

【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30年12月6日 (2018.12.6)

【公表番号】特表2017-533237(P2017-533237A)

【公表日】平成29年11月9日 (2017.11.9)

【年通号数】公開・登録公報2017-043

【出願番号】特願2017-523912(P2017-523912)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/501 (2006.01)

A 6 1 K 31/502 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/20 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 401/14 C S P

C 0 7 D 413/14

C 0 7 D 487/04 1 4 2

A 6 1 K 31/501

A 6 1 K 31/502

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 21/02

A 6 1 P 25/20

【手続補正書】

【提出日】平成30年10月29日 (2018.10.29)

【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

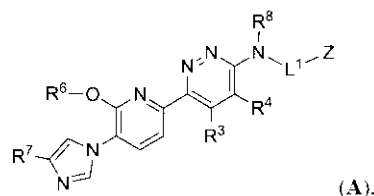
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (A) :

【化 1】

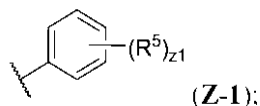


(式中、

L^1 が、 $C(O)$ 、 $C(R^1)(R^2)$ 、置換もしくは非置換 - C_{2-6} アルキレン -、および置換もしくは非置換 - C_{3-6} シクロアルキレン - からなる群から選択され；

Z が、ハロ、 CN 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、置換もしくは非置換 C_{3-6} シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_{4-6} ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、および式 ($Z-1$)：

【化 2】



の基からなる群から選択され；

または L^1 が存在せず、 Z が、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、および置換もしくは非置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^1 および R^2 が、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、 $COOR^{1A}$ 、 $-CONR^{1A}R^{1B}$ であり、または任意選択的に一緒に結合されて、置換もしくは非置換シクロアルキルを形成し；

R^3 が、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3A}R^{3B}$ 、 $-COOR^{3A}$ 、 $-CONR^{3A}R^{3B}$ 、 $-$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^4 が、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、 $-COOR^{4A}$ 、 $-CONR^{4A}R^{4B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールからなる群から選択され；または

R^3 および R^4 が、任意選択的に一緒に結合されて、置換もしくは非置換シクロアルキルを形成し；

R^5 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{5A}$ 、 $-NR^{5A}R^{5B}$ 、 $-COOR^{5A}$ 、 $-CONR^{5A}R^{5B}$ 、 $-SR^{5A}$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、および置換もしくは非置換ヘテロアルキルからなる群から選択され；

R^6 および R^7 が、独立して、置換もしくは非置換 C_{1-5} アルキルであり；

R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{5A} 、および R^{5B} が、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、または

R^{1A} および R^{1B} 、 R^{3A} および R^{3B} 、 R^{4A} および R^{4B} 、または R^{5A} および R^{5B} が、独立して、任意選択的に一緒に結合されて、置換もしくは非置換ヘテロシクロ

アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し；

R^8 が、水素、置換もしくは非置換アルキル、および置換もしくは非置換ヘテロアルキルからなる群から選択され；

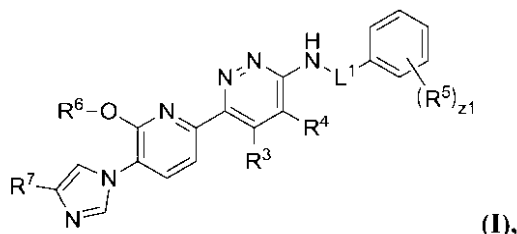
z が、0、1、2、3、4、または5の整数である）

で表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項2】

式：

【化3】



(式中、

L^1 が、 $C(O)$ および $C(R^1)(R^2)$ からなる群から選択され；

R^1 および R^2 が、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、および置換もしくは非置換ヘテロアルキルからなる群から選択され；または任意選択的に一緒に結合されて、置換もしくは非置換シクロアルキルを形成する。）

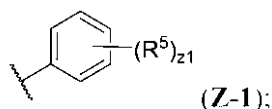
で表される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項3】

L^1 が、 $C(O)$ 、 $C(R^1)(R^2)$ 、 $-C_{2-6}$ アルキレン-、および $-C_{3-6}$ シクロアルキレン- からなる群から選択され、ここで、前記 C_{1-6} アルキレン基が、ハロ、 CN 、 OH 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、およびジ(C_{1-3} アルキル)アミノから独立して選択される1、2、または3つの置換基で任意選択的に置換され；

Z が、ハロ、 CN 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{3-6} シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_{4-6} ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、および式($Z-1$)：

【化4】



の基からなる群から選択され；

または L^1 が存在せず、 Z が、置換もしくは非置換シクロアルキル、および置換もしくは非置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^1 が、水素、および置換もしくは非置換アルキルからなる群から選択され；

R^2 が、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、および $CONR^{1A}R^{1B}$ からなる群から選択され；または、

R^1 および R^2 が、任意選択的に一緒に結合されて、置換もしくは非置換シクロアルキルを形成し；

R^3 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3A}R^{3B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、および置換もしくは非置換ヘテロアルキルからなる群から選択され；

R^{3A} および R^{3B} が、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、および置換もしくは非置換アリールからなる群から選択され；

R^4 が、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{4A}$ 、置換もしくは非置換アルキル、および置換もしくは非置換ヘテロアルキルからなる群から選択され；または、

R^3 および R^4 が、任意選択的に一緒に結合されて、置換もしくは非置換シクロアルキルを形成し；

R^5 が、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{5A}$ 、 $-NR^{5A}R^{5B}$ 、および置換もしくは非置換アルキルからなる群から選択され；

R^{5A} および R^{5B} が、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、および置換もしくは非置換アリールからなる群から選択され；

z が、0、1、2、または3である、

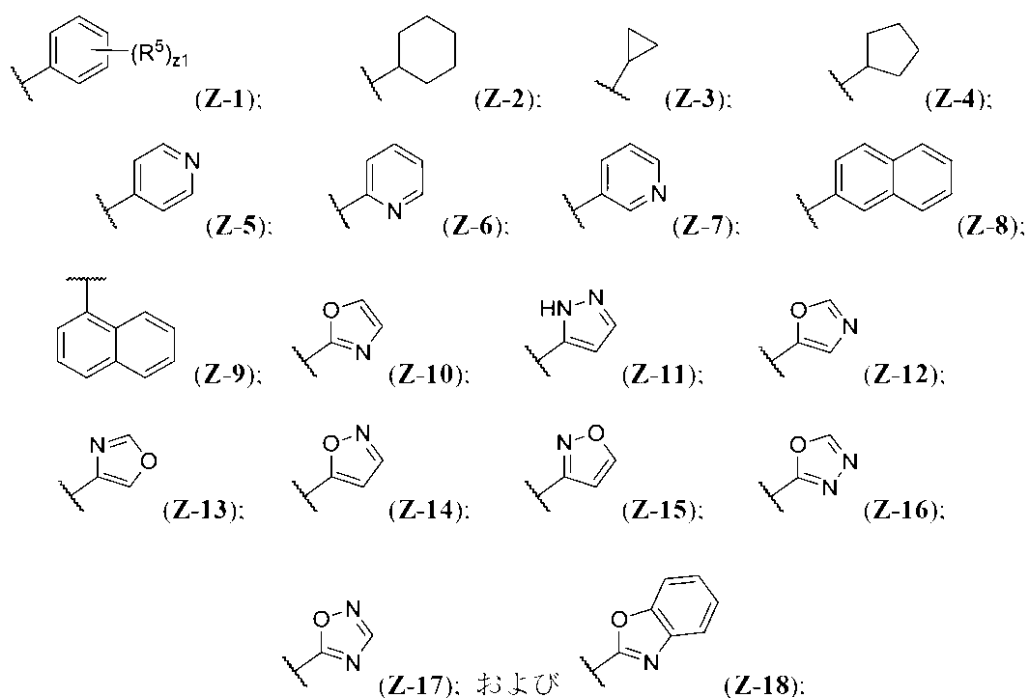
請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

