

【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25年5月16日 (2013.5.16)

【公表番号】特表2011-518196(P2011-518196A)

【公表日】平成23年6月23日 (2011.6.23)

【年通号数】公開・登録公報2011-025

【出願番号】特願2011-505265(P2011-505265)

【国際特許分類】

C 0 7 D 209/14 (2006.01)

C 0 7 D 209/18 (2006.01)

C 0 7 D 209/42 (2006.01)

C 0 7 D 307/81 (2006.01)

C 0 7 D 333/68 (2006.01)

C 0 7 H 17/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/7016 (2006.01)

A 6 1 K 31/7056 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/30 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 209/14

C 0 7 D 209/18 C S P

C 0 7 D 209/42

C 0 7 D 307/81

C 0 7 D 333/68

C 0 7 H 17/02

A 6 1 K 31/7016

A 6 1 K 31/7056

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/30

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 25/16

【手続補正書】

【提出日】平成24年3月30日 (2012.3.30)

【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】

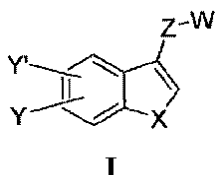
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

神経変性疾患にかかっているか、またはかかりやすい対象を処置するための医薬の製造における、薬学的組成物の使用であって、前記薬学的組成物は、治療量の組成物を含有し

、前記組成物は、式 I :

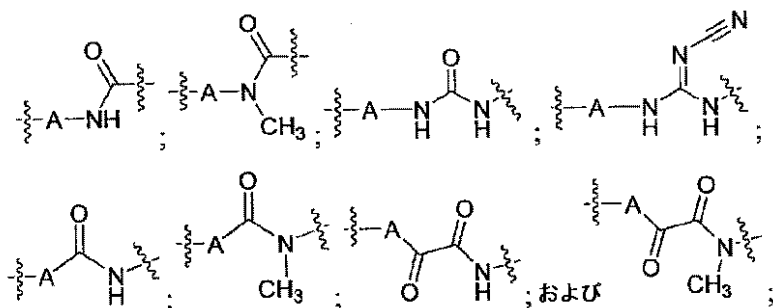
【化 9 3】



[ 式中、

Z は、

【化 9 4】



からなる群から選択され；

A は、 $-(CH_2)_n$  であり、n は、0、1 または 2 であり；

X は、NH または  $NR'$  であり；

W は、10 から 25 個の炭素を有し、NH、 $NR'$  もしくは O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を場合により含み、1 つまたは複数の -OR 基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和または不飽和アルキルであり；

Y および  $Y'$  は、H、-OH、-R、-OR、- $NH_2$ 、- $NHR'$ 、- $NR'R'$ 、- $NHR''$ 、- $C(O)NHR'$ 、- $C(O)NR'R'$ 、ハロゲンまたは糖類から独立して選択され；

-R は、H、直鎖状、環式もしくは分枝状であってよい  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_6$  芳香族化合物、5 もしくは 6 員複素芳香族環、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(N)NH$ 、 $-C(N)NR'$  であり；

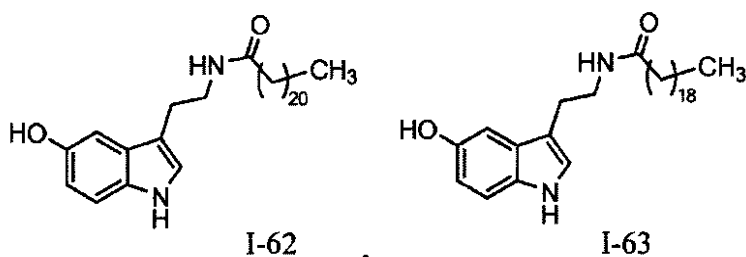
- $R'$  は、直鎖状、環式または分枝状であってよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたはアルケニル基であり；

- $R''$  は、-OH で場合により置換された  $C_1 \sim C_2$  アルキルであり；そして

Y または  $Y'$  が、独立して、-OR である場合、R は  $C_1 \sim C_6$  アルキルでない] の実質的に純粋な化合物または合成化合物、あるいはその薬学的に許容される塩から本質的になり、

前記式 I の化合物は、

【化 9 4 A】



およびこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも１つの化合物であり、  
前記治療量は、神経細胞中のタンパク質ホスファターゼ２Ａ（ＰＰ２Ａ）のホスファターゼ活性をモジュレートするのに有効であり、

前記組成物は、カフェイン、カフェイン酸、およびクロロゲン酸を実質的に含まず、  
前記神経変性疾患または障害は、

（１）タンパク質ホスファターゼ２Ａ（ＰＰ２Ａ）の異常なメチル化およびタウのリン酸化過剰；

（２）タンパク質ホスファターゼ２Ａ（ＰＰ２Ａ）の異常なメチル化および - シヌクレインの異常なリン酸化；

（３）異常なタンパク質ホスファターゼ２Ａ（ＰＰ２Ａ）活性；タウのリン酸化過剰、および - シヌクレインの異常なリン酸化；

またはこれらの組み合わせ  
により特徴付けられる、使用。

【請求項２】

前記神経変性疾患が、タウタンパク異常症である請求項１に記載の使用。

【請求項３】

前記タウタンパク異常症が、アルツハイマー病、ダウン症候群の成人の事例における神経変性、パンチドランカー、ピック病、グアムパーキンソン痴呆症候群、前頭側頭痴呆、皮質基部変性、淡蒼球 - 橋 - 黒質（pallido - pontal - nigral）変性進行性核上麻痺および染色体１７（FTDP - １７）のパーキンソン症候群、ならびにこれらの組み合わせ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】

前記タウタンパク異常症が、アルツハイマー病である、請求項２に記載の使用。

【請求項５】

前記神経変性疾患が、シヌクレイノパチーである、請求項１に記載の使用。

【請求項６】

前記シヌクレイノパチーが、パーキンソン病、レービー小体による痴呆、多系統萎縮症、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項５に記載の使用。

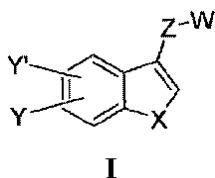
【請求項７】

前記シヌクレイノパチーが、パーキンソン病である、請求項５に記載の使用。

【請求項８】

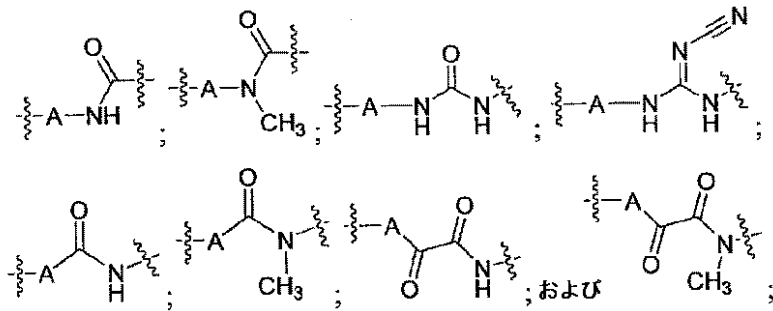
神経変性疾患にかかっているか、またはかかりやすい対象を処置において使用するための、薬学的組成物であって、前記薬学的組成物は、治療量の組成物を含有し、前記組成物は、式 I :

【化 9 3】



[ 式中、  
Z は、

## 【化 9 4】



からなる群から選択され；

A は、 $-(CH_2)_n$  であり、n は、0、1 または 2 であり；

X は、NH または  $NR'$  であり；

W は、10 から 25 個の炭素有し、NH、 $NR'$  もしくは O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を場合により含み、1 つまたは複数の -OR 基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和または不飽和アルキルであり；

Y および  $Y'$  は、H、-OH、-R、-OR、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-NHR''$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)NR'R'$ 、ハロゲンまたは糖類から独立して選択され；

-R は、H、直鎖状、環式もしくは分枝状であってよい  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_6$  芳香族化合物、5 もしくは 6 員複素芳香族環、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(N)NH$ 、 $-C(N)NR'$  であり；

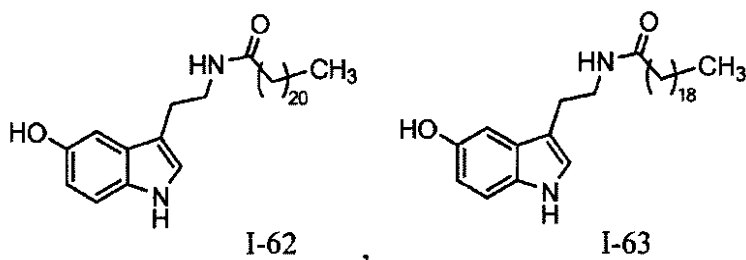
-R' は、直鎖状、環式または分枝状であってよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたはアルケニル基であり；

-R'' は、-OH で場合により置換された  $C_1 \sim C_2$  アルキルであり；そして

Y または  $Y'$  が、独立して、-OR である場合、R は  $C_1 \sim C_6$  アルキルでない] の実質的に純粋な化合物または合成化合物、あるいはその薬学的に許容される塩から本質的になり、

前記式 I の化合物は、

## 【化 9 4 B】



およびこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物であり、

前記治療量は、神経細胞中のタンパク質ホスファターゼ 2 A (PP2A) のホスファターゼ活性をモジュレートするのに有効であり、

前記組成物は、カフェイン、カフェイン酸、およびクロロゲン酸を実質的に含まず、

前記神経変性疾患または障害は、

(1) タンパク質ホスファターゼ 2 A (PP2A) の異常なメチル化およびタウのリン酸化過剰；

(2) タンパク質ホスファターゼ 2 A (PP2A) の異常なメチル化および  $\alpha$ -シヌクレインの異常なリン酸化；

(3) 異常なタンパク質ホスファターゼ 2 A (PP2A) 活性；タウのリン酸化過剰、

および - シヌクレインの異常なリン酸化；  
またはこれらの組み合わせ  
により特徴付けられる、薬学的組成物。

【請求項 9】

前記神経変性疾患が、タウタンパク異常症である請求項 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

前記タウタンパク異常症が、アルツハイマー病、ダウン症候群の成人の事例における神経変性、パンチドランカー、ピック病、グアムパーキンソン痴呆症候群、前頭側頭痴呆、皮質基部変性、淡蒼球 - 橋 - 黒質 ( p a l l i d o - p o n t a l - n i g r a l ) 変性進行性核上麻痺および染色体 17 ( F T D P - 17 ) のパーキンソン症候群、ならびにこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

前記タウタンパク異常症が、アルツハイマー病である、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

前記神経変性疾患が、シヌクレイノパチーである、請求項 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

前記シヌクレイノパチーが、パーキンソン病、レービー小体による痴呆、多系統萎縮症、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 12 に記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

前記シヌクレイノパチーが、パーキンソン病である、請求項 12 に記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

前記タンパク質ホスファターゼ 2 A ( P P 2 A ) のホスファターゼ活性のモジュレーションが、対照と比較して変化したパターン of 基質タウのリン酸化をもたらす、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 16】

前記タンパク質ホスファターゼ 2 A ( P P 2 A ) のホスファターゼ活性のモジュレーションが、対照と比較して変化したパターン of 基質 - シヌクレインのリン酸化をもたらす、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 17】

前記タンパク質ホスファターゼ 2 A ( P P 2 A ) のホスファターゼ活性のモジュレーションが、対照と比較して変化したパターン of 基質タウのリン酸化をもたらす、請求項 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 18】

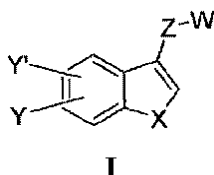
前記タンパク質ホスファターゼ 2 A ( P P 2 A ) のホスファターゼ活性のモジュレーションが、対照と比較して変化したパターン of 基質 - シヌクレインのリン酸化をもたらす、請求項 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 19】

