かつ

R^8 が少なくとも1つのNを含む6員環であり、該環が、 $C_1 \sim C_4$ (ハロ)アルキルで一置換または多置換されている、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

[請求項107]

式Iの化合物が下記環状基A



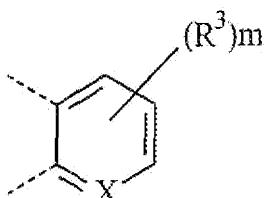
式中、

X がNであり、

R^3 が、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ -(ハロ)-アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -(ハロ)-アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -(ハロ)-アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル-アミノ、またはジ($C_1 \sim C_4$ -アルキル)アミノであり、かつ

m が0~2の整数である；および

下記環状基B



式中、

X がCHであり、

R^3 が、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ -(ハロ)-アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -(ハロ)-アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -(ハロ)-アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル-アミノ、またはジ($C_1 \sim C_4$ -アルキル)アミノであり、かつ

m が0~2の整数である；を含み、かつ

式中、

W が NR^1 であり、

R^1 がCOYであり、かつ

Y が $-(CHR^7)^q-R^8$ であり、

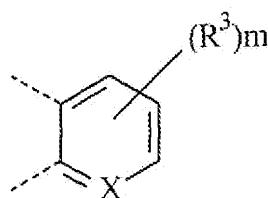
ここで、 R^7 が水素、ハロまたは $C_1 \sim C_4$ -(ハロ)アルキルであり、

q が1~4の整数であり、および好ましくは1であり、かつ

R^8 が少なくとも1つのヘテロ原子を含んでいてもよいまたは6員環であり、該環が、 $C_1 \sim C_4$ (ハロ)アルキルまたは上記で規定されるような -アミノ置換されたアルキル基Zで一置換または多置換されていてもよい、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

[請求項108]

式Iの化合物が下記環状基A



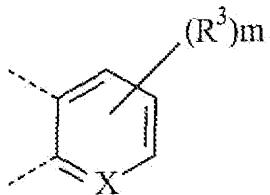
式中、

XがNであり、

R³が、ハロ、C₁～C₄-（ハロ）-アルキル、C₁～C₄-（ハロ）-アルキル、C₁～C₄-（ハロ）-アルコキシ、アミノ、C₁～C₄-アルキル-アミノ、またはジ（C₁～C₄-アルキル）アミノであり、かつ

mが0～2の整数である；および

下記環状基B



式中、

XがCHであり、

R³が、ハロ、C₁～C₄-（ハロ）-アルキル、C₁～C₄-（ハロ）-アルキル、C₁～C₄-（ハロ）-アルコキシ、アミノ、C₁～C₄-アルキル-アミノ、またはジ（C₁～C₄-アルキル）アミノであり、かつ

mが0～2の整数である；を含み、かつ

式中、

WがNR¹であり、

R¹がCOYであり、かつ

Yが-(CHR⁷)q-R⁸であり、

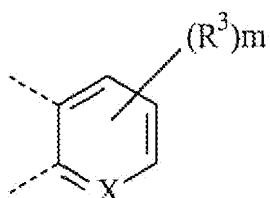
ここで、R⁷が水素またはC₁～C₄-（ハロ）アルキルであり、
qが1～4の整数であり、および好ましくは1であり、かつ
R⁸が少なくとも1つのNを含む6員環であり、該環がC₁～C₄（ハロ）アルキルで一置換または多置換されている、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

[請求項109]

WがNR¹であり、

R¹が水素であり、

環状基AおよびBが下記である、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物：



式中、

XがNまたはCR³であり、かつ

R³が、各々の場合において、独立して、ハロ、C₁～C₄-（ハロ）-アルキル、C₁～C₄-（ハロ）-アルキル、C₁～C₄-（ハロ）-アルコキシ、アミノ、C₁～C₄-アルキル-アミノ、またはジ（C₁～C₄-アルキル）アミノであり、かつ

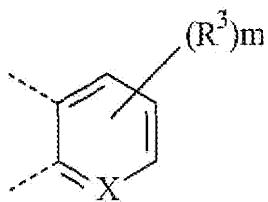
mが0～2の整数である。

[請求項110]

