

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-507944  
(P2021-507944A)

(43) 公表日 令和3年2月25日(2021.2.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 409/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 409/04	4 C O 3 3
<b>C07D 491/048 (2006.01)</b>	C O 7 D 491/048	4 C O 5 0
<b>A61K 31/519 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/519	4 C O 5 5
<b>C07D 277/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 277/04	4 C O 5 6
<b>A61K 31/426 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/426	4 C O 6 3

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 93 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-554597 (P2020-554597)  
 (86) (22) 出願日 平成30年12月20日 (2018.12.20)  
 (85) 翻訳文提出日 令和2年7月17日 (2020.7.17)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2018/060442  
 (87) 国際公開番号 W02019/123375  
 (87) 国際公開日 令和1年6月27日 (2019.6.27)  
 (31) 優先権主張番号 62/608,625  
 (32) 優先日 平成29年12月21日 (2017.12.21)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 520223240  
 グリアファーム エスエー  
 スイス国, 1202 ジュネーヴ, キャン  
 パス バイオテック, ケミン デ マイン  
 9  
 (74) 代理人 100114775  
 弁理士 高岡 亮一  
 (74) 代理人 100121511  
 弁理士 小田 直  
 (74) 代理人 100202751  
 弁理士 岩堀 明代  
 (74) 代理人 100208580  
 弁理士 三好 玲奈  
 (74) 代理人 100191086  
 弁理士 高橋 香元

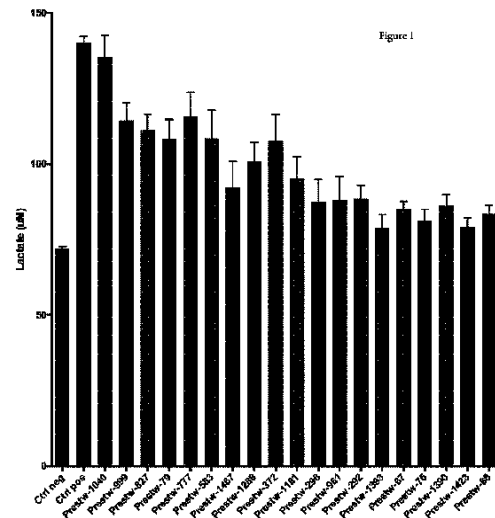
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 運動ニューロン疾患を含む神経障害のための組成物および治療方法

(57) 【要約】

本発明は、少なくともいくつかの態様において、神経障害の治療のための、本発明の分子、それを含む組成物およびその使用方法に関する。

【選択図】 図 1



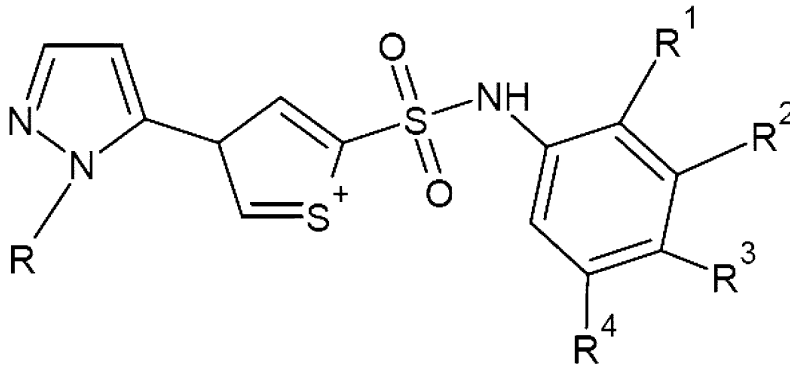
## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ファミリー A、C、E、F(7)、F(6)、G、I、M、PQRV および Y からなる群から選択される分子であって、

