

【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19年8月9日(2007.8.9)

【公表番号】特表2007-506732(P2007-506732A)

【公表日】平成19年3月22日(2007.3.22)

【年通号数】公開・登録公報2007-011

【出願番号】特願2006-527571(P2006-527571)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 327/04 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/39 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/28 (2006.01)**

**A 6 1 P 3/10 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 D 327/04 C S P

A 6 1 K 31/39

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 3/10

【手続補正書】

【提出日】平成19年6月25日(2007.6.25)

【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

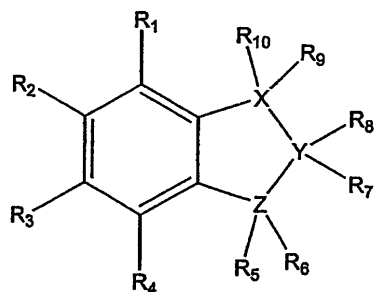
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

アミロイド関連疾患の処置のために特定される薬剤の製造のための、下記一般式Iを有する化合物、その薬学的に受容可能な塩またはそのプロドラッグの使用：



式 I

式中、X、Y及びZは各々独立して、炭素、酸素、硫黄、C R<sub>1 1</sub> R<sub>1 2</sub>またはR<sub>1 3</sub> R<sub>1 4</sub> C - C R<sub>1 5</sub> R<sub>1 6</sub>からなる群から選択されるが、X、Y及びZの少なくとも一つは酸素または硫黄であり；

R<sub>1</sub> - R<sub>1 6</sub>は各々独立して、水素、孤立電子対、ヒドロキシ、アルキル、シクロアルキル、フェニル、アルコキシフェニル、チオアルコキシフェニル、アリーロキシフェニル、チオアリーロキシフェニル、カルボキシフェニル、チオカルボキシフェニル、フェノール、ヒドロキシフェノール、ジヒドロキシフェノール、アリール、アルケニル、アル

キニル、ヘテロアリール、ヘテロ脂環、ハロ、アルコキシ、アリールオキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、C - カルボキシ、O - カルボキシ、チオカルボキシ、カルボニル、オキソ、チオカルボニル、スルフィニル及びスルホニルからなる群から選択されるか、または不存在であるか、または  $R_1 - R_4$  の少なくとも二つ及び/又は  $R_5 - R_{16}$  の少なくとも二つは少なくとも一つの五員または六員芳香族、ヘテロ芳香族、脂環式またはヘテロ脂環式環を形成し；

$R_1 - R_4$  の少なくとも一つはヒドロキシ、チオヒドロキシ、アルコキシ、チオアルコキシ、アリールオキシ、チオアリールオキシ、カルボキシ及びチオカルボキシからなる群から選択され、及び/又は  $R_5 - R_{16}$  の少なくとも一つはフェノール、アルコキシフェニル、チオアルコキシフェニル、アリールオキシフェニル、チオアリールオキシフェニル、カルボキシフェニル、チオカルボキシフェニル、ヒドロキシフェノール及びジヒドロキシフェノールを含み、但し X が炭素であり、かつ Y が  $R_1 - R_4$  C - C  $R_5 - R_{16}$  であるとき、Z は炭素または硫黄である。

【請求項 2】

X は炭素であり、Y は酸素であり、Z は炭素または硫黄であり、 $R_5$  及び  $R_6$  の少なくとも一つはオキソである請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

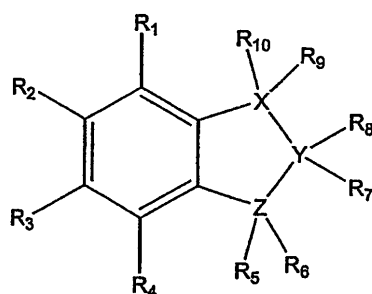
$R_9$  及び  $R_{10}$  の少なくとも一つはアルコキシフェニル、チオアルコキシフェニル、アリールオキシフェニル、チオアリールオキシフェニル、カルボキシフェニル、チオカルボキシフェニル、フェノール、ヒドロキシフェノール及びジヒドロキシフェノールからなる群から選択される請求項 2 に記載の使用。

【請求項 4】

前記化合物はフェノールレッド、ジメトキシフェノールレッド、メトキシフェノールレッド、ジアセトキシフェノールレッド、アセトキシフェノールレッド、ピロカテコールバイオレット、フェノールフタレイン、ヒドロキシフェニル及びブromoフェノールレッドからなる群から選択される請求項 1 に記載の使用。

