

【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24年7月12日(2012.7.12)

【公表番号】特表2012-502884(P2012-502884A)

【公表日】平成24年2月2日(2012.2.2)

【年通号数】公開・登録公報2012-005

【出願番号】特願2011-526360(P2011-526360)

【国際特許分類】

C 0 7 D 207/12 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 11/02 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)
 A 6 1 P 25/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)
 G 0 1 N 33/15 (2006.01)
 G 0 1 N 33/50 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/34 (2006.01)
 C 1 2 N 9/99 (2006.01)
 C 1 2 N 9/24 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 207/12 C S P
 A 6 1 P 43/00 1 2 3
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 11/02
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 K 31/40
 G 0 1 N 33/15 Z
 G 0 1 N 33/50 Z
 C 1 2 Q 1/34
 C 1 2 N 9/99
 C 1 2 N 9/24

【手続補正書】

【提出日】平成24年5月28日(2012.5.28)

【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

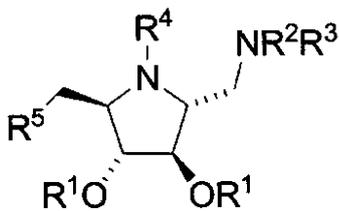
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩であって、

【化17】



(I)

式中、各 R^1 は独立に H または $C(O)R^6$ であり； R^2 は非介在型置換基であり； R^3 は、H、 $C(O)R^6$ 、 $C(NR^6)NR^6_2$ または任意選択で置換されたアルキル、分岐状アルキル、シクロアルキル、アルケニル、分岐状アルケニル、シクロアルケニル、アルキニルもしくは分岐状アルキニルであり； R^4 は非介在型置換基であり； R^5 は、H、 OR^6 、 $OC(O)R^6$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、 NR^6_2 または任意選択で置換されたアルキルであり；各 R^6 は任意選択で独立に非介在型置換基であり；ただし、各 R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^4 が H であり、 R^5 が OH である場合、 R^3 は、H、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CH_2CH_3$ 、 $C(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $C(O)(CH_2)_3CH_3$ 、 $C(O)(CH_2)_4CH_3$ 、 $C(O)(CH_2)_7CH_3$ 、 $C(O)(CH_2)_{10}CH_3$ 、 $C(O)C=CH$ 、 $C(O)CH=CH_2$ 、 $C(O)C(CH_3)=CH_2$ 、 $C(O)(CH_2)_5OH$ 、 $C(O)(1,3\text{-ベンゾジオキソール-4-イルメチル})$ 、 $C(O)(1,3\text{-ベンゾジオキソール-5-イルメチル})$ 、 $C(O)CH_2(3\text{-インドリル})$ 、 $C(O)(CH_2)_2(フェニル)$ 、 $C(O)(2,3\text{-ジクロロフェニル})$ 、 $C(O)(2,3\text{-ジヒドロキシフェニル})$ 、 $C(O)(2$

, 3 - ジヒドロキシ - 4 - メチルフェニル)、C(O)(2 - メチル - 3 - ニトロフェニル)、C(O)(2, 3 - ジメトキシフェニル)、C(O)(2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル)、C(O)(2, 6 - ジヒドロキシフェニル)、C(O)(2, 3 - ジメチルフェニル)、C(O)(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル)、C(O)(2 - ナフチル)、C(O)(4 - ヒドロキシ - 2 - キノリル)、C(O)(4 - ベンゾイルフェニル)、C(O)(6 - クロロ - 2H - クロメン - 3 - イル)、C(O)(1 - ナフチル)、C(O)(フェニル)、C(O)(3 - ジメチルアミノフェニル)、C(O)(4 - ジメチルアミノフェニル)、C(O)(2 - オキソ - 2H - クロメン - 3 - イル)、C(O)(7 - ジエチルアミノ - 2 - オキソ - 2H - クロメン - 3 - イル)、S(O)₂(1 - ナフチル)、S(O)₂(5 - ジメチルアミノ - 1 - ナフチル)、S(O)₂(フェニル)、S(O)₂(CH₂)₇CH₃、C(O)(CH₂)₅NHSO₂(5 - ジメチルアミノ - 1 - ナフチル)、(CH₂)₃NHSO₂(5 - ジメチルアミノ - 1 - ナフチル)、C(O)(CH₂)₂(3 - インドリル)、C(O)(5 - インドリル)、C(O)(CH₂)(1 - ナフチル)、C(O)(CH₂)(2 - ナフチル)、C(O)(2 - メチルチオ(フェニル))、C(O)(E - (3 - トリフルオロメチルフェニル - 2 - エテニル))、C(O)(E - (3 - クロロフェニル - 2 - エテニル))、C(O)(E - (3 - ブロモフェニル - 2 - エテニル))、C(O)(E - (4 - メチルフェニル - 2 - エテニル))、C(O)(E - (4 - ジメチルアミノフェニル - 2 - エテニル))、C(O)(E - (3 - アセトキシ - 4 - メトキシフェニル - 2 - エテニル))、C(O)(E - (3 - インドリル - 2 - エテニル))、C(O)(3 - (1 - ベンジルインドリル))、C(O)((9 - オキソ - 9H - フルオレン) - 2 - イル)、C(O)CH(CH₂CH₃)(CH₂)₄CH₃、C(O)CH₂OH、C(O)(cis - 4 - アミノシクロヘキシル)、(CH₂)₃NH₂、(CH₂)₆OHを除外するという条件であるか、または、各R¹がHであり、R²がHであり、R³がC(O)CH₃であり、R⁵がOHである場合、R⁴は、H、CH₃、CH₂CH₃、(CH₂)₃CH₃、(CH₂)₅CH₃、(CH₂)₆CH₃、(CH₂)₇CH₃、(CH₂)₈CH₃、(CH₂)₂O(CH₂)₂N₃、(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂NH₂、(CH₂)₃NH₂、(CH₂)₄NH₂、(CH₂)₅NH₂、(CH₂)₆NH₂、(CH₂)₇NH₂、(CH₂)₈NH₂、(CH₂)₈N₃、(CH₂)₇N₃、(CH₂)₆NHC(O)O^tBu、(CH₂)₅NHC(O)O^tBu、(CH₂)₄NHC(O)O^tBu、(CH₂)₃NHC(O)O^tBu、CH₂(4 - (ジメチルアミノ)フェニル)、1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イルメチル、CH₂(5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フラニル)、CH₂(4 - ヒドロキシフェニル)、CH₂(4 - (2 - ピリジル)フェニル)を除外するという条件であるか、または、各R¹がHであり、R²がHであり、R³がC(O)CH₃であり、R⁴がHである場合、R⁵はHおよびCH₃を除外するという条件であるか、または、