タンパク質ホスファターゼ 2 A ( P P 2 A ) 活性を選択的にモジュレートし得る式 I の化合物を識別するための方法であって、前記方法は、

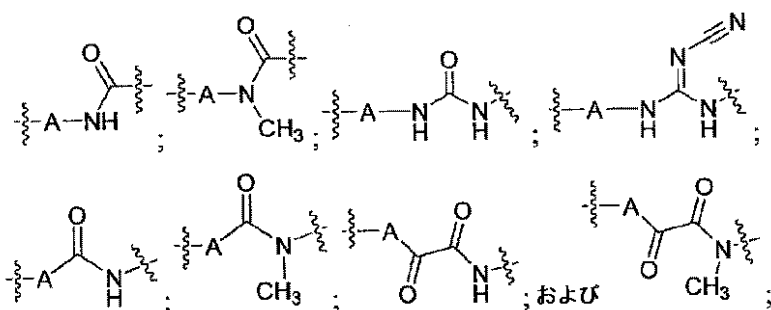
( 1 ) 精製されたタンパク質ホスファターゼ 2 A ( P P 2 A ) 、精製された P P 2 A 特異的メチルエステラーゼ ( P P M E ) 、精製された P P 2 A 特異的メチルトランスフェラーゼ ( P P M T ) 、またはこれらの組み合わせを含有するサンプルを、式 I

## 【化 9 3】



の実質的に純粋な化合物または合成化合物に曝露する工程であって、式 I において、  
Z は、

## 【化 9 4】



からなる群から選択され；

A は、 $-(CH_2)_n$  であり、n は、0、1 または 2 であり；

X は、NH または  $NR'$  であり；

W は、10 から 25 個の炭素を有し、NH、 $NR'$  もしくは O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を場合により含み、1 つまたは複数の -OR 基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和または不飽和アルキルであり；

Y および  $Y'$  は、H、-OH、-R、-OR、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-NHR''$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)NR'R'$ 、ハロゲンまたは糖類から独立して選択され；

-R は、H、直鎖状、環式もしくは分枝状であってよい  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_6$  芳香族化合物、5 もしくは 6 員複素芳香族環、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(N)NH$ 、 $-C(N)NR'$  であり；

-R' は、直鎖状、環式または分枝状であってよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたはアルケニル基であり；

-R'' は、-OH で場合により置換された  $C_1 \sim C_2$  アルキルである、

工程；

(2) 前記サンプルにおいて、

(a) PP2A 特異的メチルエステラーゼ (PPME) の脱メチル化活性；

(b) PP2A 特異的メチルトランスフェラーゼ (PPMT) のメチル化活性；

(c) タンパク質ホスファターゼ 2A (PP2A) のホスファターゼ活性；

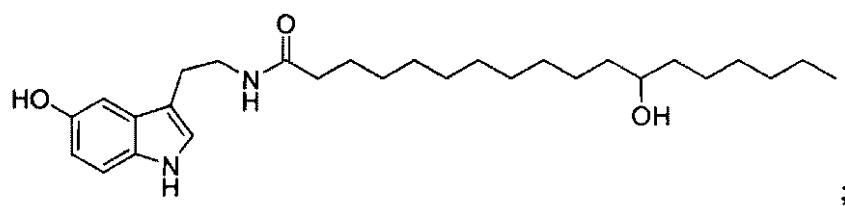
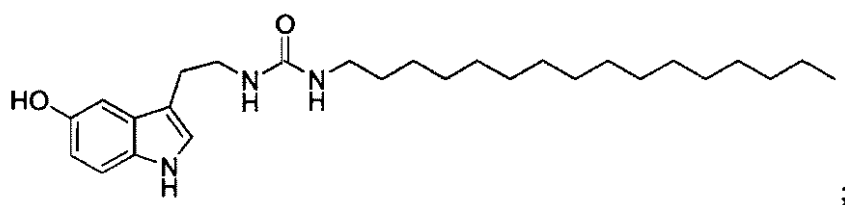
のうちの少なくとも 1 つを測定する工程；ならびに

(3) タンパク質ホスファターゼ 2A (PP2A) のメチル化状態を決定する工程、  
を包含する、方法。

## 【請求項 20】

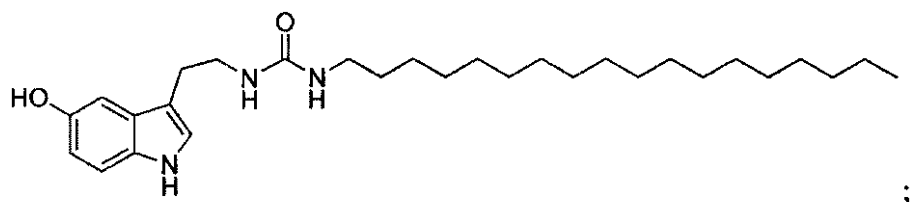
PP2A 特異的メチルエステラーゼ (PPME) の脱メチル化活性をモジュレートし得る前記式 I の化合物が、

【化 9 4 C】

化合物 **I-29**,**I-29**化合物 **I-30**,**I-30**

【化 9 4 D】

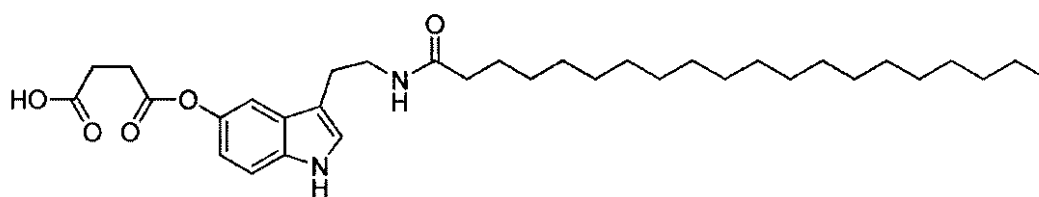
化合物 I-31,



;

I-31

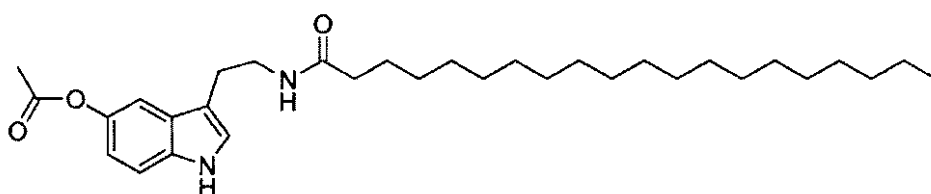
化合物 I-32,



;

I-32

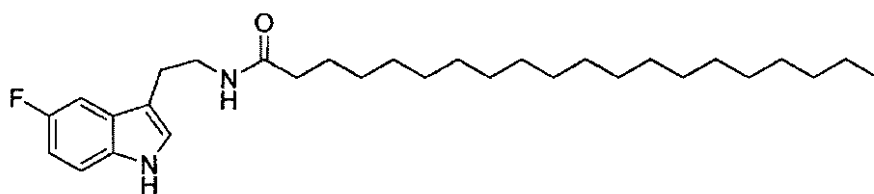
化合物 I-33,



;

I-33

化合物 I-35,



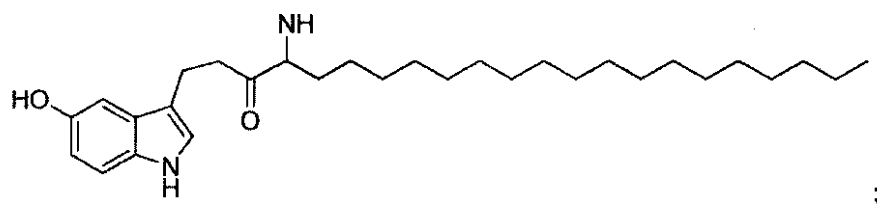
;

I-35



【化 9 4 E】

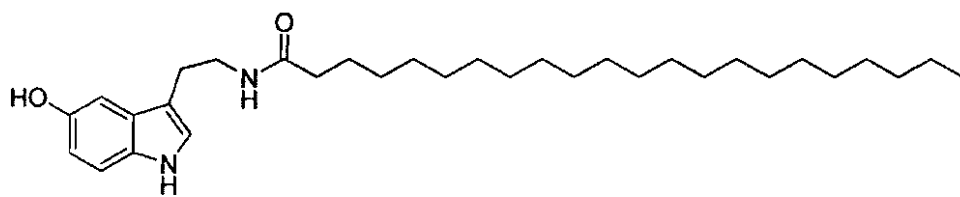
化合物 I-39,



;

I-39

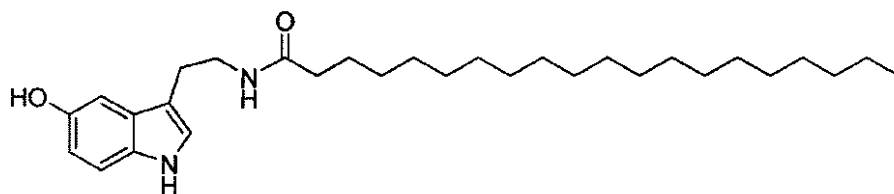
化合物 I-62,



;

I-62

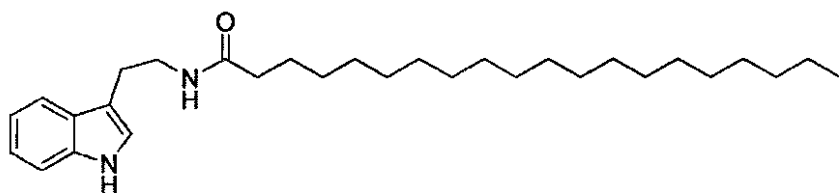
化合物 I-63,



;

I-63

化合物 I-64,

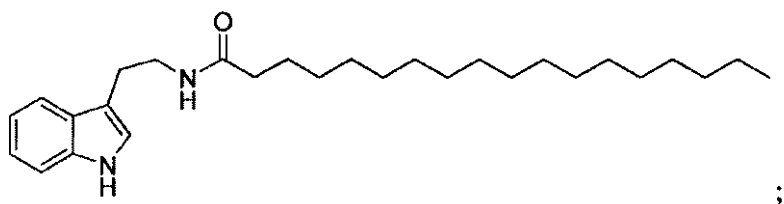


;

I-64

【化 9 4 F】

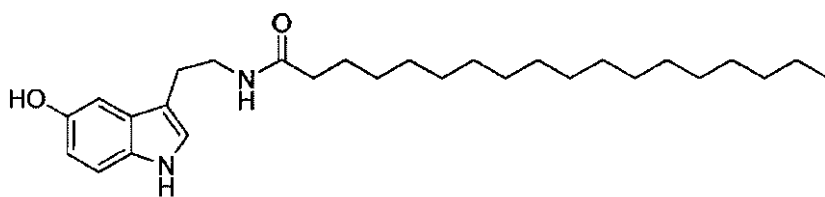
化合物 I-65,



;

**I-65**

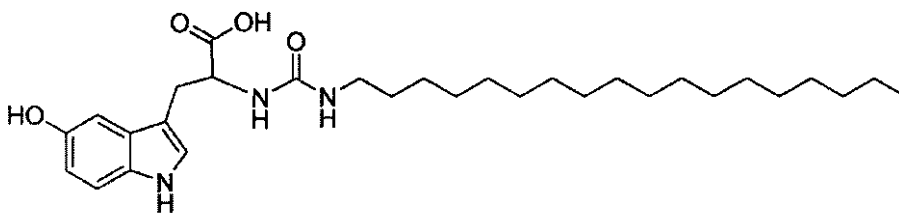
化合物 I-66,



;

**I-66**

化合物 I-79,



;および

**I-79**

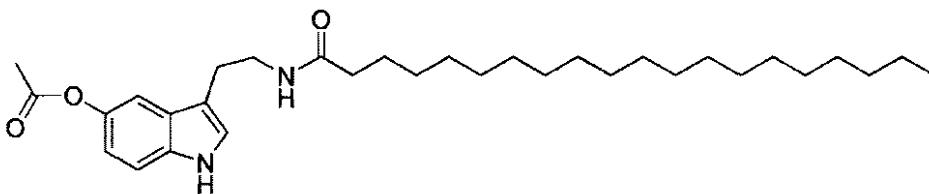
およびこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1つの化合物である、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

PP2A特異的メチルエステラーゼ (PPME) の脱メチル化活性をモジュレートし得る前記式Iの化合物が、

【化 9 4 G】

化合物 I-33,



.