ファミリー G が、

## 【化 1】



10

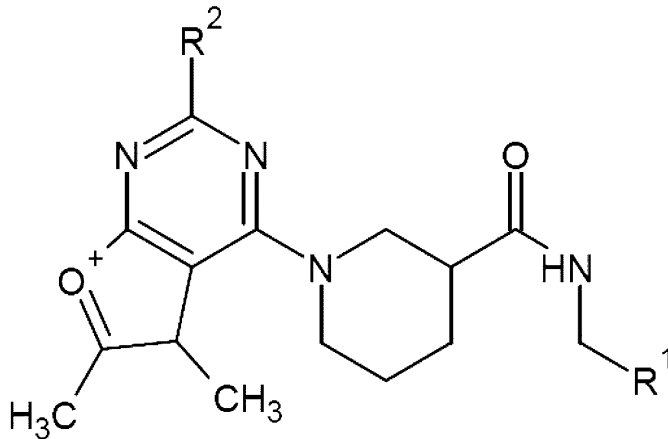
(式中、ファミリー G について、R は H、エチルまたはメチルであり、R1 ~ R4 の各々は独立に H、ハロゲン、アルキル、またはアルコキシである)

を含み、

20

ファミリー A が、

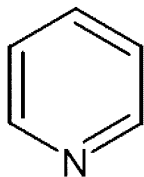
## 【化 2】



30

(式中、R1 は H または非置換もしくは窒素置換のベンジルであり、R2 は H またはアルキルであり、但し R2 が H である場合、R1 は

## 【化 3】



40

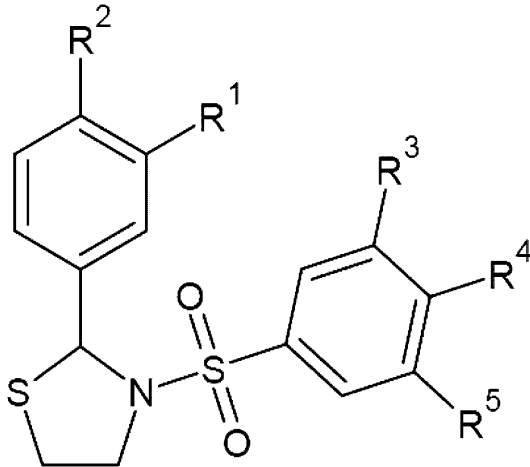
ではなく、

さらに但し構造は付録 I のカタログ ID 番号 F228-0365、F228-0351、F228-0856 または F228-0541 のものではない)

を含み、

ファミリー C が、

## 【化4】



10

(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々Hまたはメトキシであり、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>の各々は独立にアルキル、好ましくはエチル、またはHであり、好ましくはR<sup>3</sup>~R<sup>5</sup>の1つのみがアルキル、好ましくはエチルであり、より好ましくはR<sup>4</sup>はアルキル、最も好ましくはエチルであり、

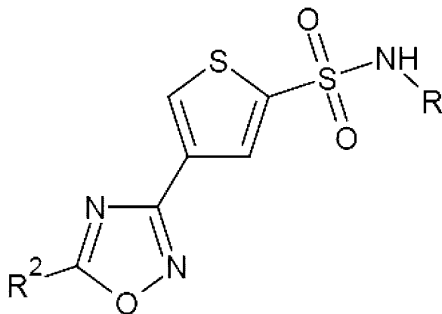
但し構造は付録IのカタログID番号T5464782、F1462-0491、T5463709または4052-4279のものではない)

20

を含み、

ファミリーEが、

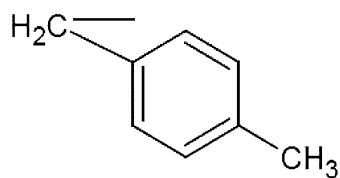
## 【化5】



30

(式中、Rはペンチル、ベンジル、アルキルベンジルまたはR<sup>1</sup>であり、R<sup>2</sup>はアルキル、シクロペンチルまたはシクロブタンであり、R<sup>1</sup>は