L^1 が、 $C(O)$ 、 $C(R^1)(R^2)$ 、 $-C_{2-6}$ アルキレン-、および $-C_{3-6}$ シクロアルキレン- からなる群から選択され、ここで、前記 C_{1-6} アルキレン基が、ハロ、 CN 、 OH 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび $C_1 \sim C_3$ アルコキシから独立して選択される1つまたは2つの置換基で任意選択的に置換され、

Z が、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および下式 $(Z-1) \sim (Z-18)$ ：

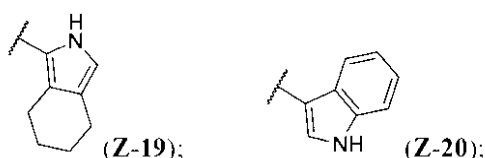
【化5】



の環式基からなる群から選択され；

または L^1 が存在せず、 Z が、式 $(Z-2) \sim (Z-4)$ 、ならびに下式 $(Z-19)$ および $(Z-20)$ ：

【化6】



の環式基からなる群から選択され；

ここで、前記式 $(Z-2) \sim (Z-20)$ のいずれか1つが、非置換であるかまたは置換され；

R^1 が、水素、および置換もしくは非置換アルキルからなる群から選択され；

R^2 が、水素または置換もしくは非置換アルキル、 $-CH_2OR^{2A}$ および $-C(CH_3)_2OR^{2A}$ からなる群から選択され；

R^{2A} が、水素および置換もしくは非置換アルキルからなる群から選択され；

R^1 および R^2 が、任意選択的に一緒に結合されて、置換もしくは非置換 C_3 シクロアルキルを形成し；

R^3 が、水素、置換もしくは非置換アルキル、および置換もしくは非置換ヘテロアルキルからなる群から選択され；

R^4 が、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{4A}$ 、置換もしくは非置換アルキル、および置換もしくは非置換ヘテロアルキルからなる群から選択され；または

R^3 および R^4 が、任意選択的に一緒に結合されて、置換もしくは非置換シクロアルキルを形成し；

R^5 が、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{5A}$ 、および置換もしくは非置換アルキルからなる群から選択され；

R^{5A} が、水素、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_5$ アルキル、および置換もしくは非置換アリールからなる群から選択され；

z_1 が、0、1、または2である、

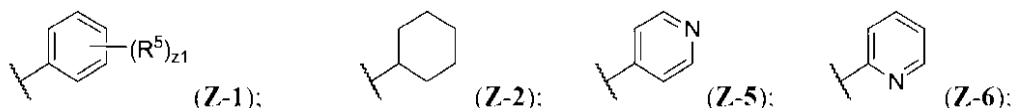
請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

L^1 が、 $C(O)$ 、 $C(R^1)(R^2)$ 、 $-エチレン-$ 、 $-2-メチルエチレン-$ 、 $-プロピレン-$ 、および $-シクロプロピレン-$ からなる群から選択され、

Z が、ハロ、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および下式 ($Z-1$)、($Z-2$)、($Z-5$) および ($Z-6$)：

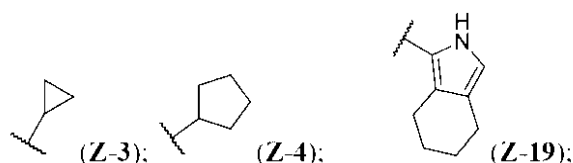
【化7】



の環式基からなる群から選択され；

または L^1 が存在せず、 Z が、式 ($Z-2$)、ならびに下式 ($Z-3$)、($Z-4$) および ($Z-19$)：

【化8】



の環式基からなる群から選択され；

ここで ($Z-2$)、($Z-3$)、($Z-4$)、($Z-5$)、($Z-6$) および ($Z-19$) は非置換または置換されており；

R^1 が、水素およびメチルからなる群から選択され、

R^2 が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、フルオロメチル、3, 3, 3-トリフルオロエチル、トリフルオロメチル、2-メチル-2-ヒドロキシエチル、 N, N -ジメチルアミノカルボニル、および N -ピロリジノカルボニルからなる群から選択され；または

R^1 および R^2 が、一緒に結合されて、シクロプロピル環を形成し；

R^3 が、水素、メチル、エチル、およびメトキシからなる群から選択され；

R^4 が、水素、メチル、エチル、イソプロピル、メトキシ、 $-CN$ 、 Cl 、 F 、および $-CF_3$ からなる群から選択され；または

R^3 および R^4 が、任意選択的に一緒に結合されて、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択される環式環を形成し；

R^5 が、フルオロ、クロロ、 CN 、メトキシ、メチル、トリフルオロメチル、 OH 、および NH_2 からなる群から選択され；

R⁶ がメチルであり；

R⁷ がメチルであり；

R⁸ が、メチル、エチル、フルオロエチル、およびメトキシエチルからなる群から選択され；

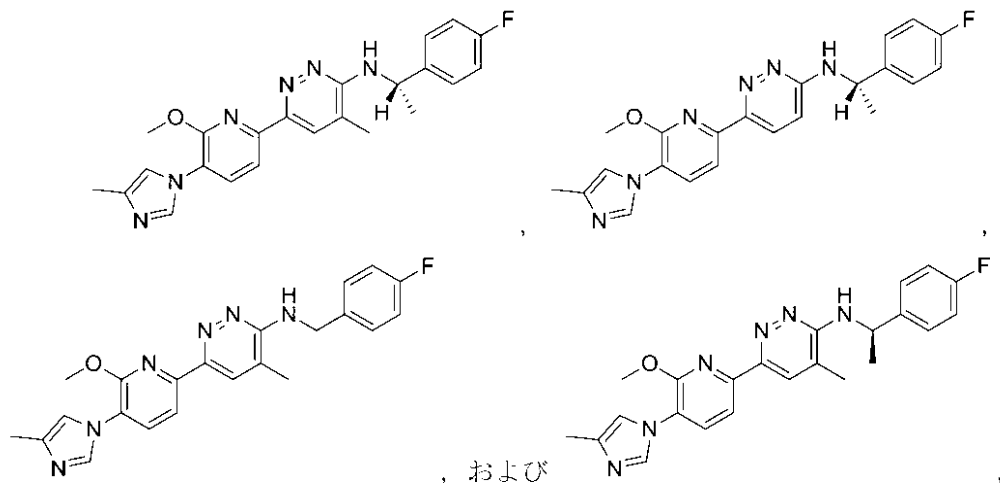
z 1 が、0、1、または2である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