**I-33**

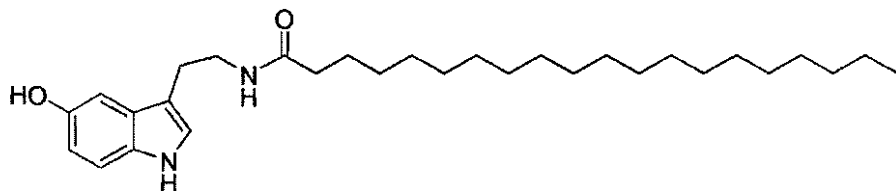
である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

PP2A 特異的メチルエステラーゼ (PPME) の脱メチル化活性をモジュレートし得る前記式 I の化合物が、

【化 94H】

化合物 I-63,



I-63

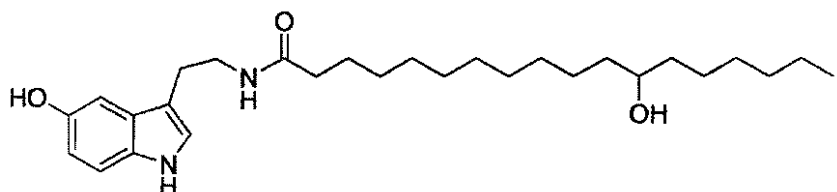
である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 23】

PP2A 特異的メチルトランスフェラーゼ (PPMT) のメチル化活性をモジュレートし得る前記式 I の化合物が、

【化 94I】

化合物 I-29,



I-29

化合物 I-30,

**I-30**

:

**I-31**

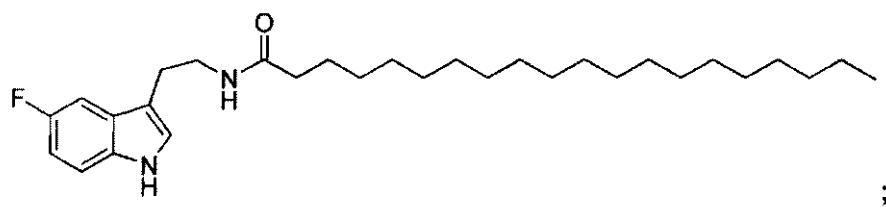
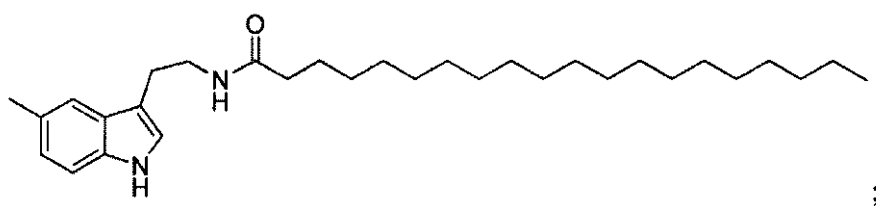
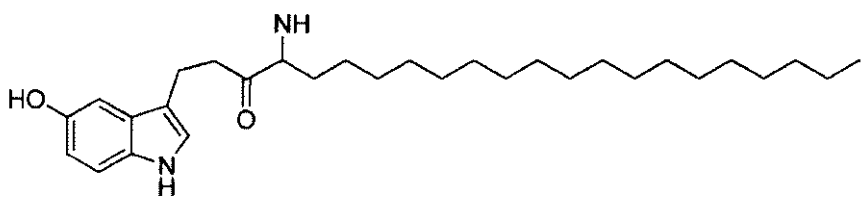
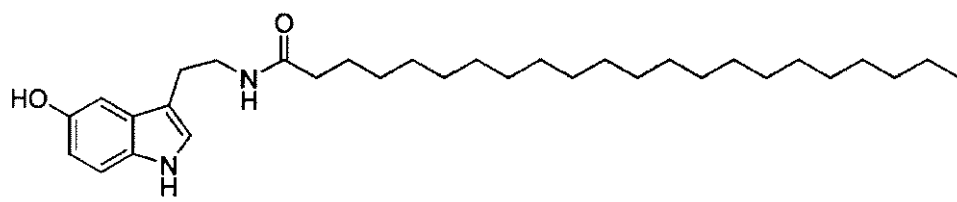
;

**I-32**

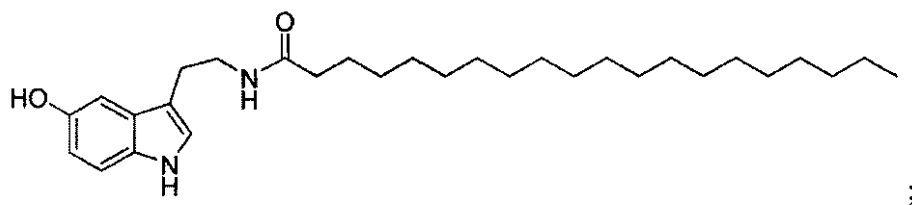
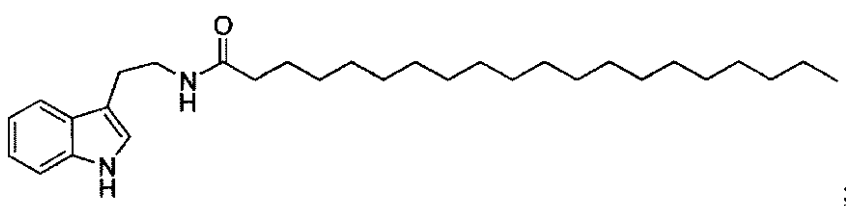
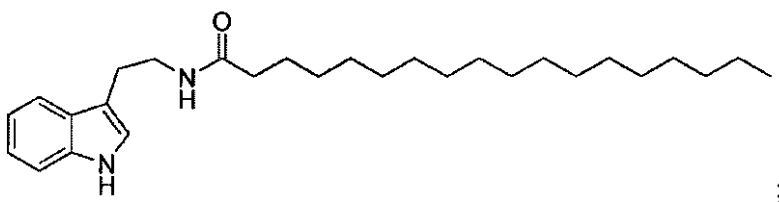
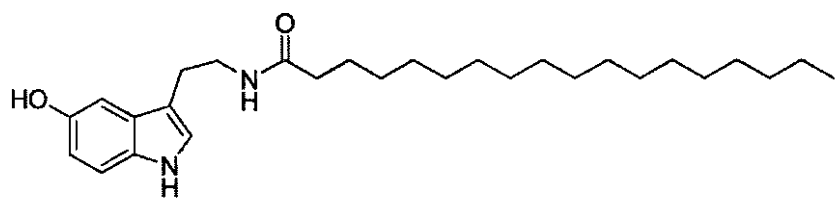
•

**I-33**

【化 9 4 K】

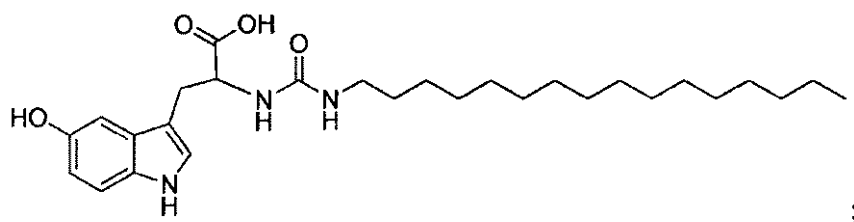
化合物 **I-35**,**I-35**化合物 **I-36**,**I-36**化合物 **I-39**,**I-39**化合物 **I-62**,**I-62**

【化 9 4 L】

化合物 **I-63**,**I-63**化合物 **I-64**,**I-64**化合物 **I-65**,**I-65**化合物 **I-66**,**I-66**

【化 9 4 M】

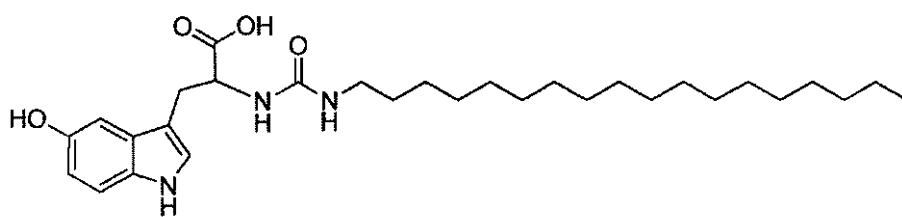
化合物 I-78,



;

I-78

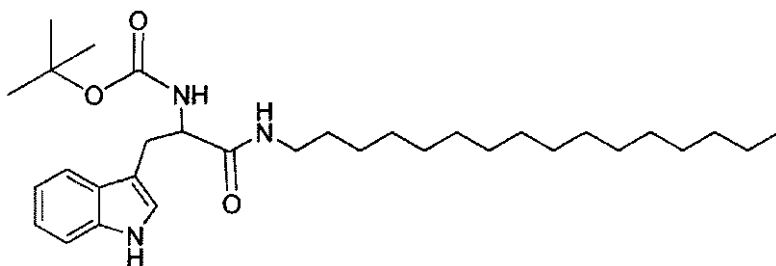
化合物 I-79



;

I-79

化合物 I-80,



; および

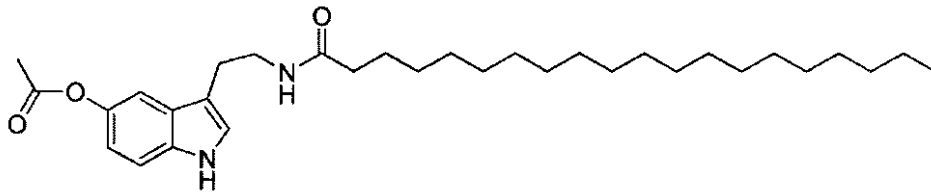
I-80

およびこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1つの化合物である、請求項20に記載の方法。

【請求項24】

PP2A特異的メチルトランスフェラーゼ (PPMT) のメチル化活性をモジュレートし得る前記式Iの化合物が、

【化 9 4 N】

化合物 **I-33**,**I-33**である、請求項 20 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0731

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0731】

(項目 78)

(a) 式 I の複数の化合物を準備するステップ、

(b) 前記複数の化合物の少なくとも 1 つの化合物の PP2A 活性に対する効果を評価するステップ、および / または

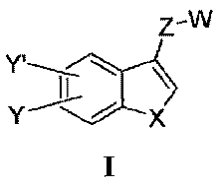
(c) 少なくとも 1 つの化合物が PP2A 活性をモジュレートすることを確認するステップ

を含む方法。

(項目 1B)

式 I :

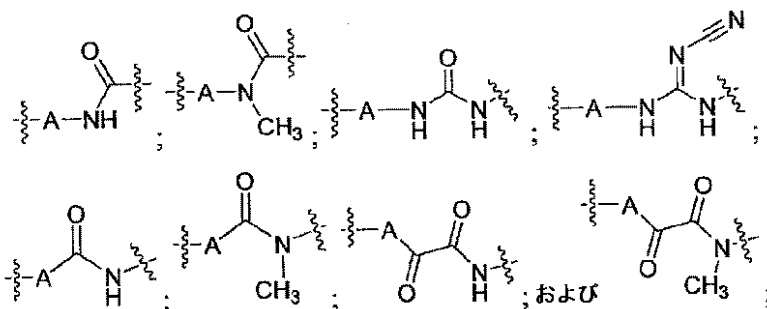
【化 9 3】



[ 式中、

Z は、

【化 9 4】

からなる群から選択され；A は、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> または - (CB<sub>2</sub>)<sub>n</sub> であり、n は、0、1 または 2 であり；



B は、H、-NHC(=O)OR または -C(=O)OR であり；

X は、NH、NR'、O または S であり；

W は、10 から 25 個の炭素有し、NH、NR' もしくは O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を場合により含み、1 つまたは複数の -OR 基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和または不飽和アルキルであり；

Y および Y' は、H、-OH、-R、-OR、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-NR'R'、-NHR''、-C(O)NHR'、-C(O)NR'R'、ハロゲンまたは糖類から独立して選択され；

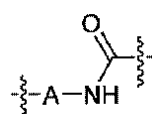
-R は、H、直鎖状、環式もしくは分枝状であってよい -C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキル、-C<sub>6</sub> 芳香族化合物、5 もしくは 6 員複素芳香族環、-C(O)R'、-C(O)H、-C(O)OR'、-C(O)OH、-C(N)NH、-C(N)NR' であり；

-R' は、直鎖状、環式または分枝状であってよい C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキルまたはアルケニル基であり；

-R'' は、-OH で場合により置換された -C<sub>1</sub>~<sub>2</sub> アルキルである ] 化合物であって、  
(a) 上記化合物は、天然でなく；

(b) Z が

【化 95】



であるときは、n が 0 でなく；

(c) 上記化合物は、以下の条件：

(i) 上記化合物は、精製 PP2A および精製 MT とともにインキュベートされると、100 μM 未満の IC<sub>50</sub> で PP2A のメチル化をモジュレートすること；