各R¹がHであり、R²がHであり、R³がC(O)((1, 2 - ジヒドロシクロブタベンゼン) - 1 - イル)であり、R⁵がOHである場合、R⁴は、H、(CH₂)₃CH₃、(CH₂)₄CH₃、(CH₂)₅CH₃、(CH₂)₆CH₃、(CH₂)₇CH₃、(CH₂)₈CH₃、(CH₂)₉CH₃、(CH₂)₁₀CH₃、(CH₂)₁₁CH₃を除外するという条件であるか、または、

各R¹がHであり、R²がHであり、R³がHであり、R⁵がOHである場合、R⁴は、(CH₂)₃CH₃、(CH₂)₉CH₃、(CH₂)₇CH₃および(CH₂)₈CH₃を除外するという条件であるか、または、式(I)は以下の化合物：5 - {[((2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - メチレン } - 1, 3 - ジメチル - ピリミジン - 2, 4, 6 - トリオン(CAS # 763122 - 23 - 2)、(2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R, 5R, 5'R) - 2, 2' - [イミノビス(メチレン)]ビス[5 - (ヒドロキシメチル)] - 3, 4 - ピロリジンジオール(CAS # 231618 - 81 - 8)、(2R, 3R, 4R, 5R) - 1 - ブチル - 2 - [(ジブチルアミノ)メチル] -

5 - (ヒドロキシメチル) - 3, 4 - ピロリジンジオール (CAS # 172936 - 43 - 5)、(2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - (アジドメチル) - 1 - ブチル - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3, 4 - ピロリジンジオール (CAS # 172936 - 41 - 3)、メチル 2 - ((2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル)ピロリジン - 2 - イル)メチルカルバモイル) - 1H - インドール - 5 - カルボキシレート (CAS # 876751 - 91 - 6)、および (R) - - アミノ - N - [[(2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ピロリジニル]メチル] - 4 - オキソ - 1 (4H) - ピリジンプロパンアミド (CAS # 876751 - 85 - 8)、(2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - (アジドメチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3, 4 - ピロリジンジオール (CAS # 765308 - 83 - 6) を除外するという条件である、化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

R⁵ が OH または OC(O)CH₃ である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

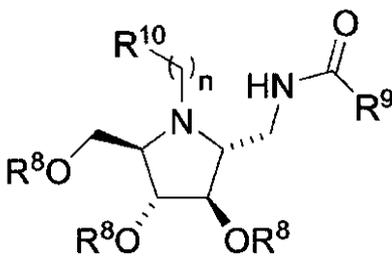
【請求項 3】

R¹ が H または C(O)CH₃ である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

式 (II) で示される、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩

【化 18】



(II)

(式中、

各 R⁸ は独立に H または C(O)R¹¹ であり；

R⁹ は非介在型置換基であり；

R¹⁰ は非介在型置換基であり；

n は 0 ~ 10 の整数であり；

各 R¹¹ は任意選択で独立に非介在型置換基であり；

ただし、各 R⁸ が H であり、R¹⁰ が H であり、n = 0 である場合、R⁹ は、CH₃、CH₂CH₃、(CH₂)₂CH₃、(CH₂)₃CH₃、(CH₂)₄CH₃、(CH₂)₇CH₃、(CH₂)₁₀CH₃、C(CH₃)₃、CH=CH₂、C(CH₃)=CH₂、(CH₂)₅OH、1, 3 - ベンゾジオキソール - 4 - イルメチル、1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル、CH₂(3 - インドリル)、(CH₂)₂(フェニル)、2, 3 - ジクロロフェニル、2, 3 - ジヒドロキシフェニル、2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - メチルフェニル、2 - メチル - 3 - ニトロフェニル、2, 3 - ジメトキシフェニル、2 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル、2, 6 - ジヒドロキシフェニル、2, 3 - ジメチルフェニル、2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル、2 - ナフチル、4 - ヒドロキシ - 2 - キノリル、4 - ベンゾイルフェニル、6 - クロロ - 2H - クロメン - 3 - イル、1 - ナフチル、フェニル、3 - ジメチルアミノフェニル、4 - ジメチルアミノフェニル、2 - オキソ - 2H - クロメン - 3 - イル、7 - ジエチルアミノ - 2 - オキソ - 2H - クロメン - 3 - イル、(CH₂)₅NHSO₂(5 - ジメチルアミノ - 1 - ナフチル)、(CH₂)₂(3 - インドリル)、5 - インドリル、CH₂(1 - ナフチル)、CH₂(2 - ナフチル)

)、2-メチルチオ(フェニル)、E-(3-トリフルオロメチルフェニル-2-エテニル)、E-(3-クロロフェニル-2-エテニル)、E-(3-プロモフェニル-2-エテニル)、E-(4-メチルフェニル-2-エテニル)、E-(4-ジメチルアミノフェニル-2-エテニル)、E-(3-アセトキシ-4-メトキシフェニル-2-エテニル)、E-(3-インドリル-2-エテニル)、3-(1-ベンジルインドリル)、(9-オキソ-9H-フルオレン)-2-イル、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 CH_2OH 、cis-4-アミノシクロヘキシルを除外するという条件であるか、または、各 R^8 がHであり、 R^9 が CH_3 であり、 $n=0$ である場合、 R^{10} は、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_7\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_8\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_8\text{N}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_7\text{N}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_6\text{NHC}(\text{O})\text{O}^t\text{Bu}$ 、 $(\text{CH}_2)_5\text{NHC}(\text{O})\text{O}^t\text{Bu}$ 、 $(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(\text{O})\text{O}^t\text{Bu}$ 、 $(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{O}^t\text{Bu}$ 、 $\text{CH}_2(4-(ジメチルアミノ)フェニル)$ 、1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル、 $\text{CH}_2(5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)$ 、 $\text{CH}_2(4-ヒドロキシフェニル)$ 、 $\text{CH}_2(4-(2-ピリジル)フェニル)$ を除外するという条件であるか、または、各 R^8 がHであり、 R^9 が(1,2-ジヒドロシクロプタベンゼン)-1-イルであり、 $n=0$ である場合、 R^{10} は、H、 $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ を除外するという条件であるか、または、式(II)は以下の化合物：メチル 2-((2R,3R,4R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-イル)メチルカルバモイル)-1H-インドール-5-カルボキシレート(CAS # 876751-91-6)、および(R)-アミノ-N-[[(2R,3R,4R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-2-ピロリジン-2-イル]メチル]-4-オキソ-1(4H)-ピリジンプロパンアミド(CAS # 876751-85-8)を除外するという条件である)。