化合物が、

【化9】

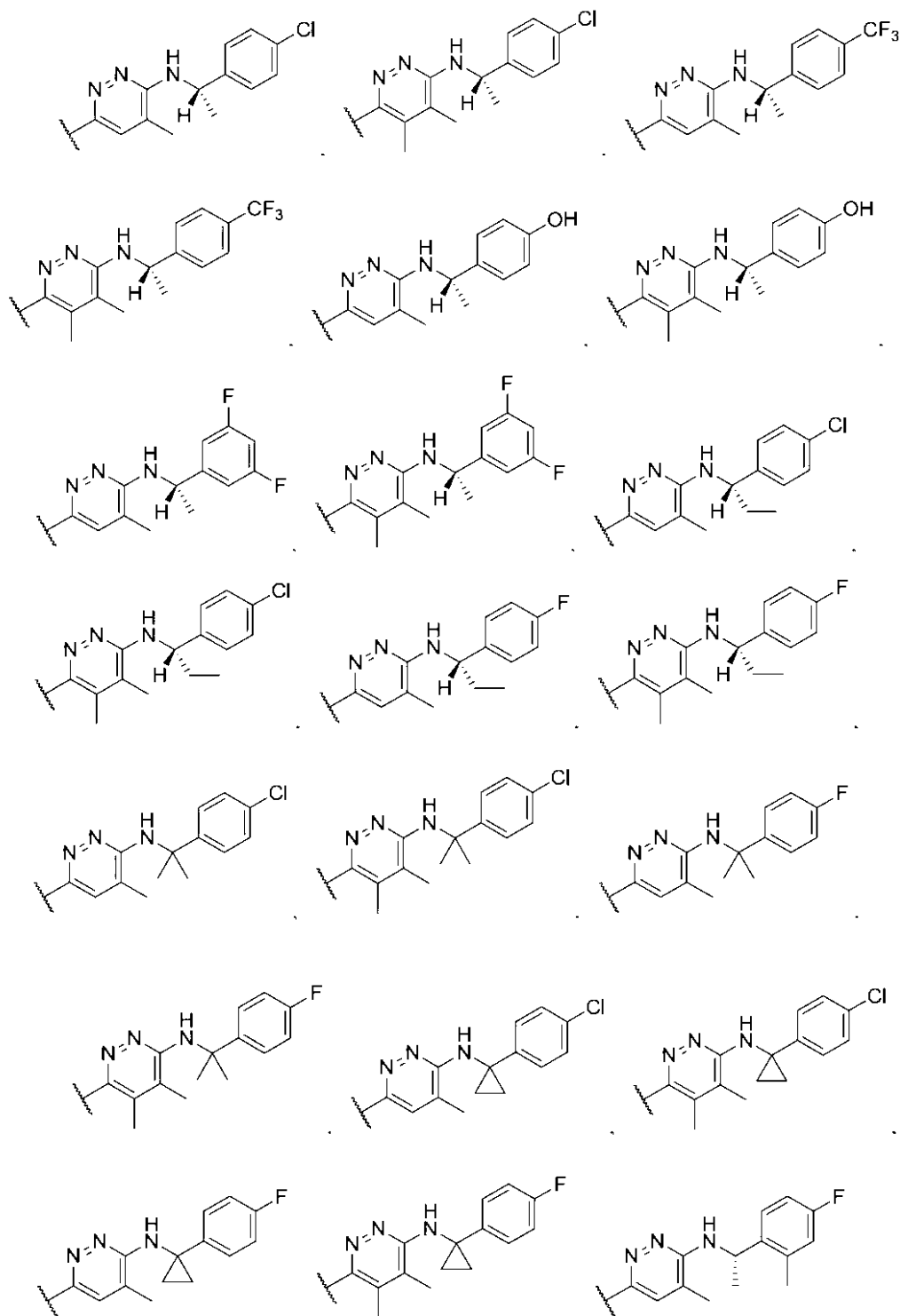


から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

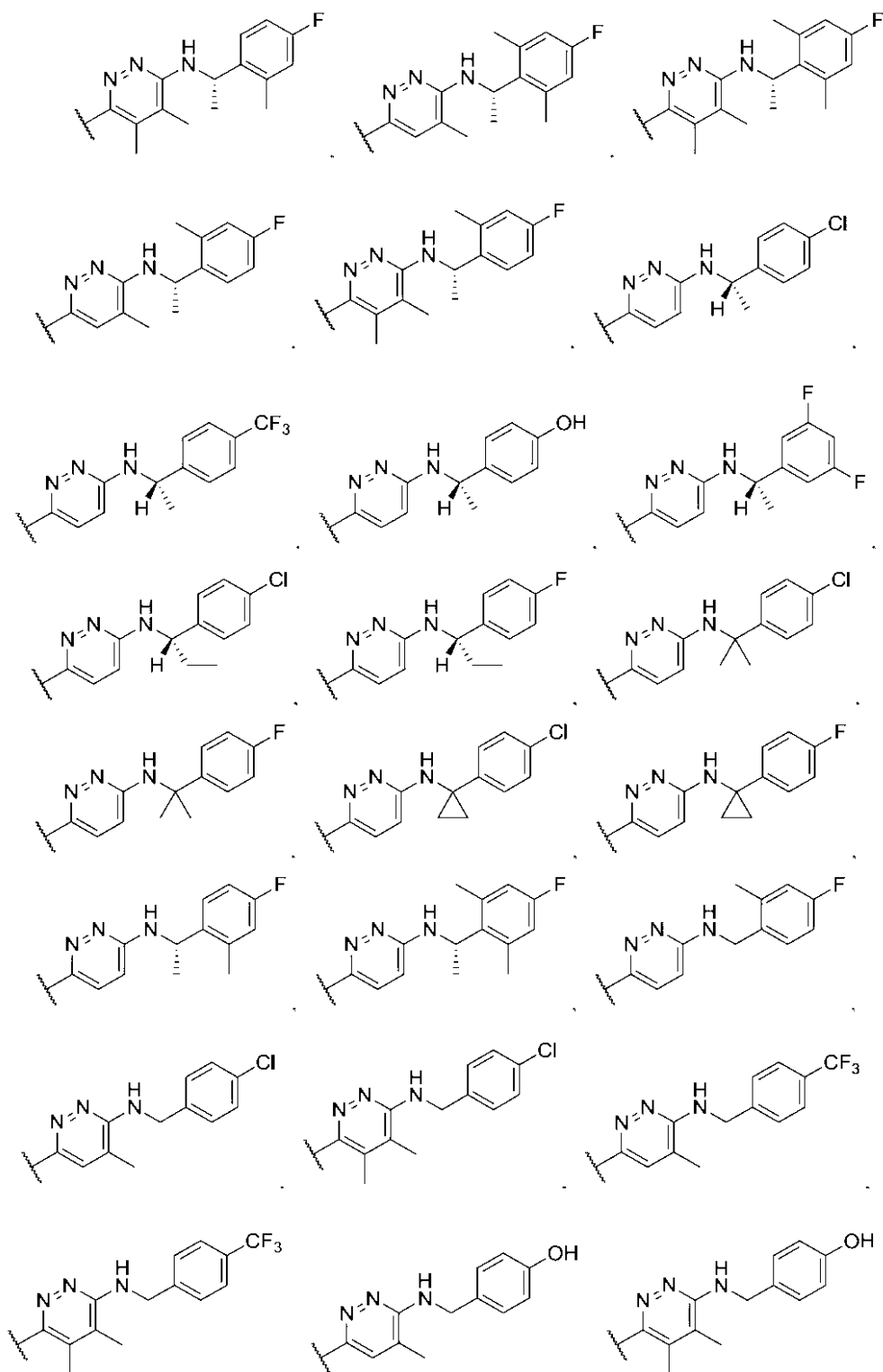
【請求項7】

化合物が、

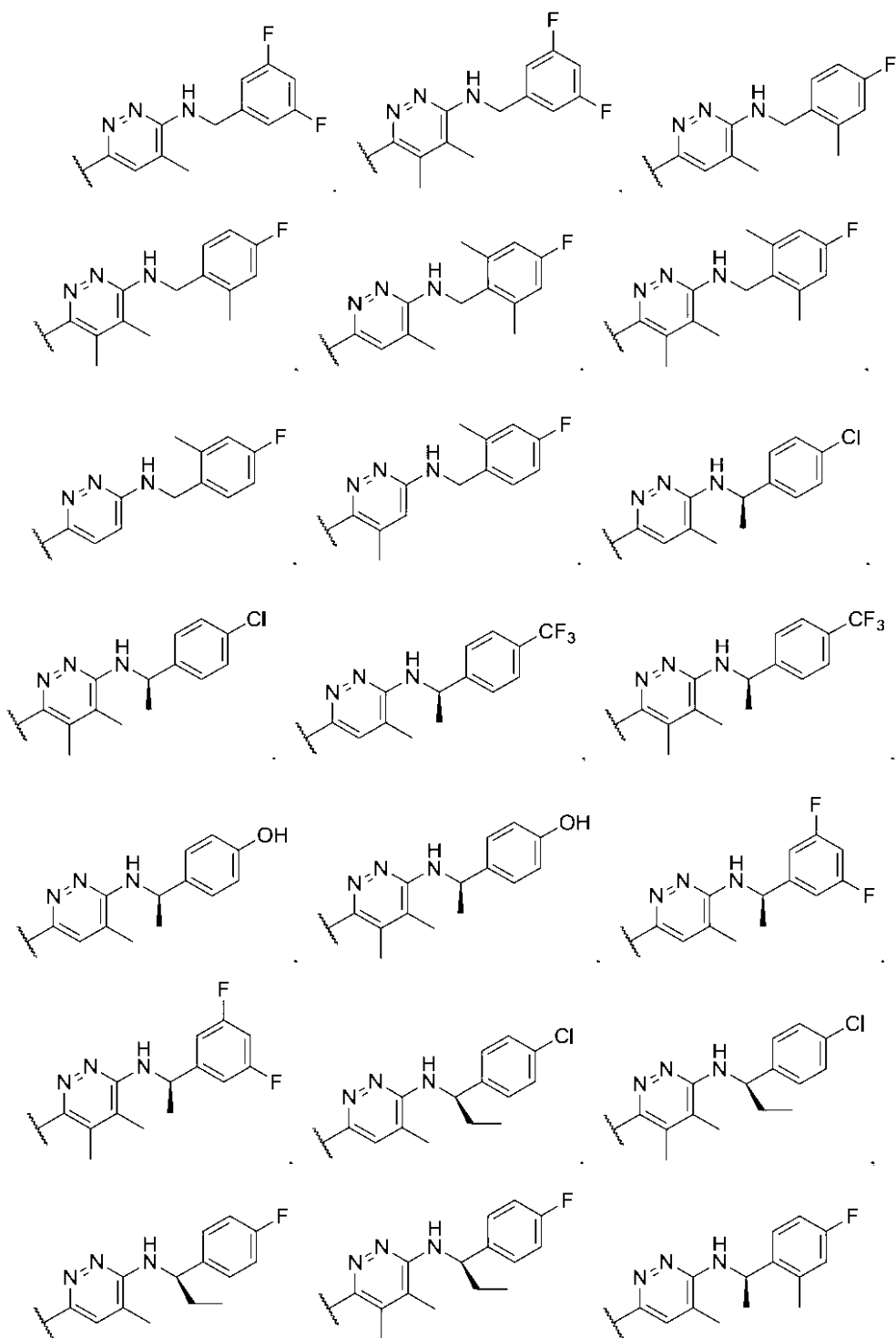