(ii) 上記化合物は、精製 PP2A および精製 ME とともにインキュベートされると、100 μM 未満の IC<sub>50</sub> で PP2A の脱メチル化をモジュレートすること；

(iii) 上記化合物は、  
精製 PP2A および精製 MT；ならびに  
精製 PP2A および精製 ME

とともに個別にインキュベートされると、ME アーゼと比較して MT アーゼに対して選択的活性を示すこと；

(iv) 上記化合物は、  
精製 PP2A および精製 MT；ならびに  
精製 PP2A および精製 ME

とともに個別にインキュベートされると、MT アーゼと比較して ME アーゼに対して選択的活性を示すこと；および / または

(v) 上記化合物が精製 PP2A、精製 ME および精製 MT とともにインキュベートされると、PP2A のメチル化は、上記化合物を用いない同等の条件下で観察されるのとは異なるレベルで観察されること

の少なくとも 1 つが満たされるように PP2A のメチル化をモジュレートできることを特徴とする化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 2B)

以下の条件：

(a) 上記化合物は、単離 PP2A および単離非タンパク質 PP2A 標的とともに MT および ME の不在下でインキュベートされると、観察される上記単離非タンパク質標的のリン酸化は、上記化合物を用いない場合に観察されるものと同等であることをさらに特徴とすること；および

(b) 上記化合物は、単離 PP2A および単離タンパク質 PP2A 標的とともに MT およ

び M E の不在下でインキュベートされると、観察される上記単離タンパク質標的のリン酸化は、上記化合物を用いない場合に観察されるものと同等であることをさらに特徴とすること

の少なくとも 1 つが満たされる項目 1 B に記載の化合物。

( 項目 3 B )

W が、10 から 25 個の炭素を有し、NH、NR' もしくは O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を場合により含み、1 つまたは複数の -OR 基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和アルキルである、項目 1 B に記載の化合物。

( 項目 4 B )

Y または Y' が、独立して、-OR であり、R が -CH<sub>3</sub> でない、項目 1 B に記載の化合物。

( 項目 5 B )

N - ( 1 , 4 - ジメチルペンチル ) - 5 , 6 - ジメチル - 3 - ベンゾフランアセトアミド ;

N - [ 2 - ( 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - ドデカンアミド ;

N - ( 1 , 4 - ジメチルペンチル ) - 1 H - インドール - 3 - プロパンアミド ;

N - ( 1 , 1 - ジエチル - 2 - プロピン - 1 - イル ) - 1 H - インドール - 3 - プロパンアミド ;

N - ( 1 - メチルヘキシル ) - 1 H - インドール - 3 - プロパンアミド ;

N - ( 1 , 1 - ジエチル - 2 - プロピン - 1 - イル ) - 1 H - インドール - 3 - アセトアミド ;

N - ( 2 - エチルヘキシル ) - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 1 , 1 - ジエチル - 2 - プロピン - 1 - イル ) - 6 - エチル - 3 - ベンゾフランアセトアミド ;

N - [ 2 - ( 5 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - 2 - エチル - ヘキサンアミド ;

N - [ 2 - ( 5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - 5 , 8 , 11 , 14 - エイコサテトラエンアミド ;

2 - エチル - N - [ 2 - ( 5 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - ヘキサンアミド ;

1 - メチル - N - ( 5 - メチルヘキサン - 2 - イル ) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド ;

N - ( 1 , 5 - ジメチルヘキシル ) - 6 - メトキシ - 3 - ベンゾフランアセトアミド ;

N - ( 1 , 5 - ジメチルヘキシル ) - 1 H - インドール - 3 - プロパンアミド ;

2 - エチル - N - [ 2 - ( 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - ヘキサンアミド ;

N - ( 1 , 4 - ジメチルペンチル ) - 1 H - インドール - 3 - アセトアミド ;

N - [ 2 - ( 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - 2 - プロピル - ペンタンアミド ;

N - ( 1 , 5 - ジメチルヘキシル ) - 1 H - インドール - 3 - アセトアミド ;

N - [ 2 - ( 5 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - 2 - プロピル - ペンタンアミド ;

6 - メトキシ - N - [ ( 1 S ) - 1 - メチルヘキシル ] - 3 - ベンゾフランアセトアミド ;

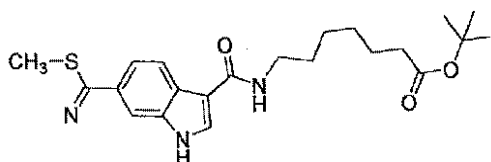
N - [ 2 - ( 5 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - 2 - プロピル - ペンタンアミド ;

N - ( 1 , 1 - ジエチル - 2 - プロピン - 1 - イル ) - 6 - メトキシ - 3 - ベンゾフランアセトアミド ;

N - ドデシル - オキソ - 1 H - インドール - 3 - アセトアミド ;

N - ( 1 , 4 - ジメチルペンチル ) - 6 - メトキシ - 3 - ベンゾフランアセトアミド ;

5 - ブロモ - N - オクタデシル -     - オキソ - 1 H - インドール - 3 - アセトアミド ;  
 N - [ 3 - エチル - 2 - ( 4 - モルホリニル ) ペンチル ] - N ' - [ 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - 尿素 ;  
 N - 4 - ヒドロキシ - N 1 - [ 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - 2 - ( 2 - メチルプロピル ) - ブタンジアミド ;  
 3 - [ 2 - [ [ 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] アミノ ] - 2 - オキソエチル ] - メチル - エステル 4 - ヘキセン酸 ;  
 7 - [ [ [ 6 - ( アミノイミノメチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] カルボニル ] アミノ ] - 1 , 1 - ジメチルエチルエステルヘブタン酸 ;  
 7 - [ [ [ 6 - ( アミノチオキソメチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] カルボニル ] アミノ ] - 1 , 1 - ジメチルエチルエステルヘブタン酸 ;  
 2 - [ [ 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) アセチル ] アミノ ] - ( 2 S ) - ヘブタン酸 ;  
 N - [ 3 - エチル - 2 - ( 4 - モルホリニル ) ペンチル ] - 1 H - インドール - 3 - プロパンアミド ;  
 N 4 - ヒドロキシ - N 1 - [ 2 - ( 1 H - インドール - 3 - イル ) エチル ] - N 1 - メチル - 2 - ( 2 - メチルプロピル ) - ( 2 R ) - ブタンジアミド ;  
 7 - [ [ [ 5 - ( アミノイミノメチル ) - 1 H - インドール - 3 - イル ] カルボニル ] アミノ ] - 1 , 1 - ジメチルエチルエステルヘブタン酸 ;  
 および  
 【化 9 6】

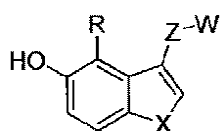


からなる群から選択される化合物でない項目 1 B または 2 B に記載の化合物。

( 項目 6 B )

式 I I :

【化 9 7】



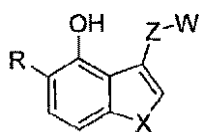
II.

の化合物である項目 1 B に記載の化合物。

( 項目 7 B )

式 I I I :

【化 9 8】



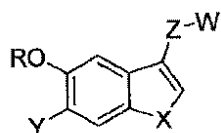
III.

の化合物である項目 1 B に記載の化合物。

( 項目 8 B )

式 V I :

【化 9 9】

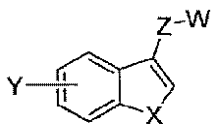
**VI.**

の化合物である項目 1 B に記載の化合物。

( 項目 9 B )

式 V I I :

【化 1 0 0】

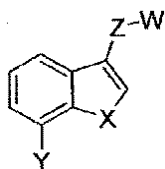
**VII.**

の化合物である項目 1 B に記載の化合物。

( 項目 1 0 B )

式 V I I I :

【化 1 0 1】

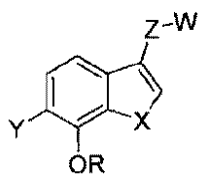
**VIII.**

の化合物である項目 1 B に記載の化合物。

( 項目 1 1 B )

式 I X :

【化 1 0 2】

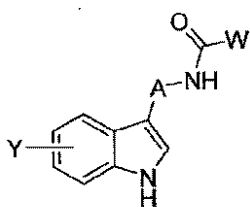
**IX.**

の化合物である項目 1 B に記載の化合物。

( 項目 1 2 B )

式 I a :

【化 1 0 3】

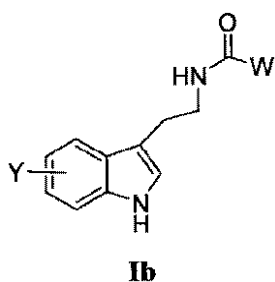
**Ia**

の化合物である項目 1 B に記載の化合物。

( 項目 1 3 B )

式 I b :

【化 1 0 4 】

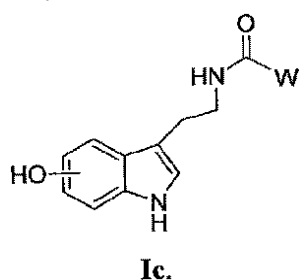


の化合物である項目 1 B に記載の化合物。

( 項目 1 4 B )

式 I c :

【化 1 0 5 】

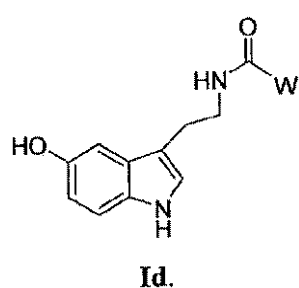


の化合物である項目 1 B に記載の化合物。

( 項目 1 5 B )

式 I d :

【化 1 0 6 】

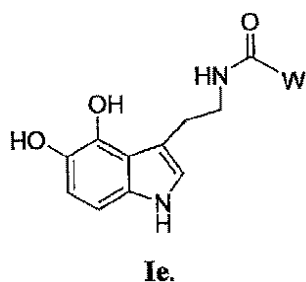


の化合物である項目 1 B に記載の化合物。

( 項目 1 6 B )

式 I e :

【化 1 0 7】

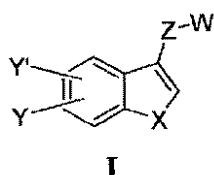


の化合物である項目 1 B に記載の化合物。

( 項目 1 7 B )

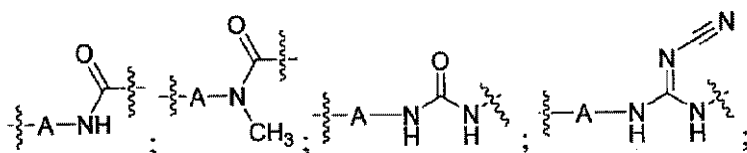
式 I :

【化 1 0 8】

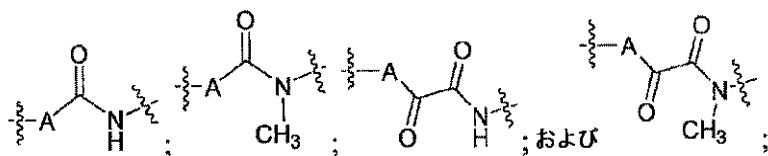


[ 式中、  
Z は、

【化 1 0 9】



【化 1 1 0】



からなる群から選択され；

A は、 $-(CH_2)_n$  または  $-(C(=O))_n$  であり、n は、0、1 または 2 であり；

B は、H、 $-NH-C(=O)-OR$  または  $-C(=O)-OR$  であり；

X は、NH、 $NR'$ 、O または S であり；

W は、10 から 25 個の炭素を有し、NH、 $NR'$  もしくは O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を場合により含み、1 つまたは複数の  $-OR$  基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和または不飽和アルキルであり；

Y および  $Y'$  は、H、 $-OH$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-NHR''$ 、 $-C(=O)NHR'$ 、 $-C(=O)NR'R'$ 、ハロゲンまたは糖類から独立して選択され；

$-R$  は、H、直鎖状、環式もしくは分枝状であってよい  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_6$  芳香族化合物、5 もしくは 6 員複素芳香族環、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(N)NH$ 、 $-C(N)NR'$  であり；

$-R'$  は、直鎖状、環式または分枝状であってよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたはアルケニル

基であり；

- R " は、- O Hで場合により置換された - C<sub>1</sub> - <sub>2</sub> アルキルである ] の化合物であって

、

( a ) 上記化合物は天然でないこと；

( b ) 上記化合物が、以下の条件：

( i ) 上記化合物は、精製 P P 2 A および精製 M T とともにインキュベートされると、  
1 0 0 μ M 未満の I C<sub>50</sub> で P P 2 A のメチル化をモジュレートすること；

( i i ) 上記化合物は、精製 P P 2 A および精製 M E とともにインキュベートされると、  
1 0 0 μ M 未満の I C<sub>50</sub> で P P 2 A の脱メチル化をモジュレートすること；

( i i i ) 上記化合物は、

精製 P P 2 A および精製 M T ；ならびに

精製 P P 2 A および精製 M E

とともに個別にインキュベートされると、M E アーゼと比較して M T アーゼに対して選択  
的活性を示すこと；

( i v ) 上記化合物は、

精製 P P 2 A および精製 M T ；ならびに

精製 P P 2 A および精製 M E

とともに個別にインキュベートされると、M T アーゼと比較して M E アーゼに対して選択  
的活性を示すこと；および / または

( v ) 上記化合物が精製 P P 2 A 、精製 M E および精製 M T とともにインキュベートさ  
れると、P P 2 A のメチル化は、上記化合物を用いない同等の条件下で観察されるのと異  
なるレベルで観察されること

の少なくとも 1 つが満たされるように P P 2 A のメチル化をモジュレートできることを特  
徴とする化合物、またはその薬学的に許容される塩。

( 項目 1 8 B )

以下の条件：

( a ) 上記化合物は、単離 P P 2 A および単離非タンパク質 P P 2 A 標的とともに M T お  
よび M E の不在下でインキュベートされると、観察される上記単離非タンパク質標的のリン  
酸化は、上記化合物を用いない場合に観察されるものと同等であることをさらに特徴と  
すること；および

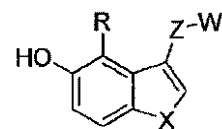
( b ) 上記化合物は、単離 P P 2 A および単離タンパク質 P P 2 A 標的とともに M T およ  
び M E の不在下でインキュベートされると、観察される上記単離タンパク質標的のリン酸  
化は、上記化合物を用いない場合に観察されるものと同等であることをさらに特徴とする  
こと

の少なくとも 1 つが満たされる項目 1 7 B に記載の化合物。

( 項目 1 9 B )

式 I I I：

【化 1 1 1】



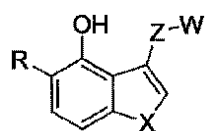
II.

の化合物である項目 1 7 B に記載の化合物。

( 項目 2 0 B )

式 I I I I：

【化 1 1 2】



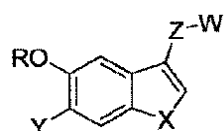
III.

の化合物である項目 1 7 B に記載の化合物。

( 項目 2 1 B )

式 V I :

【化 1 1 3】



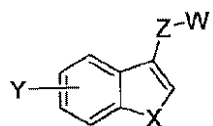
VI.

の化合物である項目 1 7 B に記載の化合物。

( 項目 2 2 B )

式 V I I :

【化 1 1 4】



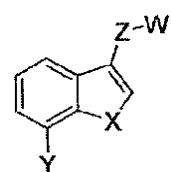
VII.

の化合物である項目 1 7 B に記載の化合物。

( 項目 2 3 B )

式 V I I I :

【化 1 1 5】



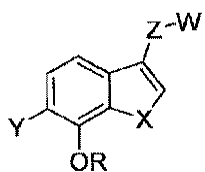
VIII.

の化合物である項目 1 7 B に記載の化合物。

( 項目 2 4 B )

式 I X :

【化 1 1 6】



IX.

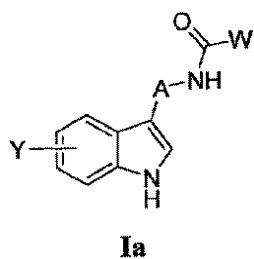
の化合物である項目 1 7 B に記載の化合物。



( 項 目 2 5 B )

式 I a :

【 化 1 1 7 】

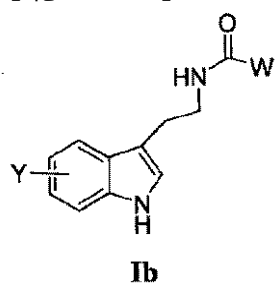


の化合物である項目 1 7 B に記載の化合物。

( 項 目 2 6 B )

式 I b :

【 化 1 1 8 】

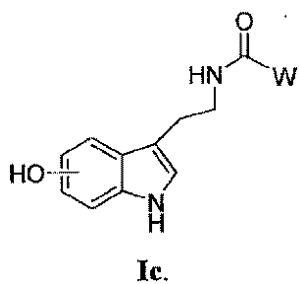


の化合物である項目 1 7 B に記載の化合物。

( 項 目 2 7 B )

式 I c :

【 化 1 1 9 】

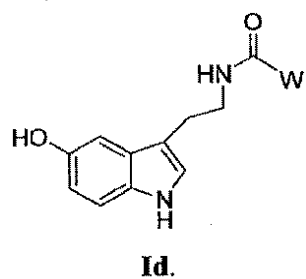


の化合物である項目 1 7 B に記載の化合物。

( 項 目 2 8 B )

式 I d :

【 化 1 2 0 】

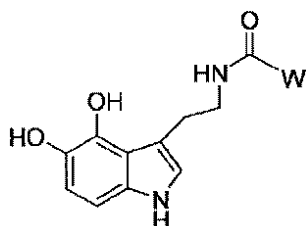


の化合物である項目 17 B に記載の化合物。

( 項目 29 B )

式 I e :

【化 121】



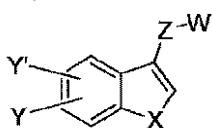
Ie.

の化合物である項目 17 B に記載の化合物。

( 項目 30 B )

式 I :

【化 122】

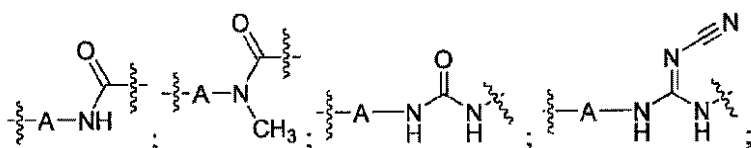


I

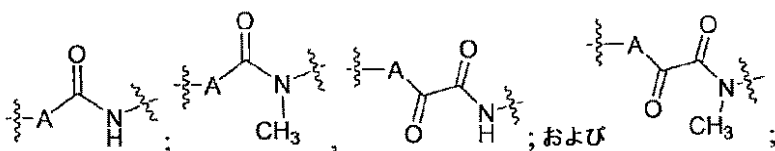
[ 式中、

Z は、

【化 123】



【化 124】



からなる群から選択され；

A は、 $-(CH_2)_n$  であり、n は、0、1 または 2 であり；

X は、NH、NR'、O または S であり；

W は、10 から 25 個の炭素を有し、NH、NR' もしくは O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を場合により含み、1 つまたは複数の -OR 基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和または不飽和アルキルであり；

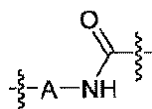
Y および Y' は、H、-OH、-R、-OR、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-NR'R'、-C(O)NHR'、-C(O)NR'R'、ハロゲンまたは糖類から独立して選択され；

R は、H、直鎖状、環式もしくは分枝状であってよい -C<sub>1-6</sub> アルキル、-C<sub>6</sub> 芳香族化合物、5 もしくは 6 員複素芳香族環、-C(O)R'、-C(O)H、-C(O)OR'、-C(O)OH、-C(N)NH、-C(N)NR' であり；

R' は、直鎖状、環式または分枝状であってよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルまたはアルケニル基である] の単離化合物であって、

(a) Z が

【化 1 2 5】



であるときは、n は 0 でなく；

(b) 上記化合物は、以下の条件：

(i) 上記化合物は、精製 P P 2 A および精製 M T とともにインキュベートされると、100 μM 未満の IC<sub>50</sub> で P P 2 A のメチル化をモジュレートすること；

(ii) 上記化合物は、精製 P P 2 A および精製 M E とともにインキュベートされると、100 μM 未満の IC<sub>50</sub> で P P 2 A の脱メチル化をモジュレートすること；

(iii) 上記化合物は、

精製 P P 2 A および精製 M T ；ならびに

精製 P P 2 A および精製 M E

とともに個別にインキュベートされると、M E アーゼと比較して M T アーゼに対して選択的活性を示すこと；

(iv) 上記化合物は、

精製 P P 2 A および精製 M T ；ならびに

精製 P P 2 A および精製 M E

とともに個別にインキュベートされると、M T アーゼと比較して M E アーゼに対して選択的活性を示すこと；および / または

(v) 上記化合物が精製 P P 2 A 、精製 M E および精製 M T とともにインキュベートされると、P P 2 A のメチル化は、上記化合物を用いない同等の条件下で観察されるのとは異なるレベルで観察されること

の少なくとも 1 つが満たされるように P P 2 A のメチル化をモジュレートできることを特徴とする単離化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 3 1 B)

以下の条件：

(a) 上記化合物は、単離 P P 2 A および単離非タンパク質 P P 2 A 標的とともに M T および M E の不在下でインキュベートされると、観察される上記単離非タンパク質標的のリン酸化は、上記化合物を用いない場合に観察されるものと同等であることをさらに特徴とすること；および

(b) 上記化合物は、単離 P P 2 A および単離タンパク質 P P 2 A 標的とともに M T および M E の不在下でインキュベートされると、観察される上記単離タンパク質標的のリン酸化は、上記化合物を用いない場合に観察されるものと同等であることをさらに特徴とすること

の少なくとも 1 つが満たされる項目 3 0 B に記載の化合物。

(項目 3 2 B)

W が、10 から 25 個の炭素を有し、NH、NR' もしくは O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を場合により含み、1 つまたは複数の -OR 基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和アルキルである、項目 3 0 B に記載の化合物。

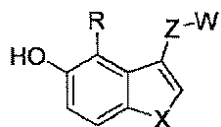
(項目 3 3 B)

Y または Y' が、独立して、-OR であり、R が -CH<sub>3</sub> でない、項目 3 0 B に記載の化合物。

(項目 3 4 B)

式 I I：

【化 1 3 0】



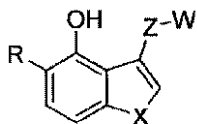
II.

の化合物である項目 3 0 B に記載の化合物。

( 項目 3 5 B )

式 I I I :

【化 1 2 7】



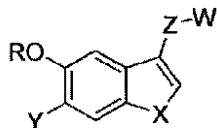
III.

の化合物である項目 3 0 B に記載の化合物。

( 項目 3 6 B )

式 V I :

【化 1 2 8】



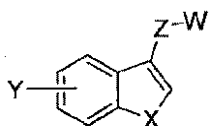
VI.

の化合物である項目 3 0 B に記載の化合物。

( 項目 3 7 B )

式 V I I :

【化 1 2 9】



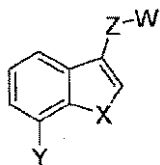
VII.

の化合物である項目 3 0 B に記載の化合物。

( 項目 3 8 B )

式 V I I I :

【化 1 3 0】

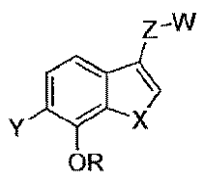


VIII.

の化合物である項目 3 0 B に記載の化合物。

( 項目 3 9 B )

式 I X :  
【化 1 3 1】

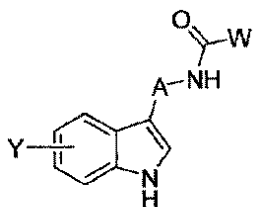


IX.

の化合物である項目 3 0 B に記載の化合物。

( 項目 4 0 B )

式 I a :  
【化 1 3 2】

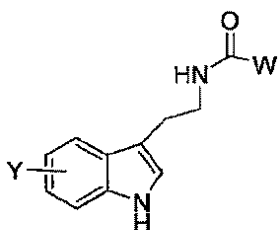


Ia

の化合物である項目 3 0 B に記載の化合物。

( 項目 4 1 B )

式 I b :  
【化 1 3 3】

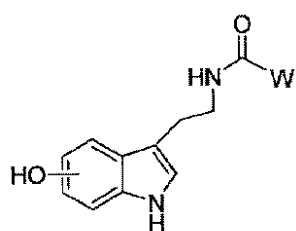


Ib

の化合物である項目 3 0 B に記載の化合物。

( 項目 4 2 B )

式 I c :  
【化 1 3 4】



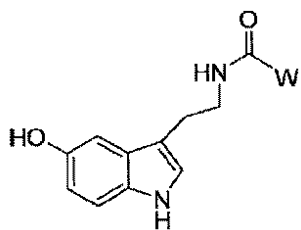
Ic.

