

【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28年3月17日(2016.3.17)

【公表番号】特表2015-506982(P2015-506982A)

【公表日】平成27年3月5日(2015.3.5)

【年通号数】公開・登録公報2015-015

【出願番号】特願2014-556739(P2014-556739)

【国際特許分類】

C 07 H 15/203 (2006.01)

A 61 K 31/7028 (2006.01)

C 07 H 15/26 (2006.01)

A 61 K 31/706 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 25/28 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

A 61 P 25/02 (2006.01)

【F I】

C 07 H 15/203 C S P

A 61 K 31/7028

C 07 H 15/26

A 61 K 31/706

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 25/28

A 61 P 3/10

A 61 P 25/02

【手続補正書】

【提出日】平成28年1月26日(2016.1.26)

【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

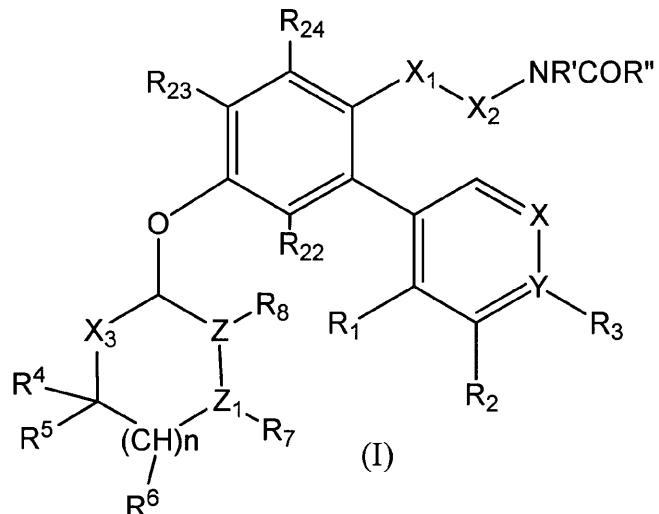
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iによる化合物又は薬学的に許容される塩

【化1】



(式中、

$R_1$ は、水素、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、炭素環式、複素環式、アリ-ル、アラルキル、カルボキシル、アミド、アミノ、アルコキシ、スルファニル、スルフェニル、スルホニル、又はエ-テルであり、

$R_2$ は、水素、ハロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、炭素環式、炭素環式アルキル、複素環式アルキル、複素環式、若しくは $-R^9-OR^{10}$ であり、ここで $R^9$ は、共有結合又はアルキレンであり、 $R^{10}$ は、水素、アルキル、C-アミド若しくはアシルである；又は $R^2$ は $R^3$ と共に、それらが付着する原子と、酸素若しくは窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む5~7員環を有する炭素環、若しくは4~8員環を有する複素環を形成し、

$R_3$ は、水素、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロアルキル、アルキル、アルコキシ、スルファニル、若しくは $-R^{11}-O-R^{12}$ であり、ここで $R^{11}$ は共有結合若しくはアルキレンであり、 $R^{12}$ は、アルキル、C-アミド若しくはアシルである；又は $R^3$ は $R^2$ と共に、それらが付着する原子と、酸素若しくは窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む5~7員環を有する炭素環、若しくは4~8員環を有する複素環を形成し、

$Y$ が=N-である場合、 $R_3$ は不存在であり、

$R^4$ は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アリ-ルアルコキシ、カルボキシル、 $-R^{13}-O-R^{14}$ 、又は $-R^{13}-R^{15}$ であり、ここで $R^{13}$ は、共有結合又はアルキレンであり、 $R^{14}$ は、水素、C-アミド又はアシルであり、 $R^{15}$ は、N-アミド、 $-POR^{16}R^{17}-SO_2R^{18}$ 、又はスルホンアミドであり、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ は、独立にアルコキシであり、

$R^5$ は、水素、ヒドロキシ、アルキル、アリ-ルアルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリ-ル、又はアラルキルであり、

$R^6$ は、水素、ヒドロキシ、スルファニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリ-ル、アリ-ルアルキル、アルコキシ、アリ-ルオキシ、アリ-ルアルコキシ又は酸素若しくは窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む4~8員環を有する複素環であり、