【化 10】



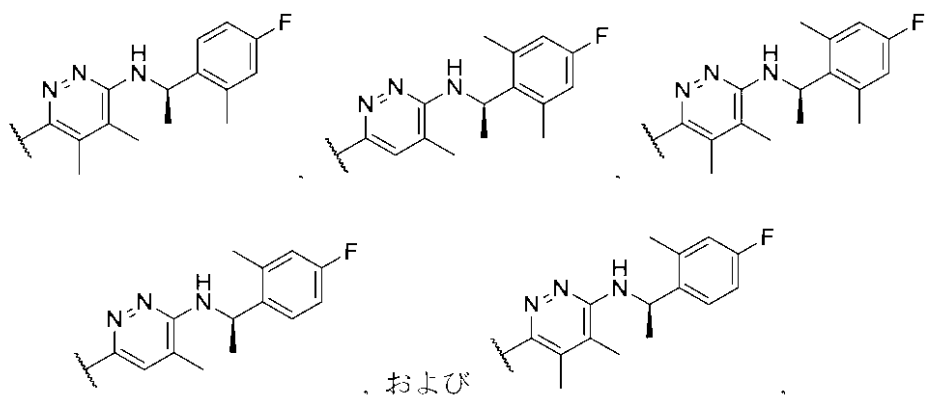
【化 1 1】

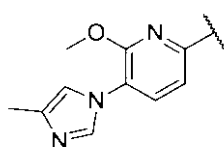


【化 1 2】



【化 1 3】



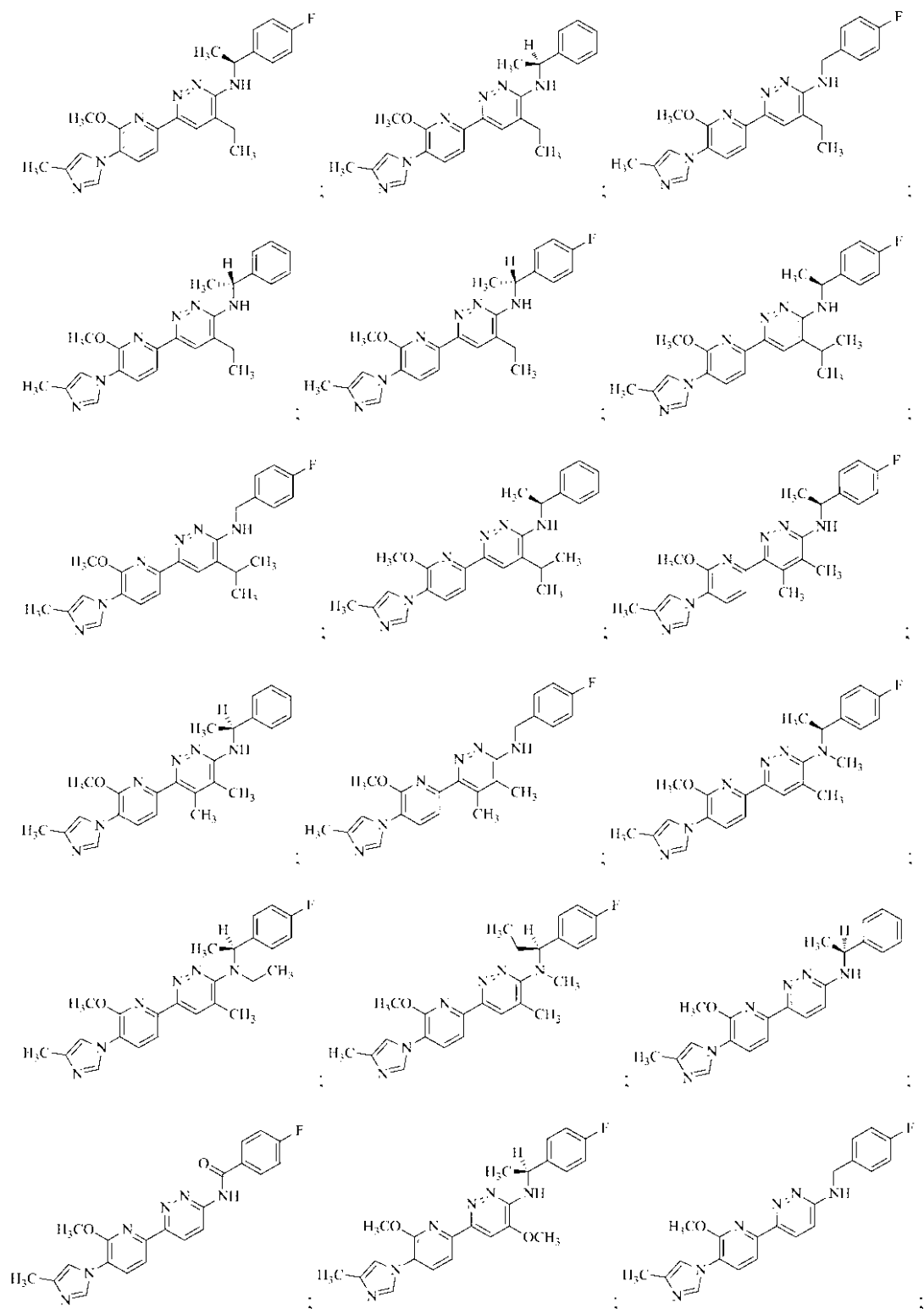
(ここで Y は  である。)

