

【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3月8日(2018.3.8)

【公表番号】特表2017-507122(P2017-507122A)  
 【公表日】平成29年3月16日(2017.3.16)  
 【年通号数】公開・登録公報2017-011  
 【出願番号】特願2016-549224(P2016-549224)  
 【国際特許分類】

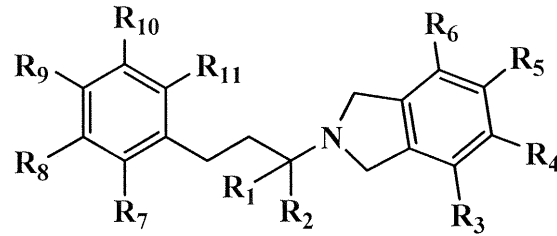
C 0 7 D 209/44 (2006.01)  
 C 0 7 D 491/056 (2006.01)  
 C 0 7 D 209/62 (2006.01)  
 C 0 7 D 403/06 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4035 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/407 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/403 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4155 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 209/44 C S P  
 C 0 7 D 491/056  
 C 0 7 D 209/62  
 C 0 7 D 403/06  
 A 6 1 K 31/4035  
 A 6 1 K 31/407  
 A 6 1 K 31/403  
 A 6 1 K 31/496  
 A 6 1 K 31/5377  
 A 6 1 K 31/4155  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 25/28

【手続補正書】  
 【提出日】平成30年1月29日(2018.1.29)  
 【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 I :

## 【化 1】



I

[ 式中、

$R^1$  および  $R^2$  は、 $H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $CH_2OR'$  からそれぞれ独立して選択され； $R' = H$  または  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_6$  は、 $H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $OCF_3$ 、 $OCH_2CH_2OH$ 、 $O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})OH$ 、 $O(C_1 \sim C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ  $C_1 \sim 6$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルアリール、 $CO_2R'$ 、 $C(O)R'$ 、 $NH(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ 、 $NH(C_3 \sim 7 \text{ シクロアルキル})$ 、 $NHC(O)(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $CONR'_2$ 、 $NC(O)R'$ 、 $NS(O)_nR'$ 、 $S(O)_nNR'_2$ 、 $S(O)_nR'$ 、 $C(O)O(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $OC(O)N(R')_2$ 、 $C(O)(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$  および  $C(O)NH(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$  からそれぞれ独立して選択され； $n = 0$ 、 $1$  または  $2$  であり； $R'$  は、それぞれ独立して  $H$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $C_3 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル；または任意選択で置換されたアリール、アルキルアリール、ピペラジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、 $NH(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$  もしくは  $NH(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$  であり、任意選択で置換された基は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_2 \sim C_7$  シルから選択されるか；あるいは

$R_3$  および  $R_4$  は、それが結合している  $C$  原子とともに、 $OH$ 、アミノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、 $C_1 \sim 6$  ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたは 5 つの置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、7 員または 8 員のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルを形成し、 $R^3$  と  $R^4$  または  $R^4$  と  $R^5$  は、結合、 $C$ 、 $N$ 、 $S$  および  $O$  からそれぞれ独立して選択されるか；あるいは  $R_3$  と  $R_4$  は、互いに結合して  $-O-C_1 \sim 2$  メチレン  $-O-$  基を形成するか；あるいは

$R_4$  および  $R_5$  は、それが結合している  $C$  原子とともに、 $OH$ 、アミノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、 $C_1 \sim 6$  ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたは 5 つの置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、7 員または 8 員のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルを形成し、 $R^3$  と  $R^4$  または  $R^4$  と  $R^5$  は、結合、 $C$ 、 $N$ 、 $S$  および  $O$  からそれぞれ独立して選択されるか；あるいは  $R_4$  と  $R_5$  は、互いに結合して  $-O-C_1 \sim 2$  メチレン  $-O-$  基を形成し；

$R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$  および  $R_{11}$  は、 $H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $OCF_3$ 、 $OCH_2CH_2OH$ 、 $O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})OH$ 、 $O(C_1 \sim C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $O(CO)R'$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ

$C_{1-6}$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、 $CO_2R'$ 、 $C(O)R'$ 、 $NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $NH(C_{3-7}$  シクロアルキル)、 $NHC(O)(C_{1-4}$  アルキル)、 $CONR'_2$ 、 $NC(O)R'$ 、 $NS(O)_nR'$ 、 $S(O)_nNR'_2$ 、 $S(O)_nR'$ 、 $C(O)O(C_{1-4}$  アルキル)、 $OC(O)N(R')$  $_2$ 、 $C(O)(C_{1-4}$  アルキル)および $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル)からそれぞれ独立して選択され； $n = 0, 1$  または  $2$  であり； $R'$  は、それぞれ独立して  $H$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $C_3 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、アリール、アルキルアリール、ピペラジン-1-イル、ペリリジン-1-イル、モルホリニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $NH(C_{1-4}$  アルキル)または $NH(C_{1-4}$  アルキル) $_2$  であるか；あるいは

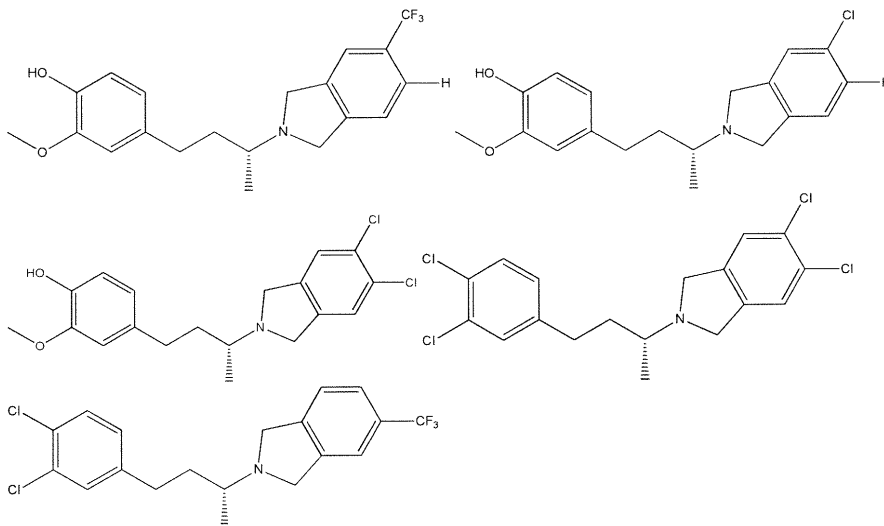
$R_7$  および  $R_8$  は、それが結合している  $N$  原子または  $C$  原子とともに、 $OH$ 、アミノ、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたは 5 つの置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、7 員または 8 員のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、結合、 $C$ 、 $N$ 、 $S$  および  $O$  からそれぞれ独立して選択されるか；あるいは  $R_7$  と  $R_8$  は、互いに結合して  $-O-C_{1-2}$  メチレン- $O$ -基を形成するか；あるいは

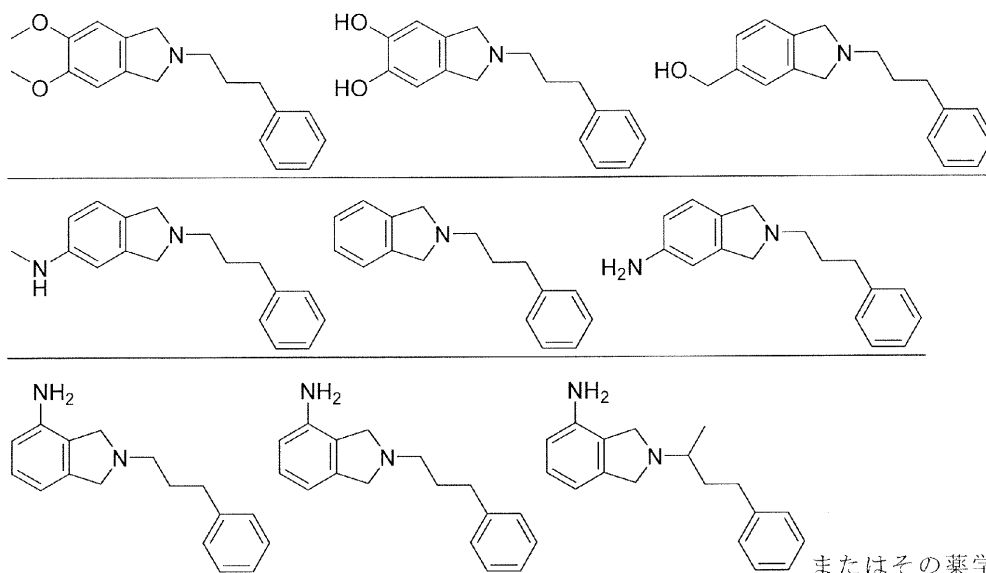
$R_8$  および  $R_9$  は、それが結合している  $N$  原子または  $C$  原子とともに、 $OH$ 、アミノ、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたは 5 つの置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、7 員または 8 員のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、結合、 $C$ 、 $N$ 、 $S$  および  $O$  からそれぞれ独立して選択されるか；あるいは  $R_8$  と  $R_9$  は、互いに結合して  $-O-C_{1-2}$  メチレン- $O$ -基を形成し；