WがNR¹であり、

R¹が水素であり、

環状基Bが下記である、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物：



式中、

XがCR³であり、かつ

R³が、各々の場合において、独立して、ハロ、C₁～C₄-（ハロ）-アルキル、C₁～C₄-（ハロ）-アルキル、C₁～C₄-（ハロ）-アルコキシ、アミノ、C₁～C₄-アルキル-アミノ、またはジ（C₁～C₄-アルキル）アミノであり、かつ

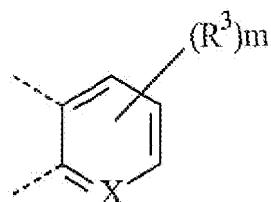
mが0～2の整数である。

[請求項111]

WがNR¹であり、

R¹が水素であり、

環状基Aが下記である、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物：



式中、

XがNであり、かつ

R³がハロ、C₁～C₄-（ハロ）-アルキル、C₁～C₄-（ハロ）-アルキル、C₁～C₄-（ハロ）-アルコキシ、アミノ、C₁～C₄-アルキル-アミノ、またはジ（C₁～C₄-アルキル）アミノであり、かつ

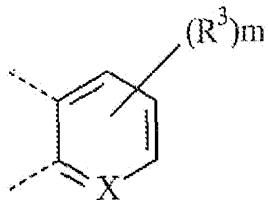
mが0～2の整数である。

[請求項112]

WがNR¹であり、

R¹が水素であり、

環状基Aが下記であり、



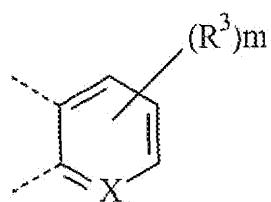
式中、

XがNであり、かつ

R³が、C₁～C₄-（ハロ）-アルキルであり、かつ

mが0～2の整数である；かつ

環状基Bが下記である、



式中、

XがCHであり、

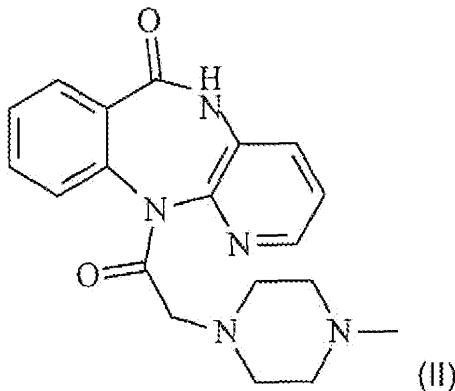
R³が、各々の場合において、C₁～C₄-（ハロ）-アルキルであり、および

mが0～2の整数である；

前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

[請求項113]

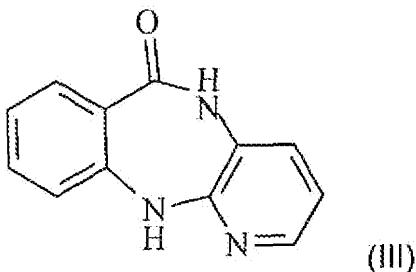
下記式IIの化合物である、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物：



。

[請求項114]

下記式IIIの化合物である、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物：



。

[請求項115]

斑面積および斑体積が、未処置対照に比べ13%より大きく減少される、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

[請求項116]

斑面積および斑体積が、未処置対照に比べ20%より大きく減少される、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

[請求項117]

斑面積および斑体積が、未処置対照に比べ26%より大きく減少される、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

[請求項118]

アミロイド負荷の増加が、疾患の通常の進行に伴い予測されるものの少なくとも55%まで遅延される、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

。

[請求項119]

アミロイド負荷の増加が、疾患の通常の進行に伴い予測されるものの少なくとも60%まで遅延される、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

。

[請求項120]

動物、特に哺乳動物、とりわけヒトの脳において、-アミロイド斑負荷を減少させる、-アミロイド斑の形成を阻止する、および/またはアミロイド負荷の増加を遅延させることにより、脳における-アミロイド斑の形成および沈着により引き起こされる、またはそれらに関連する疾患または状態の影響が減少および/または寛解される、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