の化合物である項目 3 0 B に記載の化合物。

( 項目 4 3 B )

式 I d :

【化 1 3 5】

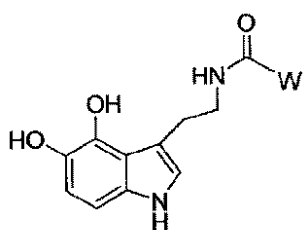
**Id.**

の化合物である項目 3 0 B に記載の化合物。

( 項目 4 4 B )

式 I e :

【化 1 3 6】

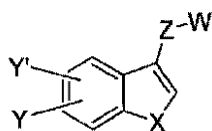
**Ie.**

の化合物である項目 3 0 B に記載の化合物。

( 項目 4 5 B )

式 I :

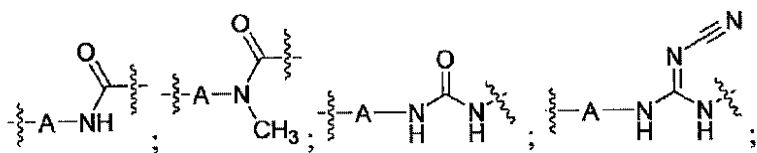
【化 1 3 7】

**I**

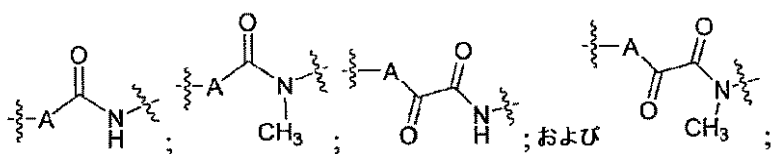
[ 式中、

Z は、

【化 1 3 8】



【化 1 3 9】



からなる群から選択され；

A は、 $-(CH_2)_n$  または  $-(CB_2)_n$  であり、n は、0、1 または 2 であり；

B は、H、 $-NHC(=O)OR$  または  $-C(=O)OR$  であり；

X は、NH、 $NR'$ 、O または S であり；

W は、10 から 25 個の炭素を有し、NH、 $NR'$  もしくは O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を場合により含み、1 つまたは複数の  $-OR$  基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和または不飽和アルキルであり；

Y および Y' は、H、 $-OH$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-NHR''$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)NR'R'$ 、ハロゲンまたは糖類から独立して選択され；

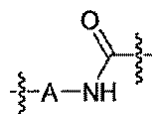
$-R$  は、H、直鎖状、環式もしくは分枝状であってよい  $-C_{1-6}$  アルキル、 $-C_6$  芳香族化合物、5 もしくは 6 員複素芳香族環、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(N)NH$ 、 $-C(N)NR'$  であり；

$-R'$  は、直鎖状、環式または分枝状であってよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたはアルケニル基であり；

$-R''$  は、 $-OH$  で場合により置換された  $-C_{1-2}$  アルキルである ] 化合物であって、  
(a) 上記化合物は、天然でなく；

(b) Z が

【化 140】



であるときは、n が 0 でない化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 46B)

W が、10 から 25 個の炭素を有し、NH、 $NR'$  もしくは O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を場合により含み、1 つまたは複数の  $-OR$  基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和アルキルである、項目 45B に記載の化合物。

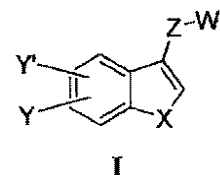
(項目 47B)

Y または Y' が、独立して、 $-OR$  であり、R が  $-CH_3$  でない、項目 46B に記載の化合物。

(項目 48B)

式 I：

【化 141】

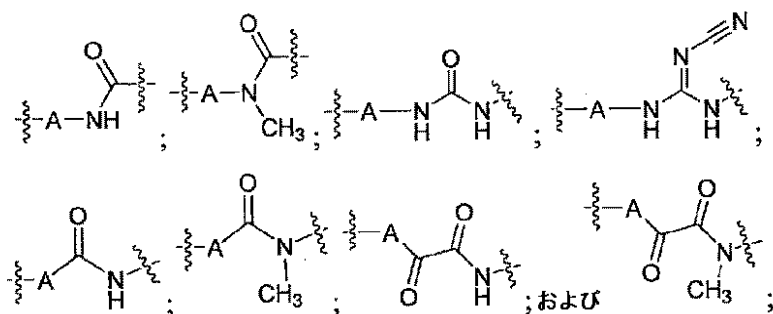


I

[ 式中、

Z は、

## 【化 1 4 2】



からなる群から選択され；

A は、 $-(CH_2)_n$  または  $-(CB_2)_n$  であり、n は、0、1 または 2 であり；

B は、H、 $-NH-C(=O)OR$  または  $-C(=O)OR$  であり；

X は、NH、 $NR'$ 、O または S であり；

W は、10 から 25 個の炭素を有し、NH、 $NR'$  もしくは O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を場合により含み、1 つまたは複数の  $-OR$  基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和または不飽和アルキルであり；

Y および Y' は、H、 $-OH$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-NHR''$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)NR'R'$ 、ハロゲンまたは糖類から独立して選択され；

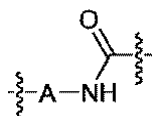
$-R$  は、H、直鎖状、環式もしくは分枝状であってよい  $-C_1 \sim 6$  アルキル、 $-C_6$  芳香族化合物、5 もしくは 6 員複素芳香族環、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(N)NH$ 、 $-C(N)NR'$  であり；

$-R'$  は、直鎖状、環式または分枝状であってよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたはアルケニル基であり；

$-R''$  は、 $-OH$  で場合により置換された  $-C_1 \sim 2$  アルキルである化合物であって、(a) 上記化合物は、天然でなく；

(b) Z が

## 【化 1 4 3】



であるときは、n が 0 でない化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

(項目 49B)

W が、10 から 25 個の炭素を有し、NH、 $NR'$  もしくは O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を場合により含み、1 つまたは複数の  $-OR$  基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和アルキルである、項目 48B に記載の化合物。

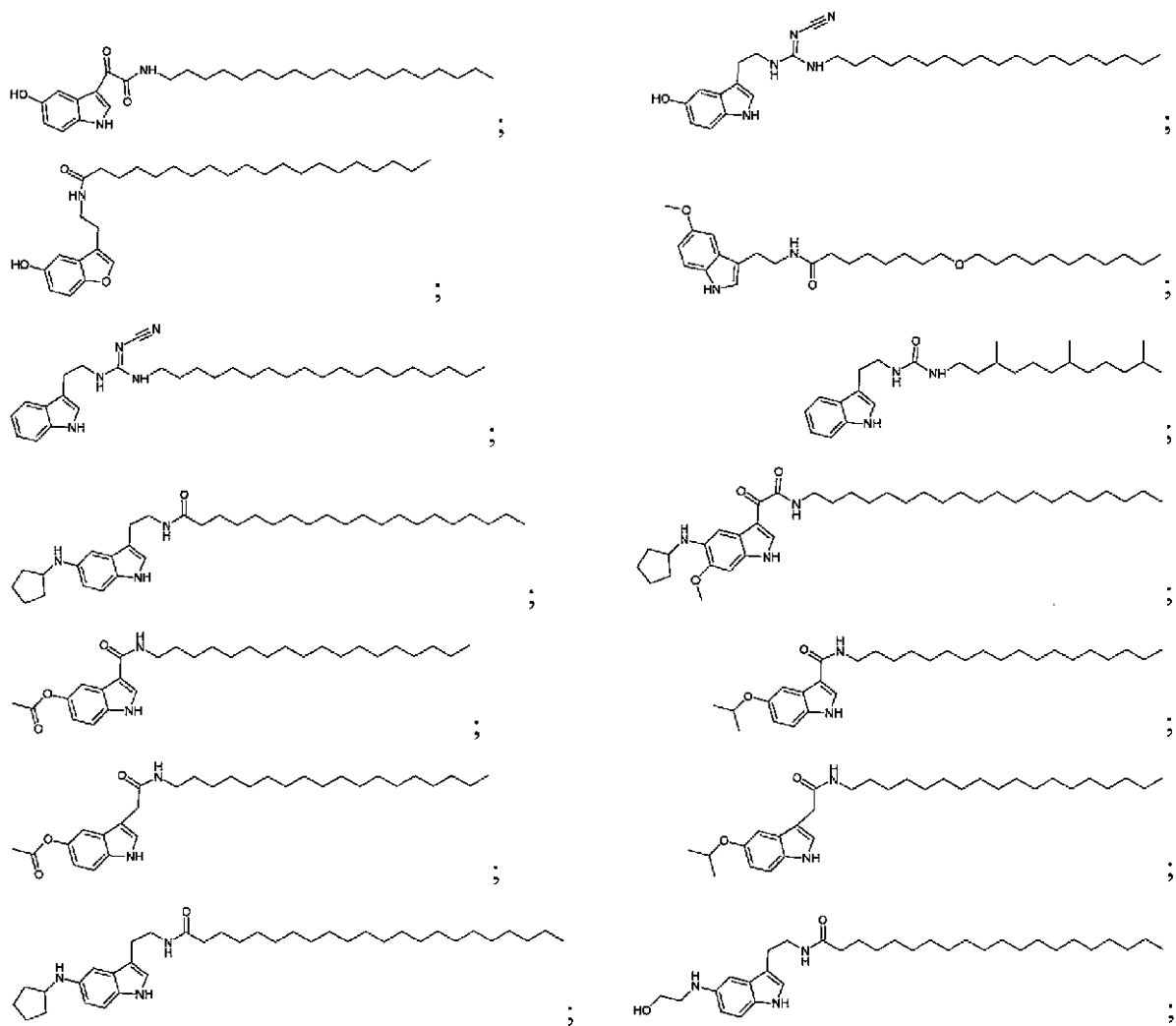
(項目 50B)

