

【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23年2月3日 (2011.2.3)

【公表番号】特表2008-533151 (P2008-533151A)

【公表日】平成20年8月21日 (2008.8.21)

【年通号数】公開・登録公報2008-033

【出願番号】特願2008-501948 (P2008-501948)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

C 0 7 D 409/14 (2006.01)

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 513/04 (2006.01)

C 0 7 D 495/04 (2006.01)

C 0 7 D 491/056 (2006.01)

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/4725 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4184 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/4365 (2006.01)

A 6 1 K 31/4375 (2006.01)

A 6 1 K 31/436 (2006.01)

A 6 1 K 31/429 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 401/14 C S P

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 403/12

C 0 7 D 401/04

C 0 7 D 417/14

C 0 7 D 405/12

C 0 7 D 409/14

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 471/04 1 0 7 Z

C 0 7 D 487/04 1 4 4

C 0 7 D 513/04 3 4 3

C 0 7 D 471/04 1 0 3 A

C 0 7 D 495/04 1 0 5 A

C 0 7 D 471/04 1 0 8 Z
 C 0 7 D 471/04 1 1 4 A
 C 0 7 D 491/056
 C 0 7 D 513/04
 C 0 7 D 413/14
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/4184
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/4365
 A 6 1 K 31/4375
 A 6 1 K 31/436
 A 6 1 K 31/429
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 25/24

【手続補正書】

【提出日】平成22年12月7日(2010.12.7)

【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

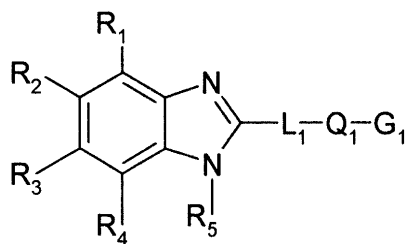
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(Ia)：

【化1】



(Ia)

(式中、L₁は、直接結合、-NH-C(O)-、または-NH-であり；Q₁は、直接結合であり；

G₁は、フェニル、ビフェニル、ナフチル、インドール、イソキノイル、ピリジン、またはピリミジンであり、ここで、G₁は1～7回任意に置換され得るが、この場合、置換基は独立して、

a) - ハロ；

b) - シアノ；

c) - ニトロ；

d) - ベルハロアルキル；

e) - R₈；f) - L₂ - R₈；

g) - $L_2 - Q_2 - R_8$; 及び

h) - $Q_2 - L_2 - R_8$

から成る群から選択され ;

ここで、 R_8 は、水素、-アルキル、-アリール及びアルキレン-アリールから成る群から選択され ;

Q_2 は、アルキレン、アルケニレン及びアルキニレンから成る群から選択され ;

L_2 は、- CH_2 -、-O-、- $N(R_9)$ -、- $C(O)$ -、- $CON(R_9)$ -、- $N(R_9)C(O)$ -、- $N(R_9)CON(R_{19})$ -、- $N(R_9)C(O)O$ -、- $OC(O)N(R_9)$ -、- $N(R_9)SO_2$ -、- $SO_2N(R_9)$ -、- $C(O)-O$ -、-O- $C(O)$ -、-S-、- $S(O)$ -、- $S(O)_2$ -及び- $N(R_9)SO_2N(R_{10})$ -から成る群から選択され、

ここで、 R_9 及び R_{10} は、独立して、水素、-アルキル、-アリール及び-アルキレン-アリールから成る群から選択され ;

R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、独立して、

a) - H ;

b) - アルキル ;

c) - アリール ;

d) - アルキレン-アリール ;

e) - K-アルキル ;

f) - K-アリール ;

g) - K-アルキレン-アリール ; 及び

h) - $L_3 - G_2 - G_3$

から成る群から選択され ;

Kは、- $C(O)-O$ -、- $O-C(O)$ -、- $C(O)-NH$ -、- $NH-C(O)$ -、- SO_2 -、- SO_2-NH -、- $NH-SO_2$ -及び- $C(O)$ -から成る群から選択され ;

L_3 は、

a) - CO_2 - ;

b) - $C(O)NH$ - ; 及び

c) - NH - ;