【請求項5】

R^8 がHまたは $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ である、請求項4に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項6】

前記非介在型置換基が、アルキル、分岐状アルキル、シクロアルキル、アルケニル、分岐状アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、分岐状アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、アリールアルキニルおよびヘテロアリールアルキニル(heteroarylalkynyl)からなる群の1つまたは複数から選択され、そのそれぞれは、1つもしくは複数のヘテロ原子または追加の非介在型置換基で任意選択で置換されていてよい、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項7】

前記非介在型置換基がP、O、S、N、F、Cl、Br、IおよびBから選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含む、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項8】

前記非介在型置換基が任意選択で置換されている、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項9】

表1に示す化合物の1つまたは複数を除くという条件である、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項10】

プロドラッグである、請求項 1 または 4 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 1】

O - 糖タンパク質 2 - アセトアミド - 2 - デオキシ - D - グルコピラノシダーゼ (O - G l c N A c a s e) を選択的に阻害する、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 2】

O - G l c N A c a s e と選択的に結合する、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 3】

2 - アセトアミド - 2 - デオキシ - D - グルコピラノシド (O - G l c N A c) の切断を選択的に阻害する、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 4】

前記 O - G l c N A c a s e が哺乳動物の O - G l c N A c a s e である、請求項 1 2 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 5】

哺乳動物の - ヘキソサミニダーゼを実質的には阻害しない、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

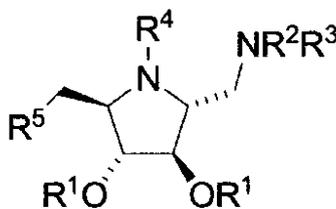
【請求項 1 6】

請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を薬学的に許容される担体と一緒に含む医薬組成物。

【請求項 1 7】

O - G l c N A c a s e の選択的な阻害を必要とする被験体において O - G l c N A c a s e を選択的に阻害するための組成物であって、有効量の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含み、

【化 1 9】



(I)

式中、

各 R¹ は独立に H または C (O) R⁶ であり；

R² は非介在型置換基であり；

R³ は、H、C (O) R⁶、C (N R⁶) N R⁶₂ または任意選択で置換されたアルキル、分岐状アルキル、シクロアルキル、アルケニル、分岐状アルケニル、シクロアルケニル、アルキニルもしくは分岐状アルキニルであり；

R⁴ は非介在型置換基であり；

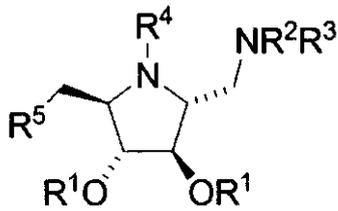
R⁵ は、H、O R⁶、O C (O) R⁶、N R⁶ C (O) R⁶、N R⁶₂ または任意選択で置換されたアルキルであり；

各 R⁶ は任意選択で独立に非介在型置換基である、組成物。

【請求項 1 8】

O - G l c N A c のレベルを高めることを必要とする被験体において O - G l c N A c のレベルを高めるための組成物であって、有効量の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含み、

【化20】



(I)

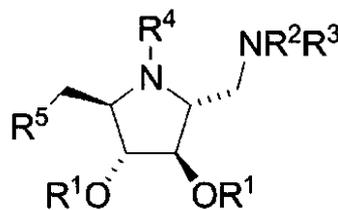
式中、

各 R¹ は独立に H または C (O) R⁶ であり ;R² は非介在型置換基であり ;R³ は、H、C (O) R⁶、C (N R⁶) N R⁶₂ または任意選択で置換されたアルキル、分岐状アルキル、シクロアルキル、アルケニル、分岐状アルケニル、シクロアルケニル、アルキニルもしくは分岐状アルキニルであり ;R⁴ は非介在型置換基であり ;R⁵ は、H、O R⁶、O C (O) R⁶、N R⁶ C (O) R⁶、N R⁶₂ または任意選択で置換されたアルキルであり ;各 R⁶ は任意選択で独立に非介在型置換基である、組成物。

【請求項19】

O - G l c N A c a s e によって調節される状態の処置を必要とする被験体における O - G l c N A c a s e によって調節される状態を処置するための組成物であって、有効量の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含み、

【化21】



(I)

式中、

各 R¹ は独立に H または C (O) R⁶ であり ;R² は非介在型置換基であり ;R³ は、H、C (O) R⁶、C (N R⁶) N R⁶₂ または任意選択で置換されたアルキル、分岐状アルキル、シクロアルキル、アルケニル、分岐状アルケニル、シクロアルケニル、アルキニルもしくは分岐状アルキニルであり ;R⁴ は非介在型置換基であり ;R⁵ は、H、O R⁶、O C (O) R⁶、N R⁶ C (O) R⁶、N R⁶₂ または任意選択で置換されたアルキルであり ;各 R⁶ は任意選択で独立に非介在型置換基である、組成物。

【請求項20】

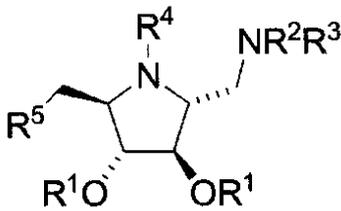
前記状態が、炎症性疾患、アレルギー、ぜんそく、アレルギー性鼻炎、過敏性肺病、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、アテローム性動脈硬化症、間質性肺炎 (I L D)、特発性肺線維症、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎もしくは皮膚筋炎に伴う I L D、全身性アナフィラキシーもしくは過敏性反応、薬物アレルギー、虫刺されアレルギー、自己免疫疾患、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、全身性紅斑性狼瘡、重症筋無力症、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、移植片拒絶反応、同種移植の拒絶反応、移植片対宿主疾患、炎症性腸

炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、脊椎関節症、強皮症、乾癬、T細胞媒介乾癬、炎症性皮膚疾患、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんましん、血管炎、壊死性、皮膚性および過敏性血管炎、好酸球性筋炎、好酸球性筋膜炎、固形臓器移植拒絶反応、心臓移植拒絶反応、肺移植拒絶反応、肝臓移植拒絶反応、腎臓移植拒絶反応、膵臓移植拒絶反応、腎臓同種移植、肺同種移植、てんかん、疼痛、脳卒中、神経防護作用からなる群の1つまたは複数から選択される、請求項19に記載の組成物。

【請求項21】

神経変性疾患、タウオパシー、癌およびストレスからなる群から選択される状態の処置を必要とする被験体における神経変性疾患、タウオパシー癌およびストレスからなる群から選択される状態を処置するための組成物であって、有効量の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含み、