Y または Y' が、独立して、 $-OR$  であり、R が  $-CH_3$  でない、項目 48B に記載の化合物。

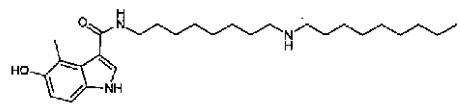
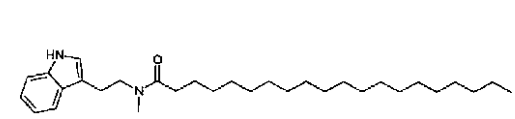
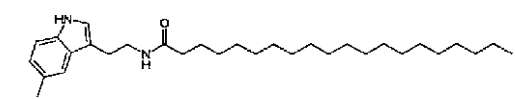
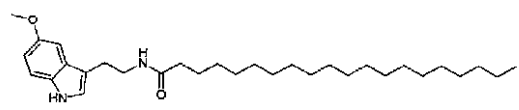
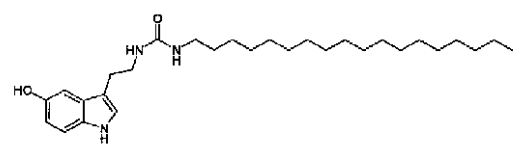
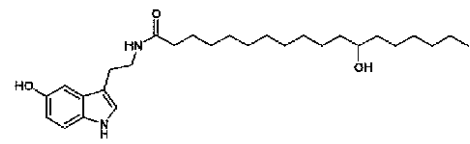
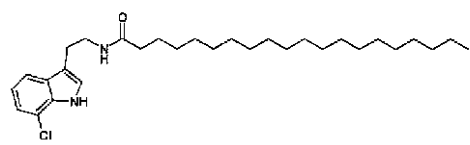
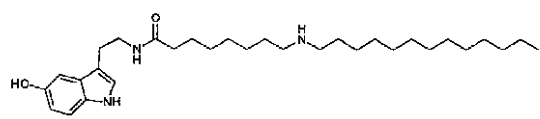
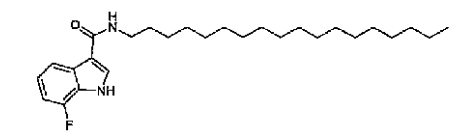
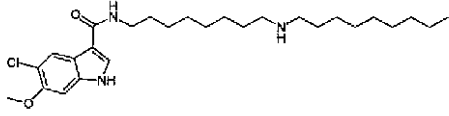
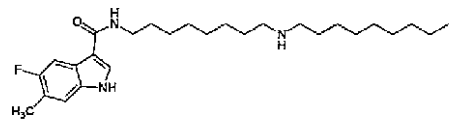
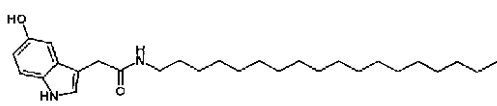
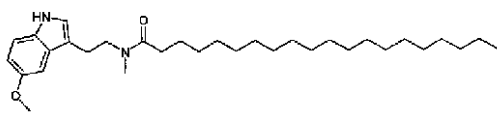
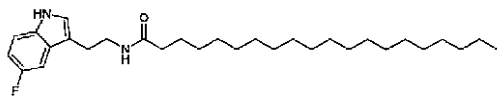
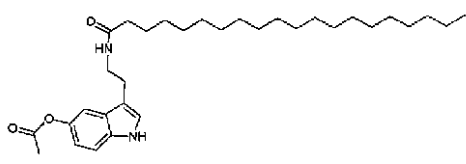
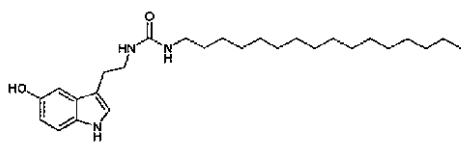
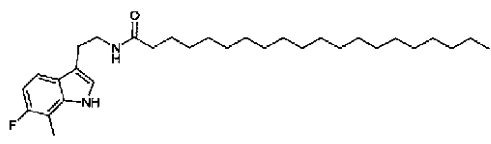
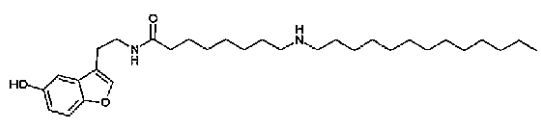
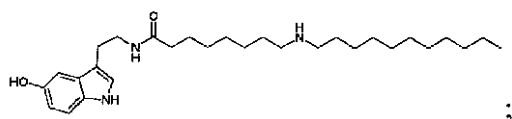
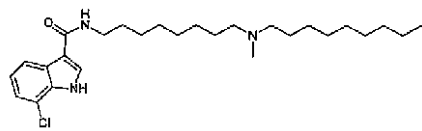
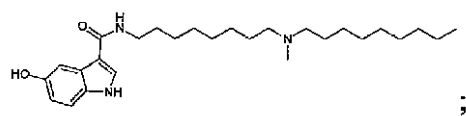
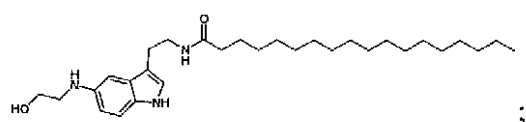
(項目 51B)



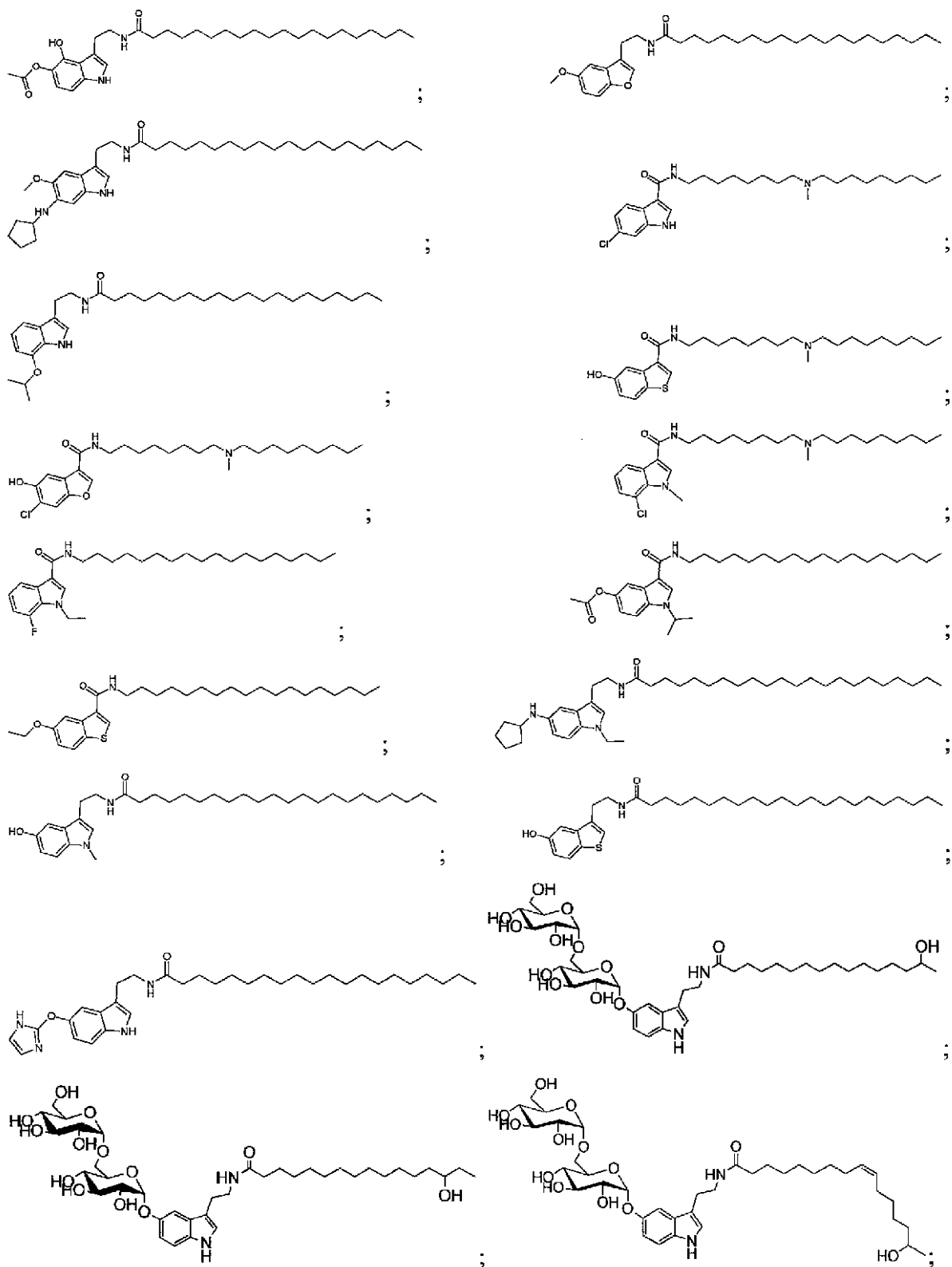
## 【化 1 4 4 - 1】

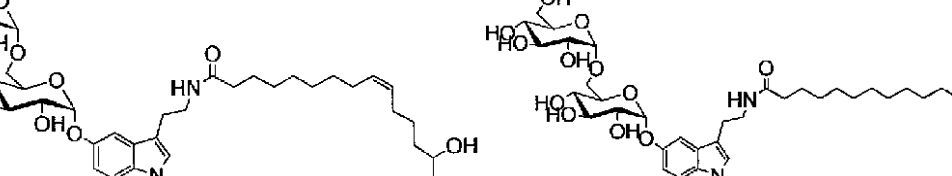


## 【化 1 4 5 - 1】



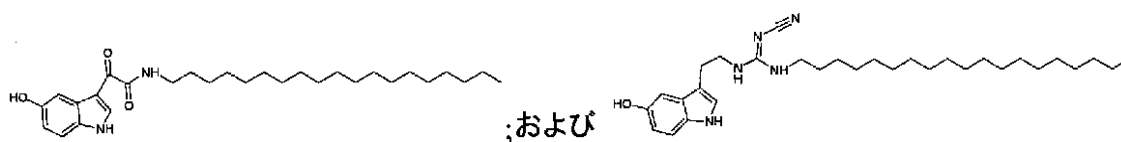
## 【化 1 4 6 - 1】





および

【化 1 4 8 - 1】

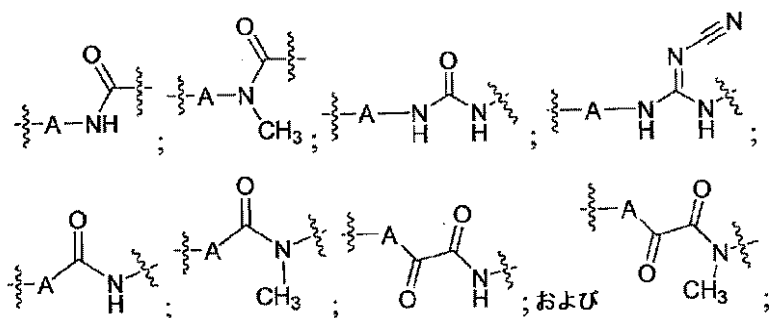


式 I :

# I

Z は、

【化 1 5 0】



からなる群から選択され；

A は、 $-(CH_2)_n$  または  $-(CB_2)_n$  であり、n は、0、1 または 2 であり；

B は、H、 $-NH C(=O)OR$  または  $-C(=O)OR$  であり；

X は、NH、 $NR'$ 、O または S であり；

W は、10 から 25 個の炭素有し、NH、 $NR'$  もしくは O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を場合により含み、1 つまたは複数の  $-OR$  基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和または不飽和アルキルであり；

Y および  $Y'$  は、H、 $-OH$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-NHR''$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $-C(O)NR'R'$ 、ハロゲンまたは糖類から独立して選択され；

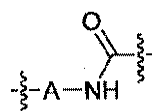
$-R$  は、H、直鎖状、環式もしくは分枝状であってよい  $-C_{1-6}$  アルキル、 $-C_6$  芳香族化合物、5 もしくは 6 員複素芳香族環、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(N)NH$ 、 $-C(N)NR'$  であり；

$-R'$  は、直鎖状、環式または分枝状であってよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたはアルケニル基であり；

$-R''$  は、 $-OH$  で場合により置換された  $-C_{1-2}$  アルキルである ] 化合物であって、  
(a) 上記化合物は、天然でなく；

(b) Z が

【化 151】



であるときは、n が 0 でなく；

(c) 上記化合物は、以下の条件：

(i) 上記化合物は、精製 PP2A および精製 MT とともにインキュベートされると、 $100 \mu M$  未満の  $IC_{50}$  で PP2A のメチル化をモジュレートすること；

(ii) 上記化合物は、精製 PP2A および精製 ME とともにインキュベートされると、 $100 \mu M$  未満の  $IC_{50}$  で PP2A の脱メチル化をモジュレートすること；

(iii) 上記化合物は、  
精製 PP2A および精製 MT；ならびに  
精製 PP2A および精製 ME

とともに個別にインキュベートされると、MEアーゼと比較して MTアーゼに対して選択的活性を示すこと；

(iv) 上記化合物は、  
精製 PP2A および精製 MT；ならびに  
精製 PP2A および精製 ME

とともに個別にインキュベートされると、MTアーゼと比較して MEアーゼに対して選択的活性を示すこと；および / または

(v) 上記化合物が精製 PP2A、精製 ME および精製 MT とともにインキュベートされると、PP2A のメチル化は、上記化合物を用いない同等の条件下で観察されるのとは異なるレベルで観察されること

の少なくとも 1 つが満たされるように PP2A のメチル化をモジュレートできることを特徴とする化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

(項目 54B)

以下の条件：

(a) 上記化合物は、単離 PP2A および単離非タンパク質 PP2A 標的とともに MT および ME の不在下でインキュベートされると、観察される上記単離非タンパク質標的のリン酸化は、上記化合物を用いない場合に観察されるものと同等であることをさらに特徴とすること；および

(b) 上記化合物は、単離 PP2A および単離タンパク質 PP2A 標的とともに MT およ

びMEの不在下でインキュベートされると、観察される上記単離タンパク質標的のリン酸化は、上記化合物を用いない場合に観察されるものと同等であることをさらに特徴とすること

の少なくとも1つが満たされる項目53Bに記載の組成物。

(項目55B)