から成る群から選択され ;

G_2 は、直接結合またはアルキレンであり ; そして

G_3 は、イミダゾールまたはベンズイミダゾールであり、ここで、 G_3 は1~7回任意に置換され得るが、この場合、置換基は独立して、

a) - ハロ ;

b) - シアノ ;

c) - ニトロ ;

d) - ベルハロアルキル ;

e) - R_{16} ;

f) - $L_4 - R_{16}$;

g) - $L_4 - Q_4 - R_{16}$; 及び

h) - $Q_4 - L_4 - R_{16}$

から成る群から選択され ;

ここで、 R_{16} は、水素、-アルキル、-アリール、及び-アルキレン-アリールから成る群から選択され ;

Q_4 は、-アルキレン、-アルケニレン及び-アルキニレンから成る群から選択され ;

L_4 は、- CH_2 -、-O-、- $N(R_{18})$ -、- $C(O)$ -、- $CON(R_{18})$ -、- $N(R_{18})C(O)$ -、- $N(R_{18})CON(R_{19})$ -、- $N(R_{18})C(O)O$ -、- $OC(O)N(R_{18})$ -、- $N(R_{18})SO_2$ -、- $SO_2N(R_{18})$ -、- $C(O)-O$ -、-O- $C(O)$ -、-S-、- $S(O)$ -、- $S(O)_2$ -及び- $N(R_{18})SO_2N$ (

R_{19}) - から成る群から選択され、

ここで、 R_{18} 及び R_{19} は、独立して、 - 水素、 - アルキル、 - アリール及び - アルキレン - アリールから成る群から選択され；

$R_1 \sim R_4$ のうちの少なくとも1つは - L_3 - G_2 - G_3 基であり；

R_5 は、

a) - 水素；及び

b) - アルキル

から成る群から選択され；そして

$R_1 \sim R_{26}$ 、 $L_1 \sim L_{12}$ 、 $G_1 \sim G_3$ 中のアリール及び / 又はアルキル基は、

a) - H；

b) - ハロ；

c) - ヒドロキシル；

d) - シアノ；

e) - カルバモイル；

f) - カルボキシル；

g) - Z - アルキル；

h) - Z - アリール；

i) - Z - アルキレン - アリール

から成る群から選択される置換基で1～4回任意に置換されることができ、

ここで、Z は、 - CH_2 - 、 - O - 、 - N(H) - 、 - S - 、 SO_2 - 、 - CON(H) - 、 - NHC(O) - 、 - NHCON(H) - 、 - $NHSO_2$ - 、 - $SO_2N(H)$ - 、 - C(O) - O - 、 - $NHSO_2NH$ - 及び - O - CO - から成る群から選択される)

を有する化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

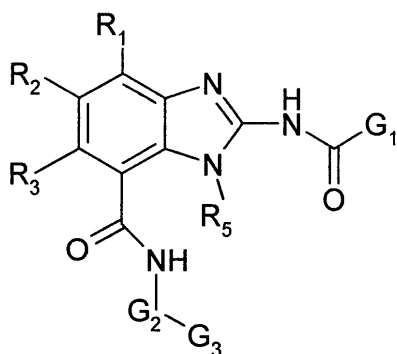
L_1 が - NH - C(O) - である、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

G_1 がイソキノリンである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項4】

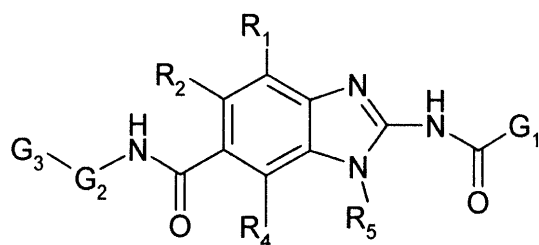
【化2】



を有する、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項5】

【化3】



を有する、請求項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

2 - イソキノリン - 3 - イル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (4 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、

2 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - アミド、

2 - ナフタレン - 2 - イル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - アミド、

2 - (イソキノリン - 3 - イルアミノ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、

2 - (イソキノリン - 3 - イルアミノ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、

2 - (イソキノリン - 3 - イルアミノ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (4 - フルオロ - フェニル) - アミド、