[請求項121]

疾患または状態が、アルツハイマー病(AD)などの神経障害および認知記憶能力の喪失により特徴づけられる疾患または状態、例えば、レビー小体型認知症、軽度認知機能障害(MCI)、ダウン症候群、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(オランダ型);グアムパーキンソン-認知症複合;ならびに、アミロイド様タンパク質に基づく、またはそれに関連する他の疾患、例えば、進行性核上麻痺、多発性硬化症;クロイツフェルト・ヤコブ病、パーキンソン病、HIV-関連認知症、ALS(amyotrophic lateral sclerosis)、成人発症型糖尿病;老人性心アミロイドーシス;内分泌腫瘍、ならびに黄斑変性症、ドルーゼ関連視神経症および-アミロイド沈着による白内障を含む他のものからなる群より選択される、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を含む薬学的組成物。

[請求項122]

動物、特に哺乳動物、とりわけヒトの脳において、

(a) 特に斑面積および斑体積を、未処置対照に比べ、少なくとも10%、特に少なくとも13%、より特定的には少なくとも20%、さらにより特定的には少なくとも26%、とりわけ少なくとも30%およびそれ以上減少させることにより、-アミロイド斑負荷を減少させる;ならびに/または

(b) -アミロイド斑の形成を阻止する;ならびに/または

(c) アミロイド負荷の増加を、特に疾患の通常の進行に伴い予測されるレベルより低いレベルまで、未処置対照に比べ、特に少なくとも20%のレベルまで、より特定的には少なくとも30%のレベルまで、さらにより特定的には少なくとも50%のレベルまで、とりわけ少なくとも55%および最大60%もしくはそれ以上のレベルまで遅延させる

ことにより、動物、特に哺乳動物、とりわけヒトにおいて、組織および器官、特に、脳における-アミロイド斑の形成、ひいては斑負荷の増加により引き起こされる、もしくはそれらに関連する状態を治療するための、またはそのような治療において使用するための薬剤を製造するための、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を薬学的有効量で含む薬学的組成物。

[請求項123]

記憶障害を患う動物、特に哺乳動物またはヒトの認知記憶能力を保持または増加させるための、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を薬学的有効量で含む薬学的組成物。

[請求項124]

記憶障害を患う動物、特に哺乳動物またはヒトの認知記憶能力を回復させるための、前記請求項のいずれか一項記載の化合物または該化合物を薬学的有効量で含む薬学的組成物。

[請求項125]

前記請求項のいずれか一項記載の化合物、および生物学的に活性な物質または化合物、特に、酸化ストレスに抗する化合物、抗アポトーシス化合物、金属キレート剤、DNA修復阻害剤、3-アミノ-1-プロパンスルホン酸(3APS)、1,3-プロパンジスルホネート(1,3PDS)、-セクレターゼ活性化剤、-および-セクレターゼ阻害剤、タウタンパク質、神経伝達物質、-シート破壊剤、アミロイド除去/枯渇細胞成分に対する誘引剤、ピログルタメートアミロイド3-42を含むN末端切断形アミロイドの阻害剤、抗炎症分子、「非定型抗精神病薬」、例えば、クロザピン、ジプラシドン、リスペリドン、アリピプラゾールもしくはオランザピン、またはコリンエステラーゼ阻害剤(ChE1)、例えば、タクリン、リバスチグミン、ドネペジル、および/もしくはガランタミン、M1アゴニストならびに任意のアミロイドもしくはタウ修飾薬物を含む他の薬物、ならびに栄養補助食品、例えば、

ビタミンB12、システイン、アセチルコリン前駆体、レシチン、コリン、イチョウ(Ginkgo biloba)、アセチル-L-カルニチン、イデベノン、プロペントフィリン、もしくはキサンチン誘導体からなる群より選択される少なくとも1つの化合物を含む、前記請求項のいずれか一項記載の薬学的組成物。

[請求項126]

コリンエステラーゼ阻害剤(ChEI)を含む、前記請求項のいずれか一項記載の薬学的組成物。

[請求項127]