前記  $O$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、ヘテロアリール、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルおよびシクロアルキルはそれぞれ独立して、 $OH$ 、アミノ、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたは 5 つの置換基で任意選択で置換されており；

ただし、以下の化合物：

【化 2】





許容される塩は除外される]

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

$R_1$  および  $R_2$  が、H または  $CH_3$  からそれぞれ独立して選択され;

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_6$  が、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、OH、 $OCH_3$ 、 $O(C_1 \sim C_6$  アルキル)、 $O(C_1 \sim C_6$  ハロアルキル)、F、Cl、 $CF_3$ 、アリーール、ヘテロアリーール、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $CO_2R'$ 、 $C(O)R'$ 、 $OC(O)N(R')$ <sub>2</sub>、 $CONR'_2$ 、 $NC(O)R'$ 、 $NS(O)_nR'$ 、 $S(O)_nNR'_2$ 、 $S(O)_nR'$  からそれぞれ独立して選択され;  $n = 0$ 、1 または 2 であり;  $R'$  が、それぞれ独立して H、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $C_3 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル; または任意選択で置換されたピペラジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリニル、ヘテロシクロアルキルもしくはアリーールであり、任意選択で置換された基が、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_2 \sim C_7$  アシルから選択されるか; あるいは

$R_3$  および  $R_4$  が、それが結合している C 原子とともに、5 員または 6 員の  $C_3 \sim 7$  シクロアルキルまたはアリーールを形成するか; あるいは  $R_4$  および  $R_5$  が、それが結合している C 原子とともに、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキルまたは 5 員もしくは 6 員アリーールを形成するか; あるいは  $R_3$  と  $R_4$  が、互いに結合して  $-O-C_{1-2}$  メチレン-O-基を形成するか; あるいは  $R_4$  と  $R_5$  が、互いに結合して  $-O-C_{1-2}$  メチレン-O-基を形成し;

$R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$  および  $R_{11}$  が、H、OH、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、F、Cl、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $OCH_3$ 、 $O(C_1 \sim C_6$  アルキル)、 $OCH_2CH_2OH$ 、 $O(C_1 \sim C_6$  アルキル)OH、アリーール、ヘテロアリーール、 $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、アルキルアリーール、 $CO_2R'$ 、 $CONR'_2$ 、 $S(O)_nNR'_2$ 、 $S(O)_nR'$ 、 $C(O)O(C_1 \sim 4$  アルキル)、 $OC(O)N(R')$ <sub>2</sub> および  $C(O)NH(C_1 \sim 4$  アルキル) からそれぞれ独立して選択され;  $n = 0$ 、1 または 2 であり;  $R'$  が、それぞれ独立して H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、アリーール、アルキルアリーールまたは  $C_1 \sim 6$  アルコキシである、

請求項1に記載の化合物または薬学的に許容される塩。

【請求項3】

$R_7$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$  がそれぞれ H であり;

$R_3$  および  $R_4$  が、H、F、Cl、 $S(O)_nR'$ 、 $C(O)R'$  からそれぞれ独立して選択され、 $n = 2$  であり、 $R'$  が、 $CH_3$  または任意選択で置換されたピペラジン-1-イル、ピペリジン-1-イルもしくはモルホリニルから選択され;

$R_8$  が、OH、Cl、 $OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCH_2CH(CH_3)_2$  また

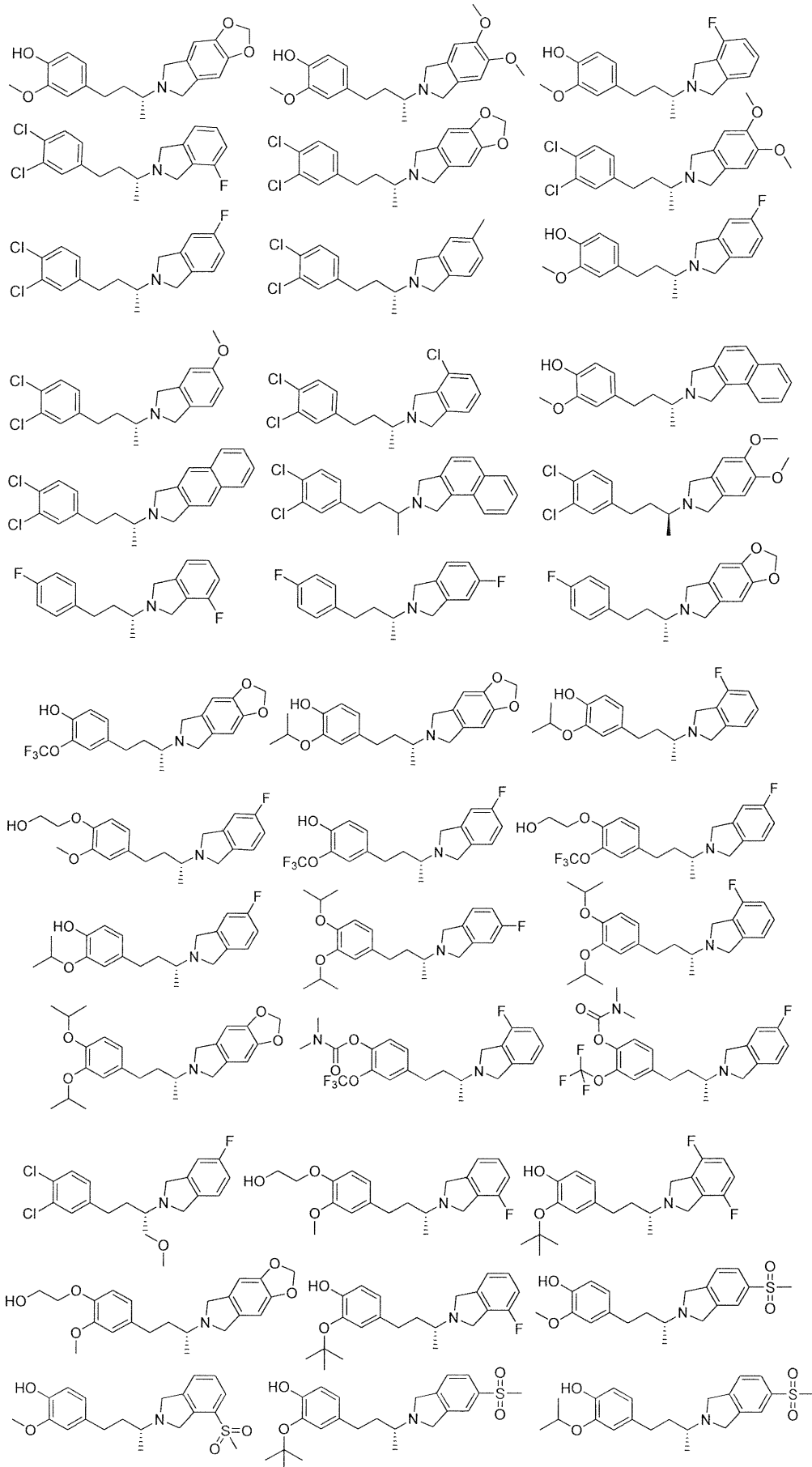
は  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$  から選択され；

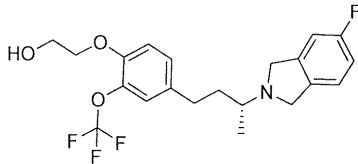
$\text{R}_9$  が  $\text{OH}$  または  $\text{Cl}$  である、

請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

## 【化 3】





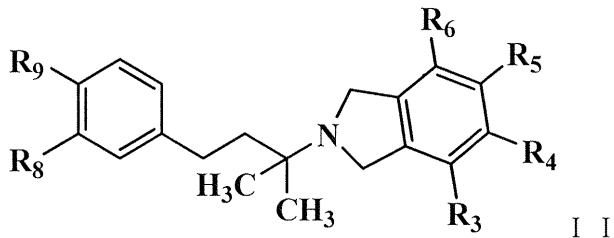
および

からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

式 I I :

【化 4】



I I

[ 式中、

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_6$  は、H、Cl、F、OH、 $CH_3$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $OC_{1-6}$  アルキル；または任意選択で置換されたアリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル；または  $CO_2R'$ 、 $CONR'_2$ 、 $NC(O)R'$ 、 $NS(O)_nR'$ 、 $S(O)_nNR'_2$ 、 $S(O)_nR'$ 、 $C(O)R'$ 、 $OC(O)N(R')_2$  もしくは  $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル) からそれぞれ独立して選択され、 $n = 0$ 、1 または 2 であり； $R'$  は、それぞれ独立して H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル；または任意選択で置換されたアリール、アルキルアリール、ピペラジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $NH(C_{1-4}$  アルキル) もしくは  $NH(C_{1-4}$  アルキル) $_2$  であり、任意選択の置換された基は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_2 \sim C_7$  アシルから選択されるか；あるいは