【化22】



(I)

式中、

各 R¹ は独立に H または C(O)R⁶ であり；

R² は非介在型置換基であり；

R³ は、H、C(O)R⁶、C(NR⁶)NR⁶₂ または任意選択で置換されたアルキル、分岐状アルキル、シクロアルキル、アルケニル、分岐状アルケニル、シクロアルケニル、アルキニルもしくは分岐状アルキニルであり；

R⁴ は非介在型置換基であり；

R⁵ は、H、OR⁶、OC(O)R⁶、NR⁶C(O)R⁶、NR⁶₂ または任意選択で置換されたアルキルであり；

各 R⁶ は任意選択で独立に非介在型置換基である、組成物。

【請求項22】

前記状態が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、認識機能障害を有する筋萎縮性側索硬化症 (ALS ci)、嗜銀性グレイン認知症、ブルーイト病、大脳皮質基底核変性症 (CBD)、ボクサー認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、染色体17と関連したパーキンソニズムを伴う前頭側頭認知症 (FTDP-17)、ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー病、グアドループパーキンソニズム、ハレルフォルデン-スパッツ病 (脳内の1型鉄蓄積を伴う神経変性)、多系統萎縮症、筋強直性ジストロフィー、ニーマン-ピック病 (C型)、淡蒼球-橋脳-黒質退行変性、グアムのパーキンソン認知症複合、ピック病 (PID)、脳炎後パーキンソニズム (PEP)、プリオン病 (クロイツフェルト-ヤコブ病 (CJD)、変異型クロイツフェルト-ヤコブ病 (vCJD)、致死性家族性不眠症およびクーラー病を含む)、進行性スーパーコルチカルグリオーシス、進行性核上麻痺 (PSP)、リチャードソン症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維型認知症、ハンチントン病およびパーキンソン病からなる群の1つまたは複数から選択される、請求項21に記載の組成物。

【請求項23】

前記ストレスが心臓障害である、請求項21に記載の組成物。

【請求項24】

前記心臓障害が、虚血；出血；血液量減少性ショック；心筋梗塞症；介入心臓学的手法；心臓バイパス術；線溶療法；血管形成術およびステント留置術からなる群の1つまたは

複数から選択される、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

R^1 が H または $C(O)CH_3$ である、請求項 17 から 24 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 26】

R^2 が $N(CH_3)_2$ である、請求項 17 から 25 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 27】

前記化合物が、表 1 に示す化合物の 1 つまたは複数からなる群から選択される、請求項 17 から 26 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 28】

前記被験体の O-GlcNAc のレベルが、前記組成物の投与により増大する、請求項 17 から 27 のいずれか一項に記載の組成物。

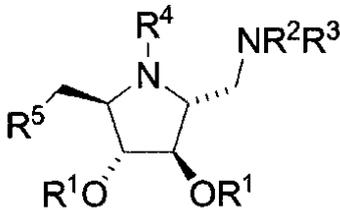
【請求項 29】

前記被験体がヒトである、請求項 17 から 28 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 30】

医薬品の調製における、有効量の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用であって、

【化 23】



(I)

式中、

各 R^1 は独立に H または $C(O)R^6$ であり；

R^2 は非介在型置換基であり；

R^3 は、H、 $C(O)R^6$ 、 $C(NR^6)NR^6_2$ または任意選択で置換されたアルキル、分岐状アルキル、シクロアルキル、アルケニル、分岐状アルケニル、シクロアルケニル、アルキニルもしくは分岐状アルキニルであり；

R^4 は非介在型置換基であり；

R^5 は、H、 OR^6 、 $OC(O)R^6$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、 NR^6_2 または任意選択で置換されたアルキルであり；

各 R^6 は任意選択で独立に非介在型置換基である、使用。

【請求項 31】

前記医薬品が、O-GlcNAcase を選択的に阻害する、O-GlcNAc のレベル増大させる、O-GlcNAcase によって調節される状態を処置する、あるいは、神経変性疾患、タウオパシー、癌またはストレスを処置するためのものである、請求項 30 に記載の使用。

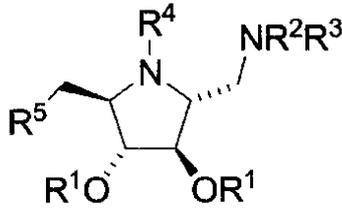
【請求項 32】

O-GlcNAcase の選択的阻害剤をスクリーニングするためのインビトロの方法であって、

a) 第 1 の試料を試験化合物と接触させるステップと；

b) 第 2 の試料を、式 (I) の化合物であって、

【化 2 4】



(I)

式中、

各 R^1 は独立に H または $C(O)R^6$ であり；

R^2 は非介在型置換基であり；

R^3 は、H、 $C(O)R^6$ 、 $C(NR^6)NR^6_2$ または任意選択で置換されたアルキル、分岐状アルキル、シクロアルキル、アルケニル、分岐状アルケニル、シクロアルケニル、アルキニルもしくは分岐状アルキニルであり；

R^4 は非介在型置換基であり；

R^5 は、H、 OR^6 、 $OC(O)R^6$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、 NR^6_2 または任意選択で置換されたアルキルであり；

各 R^6 は任意選択で独立に非介在型置換基である、化合物と接触させるステップと、

c) 第 1 および第 2 の試料中の O - G l c N A c a s e の阻害のレベルを測定するステップと

を含み、

該試験化合物が、式 (I) の化合物と比較して O - G l c N A c a s e の阻害と同等以上の阻害を示した場合、該試験化合物が該 O - G l c N A c a s e の選択的阻害剤である、方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

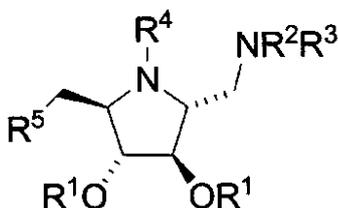
本発明は、1 つには、グリコシダーゼを選択的に阻害するための化合物、その化合物のプロドラッグ、その化合物およびプロドラッグの使用、化合物またはその化合物のプロドラッグを含む医薬組成物ならびに O - G l c N A c a s e の欠乏もしくは過剰発現および / または O - G l c N A c の蓄積もしくは欠乏に関連する疾患および障害を処置するための方法を提供する。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩であって、

【化 1 7】



(I)