【請求項 5】

包装材料と前記包装材料内に含有されるアミロイド関連疾患を処置するために特定される薬学的組成物を含む製品であって、前記薬学的組成物が有効成分としての下記一般式 I を有する化合物、その薬学的に受容可能な塩またはそのプロドラッグ、及び薬学的に受容可能なキャリアを含む製品：



式 I

式中、X、Y 及び Z は各々独立して、炭素、酸素、硫黄、C  $R_{11} - R_{12}$  または  $R_{13} - R_{14}$  C - C  $R_{15} - R_{16}$  からなる群から選択されるが、X、Y 及び Z の少なくとも一つは酸素または硫黄であり；

$R_1 - R_{16}$  は各々独立して、水素、孤立電子対、ヒドロキシ、アルキル、シクロアルキル、フェニル、アルコキシフェニル、チオアルコキシフェニル、アリールオキシフェニル、チオアリールオキシフェニル、カルボキシフェニル、チオカルボキシフェニル、フェノール、ヒドロキシフェノール、ジヒドロキシフェノール、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロ脂環、ハロ、アルコキシ、アリールオキシ、チオヒドロ

キシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、C - カルボキシ、O - カルボキシ、チオカルボキシ、カルボニル、オキシ、チオカルボニル、スルフィニル及びスルホニルからなる群から選択されるか、または不存在であるか、または  $R_1 - R_4$  の少なくとも二つ及び / 又は  $R_5 - R_{16}$  の少なくとも二つは少なくとも一つの五員または六員芳香族、ヘテロ芳香族、脂環式またはヘテロ脂環式環を形成し；

$R_1 - R_4$  の少なくとも一つはヒドロキシ、チオヒドロキシ、アルコキシ、チオアルコキシ、アリールオキシ、チオアリールオキシ、カルボキシ及びチオカルボキシからなる群から選択され、及び / 又は  $R_5 - R_{16}$  の少なくとも一つはフェノール、アルコキシフェニル、チオアルコキシフェニル、アリールオキシフェニル、チオアリールオキシフェニル、カルボキシフェニル、チオカルボキシフェニル、ヒドロキシフェノール及びジヒドロキシフェノールを含み、但し X が炭素であり、かつ Y が  $R_{13} R_{14} C - C R_{15} R_{16}$  であるとき、Z は炭素または硫黄である。

【請求項 6】

X は炭素であり、Y は酸素であり、Z は炭素または硫黄であり、 $R_5$  及び  $R_6$  の少なくとも一つはオキシである請求項 5 に記載の製品。

【請求項 7】

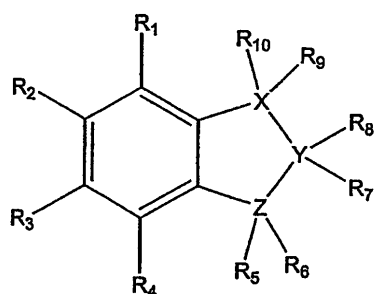
$R_9$  及び  $R_{10}$  の少なくとも一つはアルコキシフェニル、チオアルコキシフェニル、アリールオキシフェニル、チオアリールオキシフェニル、カルボキシフェニル、チオカルボキシフェニル、フェノール、ヒドロキシフェノール及びジヒドロキシフェノールからなる群から選択される請求項 6 に記載の製品。

【請求項 8】

前記化合物はフェノールレッド、ジメトキシフェノールレッド、メトキシフェノールレッド、ジアセトキシフェノールレッド、アセトキシフェノールレッド、ピロカテコールバイオレット、フェノールフタレイン、ヒドロキシフェニル、トコフェロール及びブロモフェノールレッドからなる群から選択される請求項 5 に記載の製品。

【請求項 9】

対象のアミロイド関連疾患を処置する方法であって、その必要性のある対象に治療的に有効な量の下記一般式 I を有する化合物、その薬学的に受容可能な塩またはそのプロドラッグを投与し、それによって対象のアミロイド関連疾患を処置することを含む方法：



式 I

式中、X、Y 及び Z は各々独立して、炭素、酸素、硫黄、 $C R_{11} R_{12}$  または  $R_{13} R_{14} C - C R_{15} R_{16}$  からなる群から選択されるが、X、Y 及び Z の少なくとも一つは酸素または硫黄であり；