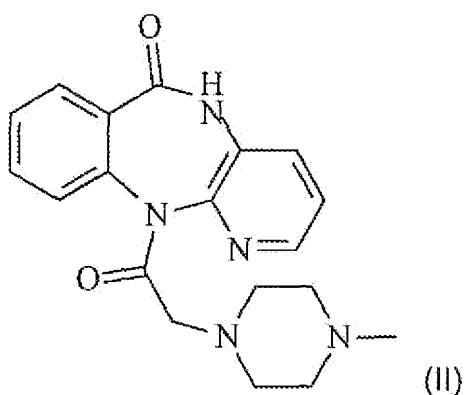
タクリン、リバスチグミン、ドネペジル、および/またはガランタミンからなる群より選択されるコリンエステラーゼ阻害剤(ChEI)を含む、前記請求項のいずれか一項記載の薬学的組成物。

[請求項128]

請求項101～112のいずれか一項記載の式Iの化合物を用いた、動物、特に哺乳動物、とりわけヒトの脳において、(a) -アミロイド斑負荷を減少させる、および/または(b) -アミロイド斑の形成を阻止する、および/または(c)アミロイド負荷の増加を遅延させるための薬剤を調製するための方法。

[請求項129]

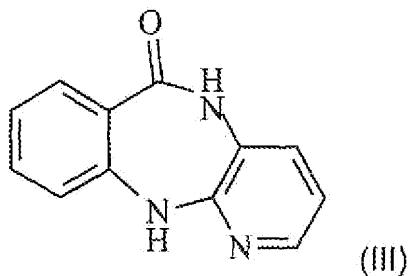
下記式IIの化合物を用いた、動物、特に哺乳動物、とりわけヒトの脳において、(a) -アミロイド斑負荷を減少させる、および/または(b) -アミロイド斑の形成を阻止する、および/または(c)アミロイド負荷の増加を遅延させるための薬剤を調製する請求項128記載の方法：



。

[請求項130]

下記式IIIの化合物を用いた、動物、特に哺乳動物、とりわけヒトの脳において、(a) -アミロイド斑負荷を減少させる、および/または(b) -アミロイド斑の形成を阻止する、および/または(c)アミロイド負荷の増加を遅延させるための薬剤を調製する請求項128記載の方法：



。

[請求項131]

動物、特に哺乳動物、とりわけヒトの脳において、

(a) -アミロイド斑負荷、特に斑面積および斑体積を、未処置対照に比べ、少なくとも1

0%、特に少なくとも13%、より特定的には少なくとも20%、さらにより特定的には少なくとも26%、とりわけ少なくとも30%およびそれ以上減少させる;ならびに/または

(b) -アミロイド斑の形成を阻止する;ならびに/または

(c)アミロイド負荷の増加を、特に疾患の通常の進行に伴い予測されるレベルより低いレベルまで、未処置対照に比べ、特に少なくとも20%のレベルまで、より特定的には少なくとも30%のレベルまで、さらにより特定的には少なくとも50%のレベルまで、とりわけ少なくとも55%および最大60%もしくはそれ以上のレベルまで遅延させる、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

[請求項132]

化合物が、本特許請求の範囲で前に主張されているように使用される、前記請求項のいずれか一項記載の薬剤を調製する方法。

[請求項133]

脳における -アミロイド斑の形成により引き起こされる、またはそれと関連する、動物、特に哺乳動物、とりわけヒトにおける疾患または状態の処置のための、前記請求項のいずれか一項記載の薬剤を調製する方法。

[請求項134]

脳における -アミロイド斑の形成により引き起こされる、またはそれと関連する疾患または状態が、アルツハイマー病(AD)などの神経障害および認知記憶能力の喪失により特徴づけられる疾患または状態、例えば、レビー小体型認知症、軽度認知機能障害(MCI)、ダウン症候群、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(オランダ型);グアムパーキンソン-認知症複合;ならびに、アミロイド様タンパク質に基づく、またはそれに関連する他の疾患、例えば、進行性核上麻痺、多発性硬化症;クロイツフェルト・ヤコブ病、パーキンソン病、HIV-関連認知症、ALS(amyotrophic lateral sclerosis)、成人発症型糖尿病;老人性心アミロイドーシス;内分泌腫瘍、ならびに黄斑変性症、ドルーゼ関連視神経症および -アミロイド沈着による白内障を含む他のものからなる群より選択される疾患または状態である、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