$R^7$ は、水素、ヒドロキシル、アリ-ルアルコキシ、アルキル、アシル、カルボキシルであるか、又は存在せず、

$R^8$ は、水素、ヒドロキシル、又はアリ-ルアルコキシであり、

$R_{22}$ は、水素、ヒドロキシ、アミノ、アミド、シアノ、アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、エステル、ニトロ、カルボキシル、アラルキル、アリ-ル、炭素環式、複素環式、トリフルオロメチル、スルホニル、スルファニル、スルフェニル、エ-テル、 $R^{25}-OR^{26}$ 、又は $R^{25}-NHR^{26}$ であり、ここで $R^{25}$ は、共有結合又はアルキレンであり、 $R^{26}$ は、水素、アルキル、C-アミド又はアシルであり、

$R_{23}$ は、水素、ヒドロキシ、アミノ、アミド、シアノ、アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、エステル、ニトロ、カルボキシル、アラルキル、アリ-ル、炭素環式、複素環式、トリフルオロメチル、スルホニル、スルファニル、スルフェニル、エ-テル、 $R^{27}$ -OR<sup>28</sup>、若しくは $R^{27}$ -NHR<sup>28</sup>であり、ここで $R^{27}$ は、共有結合若しくはアルキレンであり、 $R^{28}$ は、水素、アルキル、C-アミド若しくはアシルである；又は $R^{23}$ は $R^{24}$ と共に、それらが付着する原子と、酸素若しくは窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む5~7員環を有する炭素環、若しくは4~8員環を有する複素環を形成し、

$R_{24}$ は、水素、ヒドロキシ、アミノ、アミド、シアノ、アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、エステル、ニトロ、カルボキシル、アラルキル、アリ-ル、炭素環式、複素環式、トリフルオロメチル、スルホニル、スルファニル、スルフェニル、エ-テル、 $R^{29}$ -O R<sup>30</sup>、若しくは $R^{29}$ -NHR<sup>30</sup>であり、ここで $R^{29}$ は、共有結合若しくはアルキレンであり、 $R^{30}$ は、水素、アルキル、C-アミド若しくはアシルである；又は $R^{24}$ は $R^{23}$ と共に、それらが付着する原子と、酸素若しくは窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む5~7員環を有する炭素環、若しくは4~8員環を有する複素環を形成し、

$X_1$ は、-CHR<sup>19</sup>-若しくは-CR<sup>19</sup>=であり、ここで $R^{19}$ は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、若しくはアルキニルから選択される；又は $X_1$ は $X_2$ と共に、3~7員環を有する炭素環を形成する；又は $X_1$ - $X_2$ は、-C—C-であり、

$X_2$ は、-CHR<sup>20</sup>-若しくは=CR<sup>20</sup>-であり、ここで $R^{20}$ は、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、若しくはアルキニルから選択される；又は $X_2$ は $X_1$ と共に、3~7員環を有する炭素環を形成する；又は $X_1$ - $X_2$ は、-C—C-であり、

$X_3$ は、O又はCH<sub>2</sub>であり、

Xは、=CR<sup>21</sup>-又は=N-であり、ここで $R^{21}$ は、水素、ハロ、トリフルオロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、又はヒドロキシであり、

$R'$ は、H又はアルキルであり、

$R''$ は、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アルキルシクロアルキル、又はアルキルアミドアルキルであり、

Yは、=CR<sup>3</sup>-又は=N-であり、

Zは、CHである、又はZ-Z<sub>1</sub>は-C=C-であり、

$Z_1$ は、CH、O、S、Nである、又はZ-Z<sub>1</sub>は-C=C-であり、

nは、0、1、2又は3である)。

### 【請求項2】

$X_1$ が、-CHR<sup>19</sup>-であり、 $R^{19}$ が水素若しくはアルキルである；又は $X_1$ が $X_2$ と共に、3~7員環を有する炭素環を形成し、

$X_2$ が、-CHR<sup>20</sup>-であり、ここで $R^{20}$ が水素若しくはアルキルである；又は $X_2$ が $X_1$ と共に、3~7員環を有する炭素環を形成する、