$R_1 - R_{16}$  は各々独立して、水素、孤立電子対、ヒドロキシ、アルキル、シクロアルキル、フェニル、アルコキシフェニル、チオアルコキシフェニル、アリールオキシフェニル、チオアリールオキシフェニル、カルボキシフェニル、チオカルボキシフェニル、フェノール、ヒドロキシフェノール、ジヒドロキシフェノール、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロ脂環、ハロ、アルコキシ、アリールオキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、C - カルボキシ、O - カルボキシ、チオカルボキシ、カルボニル、オキシ、チオカルボニル、スルフィニル及びスルホニルからなる

群から選択されるか、または不存在であるか、または  $R_1 - R_4$  の少なくとも二つ及び / 又は  $R_5 - R_{16}$  の少なくとも二つは少なくとも一つの五員または六員芳香族、ヘテロ芳香族、脂環式またはヘテロ脂環式環を形成し；

$R_1 - R_4$  の少なくとも一つはヒドロキシ、チオヒドロキシ、アルコキシ、チオアルコキシ、アリールオキシ、チオアリールオキシ、カルボキシ及びチオカルボキシからなる群から選択され、及び / 又は  $R_5 - R_{16}$  の少なくとも一つはフェノール、アルコキシフェニル、チオアルコキシフェニル、アリールオキシフェニル、チオアリールオキシフェニル、カルボキシフェニル、チオカルボキシフェニル、ヒドロキシフェノール及びジヒドロキシフェノールを含み、但し X が炭素であり、かつ Y が  $R_{13} R_{14} C - C R_{15} R_{16}$  であるとき、Z は炭素または硫黄である。

【請求項 10】

前記投与は  $4 \text{ mg} / \text{kg}$  体重 / 時を越えない前記化合物の濃度で実施される請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記投与は経口的に実施される請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

X は炭素であり、Y は酸素であり、Z は炭素または硫黄であり、 $R_5$  及び  $R_6$  の少なくとも一つはオキソである請求項 9 に記載の方法。

【請求項 13】

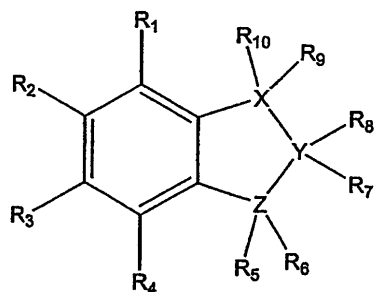
$R_9$  及び  $R_{10}$  の少なくとも一つはアルコキシフェニル、チオアルコキシフェニル、アリールオキシフェニル、チオアリールオキシフェニル、カルボキシフェニル、チオカルボキシフェニル、フェノール、ヒドロキシフェノール及びジヒドロキシフェノールからなる群から選択される請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記化合物はフェノールレッド、ジメトキシフェノールレッド、メトキシフェノールレッド、ジアセトキシフェノールレッド、アセトキシフェノールレッド、ピロカテコールバイオレット、フェノールフタレイン、ヒドロキシフェニル、トコフェロール及びプロモフェノールレッドからなる群から選択される請求項 9 に記載の方法。

【請求項 15】

治療有効量の下記一般式 I を有する化合物、その薬学的に受容可能な塩またはそのプロドラッグ、及び薬学的に受容可能なキャリアを含むアミロイド関連疾患の処置に使用するための薬学的組成物：



式 I

式中、X、Y 及び Z は各々独立して、炭素、酸素、硫黄、 $C R_{11} R_{12}$  または  $R_{13} R_{14} C - C R_{15} R_{16}$  からなる群から選択されるが、X、Y 及び Z の少なくとも一つは酸素または硫黄であり；

$R_1 - R_{16}$  は各々独立して、水素、孤立電子対、ヒドロキシ、アルキル、シクロアルキル、フェニル、アルコキシフェニル、チオアルコキシフェニル、アリールオキシフェニル、チオアリールオキシフェニル、カルボキシフェニル、チオカルボキシフェニル、フェノール、ヒドロキシフェノール、ジヒドロキシフェノール、アリール、アルケニル、アル

キニル、ヘテロアリール、ヘテロ脂環、ハロ、アルコキシ、アリールオキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、C - カルボキシ、O - カルボキシ、チオカルボキシ、カルボニル、オキソ、チオカルボニル、スルフィニル及びスルホニルからなる群から選択されるか、または不存在であるか、または  $R_1 - R_4$  の少なくとも二つ及び/又は  $R_5 - R_{16}$  の少なくとも二つは少なくとも一つの五員または六員芳香族、ヘテロ芳香族、脂環式またはヘテロ脂環式環を形成し；

