

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-7366

(P2009-7366A)

(43) 公開日 平成21年1月15日(2009.1.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/27 (2006.01)	A 6 1 K 31/27	4 C 2 0 6
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
審査請求 有 請求項の数 12 O L (全 8 頁) 最終頁に続く		

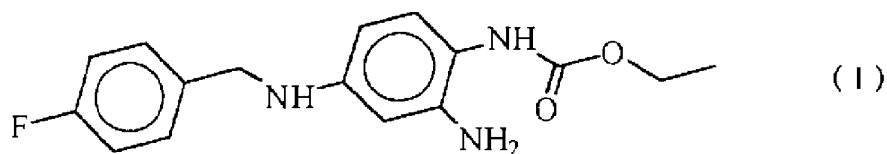
(21) 出願番号	特願2008-183440 (P2008-183440)	(71) 出願人	505305695
(22) 出願日	平成20年7月15日 (2008. 7. 15)		ヴァレント・ファーマシューティカルズ・
(62) 分割の表示	特願平9-516185の分割		ノース・アメリカ
原出願日	平成8年10月15日 (1996. 10. 15)		アメリカ合衆国カリフォルニア州9262
(31) 優先権主張番号	19539861.0		6, コスタ・メサ, ハイランド・アヴェニ
(32) 優先日	平成7年10月26日 (1995. 10. 26)		ュー 3300
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)	(74) 代理人	100061815
			弁理士 矢野 敏雄
		(74) 代理人	100094798
			弁理士 山崎 利臣
		(74) 代理人	100099483
			弁理士 久野 琢也
		(74) 代理人	100110593
			弁理士 杉本 博司
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 神経退行性疾患の治療のための2-アミノ-4-(4-フルオロベンジルアミノ)-1-エトキシカルボニルアミノベンゼンの使用

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 卒中発作、脳血行の減少および神経細胞が負荷されたその他の状態を予防および治療するための、良好な神経保護特性およびわずかな副作用の可能性を有する薬剤を提供する。

【解決手段】 式(I)であらわされる2-アミノ-(4-フルオロベンジルアミノ)-1-エトキシカルボニルアミノベンゼン



の化合物または薬学的に使用可能なその塩を使用し、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症等の疾患の治療。

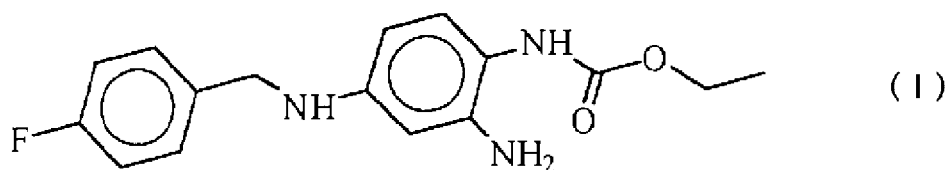
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

神経退行性疾患の治療用の薬剤を製造するための式 I

【化 1】



10

の化合物または薬学的に使用可能なその塩の使用。

【請求項 2】

アルツハイマー病の治療用の薬剤を製造するための請求項 1 記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 3】

ハンチントン舞踏病の治療用の薬剤を製造するための請求項 1 記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 4】

多発性硬化症の治療用の薬剤を製造するための請求項 1 記載の式 I の化合物の使用。

20

【請求項 5】

筋萎縮性側索硬化症の治療用の薬剤を製造するための請求項 1 記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 6】

AIDS 誘発性脳障害および風疹ウイルス、ヘルペスウイルス、ボレリアおよび未知の病原菌に起因するその他の感染性脳障害の治療用の薬剤を製造するための請求項 1 記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 7】

クロイツフェルト - ヤコブ病の治療用の薬剤を製造するための請求項 1 記載の式 I の化合物の使用。

30

【請求項 8】

パーキンソン病の治療用の薬剤を製造するための請求項 1 記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 9】

外傷誘発性神経退行、または薬剤遮断時における、もしくは中毒による神経的過興奮状態の治療用の薬剤を製造するための請求項 1 記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 10】

末梢神経系の神経退行性疾患の治療用の薬剤を製造するための請求項 1 記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 11】

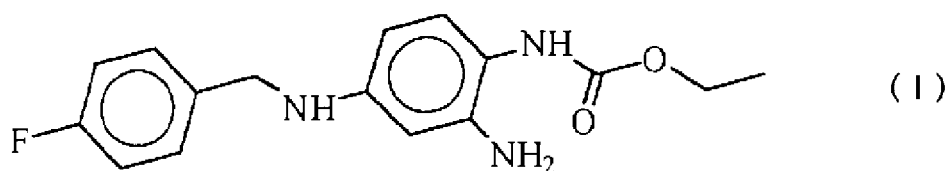
末梢神経系の神経退行性疾患が、多発性神経障害および多発性神経炎である、請求項 10 記載の式 I の化合物の使用。