式中、各 R^1 は独立に H または $C(O)R^6$ であり；

R^2 は非介在型置換基であり；

R^3 は、H、 $C(O)R^6$ 、 $C(NR^6)NR^6$ 、または任意選択で置換されたアルキル、分岐状アルキル、シクロアルキル、アルケニル、分岐状アルケニル、シクロアルケニル、アルキニルもしくは分岐状アルキニルであり；

R^4 は非介在型置換基であり；

R^5 は、H、 OR^6 、 $OC(O)R^6$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、 NR^6 、または任意選択で置換されたアルキルであり；

各 R^6 は任意選択で独立に非介在型置換基であり；

ただし、各 R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^4 が H であり、 R^5 が OH である場合、 R^3 は、H、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CH_2CH_3$ 、 $C(O)(CH_2)_2CH_3$ 、 $C(O)(CH_2)_3CH_3$ 、 $C(O)(CH_2)_4CH_3$ 、 $C(O)(CH_2)_7CH_3$ 、 $C(O)(CH_2)_{10}CH_3$ 、 $C(O)C=CH$ 、 $C(O)CH=CH_2$ 、 $C(O)C(CH_3)=CH_2$ 、 $C(O)(CH_2)_5OH$ 、 $C(O)(1,3\text{-ベンゾジオキソール-4-イルメチル})$ 、 $C(O)(1,3\text{-ベンゾジオキソール-5-イルメチル})$ 、 $C(O)CH_2(3\text{-インドリル})$ 、 $C(O)(CH_2)_2(\text{フェニル})$ 、 $C(O)(2,3\text{-ジクロロフェニル})$ 、 $C(O)(2,3\text{-ジヒドロキシフェニル})$ 、 $C(O)(2,3\text{-ジヒドロキシ-4-メチルフェニル})$ 、 $C(O)(2\text{-メチル-3-ニトロフェニル})$ 、 $C(O)(2,3\text{-ジメトキシフェニル})$ 、 $C(O)(2\text{-ヒドロキシ-3-メチルフェニル})$ 、 $C(O)(2,6\text{-ジヒドロキシフェニル})$ 、 $C(O)(2,3\text{-ジメチルフェニル})$ 、 $C(O)(2\text{-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル})$ 、 $C(O)(2\text{-ナフチル})$ 、 $C(O)(4\text{-ヒドロキシ-2-キノリル})$ 、 $C(O)(4\text{-ベンゾイルフェニル})$ 、 $C(O)(6\text{-クロロ-2H-クロメン-3-イル})$ 、 $C(O)(1\text{-ナフチル})$ 、 $C(O)(\text{フェニル})$ 、 $C(O)(3\text{-ジメチルアミノフェニル})$ 、 $C(O)(4\text{-ジメチルアミノフェニル})$ 、 $C(O)(2\text{-オキソ-2H-クロメン-3-イル})$ 、 $C(O)(7\text{-ジエチルアミノ-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル})$ 、 $S(O)_2(1\text{-ナフチル})$ 、 $S(O)_2(5\text{-ジメチルアミノ-1-ナフチル})$ 、 $S(O)_2(\text{フェニル})$ 、 $S(O)_2(CH_2)_7CH_3$ 、 $C(O)(CH_2)_5NH_2SO_2(5\text{-ジメチルアミノ-1-ナフチル})$ 、 $(CH_2)_3NH_2SO_2(5\text{-ジメチルアミノ-1-ナフチル})$ 、 $C(O)(CH_2)_2(3\text{-インドリル})$ 、 $C(O)(5\text{-インドリル})$ 、 $C(O)(CH_2)(1\text{-ナフチル})$ 、 $C(O)(CH_2)(2\text{-ナフチル})$ 、 $C(O)(2\text{-メチルチオ(フェニル)})$ 、 $C(O)(E\text{-}(3\text{-トリフルオロメチルフェニル-2-エテニル}))$ 、 $C(O)(E\text{-}(3\text{-クロロフェニル-2-エテニル}))$ 、 $C(O)(E\text{-}(3\text{-プロモフェニル-2-エテニル}))$ 、 $C(O)(E\text{-}(4\text{-メチルフェニル-2-エテニル}))$ 、 $C(O)(E\text{-}(4\text{-ジメチルアミノフェニル-2-エテニル}))$ 、 $C(O)(E\text{-}(3\text{-アセトキシ-4-メトキシフェニル-2-エテニル}))$ 、 $C(O)(E\text{-}(3\text{-インドリル-2-エテニル}))$ 、 $C(O)(3\text{-}(1\text{-ベンジルインドリル}))$ 、 $C(O)((9\text{-オキソ-9H-フルオレン})-2\text{-イル})$ 、 $C(O)CH(CH_2CH_3)((CH_2)_4CH_3)$ 、 $C(O)CH_2OH$ 、 $C(O)(cis\text{-}4\text{-アミノシクロヘキシル})$ 、 $(CH_2)_3NH_2$ 、 $(CH_2)_6OH$ を除外するという条件であるが、または、各 R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が $C(O)CH_3$ であり、 R^5 が OH である場合、 R^4 は、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $(CH_2)_3CH_3$ 、 $(CH_2)_5CH_3$ 、 $(CH_2)_6CH_3$ 、 $(CH_2)_7CH_3$ 、 $(CH_2)_8CH_3$ 、 $(CH_2)_2O$ 、 $(CH_2)_2O(CH_2)_2N_3$ 、 $(CH_2)_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2NH_2$ 、 $(CH_2)_3NH_2$ 、 $(CH_2)_4NH_2$ 、 $(CH_2)_5NH_2$ 、 $(CH_2)_6NH_2$ 、 $(CH_2)_7NH_2$ 、 $(CH_2)_8NH_2$ 、 $(CH_2)_8N_3$ 、 $(CH_2)_7N_3$ 、 $(CH_2)_6NHC(O)O^tBu$ 、 $(CH_2)_5NHC(O)O^tBu$ 、 $(CH_2)_4NHC(O)O^tBu$ 、 $(CH_2)_3NHC(O)O^tBu$ 、 $CH_2(4\text{-}(ジメチルアミノ)フェニル)$ 、 $1,3\text{-ベンゾジオキソール-4-イルメチル}$ 、 $CH_2(5\text{-}(4\text{-クロ$

ロフェニル) - 2 - フラニル)、 CH_2 (4 - ヒドロキシフェニル)、 CH_2 (4 - (2 - ピリジル)フェニル)を除外するという条件であるか、または、各 R^1 がHであり、 R^2 がHであり、 R^3 が $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ であり、 R^4 がHである場合、 R^5 はHおよび CH_3 を除外するという条件であるか、または、