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

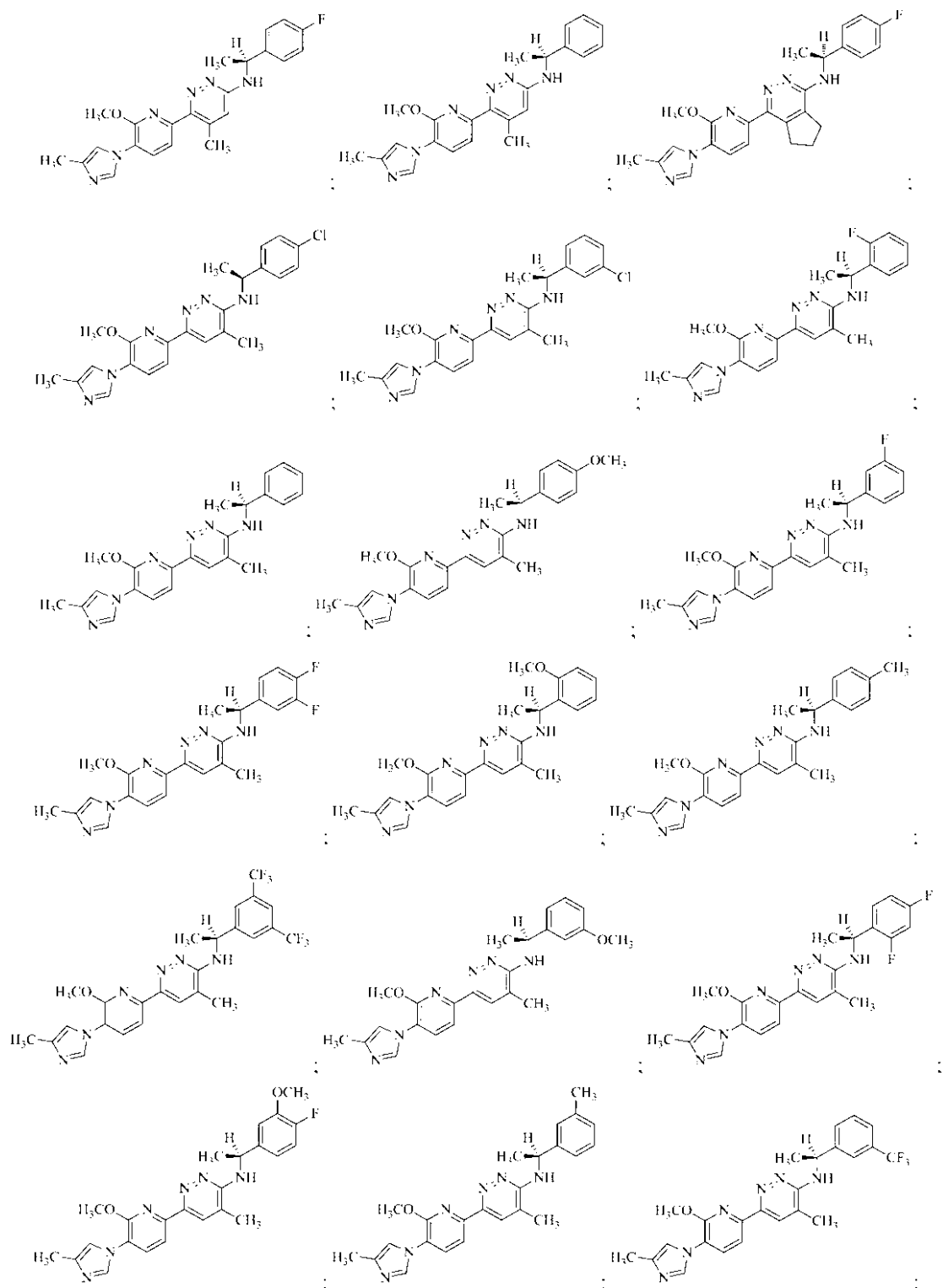
【請求項 8】

化合物が、

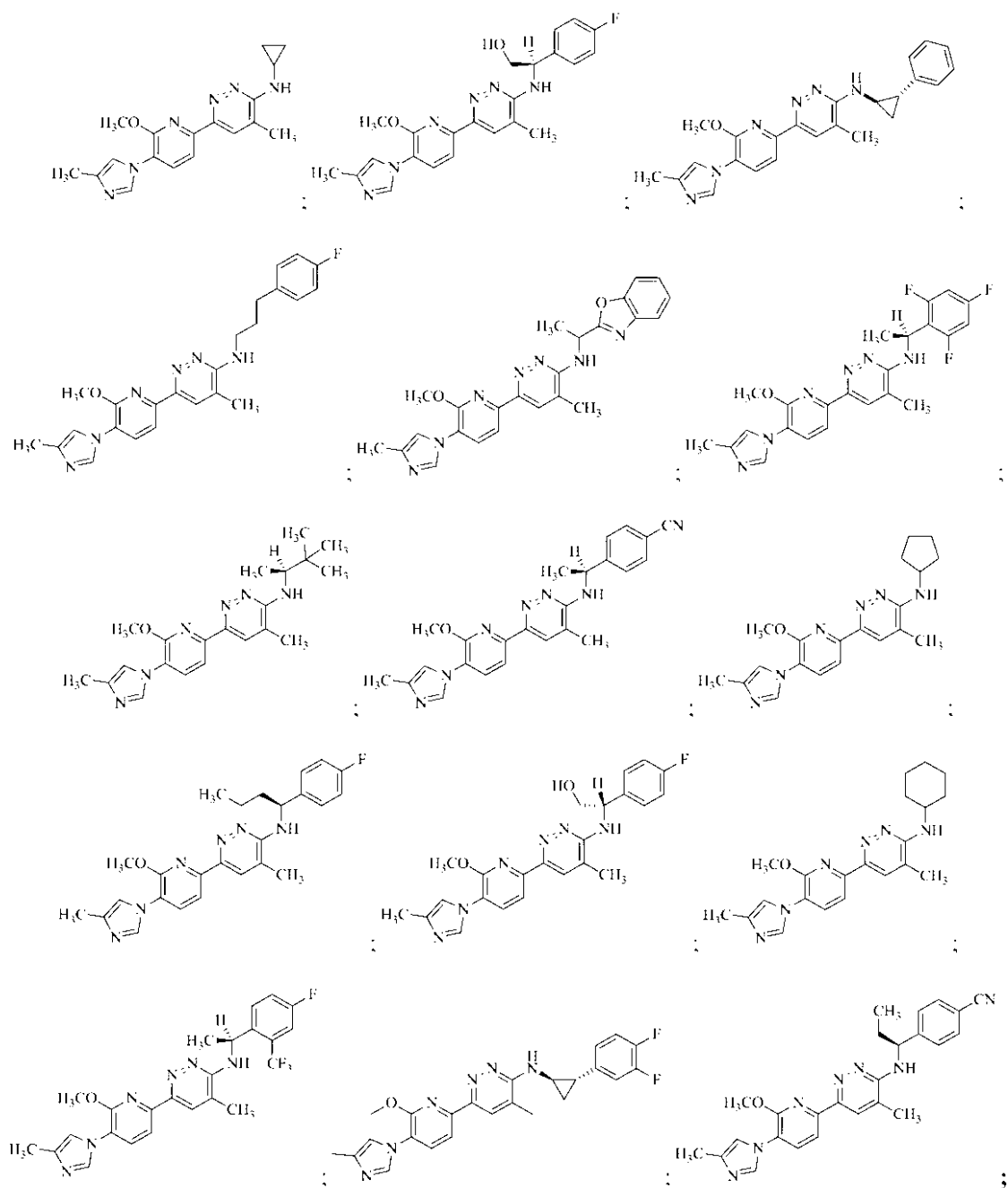
【化 1 4】



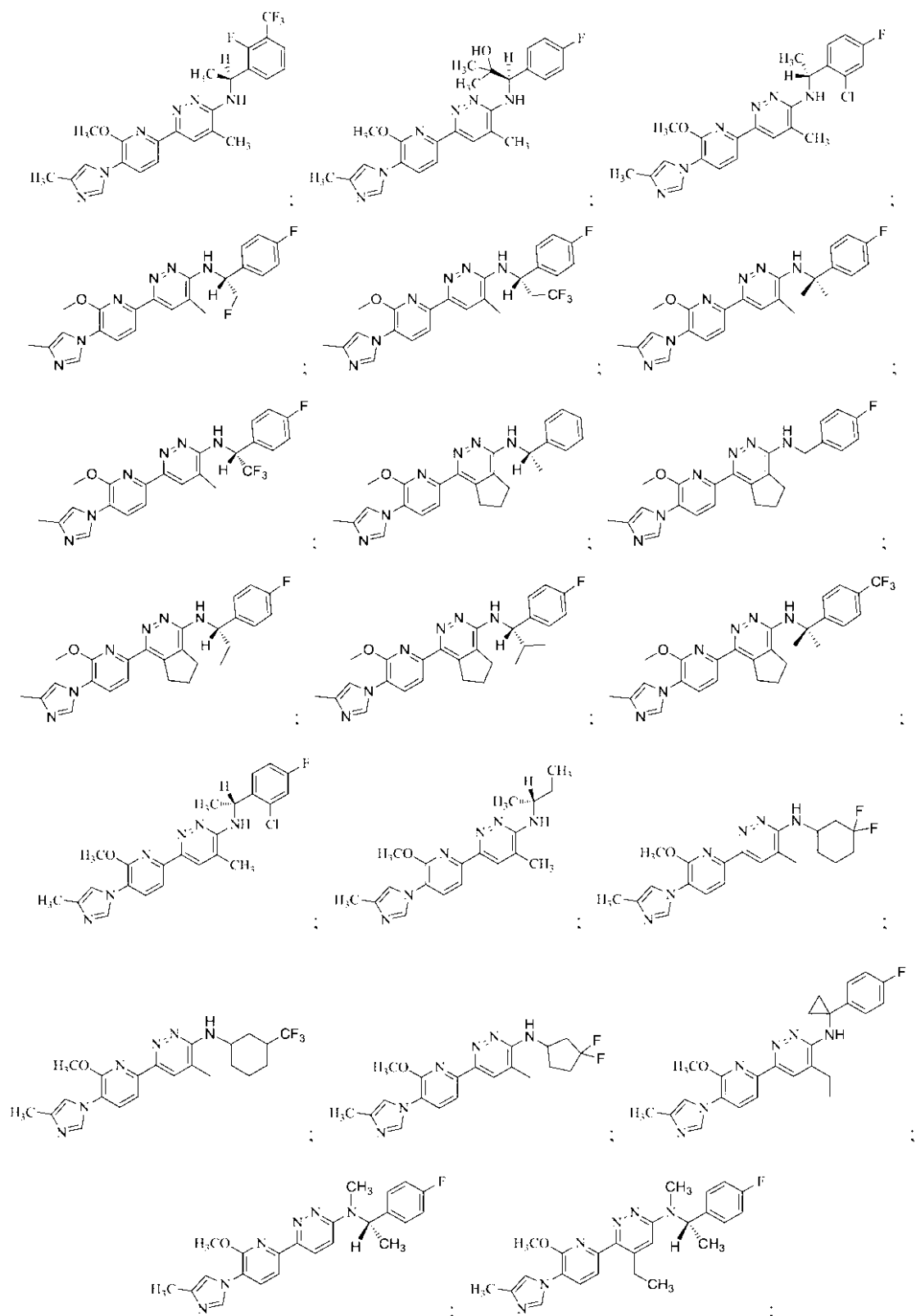
【化 15】



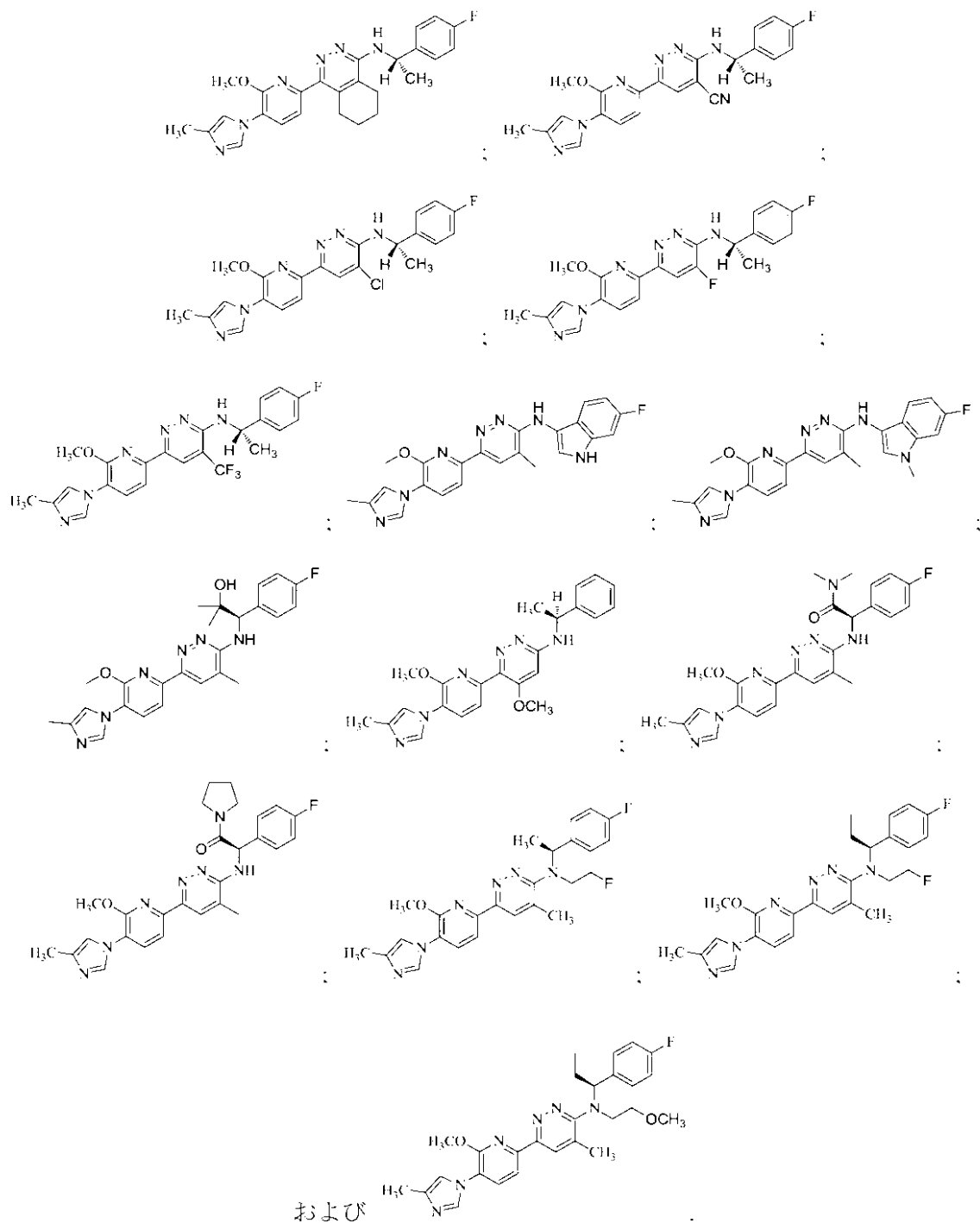
【化 17】



【化 19】



【化 20】

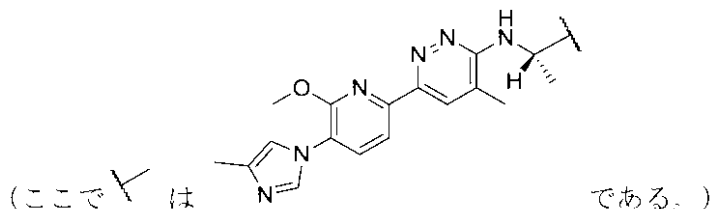
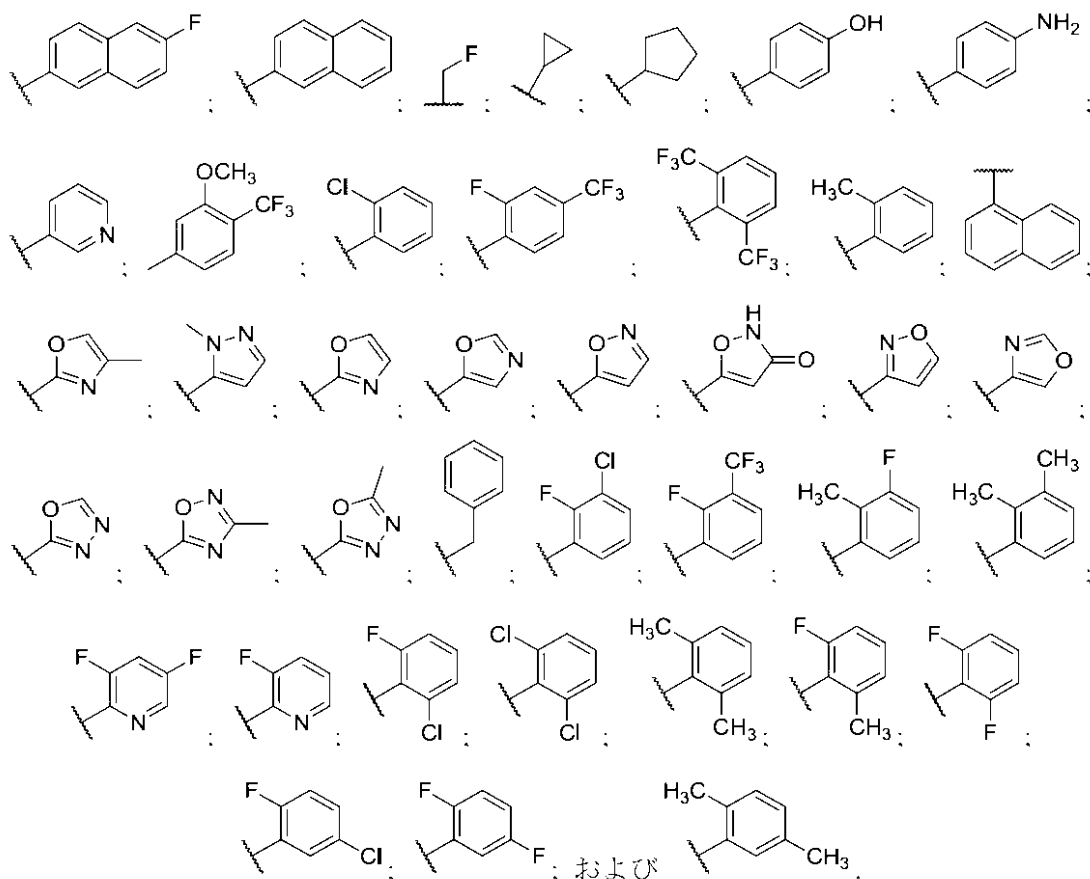


から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 9】

化合物が、

【化 2 1】



から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 1 0】

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できる賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 1 1】

アルツハイマー病、家族性アルツハイマー病、ダウン症、クロイツフェルト・ヤコブ病、前頭側頭認知症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、パーキンソン病、およびアミロイド症に関連する脳出血からなる群から選ばれる疾患を治療する方法であって、治療的に有効な量の請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、それを必要とする被験体に投与することを特徴とする前記方法。