Wが、10から25個の炭素を有し、NH、NR'もしくはOから選択される1または2個のヘテロ原子を場合により含み、1つまたは複数の-O R基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和アルキルである、項目53Bに記載の化合物。

(項目56B)

YまたはY'が、独立して、-ORであり、Rが-CH<sub>3</sub>でない、項目53Bに記載の化合物。

(項目57B)

上記化合物を生成し、グリーンコーヒー豆、焙煎コーヒー豆、スペントグラウンドコーヒー豆、コーヒーワックス(総称「コーヒー」)、コーヒーチェリー(ベリー)、チョコレート、アシュワガンダ(withania somnifera)(果実)、ナギイガタ(根)、ココナッツ、イチョウ(ginkgo biloba)、バコパモンニエラ(bacopa monniera)、ニオイクロタネソウ(nigella sativa)、セントジョンズワート、アテモヤ(annova atemoya)(種子)およびスコロドカルプスボルネエンシス(scorodocarpus borneensis)(果実)からなる群から選択される植物源の少なくとも1つの成分をさらに含む項目53Bに記載の組成物。

(項目58B)

治療、または重症度の軽減を必要とする患者における疾患または障害を治療する、またはその重症度を軽減するための方法であって、項目1B、17B、30Bおよび45Bのいずれか一項に記載の化合物または項目48Bおよび53Bに記載の組成物を上記患者に投与するステップを含む方法。

(項目59B)

上記疾患または障害が異常PP2Aメチル化および/または活性に関連する疾患または障害である、項目58Bに記載の方法。

(項目60B)

上記疾患または障害が、神経障害、神経変性疾患、糖尿病および/または代謝症候群から選択される項目58Bに記載の方法。

(項目61B)

上記代謝症候群が、血糖過多症、インシュリン産生の低下、インシュリン分泌の低下およびインシュリン抵抗から選択される項目60Bに記載の方法。

(項目62B)

上記神経変性疾患が、タウタンパク異常症である項目60Bに記載の方法。

(項目63B)

上記タウタンパク異常症が、アルツハイマー病、ダウン症候群の成人の事例における神経変性、パンチドランカー、ピック病、グアムパーキンソン痴呆症候群、前頭側頭痴呆、皮質基部変性、淡蒼球-橋-黒質(pallido-pontal-nigral)変性進行性核上麻痺および染色体17(FTDP-17)のパーキンソン症候群である、項目62Bに記載の方法。

(項目64B)

上記タウタンパク異常症が、アルツハイマー病である、項目62Bに記載の方法。

(項目65B)

上記神経変性疾患が、シヌクレイノパチーである、項目60Bに記載の方法。

(項目66B)

上記シヌクレイノパチーが、パーキンソン病、レービー小体による痴呆および多系統萎縮症である、項目65Bに記載の方法。

(項目 6 7 B)

上記シヌクレイノパチーが、パーキンソン病である、項目 6 5 B に記載の方法。

(項目 6 8 B)

糖尿病の治療を必要とする患者に対して、項目 4 5 B に記載の化合物または項目 4 8 B に記載の医薬組成物の治療有効量を投与するステップを含む糖尿病の治療方法。

(項目 6 9 B)

脂肪酸含有量が約 2 0 % 未満であることを特徴とする、約 5 0  $\mu$  M 未満のメチルエステラーゼの阻害 (IC<sub>50</sub>) の活性を有する式 (I) の少なくとも 1 つの脂肪酸化合物および / または抽出物を含む抽出物。

(項目 7 0 B)

以下の構造の項目 1 B、1 7 B、3 0 B および 4 5 B のいずれか一項に記載の化合物。

【化 1 5 2】



(項目 7 1 B)

抽出物を調製する方法であって、  
 コーヒーワックスを含む組成物と溶媒とを接触させるステップと、  
 上記組成物を上記溶媒の沸騰温度の約 2 0 以内の温度に加熱して、抽出物を生成するステップと、  
 上記抽出物を冷却するステップと、  
 項目 1 B、1 7 B、3 0 B および 4 5 B のいずれか一項に記載の化合物を含む上記抽出物の一部を回収するステップと  
 を含む方法。

(項目 7 2 B)

上記溶媒が、アセトニトリルおよび酢酸エチルから選択される溶媒である項目 7 1 B に記載の方法。

(項目 7 3 B)

上記抽出物の上記一部と溶媒とを接触させるステップと、  
 上記抽出物の上記一部を上記溶媒の沸騰温度の約 2 0 以内の温度に加熱するステップと、  
 上記抽出物の上記一部を冷却するステップと、  
 項目 1 B、1 7 B、3 0 B および 4 5 B のいずれか一項に記載の化合物を含む上記抽出部分の一部を回収するステップと  
 をさらに含む項目 7 1 B に記載の方法。

(項目 7 4 B)

上記溶媒が、アセトニトリル、ヘキサンおよび石油エーテルから選択される溶媒である項目 7 3 B に記載の方法。

(項目 7 5 B)

項目 1 B、1 7 B、3 0 B および 4 5 B のいずれか一項に記載の化合物に富む上記抽出物の上記一部のフラクションを単離するステップ  
 をさらに含む項目 7 1 B に記載の方法。

(項目 7 6 B)

化合物 I - 6 3 に富むフラクションを単離する項目 7 5 B に記載の方法。

(項目 7 7 B)

I - 62 に富むフラクションを単離する項目 75B に記載の方法。

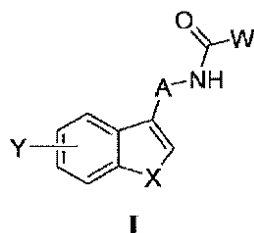
(項目 78B)

I - 62 および I - 63 に富むフラクションを単離する項目 75B に記載の方法。

(項目 79B)

式 I :

【化 153】



[ 式中、

A は、 $-(CH_2)_n$  であり、n は、0、1 または 2 であり；

X は、NH、NR'、O または S であり；

W は、10 から 25 個の炭素有し、NH、NR' もしくは O から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を場合により含み、1 つまたは複数の -OR 基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和または不飽和アルキルまたはアルケニルであり；

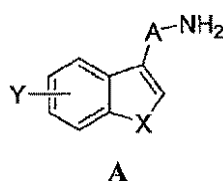
Y は、H、-OH、-R、-OR、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-NR'R'、-C(O)NHR'、-C(O)NR'R'、ハロゲンまたは糖類から選択され；

R は、H、直鎖状、環式または分枝状であってよい  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_6$  芳香族、5 または 6 員複素芳香族環、-C(O)R'、-C(O)H、-C(O)OR'、-C(O)OH、-C(N)NH、-C(N)NR' であり；

R' は、直鎖状、環式または分枝状であってよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたはアルケニル基である ] の化合物、またはその薬学的に許容される塩を調製するための方法であって、

式：

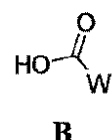
【化 154】



の化合物と、

式 B :

【化 155】



の適切な酸とをカップリングさせて、式 I の化合物を形成するステップを含む方法。

(項目 80B)

Y が -OH であり、X が NH である項目 79B に記載の方法。

(項目 81B)

上記ステップが、カップリング剤を添加するステップをさらに含む項目 79B に記載の方法。

(項目 82B)

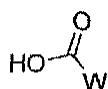


上記カップリング剤が、H A T U、P y B o p および D C C から選択される項目 8 1 B に記載の方法。

(項目 8 3 B)

式 B

【化 1 5 6】



B

の酸と、好適な試薬とを接触させて酸ハロゲン化物を形成するステップをさらに含む項目 7 9 B に記載の方法。

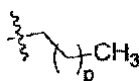
(項目 8 4 B)

上記好適な試薬が、塩化チオニル、ヨウ化チオニルまたは塩化オキサリルである項目 8 3 B に記載の方法。

(項目 8 5 B)

W が、

【化 1 5 7】



である項目 8 3 B に記載の方法。

(項目 8 6 B)

p が 1 7 である項目 8 5 B に記載の方法。

(項目 8 7 B)

カップリングのステップが好適な塩基の存在下で実施される項目 7 9 B に記載の方法。

(項目 8 8 B)

式 I の上記化合物が I - 6 3、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグである項目 7 9 B に記載の方法。

(項目 8 9 B)

上記ステップが - 1 2 から約 9 0 の範囲の温度で実施される項目 7 9 B に記載の方法。

(項目 9 0 B)

上記ステップが約 0 から約 6 0 の範囲の温度で実施される項目 8 9 B に記載の方法

°

(項目 9 1 B)

上記ステップが約 1 6 から約 2 8 で実施される項目 9 0 B に記載の方法。

(項目 9 2 B)

上記 p H が約 7 . 5 から約 1 0 の範囲である項目 7 9 B に記載の方法。

(項目 9 3 B)

上記 p H が約 8 . 5 から約 9 . 5 の範囲である項目 9 2 B に記載の方法。

(項目 9 4 B)

上記 p H が約 9 である項目 9 3 B に記載の方法。

(項目 9 5 B)

約 0 . 5 % から約 3 . 0 % (重量%) の量の項目 1 B、1 7 B、3 0 B および 4 5 B のいずれか一項に記載の化合物と、

約 2 0 % から約 3 0 % (重量%) の量の T w e e n 8 0 と、

約 2 0 % から約 3 0 % (重量%) の量の P E G - 4 0 0 と、

約 4 0 % から約 4 3 % (重量%) の量の P B S とを含み、



個のヘテロ原子を場合により含み、1つまたは複数の -OR 基またはハロゲンで場合により置換された直鎖状または分枝状の飽和または不飽和アルキルであり；

Y および Y' は、H、-OH、-R、-OR、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-NR'R'、-NHR''、-C(O)NHR'、-C(O)NR'R'、ハロゲンまたは糖類から独立して選択され；

-R は、H、直鎖状、環式もしくは分枝状であってよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、-C<sub>6</sub> 芳香族化合物、5 もしくは 6 員複素芳香族環、-C(O)R'、-C(O)H、-C(O)OR'、-C(O)OH、-C(N)NH、-C(N)NR' であり；

-R' は、直鎖状、環式または分枝状であってよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルまたはアルケニル基であり；

-R'' は、-OH で場合により置換された -C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキルである ] 化合物であって、上記化合物は、以下の条件：

(i) 上記化合物は、精製 PP2A および精製 MT とともにインキュベートされると、100 μM 未満の IC<sub>50</sub> で PP2A のメチル化をモジュレートすること；

(ii) 上記化合物は、精製 PP2A および精製 ME とともにインキュベートされると、100 μM 未満の IC<sub>50</sub> で PP2A の脱メチル化をモジュレートすること；

(iii) 上記化合物は、  
精製 PP2A および精製 MT；ならびに  
精製 PP2A および精製 ME  
とともに個別にインキュベートされると、ME アーゼと比較して MT アーゼに対して選択的活性を示すこと；

(iv) 上記化合物は、  
精製 PP2A および精製 MT；ならびに  
精製 PP2A および精製 ME  
とともに個別にインキュベートされると、MT アーゼと比較して ME アーゼに対して選択的活性を示すこと；および / または

(v) 上記化合物が精製 PP2A、精製 ME および精製 MT とともにインキュベートされると、PP2A のメチル化は、上記化合物を用いない同等の条件下で観察されるのとは異なるレベルで観察されること

の少なくとも 1 つが満たされるように PP2A のメチル化をモジュレートできることを特徴とする単離された化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。

(項目 100B)

項目 99B に記載の組成物であって、該組成物は上記化合物を生産する植物源の少なくとも 1 つの成分をさらに含み、ここで該植物源は、グリーンコーヒー豆、焙煎コーヒー豆、スペントグラウンドコーヒー豆、コーヒーワックス (総称「コーヒー」)、コーヒーチェリー (ベリー)、チョコレート、アシュワガンダ (*withania somnifera*) (果実)、ナギイガタ (根)、ココナッツ、イチョウ (*ginkgo biloba*)、バコパモンニエラ (*bacopa monniera*)、ニオイクロタネソウ (*nigella sativa*)、セントジョンズワート、アテモヤ (*annova atemoya*) (種子) およびスコロドカルプスボルネエンシス (*scorodocarpus borneensis*) (果実) からなる群から選択される、項目 99B に記載の組成物。

(項目 101B)

上記組成物が、化合物 I - 62、化合物 I - 63 または化合物 I - 62 および化合物 I - 63 の混合物に富む、項目 99B および 100B のいずれか一項に記載の組成物。