40

【請求項 12】

化合物 I

【化 2】



または薬学的に使用可能なその塩を含有する、神経退行性疾患を治療するための薬剤。

【発明の詳細な説明】

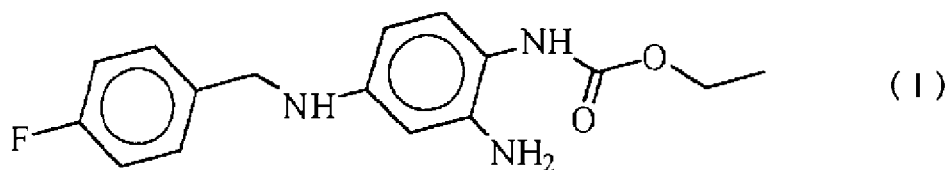
10

【技術分野】

【0001】

本発明は急性および慢性の脳血行の減少の結果症ならびに神経退行性疾患の予防および治療用の薬剤を製造するための式 I

【化 1】



20

の 2 - アミノ - 4 - (4 - フルオロベンジルアミノ) - 1 - エトキシカルボニルアミノベンゼンまたは薬学的に使用可能なその塩の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

化合物 I は抗痙攣薬として開発中である。これは実験的に発生させた種々の痙攣に対して、および遺伝的な動物モデルで幅広い作用スペクトルを有する。動物における効果は、導入された多くの抗痙攣薬の効果より高い。さらに筋弛緩作用、解熱作用および鎮痛作用が記載されている（ドイツ国特許第 4 2 0 0 2 5 9 号明細書）。

30

【0003】

導入された多くの抗痙攣薬、特に G A B A を強化する物質、例えばフェノバルビタール、ジアゼパムおよびクロナゼパムあるいはまたフェニトイン（ナトリウムチャネルの遮断薬）の問題は、精神機能への不利な影響である。これは脳内の抑制の強化により抗痙攣作用以外に、患者の記憶力を低下させる中枢性鎮静につながる。

【0004】

さらに該抗痙攣薬は動物実験でも患者の場合でも神経保護に効果的ではない。例えば卒中発作の際に現れる脳血行の減少の結果症は緩和されない。

【0005】

てんかん発作でもまた該当する脳領域が供給不足になるが、しかしこれは血行の減少ではなく、強度の細胞活性化に起因し、このことにより予備が負荷され、かつ供給が不十分となる。

40

【0006】

従って負荷された脳内で神経保護作用を展開する抗痙攣薬が望まれている。

【0007】

神経保護作用は、その他の神経退行性疾患の治療にとってもまた必要である。このような疾患には例えば、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、多発性硬化症、A I D S 誘発性脳障害および風疹ウイルス、ヘルペスウイルス、ボレリアにより、および未知の病原菌により誘発されるその他の感染性脳障害、クロイツフェルト - ヤコブ病、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、パーキンソン病、外傷誘導性神経変性および例えば薬剤遮断時の、ま

50

たは中毒による神経過興奮状態ならびに末梢神経系の神経退行性疾患、例えば多発性神経障害および多発性神経炎が挙げられる。

【 0 0 0 8 】

脳血行の減少および卒中発作の治療のためには目下いくつかの戦略が注目されている。予防的には血栓形成を抑制し、かつ血液の流動性を向上する薬剤、例えばアセチルサリチル酸を使用することができる。しかし該処置は純粋に予防的な作用を有するのみであり、該薬剤での治療は不可能である。

【 0 0 0 9 】

慢性的な脳血行の減少が存在する場合には、血管拡張に効果がある薬剤、例えばカルシウム拮抗薬を使用する。

10

【 0 0 1 0 】

急性の血行の減少である卒中発作の治療のためには、場合により起こりうる血管閉塞を排除するために、血栓溶解性の調剤もまた使用することができる。しかし該調剤は、卒中発作の原因は脳出血ではないことが詳細な調査ではっきりと解明されている場合にのみ使用することができる。NMDA拮抗作用を有する調剤は、卒中発作の治療のための臨床試験中であり、該調剤は供給が不足した細胞の活動亢進を直接抑制する。しかし該物質は高い副作用の可能性を有する。従って該物質は今日の見地によれば、明確な診断により集中医療看護の下でのみ使用することができる。さらにNMDA拮抗薬は脳の形成性の抑制により、学習能力に対する不利な作用を有する。従って該調剤の予防的な使用は、動物実験での良好な予防効果にも関わらず今日の見地から除外される。