請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

### 【請求項3】

$R'$ がHであり、

$R''$ がCH<sub>3</sub>であり、

$X_1$ がCH<sub>2</sub>であり、

$X_1$ がCH<sub>2</sub>である、

請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

### 【請求項4】

$R^4$ 及び $R^5$ が、独立にメチル又は水素である、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

### 【請求項5】

$R^6$ が、水素、ヒドロキシ、メトキシ、スルファニル、又はアルキルから選択される、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

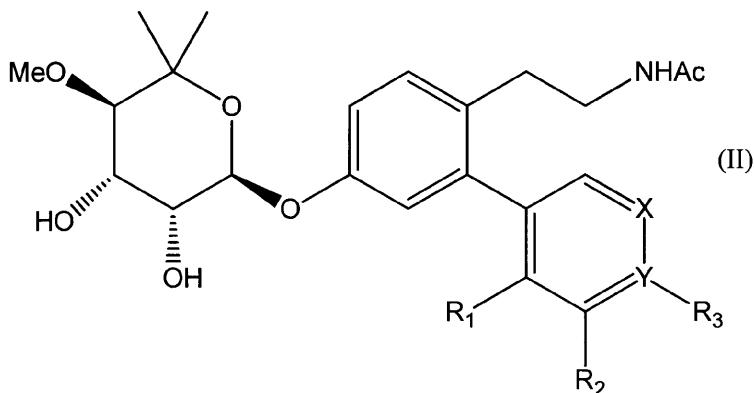
## 【請求項 6】

$R^7$ 及び $R^8$ がヒドロキシである、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

## 【請求項 7】

式(II)のものである、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容される塩

## 【化 2】



(式中、

$R_1$ が、水素、ハロ、ヒドロキシ、トリフルオロアルキル、アルコキシ、又はスルファニルであり、

$R_2$ が、水素、ハロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、アルコキシ、若しくはアルキルである；又は $R^2$ が $R^3$ と共に、それらが付着する原子と、酸素若しくは窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む5～7員環を有する炭素環、若しくは4～8員環を有する複素環を形成し、

$R_3$ が、水素、ハロ、ヒドロキシ、トリフルオロアルキル、アルコキシ、スルファニル、アルキル；又は $R^3$ が $R^2$ と共に、それらが付着する原子と、酸素若しくは窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む5～7員環を有する炭素環、若しくは4～8員環を有する複素環を形成し、

$X$ が、 $=CR^{21}$ -又は $=N$ -であり、ここで $R^{21}$ は水素、ハロ、又はトリフルオロメチルであり、

$Y$ が、 $=CR^3$ -又は $=N$ -である)。

## 【請求項 8】

$R_1$ が、水素、ハロ、アルコキシ、又はスルファニルであり、

$R_2$ が、水素、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロメチル、又はアルコキシであり、

$R_3$ が、水素、ヒドロキシ、ハロ、トリフルオロアルキル、アルコキシ、又はスルファニルであり、

$X$ が、 $=CR^{21}$ -であり、ここで $R^{21}$ は水素、ハロ、又はトリフルオロメチルであり、

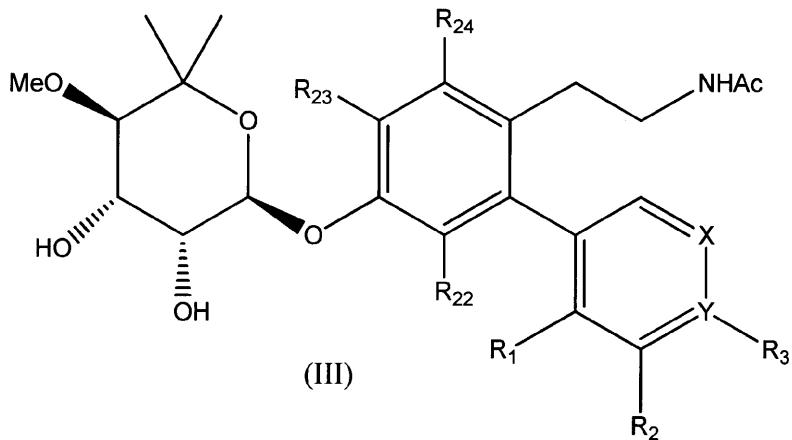
$Y$ が、 $=CR^3$ -である、

請求項7に記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

## 【請求項 9】

式(III)のものである、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容される塩

【化3】

(式中、R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>、及びR<sub>24</sub>のうちの1つはHではない)。