$R_1 - R_4$  の少なくとも一つはヒドロキシ、チオヒドロキシ、アルコキシ、チオアルコキシ、アリールオキシ、チオアリールオキシ、カルボキシ及びチオカルボキシからなる群から選択され、及び/又は  $R_5 - R_{16}$  の少なくとも一つはフェノール、アルコキシフェニル、チオアルコキシフェニル、アリールオキシフェニル、チオアリールオキシフェニル、カルボキシフェニル、チオカルボキシフェニル、ヒドロキシフェノール及びジヒドロキシフェノールを含み、但し X が炭素であり、かつ Y が  $R_1 - R_4$  C - C  $R_5 - R_{16}$  であるとき、Z は炭素または硫黄である。

【請求項 16】

X は炭素であり、Y は酸素であり、Z は炭素または硫黄であり、 $R_5$  及び  $R_6$  の少なくとも一つはオキソである請求項 15 に記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

$R_9$  及び  $R_{10}$  の少なくとも一つはアルコキシフェニル、チオアルコキシフェニル、アリールオキシフェニル、チオアリールオキシフェニル、カルボキシフェニル、チオカルボキシフェニル、フェノール、ヒドロキシフェノール及びジヒドロキシフェノールからなる群から選択される請求項 16 に記載の薬学的組成物。

【請求項 18】

前記化合物はフェノールレッド、ジメトキシフェノールレッド、メトキシフェノールレッド、ジアセトキシフェノールレッド、アセトキシフェノールレッド、ピロカテコールバイオレット、フェノールフタレイン、ヒドロキシフェニル、トコフェロール及びプロモフェノールレッドからなる群から選択される請求項 15 に記載の薬学的組成物。

【請求項 19】

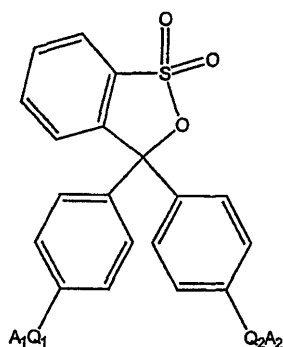
抗アミロイド薬をさらに含む請求項 15 に記載の薬学的組成物。

【請求項 20】

前記抗アミロイド薬はアミロイド脱安定化抗体、アミロイド脱安定化ペプチド及び抗アミロイド小分子からなる群から選択される請求項 19 に記載の薬学的組成物。

【請求項 21】

下記一般式 II を有する化合物、その薬学的に受容可能な塩又はそのプロドラッグ：



式 II

式中、 $Q_1$  及び  $Q_2$  は各々独立して、酸素及び硫黄からなる群から選択され、

$A_1$  及び  $A_2$  は各々独立して、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル及びカルボニルからなる群から選択され、

$Q_1$  及び  $Q_2$  が各々酸素であるとき、 $A_1$  及び  $A_2$  の一方は水素であり、他方はアルキル、シクロアルキル、アリール及びカルボニルからなる群から選択される。

## 【請求項 2 2】

$Q_1$  及び  $Q_2$  は各々酸素であり、 $A_1$  及び  $A_2$  の一方が水素であり、他方がメチルである請求項 2 1 に記載の化合物。

## 【請求項 2 3】

$Q_1$  及び  $Q_2$  は各々酸素であり、 $A_1$  及び  $A_2$  の一方が水素であり、他方がアセチルである請求項 2 1 に記載の化合物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

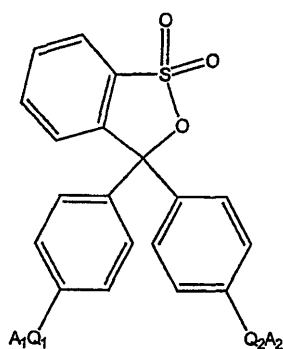
【補正対象項目名】0 0 3 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 5】

本発明のさらに別の側面によれば、下記一般式 I I を有する新規化合物、その薬学的に受容可能な塩又はそのプロドラッグが提供される：



式 II

式中、 $Q_1$  及び  $Q_2$  は各々独立して、酸素及び硫黄からなる群から選択され、

$A_1$  及び  $A_2$  は各々独立して、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル及びカルボニルからなる群から選択され、

$Q_1$  及び  $Q_2$  が各々酸素であるとき、 $A_1$  及び  $A_2$  の一方は水素であり、他方はアルキル、シクロアルキル、アリール及びカルボニルからなる群から選択され、好ましくはメチル又はアセチルである。