各 R^1 がHであり、 R^2 がHであり、 R^3 が $\text{C}(\text{O})$ ((1, 2 - ジヒドロシクロブタベンゼン) - 1 - イル)であり、 R^5 がOHである場合、 R^4 は、H、 $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ を除外するという条件であるか、または、

各 R^1 がHであり、 R^2 がHであり、 R^3 がHであり、 R^5 がOHである場合、 R^4 は、 $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ および $(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$ を除外するという条件であるか、または、式(I)は以下の化合物：5 - { [(2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - メチレン} - 1, 3 - ジメチル - ピリミジン - 2, 4, 6 - トリオン (CAS # 763122 - 23 - 2)、(2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R, 5R, 5'R) - 2, 2' - [イミノビス(メチレン)]ビス[5 - (ヒドロキシメチル)] - 3, 4 - ピロリジンジオール (CAS # 231618 - 81 - 8)、(2R, 3R, 4R, 5R) - 1 - ブチル - 2 - [(ジブチルアミノ)メチル] - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3, 4 - ピロリジンジオール (CAS # 172936 - 43 - 5)、(2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - (アジドメチル) - 1 - ブチル - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3, 4 - ピロリジンジオール (CAS # 172936 - 41 - 3)、メチル 2 - ((2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル)ピロリジン - 2 - イル)メチルカルパモイル) - 1H - インドール - 5 - カルボキシレート (CAS # 876751 - 91 - 6)、および(R) - - アミノ - N - [[(2R, 3R, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ピロリジニル]メチル] - 4 - オキソ - 1(4H) - ピリジンプロパンアミド (CAS # 876751 - 85 - 8)、(2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - (アジドメチル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3, 4 - ピロリジンジオール (CAS # 765308 - 83 - 6)を除外するという条件である、化合物または薬学的に許容されるその塩。

(項目2)

R^5 がOHまたは $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ である、項目1に記載の化合物。

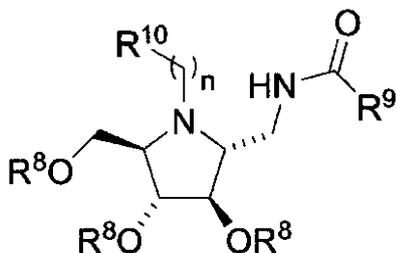
(項目3)

R^1 がHまたは $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ である、項目1に記載の化合物。

(項目4)

式(II)で示される、項目1に記載の化合物

【化18】



(II)

(式中、

各 R^8 は独立にHまたは $\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ であり；

R^9 は非介在型置換基であり；

R^{10} は非介在型置換基であり；

n は 0 ~ 10 の整数であり；

各 R^{11} は任意選択で独立に非介在型置換基であり；

ただし、各 R^8 が H であり、 R^{10} が H であり、 $n = 0$ である場合、 R^9 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $(CH_2)_2CH_3$ 、 $(CH_2)_3CH_3$ 、 $(CH_2)_4CH_3$ 、 $(CH_2)_7CH_3$ 、 $(CH_2)_{10}CH_3$ 、 $C=CH$ 、 $CH=CH_2$ 、 $C(CH_3)=CH_2$ 、 $(CH_2)_5OH$ 、1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル、1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル、 CH_2 (3-インドリル)、 $(CH_2)_2$ (フェニル)、2,3-ジクロロフェニル、2,3-ジヒドロキシフェニル、2,3-ジヒドロキシ-4-メチルフェニル、2-メチル-3-ニトロフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル、2,6-ジヒドロキシフェニル、2,3-ジメチルフェニル、2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル、2-ナフチル、4-ヒドロキシ-2-キノリル、4-ベンゾイルフェニル、6-クロロ-2H-クロメン-3-イル、1-ナフチル、フェニル、3-ジメチルアミノフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、2-オキソ-2H-クロメン-3-イル、7-ジエチルアミノ-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル、 $(CH_2)_5NHSO_2$ (5-ジメチルアミノ-1-ナフチル)、 $(CH_2)_2$ (3-インドリル)、5-インドリル、 CH_2 (1-ナフチル)、 CH_2 (2-ナフチル)、2-メチルチオ(フェニル)、E-(3-トリフルオロメチルフェニル-2-エテニル)、E-(3-クロロフェニル-2-エテニル)、E-(3-プロモフェニル-2-エテニル)、E-(4-メチルフェニル-2-エテニル)、E-(4-ジメチルアミノフェニル-2-エテニル)、E-(3-アセトキシ-4-メトキシフェニル-2-エテニル)、E-(3-インドリル-2-エテニル)、3-(1-ベンジルインドリル)、(9-オキソ-9H-フルオレン)-2-イル、 $CH(CH_2CH_3)((CH_2)_4CH_3)$ 、 CH_2OH 、cis-4-アミノシクロヘキシルを除外するという条件であるか、または、各 R^8 が H であり、 R^9 が CH_3 であり、 $n = 0$ である場合、 R^{10} は、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $(CH_2)_3CH_3$ 、 $(CH_2)_5CH_3$ 、 $(CH_2)_6CH_3$ 、 $(CH_2)_7CH_3$ 、 $(CH_2)_8CH_3$ 、 $(CH_2)_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2N_3$ 、 $(CH_2)_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2NH_2$ 、 $(CH_2)_3NH_2$ 、 $(CH_2)_4NH_2$ 、 $(CH_2)_5NH_2$ 、 $(CH_2)_6NH_2$ 、 $(CH_2)_7NH_2$ 、 $(CH_2)_8NH_2$ 、 $(CH_2)_8N_3$ 、 $(CH_2)_7N_3$ 、 $(CH_2)_6NHC(O)O^tBu$ 、 $(CH_2)_5NHC(O)O^tBu$ 、 $(CH_2)_4NHC(O)O^tBu$ 、 $(CH_2)_3NHC(O)O^tBu$ 、 CH_2 (4-(ジメチルアミノ)フェニル)、1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル、 CH_2 (5-(4-クロロフェニル)-2-フラニル)、 CH_2 (4-ヒドロキシフェニル)、 CH_2 (4-(2-ピリジル)フェニル)を除外するという条件であるか、または、各 R^8 が H であり、 R^9 が (1,2-ジヒドロシクロブタベンゼン)-1-イルであり、 $n = 0$ である場合、 R^{10} は、H、 $(CH_2)_3CH_3$ 、 $(CH_2)_4CH_3$ 、 $(CH_2)_5CH_3$ 、 $(CH_2)_6CH_3$ 、 $(CH_2)_7CH_3$ 、 $(CH_2)_8CH_3$ 、 $(CH_2)_9CH_3$ 、 $(CH_2)_{10}CH_3$ 、 $(CH_2)_{11}CH_3$ を除外するという条件であるか、または、式 (I I) は以下の化合物：メチル 2-((2R,3R,4R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-イル)メチルカルバモイル)-1H-インドール-5-カルボキシレート (CAS # 876751-91-6)、および (R)-アミノ-N-[[(2R,3R,4R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-2-ピロリジンニル]メチル]-4-オキソ-1(4H)-ピリジンプロパンアミド (CAS # 876751-85-8) を除外するという条件である)。