20

【特許文献1】ドイツ国特許第4200259号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 1 】

本発明の課題は、卒中発作、脳血行の減少および神経細胞が負荷されたその他の状態を予防および治療するための、良好な神経保護特性およびわずかな副作用の可能性を有する薬剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 2 】

ところで意外にも、化合物Iは動物実験において重要な神経保護作用を有することが判明した。

30

【 0 0 1 3 】

このことにより急性および慢性の脳血行の減少の結果症、特に卒中発作、ならびに神経退行性疾患の予防および治療のための全く新規の可能性が開かれる。

【実施例】

【 0 0 1 4 】

薬理試験

学習能力および神経保護のためのモデルにおける化合物Iでの試験の目的は、該パラメーターの可能な影響を評価することである。というのは化合物Iは特にGABA作動性作用を展開するからである。てんかん患者は度重なる発作によりしばしば既に学習能力が欠乏しているので、健忘症ファクターを設定してある、つまり学習能力を低下させた動物でこの実験を行った。このために動物を繰り返し電気ショックで処置するか、またはアルコール遮断下においた。直接の神経保護作用を評価するために、供給血管の結紮により動物に慢性的な脳血行の減少を引き起こした。この損傷は全て学習能力の低下につながり、これを神経細胞損傷の指標として評価する。該モデルでGABAを強化する、抗てんかん作用を有する薬剤、例えばジアゼパムおよびナトリウムチャンネル遮断薬、例えばフェニトインは有利な効果を示さず、しかも高い用量では学習能力に対して不利な効果が現れる場合がある。

40

試験モデル：

脳血行の減少による学習能力損傷

50

このモデルでは麻酔下でラットの頸動脈 1 本を結紮した。該動物は麻酔から目覚め、かつその後に学習能力が低下している。学習能力を棒跳び付きテスト(Stabsprungtest)で確認した。該試験の際に該動物は、音の信号により予め予告される、軽い電氣的な足ショックを、床の上方に垂れ下がっている垂直な棒に飛び付くことにより回避することを学習しなくてはならない。該動物の学習能力を、条件づけられた反応(音の信号の段階での棒への跳躍)の数(パーセント)で測定する。

【0015】

未処置の動物および外見的な手術を行った(麻酔にかけ、かつ血管を露出させたが、結紮を行わなかった)動物は、音の信号とその後続く不快な足ショックとのつながりを極めて迅速に学習する。1日10回ショックにさらした、4日間の試験日程の後に、該動物はほとんど全ての信号音に反応して垂直の棒へ跳躍する。左頸動脈の結紮により該学習能力は約半分に低下する。化合物 I 2 mg / kg (腹腔内)で、その都度の試験段階の1時間前に処置した動物は意外にも、結紮により生じる損傷にも関わらず、手術を行わなかった動物と全く同様に良好に、それどころか傾向としてより良好に学習した。しかし動物をジアゼパム(0.3 mg / kg、腹腔内、各トレーニング段階の1時間前)で処置した場合には、学習能力は損傷を受け、未処置の動物の場合と同様に劣ったままだった。

10

【0016】

同じことが抗痙攣薬フェニトイン(3および10 mg / kg)での処置にも該当し、学習能力を改善することはできなかった。

【0017】

20

血行の減少が存在するにも関わらず学習能力が改善されることを、細胞保護作用の指標として見なす。というのは完全に機能を果たす能力のある神経細胞のみが学習能力を有するからである。

【0018】

従って予測されることは、化合物 I は例えば血行の減少が存在する梗塞の周辺領域で、または相対的にエネルギーが不足している、負荷された細胞上で細胞を保護する作用を果たす。このことにより梗塞容積ひいては損傷が比較的少なく保たれ、かつ強度に負荷された細胞は生存が可能になる。

【0019】

【表 1】

表 1 :

左頸動脈の結紮による損傷後の、棒への跳躍における条件付けられた
反応の数 (%)

左頸動脈結紮	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目
化合物 I 2 mg/kg	20 ± 2,6	59 ± 7,7 *	64 ± 9,1 *	70 ± 6,5 **
対照 結紮	16 ± 2,2	30 ± 3,7 ++	36 ± 3,1 ++	39 ± 3,8 ++
対照 外見的結紮	18 ± 2,0	55 ± 6,9	59 ± 5,9	62 ± 5,9
ジアゼパム 0,3 mg/kg	9 ± 1,8	37 ± 4,2 *	38 ± 5,1	44 ± 5,0
対照 結紮	13 ± 3,0 +	30 ± 2,1 ++	37 ± 2,6 ++	38 ± 3,6 ++
対照 外見的結紮	21 ± 2,3	52 ± 5,1	64 ± 4,8	71 ± 3,8
フェニトイン 10 mg/kg	13 ± 2,1	38 ± 4,2	45 ± 5,6	48 ± 4,4 *
フェニトイン 3 mg/kg	14 ± 1,6	38 ± 3,6	39 ± 4,1	42 ± 4,7
対照 結紮	13 ± 3,0 +	30 ± 2,1 ++	37 ± 2,6 ++	38 ± 3,6 ++
対照 外見的結紮	21 ± 2,3	52 ± 5,1	64 ± 4,8	71 ± 3,8