2 - (イソキノリン - 3 - イルアミノ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸フェニルアミド、

2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、

2 - (イソキノリン - 3 - イルアミノ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (4 - クロロ - フェニル) - アミド、

2 - (イソキノリン - 3 - イルアミノ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (4 - メトキシ - フェニル) - アミド、

2 - (イソキノリン - 3 - イルアミノ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸ベンジルアミド、

2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - アミド、

イソキノリン - 3 - カルボン酸 [7 - (1 H - イミダゾール - 2 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - アミド、

2 - (4 - クロロ - ベンゾイルアミノ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、

イソキノリン - 3 - カルボン酸 [7 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - アミド、

2 - [(1 H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - アミド、

イソキノリン - 3 - カルボン酸 [5 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - アミド、

2 - ベンゾイルアミノ - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、

2 - [(ナフタレン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、

2 - [(ビフェニル - 4 - カルボニル) - アミノ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、

2 - [(1 H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、

2 - (3 , 5 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、

2 - (4 - フルオロ - ベンゾイルアミノ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、

イソキノリン - 3 - カルボン酸 { 4 - [2 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - エチルカルバモイル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - アミド、

2 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - アセチルアミノ] - 3 H - ベンゾイミダゾール
 - 4 - カルボン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、
 2 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ - ベンゾイルアミノ) - 3 H - ベンゾイミダゾール -
 4 - カルボン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、
 2 - (3 , 4 - ジメトキシ - ベンゾイルアミノ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カル
 ボン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、
イソキノリン - 3 - カルボン酸 { 4 - [(1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イルメチル)
 - カルバモイル] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - アミド、
 2 - (4 - トリフルオロメチル - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 -
 カルボン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、
 2 - (4 - フェノキシ - ベンゾイルアミノ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン
 酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、
2 - (4 - tert - ブチル - ベンゾイルアミノ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カ
 ルボン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、
 2 - (4 - ニトロ - ベンゾイルアミノ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (1
 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、
 2 - (4 - メトキシ - ベンゾイルアミノ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸
 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、
2 - (4 - イソプロピル - ベンゾイルアミノ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボ
 ン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、
 2 - (3 - フルオロ - ベンゾイルアミノ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸
 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、
 2 - (2 - フルオロ - ベンゾイルアミノ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸
 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、
6 , 7 - ジメトキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸 [7 - (1 H - イミダゾール - 2 -
 イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - アミド、
2 - (2 - クロロ - ベンゾイルアミノ) - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (1
 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、
2 - [(1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 H - ベンゾイ
 ミダゾール - 4 - カルボン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、
イソキノリン - 3 - カルボン酸 [4 - (5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルカル
 バモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - アミド、
 2 - [(5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 H - ベンゾイ
 ミダゾール - 4 - カルボン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、
 2 - [(6 - フェノキシ - ピリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 H - ベンゾイミダ
 ザール - 4 - カルボン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、
 2 - [(1 - ベンジル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 H - ベンゾ
 イミダゾール - 4 - カルボン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、
 2 - [(1 - プロピル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 H - ベンゾ
 イミダゾール - 4 - カルボン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、
 2 - [(1 , 5 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - アミノ] - 3 H - ベ
 ンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミド、
イソキノリン - 3 - カルボン酸 [4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イルカルバモイル) -
 6 - イソブチリルアミノ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - アミド、
 イソキノリン - 3 - カルボン酸 [6 - ベンゾイルアミノ - 4 - (1 H - イミダゾール - 2
 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - アミド、
 イソキノリン - 3 - カルボン酸 [4 - (1 H - イミダゾール - 2 - イルカルバモイル) -
 6 - (3 - メチル - ブチリルアミノ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - アミド
 、及び
 イソキノリン - 3 - カルボン酸 [7 - (1 H - イミダゾール - 2 - イルカルバモイル) -

5 - フェニルアセチルアミノ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - アミド、
から成る群から選択される、請求項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