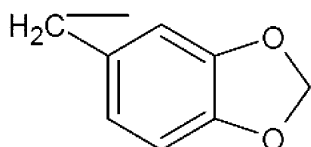
## 【化6】



40

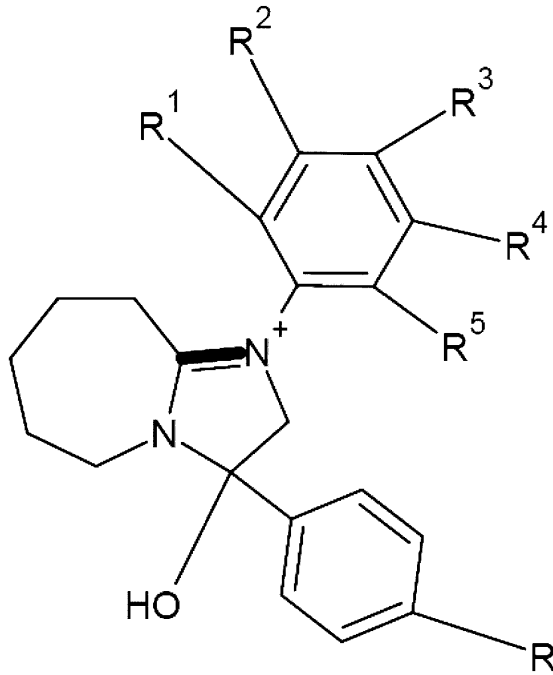
または

## 【化7】



50

であり、  
 但し構造は付録 I のカタログ ID 番号 L 2 8 7 - 1 5 7 7 または L 2 8 7 - 1 7 5 8 のものではない)  
 を含み、  
 ファミリー F ( 7 ) が、  
 【化 8】



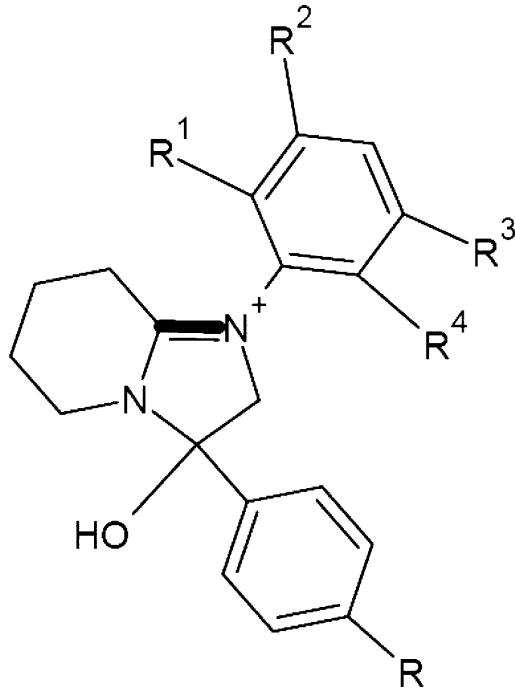
10

20

( 式中、 R はアルキル、ハロゲン、またはアルコキシであり、  
 R 1 ~ R 5 の各々は独立に H、アルキル、またはアルコキシであり、  
 但し構造は付録 I のカタログ ID 番号 K 4 0 4 - 0 6 7 2、 K 4 0 4 - 0 1 8 3、 K 4 0  
 4 - 0 7 9 6、 F 0 5 2 4 - 0 5 1 1、 F 0 5 2 4 - 0 5 0 7、 F 0 5 2 2 - 0 5 3 3、  
 F 0 5 2 4 - 0 4 8 8、 K 4 0 4 - 0 4 0 0、 T 0 5 0 7 - 8 4 4 2、 K 4 0 4 - 0 9 0  
 6、 K 4 0 4 - 0 8 4 2、 K 4 0 4 - 0 8 5 2、 K 4 0 4 - 0 9 1 4、 K 4 0 4 - 0 9 1  
 5、 K 4 0 4 - 0 8 2 8、 K 4 0 4 - 0 8 6 3 または K 4 0 4 - 0 2 7 7 のものではない  
 )  
 を含み、  
 ファミリー F ( 6 ) が、

30

## 【化 9】



10

20

30

(式中、ファミリー F (6) について R は H、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシであり、