10

20

30

【0020】

外見的な手術を行った対照群と結紮を有する対照群 (t - テスト) との有意差を、 $^+ p < 0.05$ および $^{++} p < 0.01$ でマークしてある。結紮を有する対照群と処置した群との有意差を、 $^* p < 0.05$ および $^{**} p < 0.01$ でマークしてある。

40

【0021】

化合物 I は該モデルで優れた作用を示したのみではなく、度重なる電気ショックの適用により引き起こされた学習能力の低下を化合物 I 2 mg / kg で試験の 1 時間前に処置することにより減少することができた。

【0022】

4 日目の試験日に損傷を受けた試験動物は条件づけられた反応を $32 \pm 2.9\%$ 示したのみである一方で、処置した動物は条件づけられた反応 $45 \pm 4.5\%$ を正確に実行することができた。この作用は 2 時間の前処置時間の後でもまた証明できた。条件づけられた反応の数はここでは、対照群での $35 \pm 3.7\%$ から処置したグループでの $52 \pm 3.9\%$ に上昇した。

50

【 0 0 2 3 】

アルコール遮断による学習能力の低下にもまた有利な影響を与えることができた。

【 0 0 2 4 】

従って化合物 I は、急性および慢性の脳血行の減少の結果、特に卒中発作の治療のために、ならびに神経細胞の負荷の間および負荷後の全ての状態で、極めて特異な作用物質として使用することができる。

【 0 0 2 5 】

動物実験における該物質の減少した副作用に基づいて、化合物 I を前記の疾患および状態の予防のために使用することができる。

【 0 0 2 6 】

化合物 I はフルピルチン(Flupirtin)、つまり臨床的に導入された中枢鎮痛薬と構造的に類似している。フルピルチンの場合 N M D A 拮抗作用が判明した(国際特許 9 5 / 0 5 1 7 5 号明細書)一方で、化合物 I に関しては試験管内テストで該作用は除外されている。

10

【 0 0 2 7 】

N M D A レセプターの異なった結合箇所に対する親和性も、N M D A によりリリースされる血流の直接の影響も見られなかった。

【 0 0 2 8 】

化合物 I の加熱板テスト(Hot Plate Test)における中枢鎮痛作用のための強化試験では、フルピルチンに関して平均有効量 3 0 m g / k g でマウスで行った加熱板テストにおいて見られた中枢鎮痛作用は、フルピルチンとは対称的に排除されている。

20

【 0 0 2 9 】

N M D A 拮抗薬は重度の精神病性障害、例えば常同的症状を有する失調症の原因となる場合がある。

【 0 0 3 0 】

化合物 I およびその製造方法は公知である(ドイツ国特許第 4 2 0 0 2 5 9 号明細書)。

【 0 0 3 1 】

該化合物を公知の方法で不活性で、毒性のない薬学的に適切な担体物質および/または助剤を使用して、通常の製剤、例えば錠剤、カプセル、糖衣錠、丸剤、顆粒、シロップ、エマルジョン、懸濁液および溶液にすることができる。

30

【 0 0 3 2 】

この場合化合物 I の 1 日量は経口または非経口投与の場合 5 0 ~ 5 0 0 m g であるとよい。必要な場合には前記の量とは異なってもよく、体重および投与方法の特殊な様式に依存する。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
(74)代理人 100114890		
弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト		
(72)発明者 アンゲリカ ロストック		
ドイツ連邦共和国 D - 0 1 1 2 9 ドレスデン ベットガーシュトラッセ 3 6		
(72)発明者 クリスティーネ トーバー		
ドイツ連邦共和国 D - 0 1 6 8 9 ヴァインペーラ ブリュッケンシュトラッセ 3 7		
(72)発明者 クリス ルントフェルト		
ドイツ連邦共和国 D - 0 1 6 4 0 コスヴィヒ メランヒトーンシュトラッセ 1 1		
(72)発明者 レニ バルチュ		
ドイツ連邦共和国 D - 0 1 2 5 7 ドレスデン シュテフェンゾーンシュトラッセ 1 1		
F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 HA22 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA16 ZA18		
ZA20 ZA94 ZB33 ZB35		