$R_3$  および  $R_4$  は、それが結合している C 原子とともに、6 員アリールを形成するか；あるいは  $R_3$  と  $R_4$  は、互いに結合して  $-O-C_{1-2}$  メチレン-O-基を形成するか；あるいは  $R_4$  および  $R_5$  は、それが結合している C 原子とともに、6 員アリールを形成するか；あるいは  $R_4$  と  $R_5$  は、互いに結合して  $-O-C_{1-2}$  メチレン-O-基を形成し； $R_8$  および  $R_9$  は、H、Cl、F、OH、 $CH_3$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $OC_{1-6}$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 $CO_2R'$ 、 $CONR'_2$ 、 $NC(O)R'$ 、 $NS(O)_nR'$ 、 $S(O)_nNR'_2$ 、 $S(O)_nR'$ 、 $OC(O)N(R')$  $_2$  または  $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル) からそれぞれ独立して選択され；

$R_8$  および  $R_9$  は、それが結合している N 原子または C 原子とともに、OH、アミノ、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたは 5 つの置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、7 員または 8 員のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、結合、C、N、S および O からそれぞれ独立して選択されるか；あるいは  $R_8$  と  $R_9$  は、互いに結合して  $-O-C_{1-2}$  メチレン-O-基を形成する] による化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_6$  のうち少なくとも1つがHではなく； $R_8$  および  $R_9$  のうち少なくとも一方がHではない、請求項5に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

$R_3$  および  $R_4$  が、H、F、Cl、 $S(O)_n R'$ 、 $C(O)R'$  からそれぞれ独立して選択され、 $n = 2$  であり、 $R'$  が、 $CH_3$  または任意選択で置換されたピペラジン-1-イル、ピペリジン-1-イルもしくはモルホリニルから選択され；

$R_5$  および  $R_6$  がそれぞれHであり；

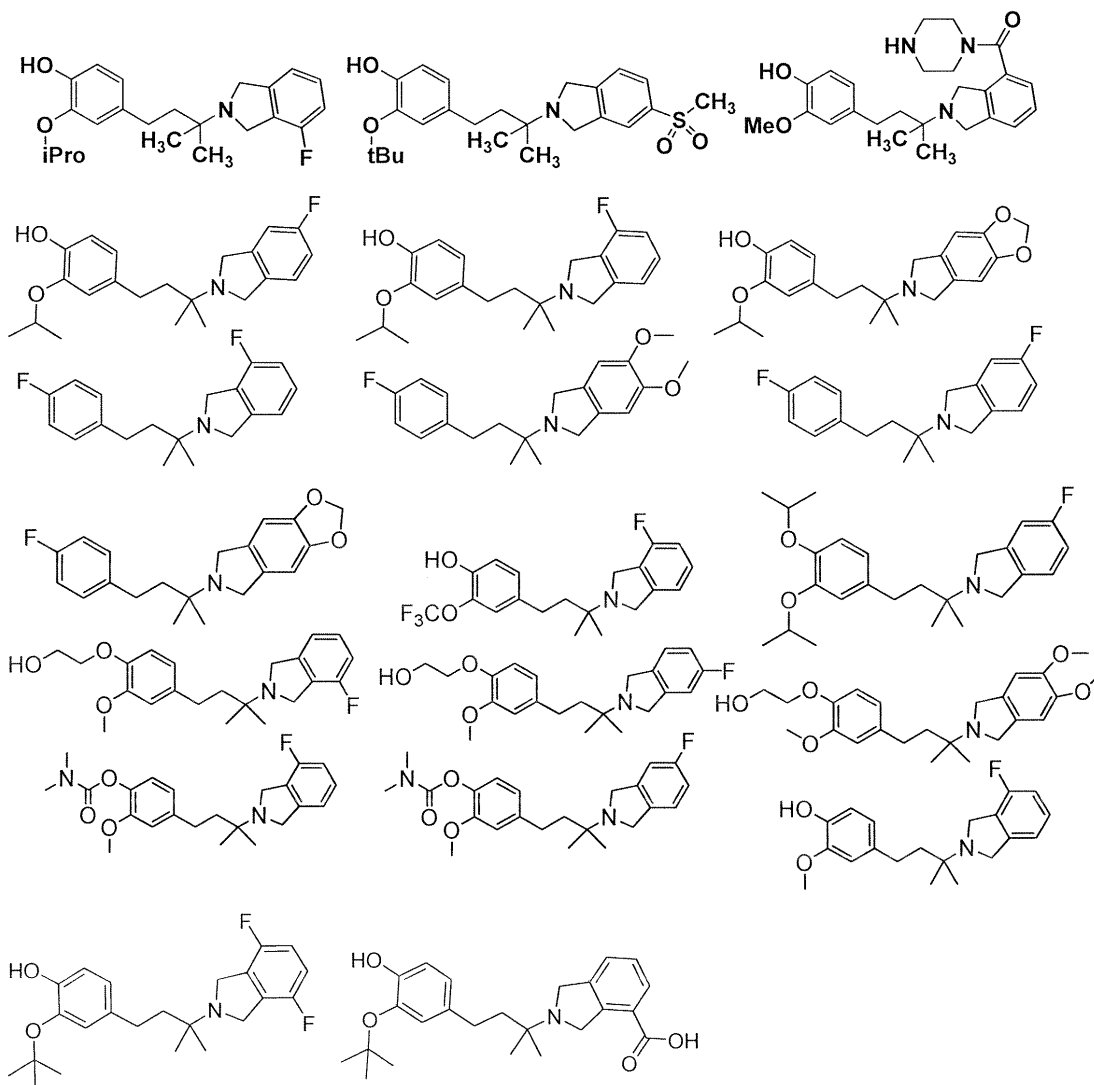
$R_8$  が、OH、Cl、 $OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCH_2CH(CH_3)_2$  または  $OC(CH_3)_3$  から選択され；

$R_9$  がOHまたはClである、

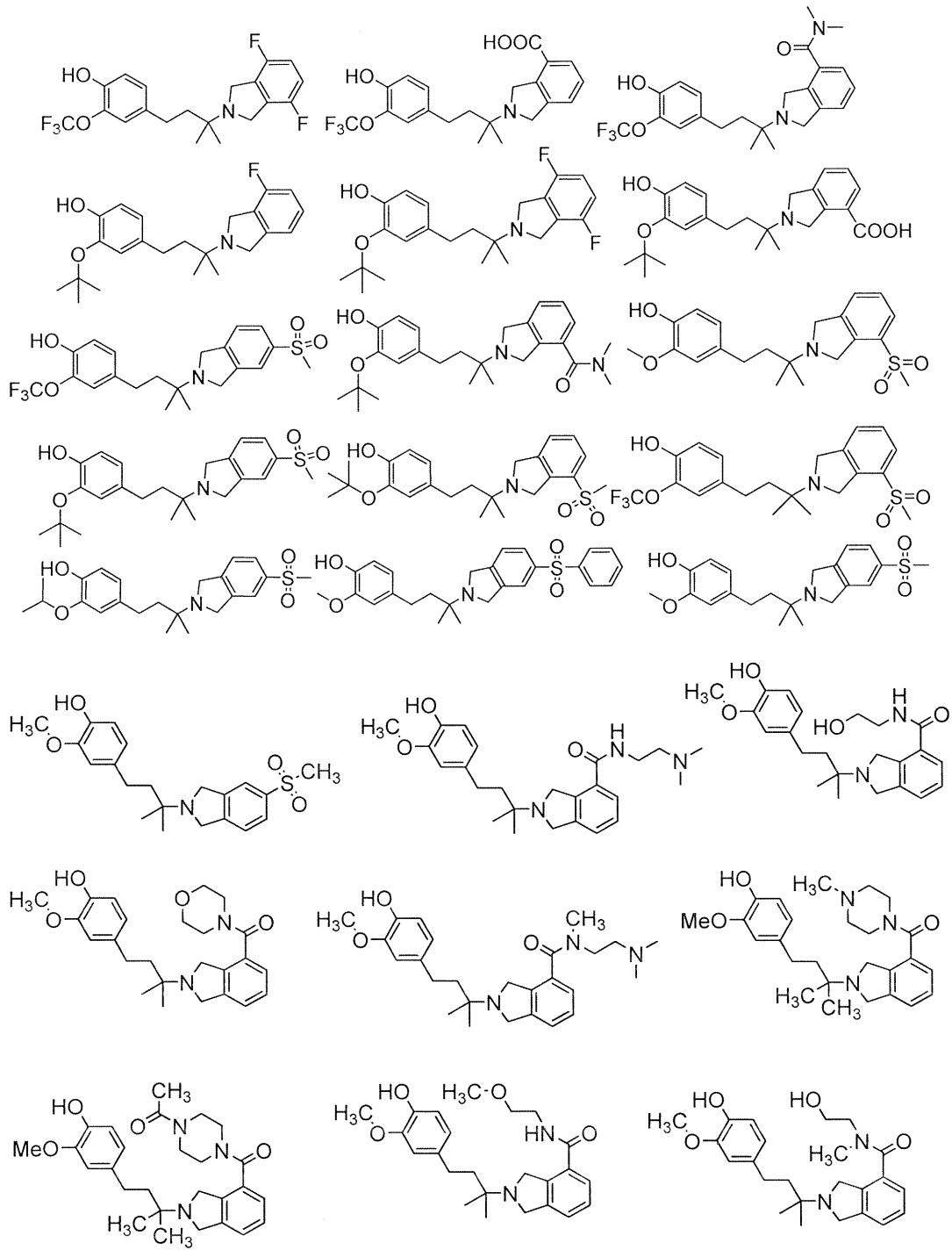
請求項5に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