【請求項10】

N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(11a);

N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(11b);

N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(11c);

N-(2-(2'-クロロ-5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(11d);

N-(2-(3'-クロロ-5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(11e);

N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(11f);

N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(11g);

N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-2'-(メチルチオ)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(11h);

N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(11i);

N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(11j);

N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(11k);

N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-(モルホリノメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセ

トアミド(11);

N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-4'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(11m);

N-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-4-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)フェネチル)アセトアミド(11n);

N-(4-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-2-(ピリジン-3-イル)フェネチル)アセトアミド(11o);

N-(4-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-2-(ピリジン-4-イル)フェネチル)アセトアミド(11p);

N-(4'-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3"-フルオロ-1,2,3,6-テトラヒドロ-[1,1':2',1"-テルフェニル]-2-イル)アセトアミド(20a);

N-(4'-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3"-トリフルオロメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-[1,1':2',1"-テルフェニル]-2-イル)アセトアミド(20b);

N-(2-(5-((4-(ベンジルオキシ)シクロヘキシル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(24);

N-(2-(5-((4-(ベンジルオキシ)シクロヘキサ-2-エン-1-イル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(36);

N-(2-(5-((4-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(37);

N-(2-(5-((4-(tert-ブチル)シクロヘキシル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(39);

N-(2-(3'-フルオロ-5-((4-(ピペリジン-4-イル)シクロヘキシル)オキシ)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(40);

N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-6-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(41);

N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-3-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(42); および

N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-4-メチル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(43)の群から選択される、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

【請求項 1 1】

N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(11b);

N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(11c);

N-(2-(2'-クロロ-5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(11d);

N-(2-(3'-クロロ-5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(11e);

N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-

ピラン-2-イル)オキシ)-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(11f); または

N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-4'--(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(11g)として更に規定される、請求項10に記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 2】

N- (2- (5- ((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(11b);

N-(2-(3'-クロロ-5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(11e); または

N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-6,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)エチル)アセトアミド(11f) として更に規定される、請求項11に記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

### 【請求項 1 3】

治療有効量の請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

### 【請求項 1 4】

神経変性障害を、治療又は予防を必要とする対象において治療又は予防するための組成物の製造における請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容される塩の使用であって、前記組成物が治療有効量で前記対象に投与される、使用。

### 【請求項 15】

神経変性障害が糖尿病性末梢神経障害である、請求項14に記載の使用。

## 【請求項 16】

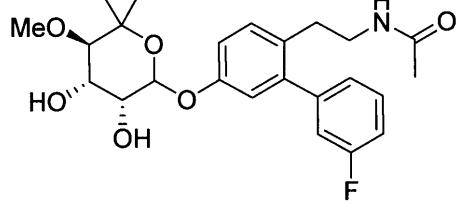
前記化合物が、Hsp70の上方制御によって神経保護効果を発揮する、請求項14に記載の使用。

## 【請求項 17】

前記組成物が神経糖毒性の症状を緩和又は予防するのに有効な量で投与されるものである、請求項14に記載の使用。

### 【請求項 18】

前記化合物が下式：  
【化4】

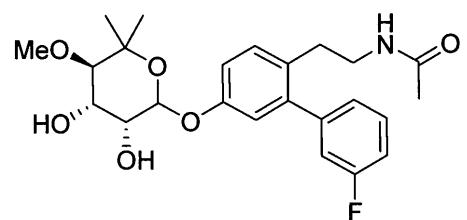


である、請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

## 【請求項 19】

前記化合物が下式：

【化5】

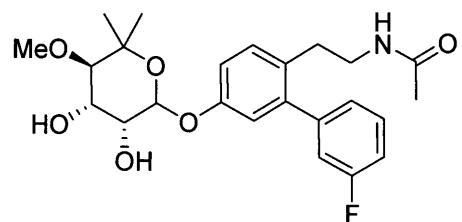


として更に規定される、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記化合物が下式：

【化6】



として更に規定される、請求項14に記載の使用。