[請求項135]

記憶障害を患う動物、特に哺乳動物またはヒトにおいて、認知記憶能力を保持または増加することにより、記憶障害の状態を処置するための、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

[請求項136]

記憶障害を患う動物、特に哺乳動物またはヒトの認知記憶能力を回復させることにより、記憶障害の状態を処置するための、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

[請求項137]

疾患または状態がアルツハイマー病である、請求項134記載の方法。

[請求項138]

式I、IIまたはIIIの化合物が経口投与される、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

[請求項139]

式IまたはIIの化合物がプロドラッグとして使用される、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

[請求項140]

動物、特に哺乳動物、とりわけヒトに、本明細書で前に主張した化合物または薬学的組成物を投与することにより、動物、特に哺乳動物、とりわけヒトの脳において、(a) -アミロイド斑負荷を減少させる、および/または(b) -アミロイド斑の形成を阻止する、および/または(c)アミロイド負荷の増加を遅延させる方法。

[請求項141]

化合物が、請求項101～112のいずれか一項記載の式Iの化合物である、請求項140記載の方法。

[請求項142]

動物、特に哺乳動物、とりわけヒトに、請求項101～112のいずれか一項記載の式Iの化

物を投与することにより、動物、特に哺乳動物、とりわけヒトの脳において、

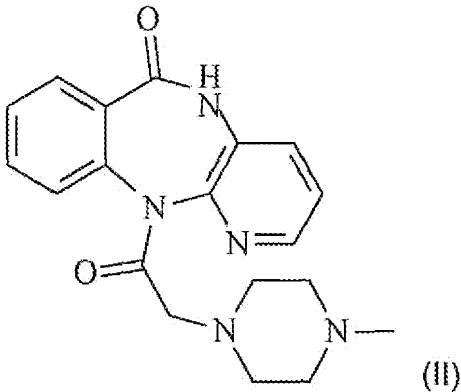
(a) -アミロイド斑負荷、特に斑面積および斑体積を、未処置対照に比べ、少なくとも10%、特に少なくとも13%、より特定的には少なくとも20%、さらにより特定的には少なくとも26%、とりわけ少なくとも30%およびそれ以上減少させる；ならびに/または

(b) -アミロイド斑の形成を阻止する；ならびに/または

(c)アミロイド負荷の増加を、特に疾患の通常の進行に伴い予測されるレベルより低いレベルまで、未処置対照に比べ、特に少なくとも20%のレベルまで、より特定的には少なくとも30%のレベルまで、さらにより特定的には少なくとも50%のレベルまで、とりわけ少なくとも55%および最大60%もしくはそれ以上のレベルまで遅延させる、請求項140または141のいずれか記載の方法。

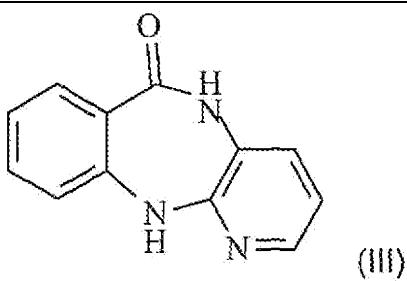
[請求項143]

化合物が下記式IIの化合物である、請求項140～142のいずれか一項記載の方法：



[請求項144]

化合物が下記式IIIの化合物である、請求項140～142のいずれか一項記載の方法：



[請求項145]

本明細書で前に主張した化合物または薬学的組成物の投与により、動物、特に哺乳動物、とりわけヒトの脳において、

(a)特に斑面積および斑体積を、未処置対照に比べ、少なくとも10%、特に少なくとも13%、より特定的には少なくとも20%、さらにより特定的には少なくとも26%、とりわけ少なくとも30%およびそれ以上減少させることにより、-アミロイド斑負荷を減少させる；ならびに/または