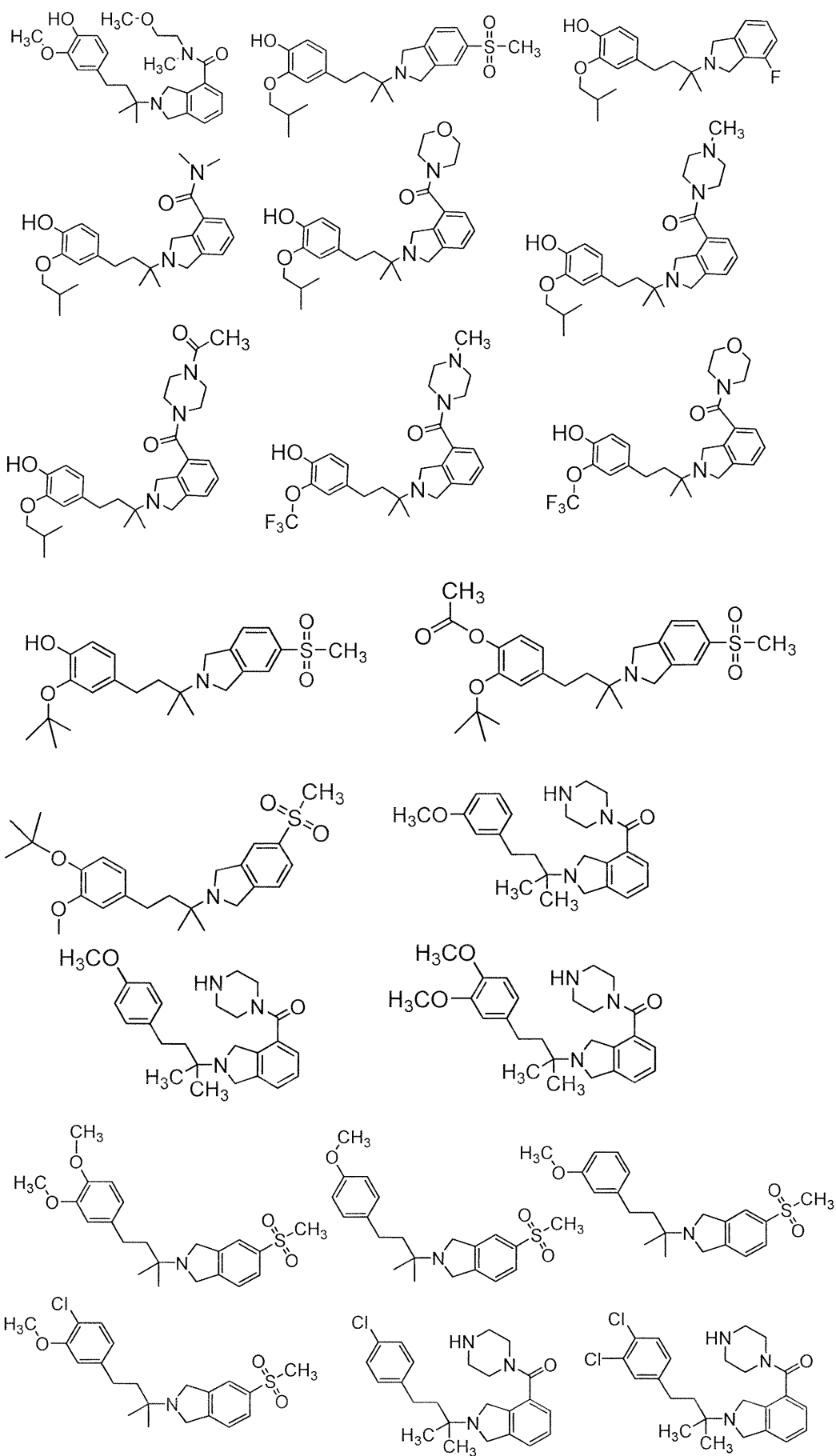
【請求項8】

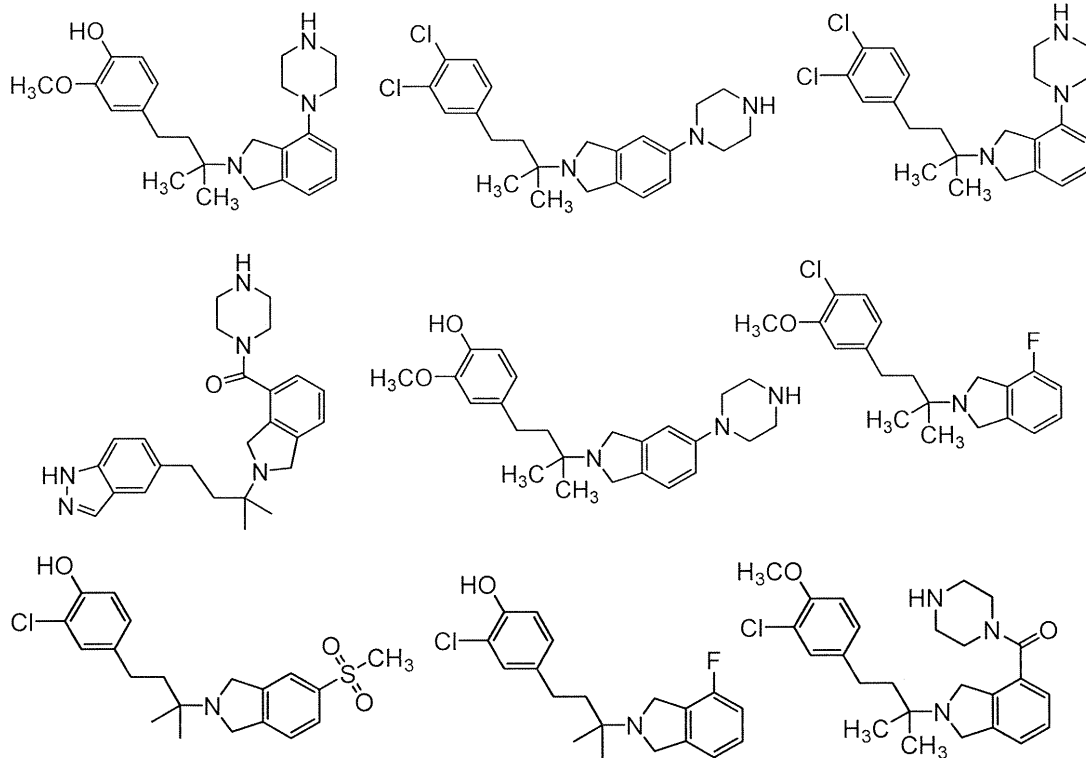
【化5】







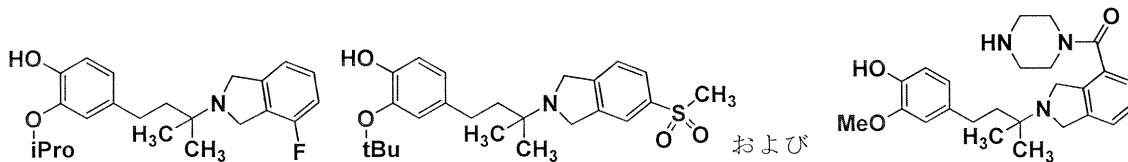




からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

【化 6】

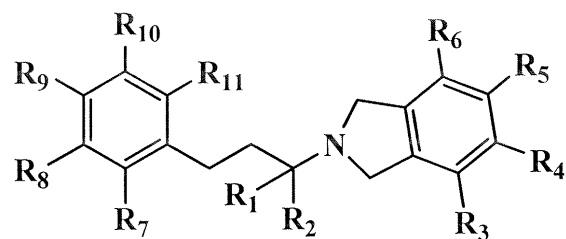


からなる群より選択される、請求項 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

神経細胞に対するアミロイドベータ作用を抑制するために使用される組成物であって、  
式 I :

【化 7】



I

による化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含み、  
式中、

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルまたは CH<sub>2</sub>OR' からそれぞれ独立して  
選択され； R' = H または C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> が、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、OH、OCH<sub>3</sub>、OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、O(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)、OCF<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、  
O(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル)OH、O(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキル)、F、Cl、Br、I、CF<sub>3</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアル

キル、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアシル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ  $C_1 \sim C_6$  アルキル；または任意選択で置換されたアリール、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルアリールもしくはヘテロアリール； $CO_2R'$ 、 $C(O)R'$ 、 $NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $NH(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、 $NHC(O)(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $CONR'_2$ 、 $NC(O)R'$ 、 $NS(O)_nR'$ 、 $S(O)_nNR'_2$ 、 $S(O)_nR'$ 、 $C(O)R'$ 、 $C(O)O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $OC(O)N(R')_2$ 、 $C(O)(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  および  $C(O)NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  からそれぞれ独立して選択され； $n = 0, 1$  または  $2$  であり； $R'$  が、それぞれ独立して  $H$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $C_3 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル；または任意選択で置換されたアリール、アルキルアリール、ピペラジン-1-イル、ペペリジン-1-イル、モルホリニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  もしくは  $NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$  であり、任意選択の置換された基が、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_2 \sim C_7$  アシルから選択されるか；あるいは

$R_3$  および  $R_4$  が、それが結合している  $C$  原子とともに、 $OH$ 、アミノ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つ、2つ、3つ、4つまたは5つの置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、7員または8員のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルを形成し、 $R^3$  と  $R^4$  または  $R^4$  と  $R^5$  が、結合、 $C$ 、 $N$ 、 $S$  および  $O$  からそれぞれ独立して選択されるか；あるいは  $R_3$  と  $R_4$  が、互いに結合して  $-O-C_1 \sim C_2$  メチレン- $O$ -基を形成するか；あるいは

$R_4$  および  $R_5$  が、それが結合している  $C$  原子とともに、 $OH$ 、アミノ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つ、2つ、3つ、4つまたは5つの置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、7員または8員のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルを形成し、 $R^3$  と  $R^4$  または  $R^4$  と  $R^5$  が、結合、 $C$ 、 $N$ 、 $S$  および  $O$  からそれぞれ独立して選択されるか；あるいは  $R_4$  と  $R_5$  が、互いに結合して  $-O-C_1 \sim C_2$  メチレン- $O$ -基を形成し；

$R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$  および  $R_{11}$  が、 $H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $OCF_3$ 、 $OCH_2CH_2OH$ 、 $O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})OH$ 、 $O(C_1 \sim C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ヒドロキシアシル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ  $C_1 \sim C_6$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルアリール、ヘテロアリール、 $CO_2R'$ 、 $C(O)R'$ 、 $NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $NH(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、 $NHC(O)(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $CONR'_2$ 、 $NC(O)R'$ 、 $NS(O)_nR'$ 、 $S(O)_nNR'_2$ 、 $S(O)_nR'$ 、 $C(O)O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $OC(O)N(R')_2$ 、 $C(O)(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  および  $C(O)NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  からそれぞれ独立して選択され； $n = 0, 1$  または  $2$  であり； $R'$  が、それぞれ独立して  $H$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $C_3 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル；または任意選択で置換されたアリール、アルキルアリール、ピペラジン-1-イル、ペペリジン-1-イル、モルホリニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  もしくは  $NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$  であり、任意選択の置換された基が、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_2 \sim C_7$  アシルから選択されるか；あるいは

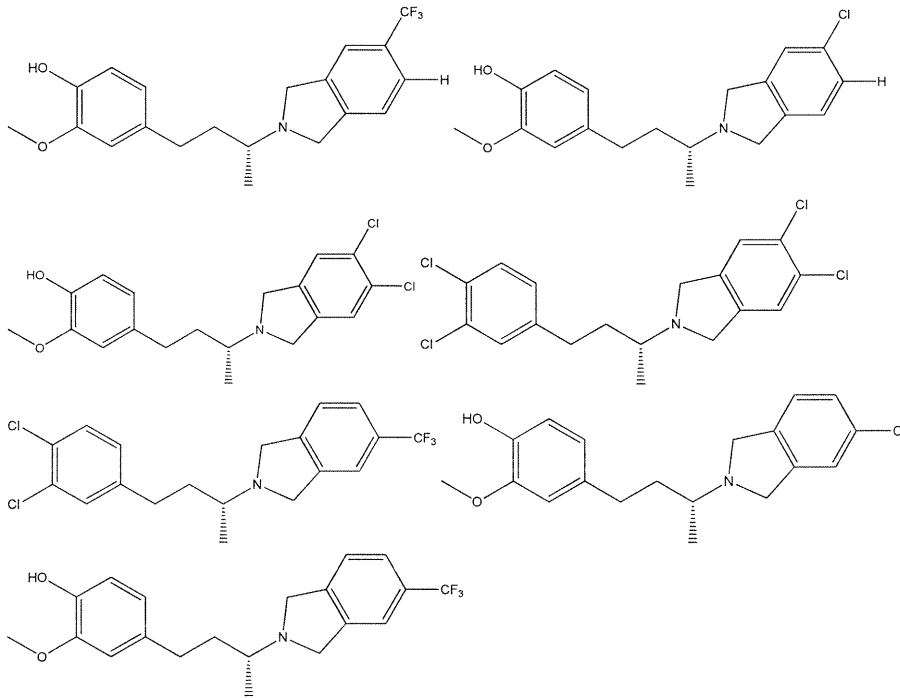
$R_7$  および  $R_8$  が、それが結合している  $N$  原子または  $C$  原子とともに、 $OH$ 、アミノ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つ、2つ、3つ、4

つまたは5つの置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、7員または8員のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、 $R^9$ および $R^{10}$ が、結合、C、N、SおよびOからそれぞれ独立して選択されるか；あるいは $R_7$ と $R_8$ が、互いに結合して-O-C<sub>1-2</sub>メチレン-O-基を形成するか；あるいは $R_8$ および $R_9$ が、それが結合しているN原子またはC原子とともに、OH、アミノ、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つ、2つ、3つ、4つまたは5つの置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、7員または8員のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、 $R^9$ および $R^{10}$ が、結合、C、N、SおよびOからそれぞれ独立して選択されるか；あるいは $R_8$ と $R_9$ が、互いに結合して-O-C<sub>1-2</sub>メチレン-O-基を形成し；

前記O、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、ヘテロアリール、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルおよびシクロアルキルがそれぞれ独立して、OH、アミノ、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1つ、2つ、3つ、4つまたは5つの置換基で任意選択で置換されており；

ただし、以下の化合物：

【化8】



またはその薬学的に許容される塩は除外される、  
組成物。

【請求項11】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩を含み、  
式中、

$R_1$ および $R_2$ が、Hまたは $CH_3$ からそれぞれ独立して選択され；

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ および $R_6$ が、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、OH、OCH<sub>3</sub>、O(C<sub>1-6</sub>アルキル)、O(C<sub>1-6</sub>ハロアルキル)、F、Cl、CF<sub>3</sub>、アリール、ヘテロアリール、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、CO<sub>2</sub>R'、C(O)R'、OC(O)N(R')<sub>2</sub>、CONR'<sub>2</sub>、NC(O)R'、NS(O)<sub>n</sub>R'、S(O)<sub>n</sub>NR'<sub>2</sub>、S(O)<sub>n</sub>R'からそれぞれ独立して選択され；n=0、1または2であり；R'が、それぞれ

独立してH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、ピペラジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリニル、ヘテロシクロアルキルまたはアリールであるか；あるいは

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が、それが結合しているC原子とともに、5員または6員のC<sub>3</sub>~7シクロアルキルまたはアリールを形成するか；あるいはR<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>が、それが結合しているC原子とともに、C<sub>3</sub>~7シクロアルキルまたは5員もしくは6員アリールを形成するか；あるいはR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>が、互いに結合して-O-C<sub>1</sub>~2メチレン-O-基を形成するか；あるいはR<sub>4</sub>とR<sub>5</sub>が、互いに結合して-O-C<sub>1</sub>~2メチレン-O-基を形成し；

R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>が、H、OH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、OCH<sub>3</sub>、O(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、O(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)OH、アリール、ヘテロアリール、C<sub>3</sub>~7シクロアルキル、アルキルアリール、CO<sub>2</sub>R'、CONR'<sub>2</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR'<sub>2</sub>、S(O)<sub>n</sub>R'、C(O)O(C<sub>1</sub>~4アルキル)、OC(O)N(R')<sub>2</sub>およびC(O)NH(C<sub>1</sub>~4アルキル)からそれぞれ独立して選択され；n=0、1または2であり；R'が、それぞれ独立してH、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、アリール、アルキルアリールまたはC<sub>1</sub>~6アルコキシである、

請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩を含み、式中、

R<sub>7</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>がそれぞれHであり；

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が、H、F、Cl、S(O)<sub>n</sub>R'、C(O)R'からそれぞれ独立して選択され、n=2であり、R'が、CH<sub>3</sub>または任意選択で置換されたピペラジン-1-イル、ピペリジン-1-イルもしくはモルホリニルから選択され；

R<sub>8</sub>が、OH、Cl、OCH<sub>3</sub>、OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>またはOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>から選択され；