【請求項 1 2】

細胞内の A - ペプチドアロフォームのレベルを減少させる方法であって、

(i) 細胞を、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩と接触させる工程と；

(i i) 前記化合物に、 - セクレターゼタンパク質の活性または処理能力を調節させる工程であって、前記調節により、前記 A - ペプチドアロフォームのレベルが減少される工程とを含む方法。

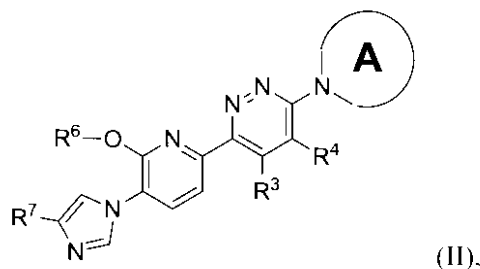
【請求項 1 3】

前記 A ペプチドアロフォームが、 A_{42} または A_{40} である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

式 (II) :

【化 22】



(式中、

A が、置換もしくは非置換縮合環アリール - ヘテロシクロアルキル；および置換もしくは非置換縮合環ヘテロアリール - ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R^3 が、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3A}R^{3B}$ 、 $-COOR^{3A}$ 、 $-CONR^{3A}R^{3B}$ 、 $-OR^{3A}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^4 が、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、 $-COOR^{4A}$ 、 $-CONR^{4A}R^{4B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールからなる群から選択され；または