前記化合物が、イソキノリン - 3 - カルボン酸 [7 - (1 H - イミダゾール - 2 - イルカルバモイル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - アミドである、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

前記化合物が、2 - [(5 - フェニルエチニル - ピリジン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミドである、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

前記化合物が、2 - [(6 - フェニルエチニル - ピリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸 (1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミドである、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載された化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む薬学的組成物。

【請求項 11】

薬学的に許容可能な担体、賦形剤、希釈剤、又はその混合物をさらに含む、請求項 10 記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

抗アルツハイマー薬、その他の ・セクレターゼ阻害剤、 - セクレターゼ阻害剤、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤、イブプロフェン、ナプロキセン、ジクロフェナクを含む非ステロイド系抗炎症薬 (N S A I D) 、メマンチンを含む N - メチル - D - アスパルテート (N M D A) 受容体アンタゴニスト、ガラントミン、リバスチグミン、ドネペジル及びタクリンを含むコリンステラーゼ阻害剤、ビタミン E、C B - 1 受容体アンタゴニスト又は C B - 1 受容体逆アゴニスト、ドキシシクリン及びリファンピンを含む抗生物質、A と結合するか又は A と結合する抗体を誘導する作用物質、抗 A 抗体、A ワクチン、R A G E / R A G E リガンド相互作用アンタゴニスト、及び化合物の有効性、安全性、便宜性を増大するか或いは望ましくない副作用若しくは毒性を低減する受容体又は酵素に影響を及ぼすその他の薬剤から成る群から選択される 1 つ又は複数の治療薬をさらに含む、請求項 10 記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物が治療的に有効な量で存在する、請求項 10 記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

前記治療的に有効な量が B A C E とその生理学的リガンドとの相互作用を抑制し得る量である、請求項 13 記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

前記治療的に有効な量の請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物が、他のセクレターゼとそれらの生理学的リガンドとの相互作用に比して、優先的に B A C E とその生理学的リガンドとの相互作用を抑制する、請求項 13 記載の薬学的組成物。

【請求項 16】

被療者における - 分泌経路を増大するための薬学的組成物であって、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む薬学的組成物。

【請求項 17】

被療者における B A C E 媒介性疾患を治療又は予防するための薬学的組成物であって、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む薬学的組成物。

【請求項 18】

被療者におけるアルツハイマー病、軽症認知障害、ダウン症候群、オランダ型アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血、脳アミロイド血管障害、変性認知症、広汎性レービー小体型アルツハイマー病、又は中枢若しくは末梢性アミロイド疾患から選択される障害或いは症状を治療するための薬学的組成物であって、該障害又は症状を治療するのに有効である量の請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む薬学的組成物。

【請求項 19】

被療者における障害又は症状を治療するための薬学的組成物であって、治療される障害又は症状が、非併発性早期発症を示すアルツハイマー型の認知症、妄想を伴う早期発症を示すアルツハイマー型の認知症、うつ気分を伴う早期発症を示すアルツハイマー型の認知症、非併発性後期発症によるアルツハイマー型の認知症、妄想を伴う後期発症によるアルツハイマー型の認知症、うつ気分を伴う後期発症によるアルツハイマー型の認知症から成る群から選択されるアルツハイマー型の認知症であり、前記障害又は症状を治療するのに有効である量の請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む薬学的組成物。

【請求項 20】

被療者におけるプラーク蓄積に関連した 1 つ又は複数の症状を治療するための薬学的組成物であって、有効量の請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む薬学的組成物。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物が被療者における神経原線維濃縮体形成速度を低減する、請求項 20 記載の薬学的組成物。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物が被療者におけるプラーク蓄積速度を低減する、請求項 20 記載の薬学的組成物。

【請求項 23】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物が、約 0 . 0 1 ~ 1 0 0 0 m g / 治療される被療者の体重 1 k g、の投与量レベルで投与される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む薬学的組成物。

【請求項 24】

前記薬学的組成物がさらに薬学的に許容可能な担体、賦形剤、希釈剤又はその混合物を含む、請求項 23 記載の薬学的組成物。