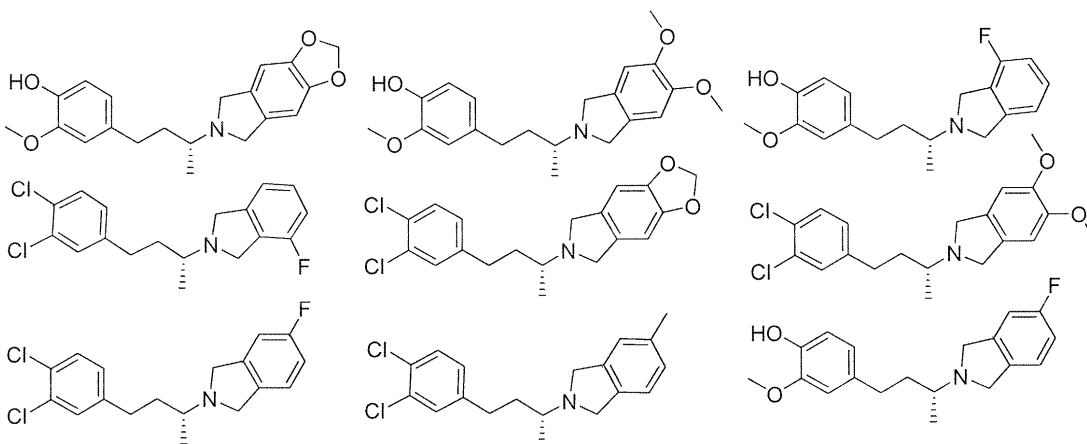
R<sub>9</sub>が、OHまたはClである、

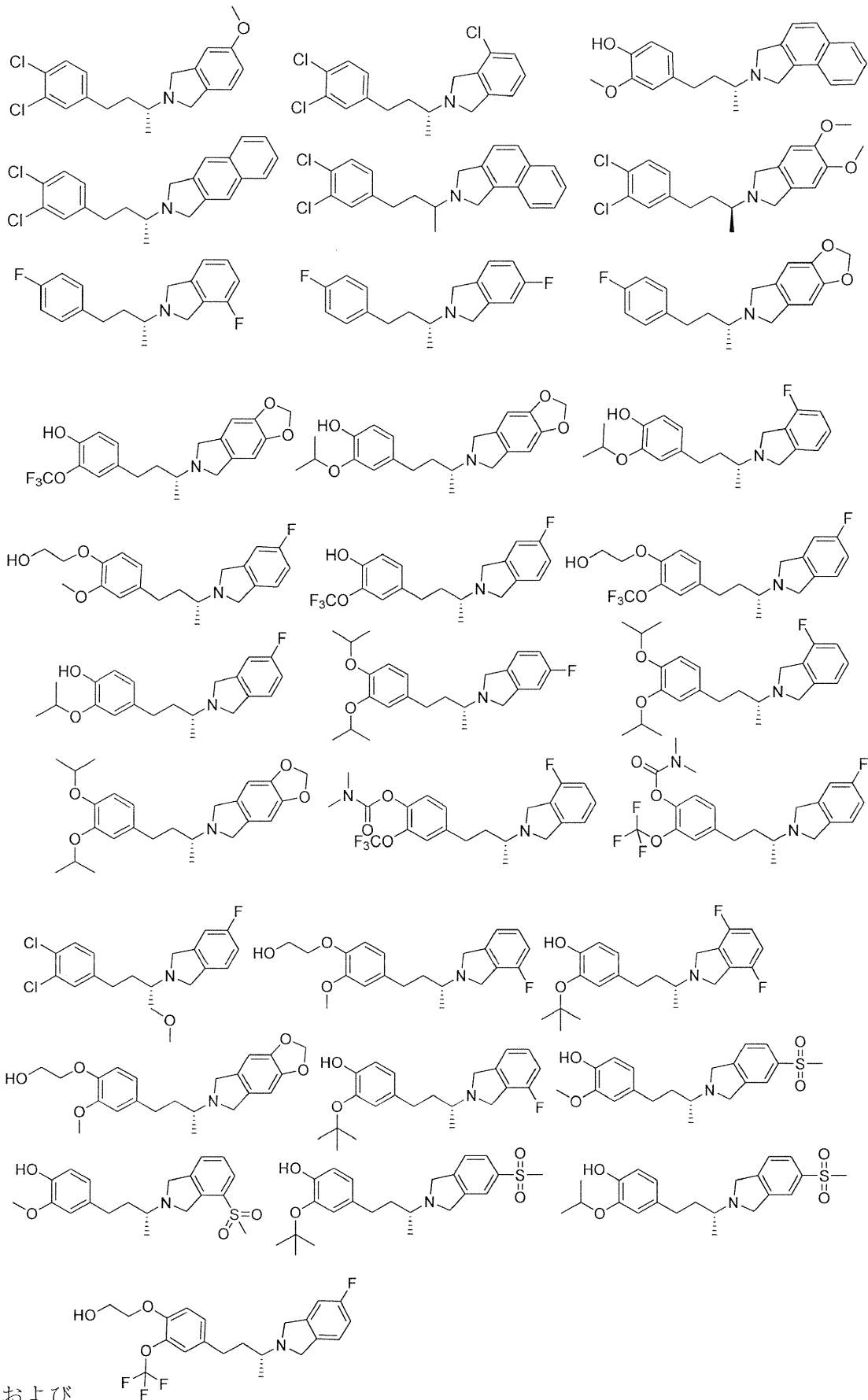
請求項10に記載の組成物。

【請求項13】

前記化合物が、

【化9】

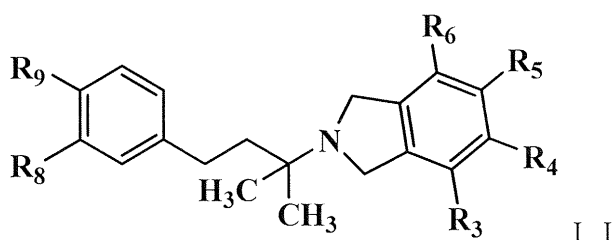




からなる群より選択される化合物またはその薬学的に許容される塩である、  
請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 14】

式 I I :  
【化 1 0】



による化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む組成物であって、

式中、

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_6$  が、H、Cl、F、OH、 $CH_3$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $OC_{1-6}$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 $CO_2R'$ 、 $CONR'_2$ 、 $NC(O)R'$ 、 $NS(O)_nR'$ 、 $S(O)_nNR'_2$ 、 $S(O)_nR'$ 、 $C(O)R'$ 、 $OC(O)N(R')_2$  または  $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル) からそれぞれ独立して選択され、 $n = 0$ 、1 または 2 であり； $R'$  が、それぞれ独立して H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル；または任意選択で置換されたアリール、アルキルアリール、ピペラジン-1-イル、ペリリジン-1-イル、モルホリニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $NH(C_{1-4}$  アルキル) もしくは  $NH(C_{1-4}$  アルキル) $_2$  であり、任意選択で置換された基は、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_2-C_7$  アシルから選択されるか；あるいは

$R_3$  および  $R_4$  が、それが結合している C 原子とともに、6 員アリールを形成するか；あるいは  $R_3$  と  $R_4$  が、互いに結合して  $-O-C_{1-2}$  メチレン-O-基を形成するか；あるいは  $R_4$  と  $R_5$  が、それが結合している C 原子とともに、6 員アリールを形成するか；あるいは  $R_4$  と  $R_5$  が、互いに結合して  $-O-C_{1-2}$  メチレン-O-基を形成し；

$R_8$  および  $R_9$  が、H、Cl、F、OH、 $CH_3$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $OC_{1-6}$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 $CO_2R'$ 、 $CONR'_2$ 、 $NC(O)R'$ 、 $NS(O)_nR'$ 、 $S(O)_nNR'_2$ 、 $S(O)_nR'$ 、 $OC(O)N(R')_2$  または  $C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル) からそれぞれ独立して選択されるか；あるいは

$R_8$  および  $R_9$  が、それが結合している N 原子または C 原子とともに、OH、アミノ、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたは 5 つの置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、7 員または 8 員のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基を形成し、 $R^9$  および  $R^{10}$  が、結合、C、N、S および O からそれぞれ独立して選択されるか；あるいは  $R_8$  と  $R_9$  が、互いに結合して  $-O-C_{1-2}$  メチレン-O-基を形成する、組成物。

【請求項 15】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、式 I I によるものであり

式中、

$R_3$  および  $R_4$  が、H、F、Cl、 $S(O)_nR'$ 、 $C(O)R'$  からそれぞれ独立して選択され、 $n = 2$  であり、 $R'$  が、 $CH_3$  および任意選択で  $C_{1-6}$  で置換されたピペラジン-1-イル、ペリリジン-1-イルまたはモルホリニルから選択され；

$R_5$  および  $R_6$  がそれぞれ H であり；

$R_8$  が、OH、Cl、 $OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCH_2CH(CH_3)_2$  または