(項目5)

R^8 が H または $C(O)CH_3$ である、項目4に記載の化合物。

(項目6)

前記非介在型置換基が、アルキル、分岐状アルキル、シクロアルキル、アルケニル、分岐状アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、分岐状アルキニル、アリール、ヘテロ

アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、アリールアルキニルおよびヘテロアリールアルキニル (heteroarylalkynyl) からなる群の 1 つまたは複数から選択され、そのそれぞれは、1 つもしくは複数のヘテロ原子または追加の非介在型置換基で任意選択で置換されていてよい、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 7)

前記非介在型置換基が P、O、S、N、F、Cl、Br、I および B から選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含む、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8)

前記非介在型置換基が任意選択で置換されている、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 9)

表 1 に示す化合物の 1 つまたは複数を除くという条件である、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 10)

プロドラッグである、項目 1 または 4 に記載の化合物。

(項目 11)

O - 糖タンパク質 2 - アセトアミド - 2 - デオキシ - D - グルコピラノシダーゼ (O - GlcNAcase) を選択的に阻害する、項目 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 12)

O - GlcNAcase と選択的に結合する、項目 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 13)

2 - アセトアミド - 2 - デオキシ - D - グルコピラノシド (O - GlcNAc) の切断を選択的に阻害する、項目 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 14)

前記 O - GlcNAcase が哺乳動物の O - GlcNAcase である、項目 12 に記載の化合物。

(項目 15)

哺乳動物のヘキソサミニダーゼを実質的には阻害しない、項目 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。

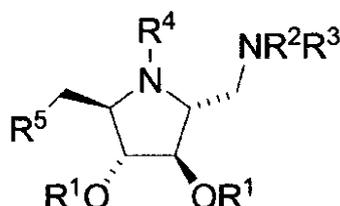
(項目 16)

項目 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物を薬学的に許容される担体と一緒に含む医薬組成物。

(項目 17)

O - GlcNAcase を選択的な阻害を必要とする被験体の O - GlcNAcase を選択的に阻害する方法であって、該被験体に有効量の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む方法であって、

【化 19】



(I)

式中、

各 R¹ は独立に H または C (O) R⁶ であり ;

R² は非介在型置換基であり ;

R³ は、 H、 C (O) R⁶、 C (N R⁶) N R⁶、 または任意選択で置換されたアルキル、分岐状アルキル、シクロアルキル、アルケニル、分岐状アルケニル、シクロアルケニル、アルキニルもしくは分岐状アルキニルであり ;

R⁴ は非介在型置換基であり ;

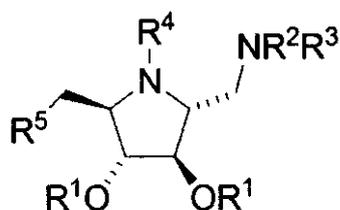
R⁵ は、 H、 O R⁶、 O C (O) R⁶、 N R⁶ C (O) R⁶、 N R⁶、 または任意選択で置換されたアルキルであり ;

各 R⁶ は任意選択で独立に非介在型置換基である、方法。

(項目 1 8)

O - G l c N A c のレベルを高めることを必要とする被験体の O - G l c N A c のレベルを高める方法であって、該被験体に有効量の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法であって、

【化 2 0】



(I)

式中、

各 R¹ は独立に H または C (O) R⁶ であり ;

R² は非介在型置換基であり ;

R³ は、 H、 C (O) R⁶、 C (N R⁶) N R⁶、 または任意選択で置換されたアルキル、分岐状アルキル、シクロアルキル、アルケニル、分岐状アルケニル、シクロアルケニル、アルキニルもしくは分岐状アルキニルであり ;

R⁴ は非介在型置換基であり ;

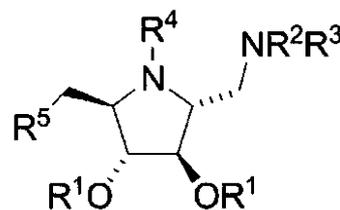
R⁵ は、 H、 O R⁶、 O C (O) R⁶、 N R⁶ C (O) R⁶、 N R⁶、 または任意選択で置換されたアルキルであり ;

各 R⁶ は任意選択で独立に非介在型置換基である、方法。

(項目 1 9)

O - G l c N A c a s e によって調節される状態の処置を必要とする被験体における O - G l c N A c a s e によって調節される状態を処置する方法であって、該被験体に有効量の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法であって、

【化 2 1】



(I)

式中、

各 R¹ は独立に H または C (O) R⁶ であり ;

R^2 は非介在型置換基であり；

R^3 は、 H 、 $C(O)R^6$ 、 $C(NR^6)NR^6$ 、または任意選択で置換されたアルキル、分岐状アルキル、シクロアルキル、アルケニル、分岐状アルケニル、シクロアルケニル、アルキニルもしくは分岐状アルキニルであり；

R^4 は非介在型置換基であり；

R^5 は、 H 、 OR^6 、 $OC(O)R^6$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、 NR^6 、または任意選択で置換されたアルキルであり；

各 R^6 は任意選択で独立に非介在型置換基である、方法。

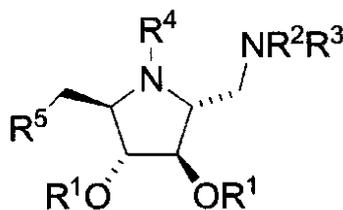
(項目 20)

前記状態が、炎症性疾患、アレルギー、ぜんそく、アレルギー性鼻炎、過敏性肺病、過敏性肺炎、好酸球性肺炎、遅延型過敏症、アテローム性動脈硬化症、間質性肺炎 (ILD)、特発性肺線維症、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、強直性脊椎炎、全身性硬化症、シェーグレン症候群、多発性筋炎もしくは皮膚筋炎に伴うILD、全身性アナフィラキシーもしくは過敏性反応、薬物アレルギー、虫刺されアレルギー、自己免疫疾患、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、全身性紅斑性狼瘡、重症筋無力症、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、移植片拒絶反応、同種移植の拒絶反応、移植片対宿主疾患、炎症性腸炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、脊椎関節症、強皮症、乾癬、T細胞媒介乾癬、炎症性皮膚疾患、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんましん、血管炎、壊死性、皮膚性および過敏性血管炎、好酸球性筋炎、好酸球性筋膜炎、固形臓器移植拒絶反応、心臓移植拒絶反応、肺移植拒絶反応、肝臓移植拒絶反応、腎臓移植拒絶反応、膵臓移植拒絶反応、腎臓同種移植、肺同種移植、てんかん、疼痛、脳卒中、神経防護作用からなる群の1つまたは複数から選択される、項目19に記載の方法。