R^3 および R^4 が、任意選択的に一緒に結合されて、置換もしくは非置換シクロアルキルを形成し；

R^6 および R^7 が、独立して、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_5$ アルキルであり；

R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、および R^{4B} が、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールからなる群から選択され；または

R^{1A} および R^{1B} 、 R^{3A} および R^{3B} 、 R^{4A} および R^{4B} 、もしくは R^{5A} および R^{5B} が、独立して、任意選択的に一緒に結合されて、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、もしくは置換もしくは非置換ヘテロアリールを独立して形成する。) で表される化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 15】

A が、置換もしくは非置換縮合環 6, 5 - アリール - ヘテロシクロアルキル；および置換もしくは非置換縮合環 6, 5, 6 - シクロアルキル - ヘテロアリール - ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

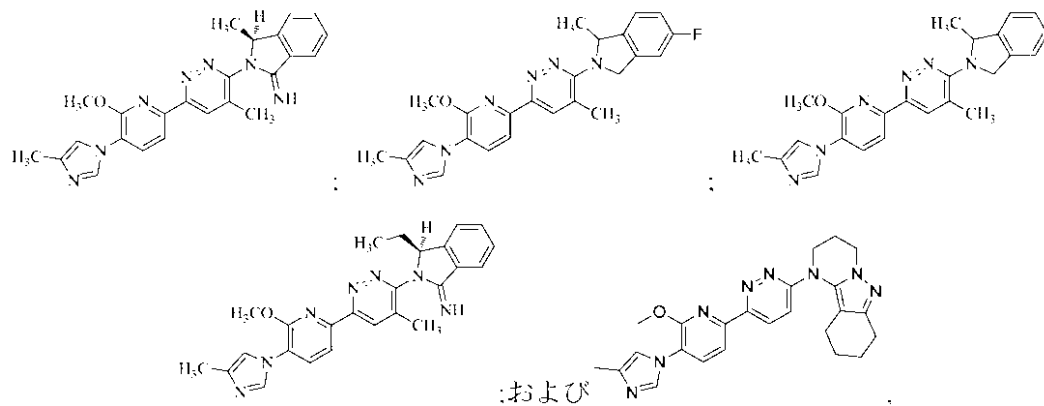
R^3 が水素であり；

R^4 が、水素および置換もしくは非置換アルキルからなる群から選択される、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

化合物が、

【化 2 3】



からなる群から選択される、請求項 1 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 1 7】

請求項 1 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できる賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 1 8】

アルツハイマー病、家族性アルツハイマー病、ダウン症、クロイツフェルト・ヤコブ病、前頭側頭認知症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、パーキンソン病、およびアミロイド症に関連する脳出血からなる群から選ばれる疾患を治療する方法であって、治療的に有効な量の請求項 1 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、それを必要とする被験体に投与することを特徴とする前記方法。

【請求項 1 9】

細胞内の A - ペプチドアロフォームのレベルを減少させる方法であって、

(i) 細胞を、請求項 1 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩と接触させる工程と；

(i i) 前記化合物に、 - セクレターゼタンパク質の活性または処理能力を調節させる工程であって、前記調節により、前記 A - ペプチドアロフォームのレベルが減少される工程とを含む方法。

【請求項 2 0】

前記 A - ペプチドアロフォームが、 A₄₂ または A₄₀ である、請求項 1 9 に記載の方法。