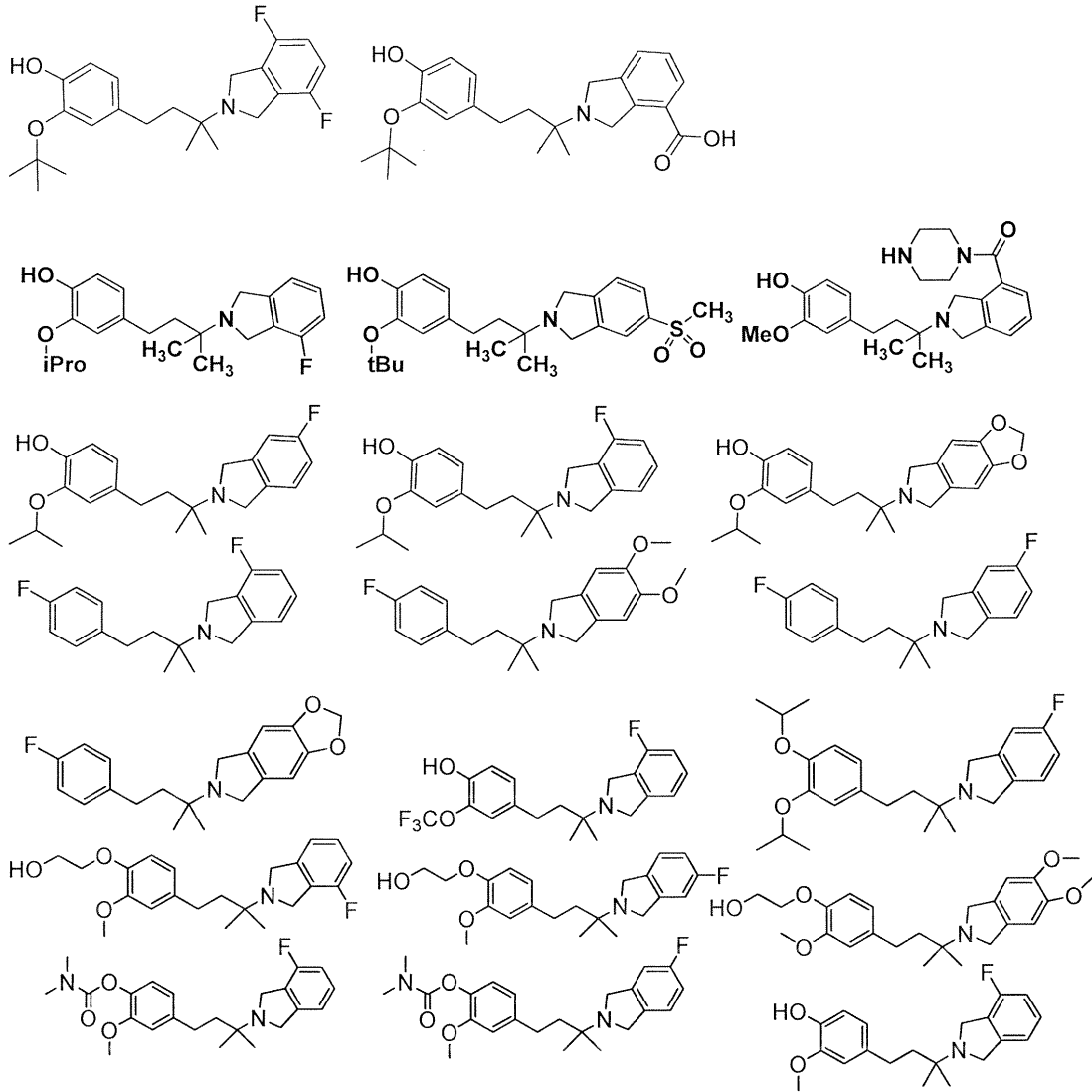


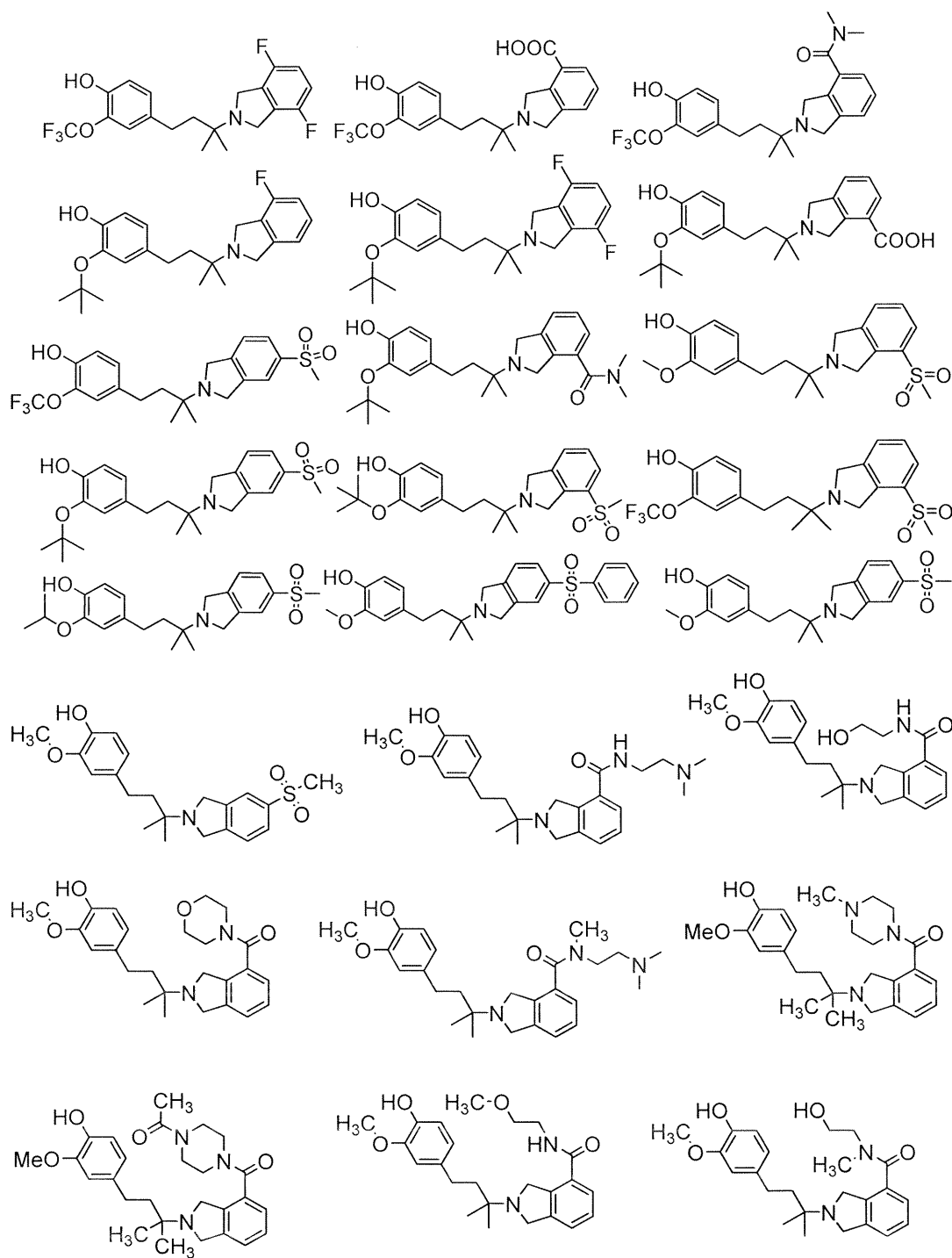
は  $OC(CH_3)_3$  から選択され；  
 $R_9$  が、OH または Cl である、  
 請求項 14 に記載の組成物。