(項目 21)

神経変性疾患、タウオパシー、癌およびストレスからなる群から選択される状態の処置を必要とする被験体における神経変性疾患、タウオパシー癌およびストレスからなる群から選択される状態を処置する方法であって、前記被験体に有効量の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法であって、

【化22】



(I)

式中、

各 R^1 は独立に H または $C(O)R^6$ であり；

R^2 は非介在型置換基であり；

R^3 は、 H 、 $C(O)R^6$ 、 $C(NR^6)NR^6$ 、または任意選択で置換されたアルキル、分岐状アルキル、シクロアルキル、アルケニル、分岐状アルケニル、シクロアルケニル、アルキニルもしくは分岐状アルキニルであり；

R^4 は非介在型置換基であり；

R^5 は、 H 、 OR^6 、 $OC(O)R^6$ 、 $NR^6C(O)R^6$ 、 NR^6 、または任意選択で置換されたアルキルであり；

各 R^6 は任意選択で独立に非介在型置換基である、方法。

(項目 22)

前記状態が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、認識機能障害を有する筋萎縮性側索硬化症 (ALS ci)、嗜銀性グレイン認知症、ブルーイト病、大脳皮質

基底核変性症（CBD）、ボクサー認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、染色体17と関連したパーキンソニズムを伴う前頭側頭認知症（FTDP-17）、ゲルストマン-シュトロイスラー-シャインカー病、グアドループパーキンソニズム、ハレルフォルデン-スパッツ病（脳内の1型鉄蓄積を伴う神経変性）、多系統萎縮症、筋強直性ジストロフィー、ニーマン-ピック病（C型）、淡蒼球-橋脳-黒質退行変性、グアムのパーキンソン認知症複合、ピック病（PiD）、脳炎後パーキンソニズム（PEP）、プリオン病（クロイツフェルト-ヤコブ病（CJD）、変異型クロイツフェルト-ヤコブ病（vCJD）、致死性家族性不眠症およびクールー病を含む）、進行性スーパーコルチカルグリオーシス、進行性核上麻痺（PSP）、リチャードソン症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維型認知症、ハンチントン病およびパーキンソン病からなる群の1つまたは複数から選択される、項目21に記載の方法。

（項目23）

前記ストレスが心臓障害である、項目21に記載の方法。

（項目24）

前記心臓障害が、虚血；出血；血液量減少性ショック；心筋梗塞症；介入心臓学的手法；心臓バイパス術；線溶療法；血管形成術およびステント留置術からなる群の1つまたは複数から選択される、項目23に記載の方法。

（項目25）

R¹がHまたはC(O)CH₃である、項目17から24のいずれか一項に記載の方法。

（項目26）

R²がN(CH₃)₂である、項目17から25のいずれか一項に記載の方法。

（項目27）

前記化合物が、表1に示す化合物の1つまたは複数からなる群から選択される、項目17から26のいずれか一項に記載の方法。

（項目28）

前記投与が前記被験体のO-GlcNAcのレベルを増大させる、項目17から27のいずれか一項に記載の方法。

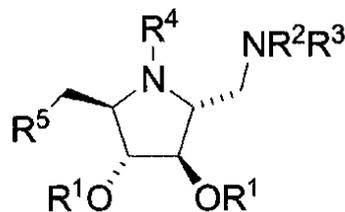
（項目29）

前記被験体がヒトである、項目17から28のいずれか一項に記載の方法。

（項目30）

医薬品の調製における、有効量の式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用であって、

【化23】



(I)

式中、

各R¹は独立にHまたはC(O)R⁶であり；

R²は非介在型置換基であり；

R³は、H、C(O)R⁶、C(NR⁶)NR⁶、または任意選択で置換されたアルキル、分岐状アルキル、シクロアルキル、アルケニル、分岐状アルケニル、シクロアルケニル、アルキニルもしくは分岐状アルキニルであり；

R⁴ は非介在型置換基であり；

R⁵ は、H、OR⁶、OC(O)R⁶、NR⁶C(O)R⁶、NR⁶、または任意選択で置換されたアルキルであり；

各 R⁶ は任意選択で独立に非介在型置換基である、使用。

(項目 3 1)

前記医薬品が、O-GlcNAcase を選択的に阻害する、O-GlcNAc のレベル増大させる、O-GlcNAcase によって調節される状態を処置する、あるいは、神経変性疾患、タウオパシー、癌またはストレスを処置するためのものである、項目 3 0 に記載の使用。

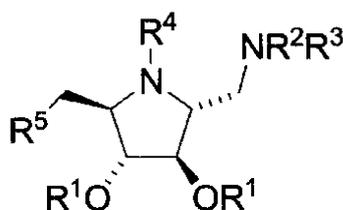
(項目 3 2)

O-GlcNAcase の選択的阻害剤をスクリーニングするための方法であって、

a) 第 1 の試料を試験化合物と接触させるステップと；

b) 第 2 の試料を、式 (I) の化合物であって、

【化 2 4】



(I)

式中、

各 R¹ は独立に H または C(O)R⁶ であり；

R² は非介在型置換基であり；

R³ は、H、C(O)R⁶、C(NR⁶)NR⁶、または任意選択で置換されたアルキル、分岐状アルキル、シクロアルキル、アルケニル、分岐状アルケニル、シクロアルケニル、アルキニルもしくは分岐状アルキニルであり；

R⁴ は非介在型置換基であり；

R⁵ は、H、OR⁶、OC(O)R⁶、NR⁶C(O)R⁶、NR⁶、または任意選択で置換されたアルキルであり；

各 R⁶ は任意選択で独立に非介在型置換基である、化合物と接触させるステップと、

c) 第 1 および第 2 の試料中の O-GlcNAcase の阻害のレベルを測定するステップと

を含み、

該試験化合物が、式 (I) の化合物と比較して O-GlcNAcase の阻害と同等以上の阻害を示した場合、該試験化合物が該 O-GlcNAcase の選択的阻害剤である方法。