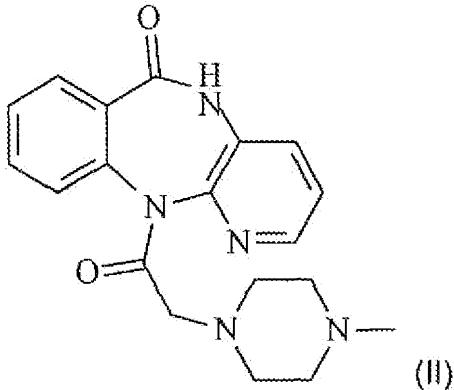
(b) -アミロイド斑の形成を阻止する；ならびに/または

(c)アミロイド負荷の増加を、特に疾患の通常の進行に伴い予測されるレベルより低いレベルまで、特に少なくとも55%のレベルまで、とりわけ少なくとも60%のレベルまで遅延させる

ことにより、動物、特に哺乳動物、とりわけヒトにおいて、脳における -アミロイド斑の形成、ひいては斑負荷の増加により引き起こされる、またはそれと関連する状態を処置するための方法。

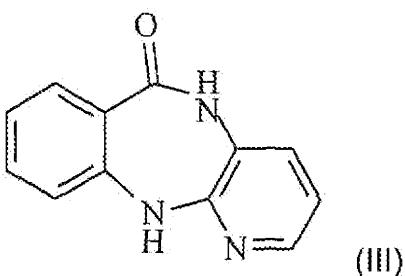
[請求項146]

化合物が下記式IIの化合物である、請求項145記載の方法：



。 [請求項147]

化合物が下記式IIIの化合物である、請求項145記載の方法：



。 [請求項148]

疾患または状態が、アルツハイマー病(AD)などの神経障害および認知記憶能力の喪失により特徴づけられる疾患または状態、例えば、軽度認知機能障害(MCI)、レビー小体型認知症、ダウント候群、アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血(オランダ型)；グアムパー-キンソン-認知症複合；ならびに、アミロイド様タンパク質に基づく、またはそれに関連する他の疾患、例えば、進行性核上麻痺、多発性硬化症；クロイツフェルト・ヤコブ病、パーキンソン病、HIV-関連認知症、ALS(amyotrophic lateral sclerosis)、成人発症型糖尿病；老人性心アミロイドーシス；内分泌腫瘍、ならびに黄斑変性症などを含む他のものからなる群より選択される、前記請求項記載の、動物、特に哺乳動物、とりわけヒトにおいて、脳におけるアミロイド斑の形成、ひいては斑負荷の増加により引き起こされる、またはそれと関連する状態を処置するための、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

[請求項149]

動物、特に哺乳動物またはヒトに、請求項101～113のいずれか一項記載の式Iの化合物および/もしくはその薬学的に有効な代謝産物、または該化合物および/もしくはその薬学的に有効な代謝産物を含む薬学的組成物を投与することにより、記憶障害を患有動物、特に哺乳動物またはヒトにおいて認知記憶能力を保持または増加させるための方法。

[請求項150]

代謝産物が、請求項114記載の化合物である、前記請求項のいずれか一項記載の方法。

[請求項151]

本明細書で前に主張した、式Iによる化合物、特に式IIの化合物、とりわけ式IIIの化合物ならびにアセチルコリンエステラーゼ阻害剤を、薬学的に許容される担体および/または希釈剤および/または賦形剤と一緒に含む、アルツハイマー病を患有患者を処置するための、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の使用による生じる副作用を抑制するための薬学的組成物。

[請求項152]

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤が、タクリン、ドネペジル、リバスチグミンおよび

ガランタミンからなる群より選択される化合物である、請求項151記載の薬学的組成物。

[請求項153]

式Iによる化合物、特に式IIの化合物、とりわけ式IIIの化合物およびアセチルコリンエ
ステラーゼ阻害剤が、別個の単位剤形で提供される、前記請求項のいずれか一項記載の薬
学的組成物。