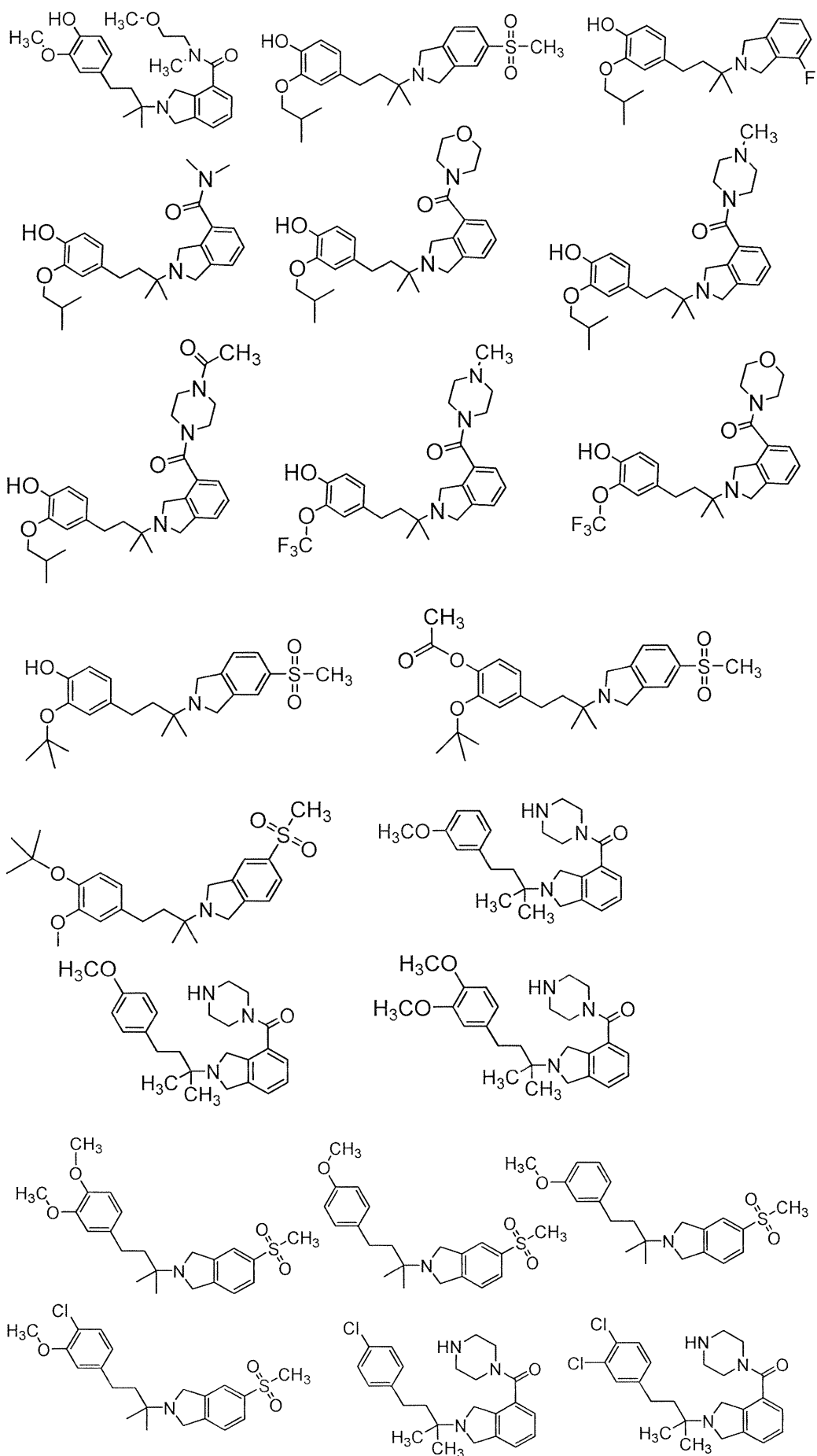
【請求項 16】

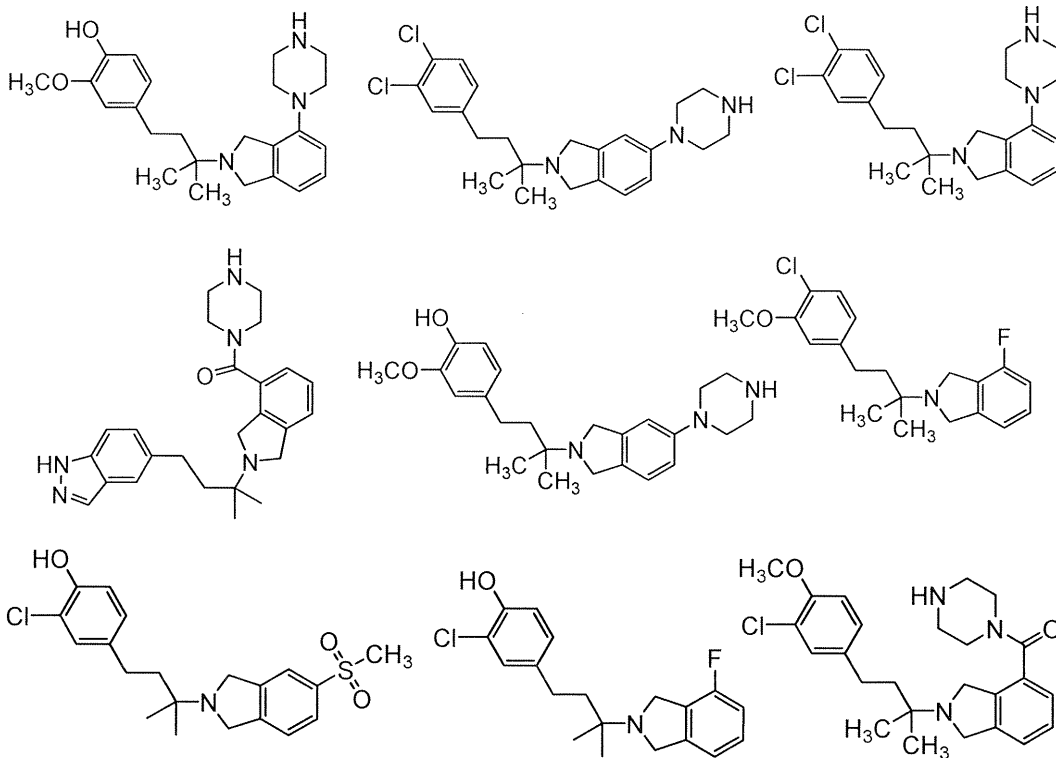
化合物が、

【化 11】







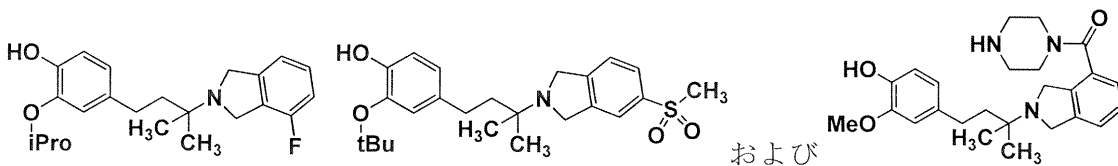


またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択される化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、組成物。

【請求項 17】

前記化合物が、

【化 12】



またはその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記使用が、対象に前記細胞の膜輸送不良を抑制するのにも有効な量で投与することを含み、前記膜輸送作用が、前記細胞の可溶性アミロイドベータオリゴマーへの曝露によるものである、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記組成物が、前記細胞の可溶性アミロイドベータオリゴマーへの曝露による前記細胞のオリゴマー結合およびシナプス消失をととも抑制するのに有効な量である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記使用が、前記組成物を、対象に可溶性アミロイドベータオリゴマー仲介による認知作用を阻害するのに有効な量で投与することを含む、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記認知作用が、認知低下の動物モデルで試験される認知低下である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記認知低下が、恐怖条件付けアッセイによって試験される学習の低下である、請求項 21 に記載の組成物。

## 【請求項 23】

前記認知低下が、モーリス水迷路試験によって試験される空間学習および記憶の低下である、請求項 21 に記載の組成物。

## 【請求項 24】

前記認知低下が、アルツハイマー病のトランスジェニック動物モデルで試験される、海馬による空間学習および記憶の低下である、請求項 21 に記載の組成物。

## 【請求項 25】

対象の長期増強の抑制を阻害するために使用される請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物であって、前記使用は、治療有効量の組成物を必要とする前記対象に投与することを含む、組成物。

## 【請求項 26】

認知低下を示すか、認知低下を示すリスクのある対象の認知低下を抑制するために使用される請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物であって、前記使用は、治療有効量の組成物を前記対象に投与することを含む、組成物。

## 【請求項 27】

中枢ニューロンに対するアミロイドベータオリゴマー作用による対象の認知低下を抑制するために使用される請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物であって、前記使用は、治療有効量の前記組成物を、前記認知低下のみられる対象に投与することを含む、組成物。

## 【請求項 28】

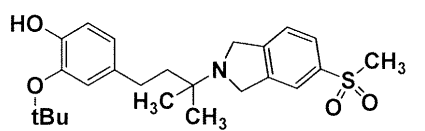
必要とする対象のアルツハイマー病の軽度認知障害を治療するために使用される請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物であって、前記使用は、治療有効量の前記組成物を前記対象に投与することを含む、組成物。

## 【請求項 29】

薬学的に許容される塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩 (glucuronate)、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンシルホン酸塩、エタンシルホン酸塩、ベンゼンシルホン酸塩、p - トルエンシルホン酸塩およびパモ酸塩からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 30】

## 【化 13】



である請求項 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 31】

薬学的に許容される塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩 (glucuronate)、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンシルホン酸塩、エタンシルホン酸塩、ベンゼンシルホン酸塩、p - トルエンシルホン酸塩およびパモ酸塩からなる群より選択される、請求項 30 に記載の化合物。

## 【請求項 32】

請求項 30 に記載の化合物と、薬学的に許容される担体または補形剤とを含む、組成物

**【請求項 3 3】**

神経細胞に対するアミロイドベータ作用を抑制するために使用される請求項 3 2 に記載の組成物であって、前記使用は、治療有効量の前記組成物を対象に投与することを含む、組成物。

**【請求項 3 4】**

対象のアルツハイマー病を治療するために使用される請求項 3 2 に記載の組成物であって、前記使用は、治療有効量の前記組成物を前記対象に投与することを含む、組成物。

**【請求項 3 5】**

対象のアルツハイマー病を治療するために使用される請求項 1 又は 5 に記載の化合物を含む組成物であって、前記使用は、治療有効量の前記組成物を前記対象に投与することを含む、組成物。