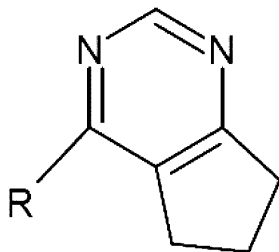
R 1、R 2、R 3 および R 4 は各々独立に H、アルキル、またはアルコキシであり、但し R 1 がアルコキシである場合、R はアルキルではなく、好ましくはハロゲンまたはアルコキシであり、

但し構造は付録 I のカタログ ID 番号 K 4 0 4 - 0 6 7 2、K 4 0 4 - 0 1 8 3、K 4 0 4 - 0 7 9 6、F 0 5 2 4 - 0 5 1 1、F 0 5 2 4 - 0 5 0 7、F 0 5 2 2 - 0 5 3 3、F 0 5 2 4 - 0 4 8 8、K 4 0 4 - 0 4 0 0、T 0 5 0 7 - 8 4 4 2、K 4 0 4 - 0 9 0 6、K 4 0 4 - 0 8 4 2、K 4 0 4 - 0 8 5 2、K 4 0 4 - 0 9 1 4、K 4 0 4 - 0 9 1 5、K 4 0 4 - 0 8 2 8、K 4 0 4 - 0 8 6 3 または K 4 0 4 - 0 2 7 7 のものではない )

を含み、

ファミリー I が、

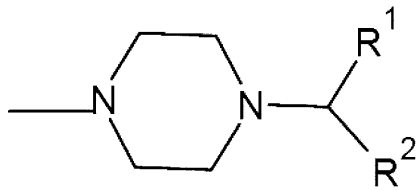
## 【化 10】



40

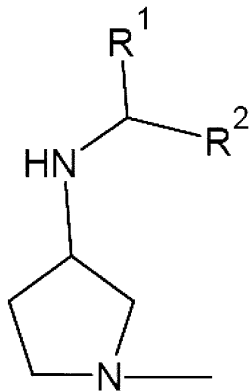
(式中、ファミリー I について、R は

【化 1 1】



、または

【化 1 2】



10

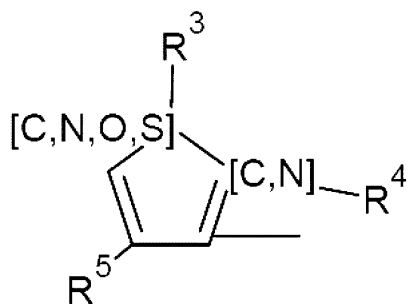
20

であり、

ファミリー I について、R<sup>1</sup> は、非置換または S、O もしくは N 置換のシクロペンタジエンまたはベンゼンであり、R<sup>2</sup> は H またはカルボニルであり、

ファミリー I について、R<sup>1</sup> は (各位置での代替原子は角括弧内に示される)

【化 1 3】

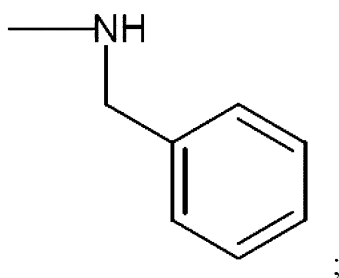


30

からなる群から選択され、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> の各々は独立に H、アルキル (好ましくはメチル)、および

【化 1 4】



40

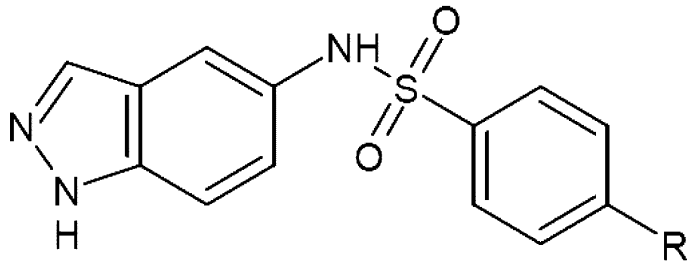
であり、

50

但し構造は付録 I のカタログ ID 番号 T 6 3 6 - 2 0 0 7、T 6 3 6 - 1 2 5 0、T 6 3 6 - 2 3 9 1、T 6 3 6 - 0 0 5 4、T 6 3 6 - 0 0 2 7、T 6 3 6 - 1 2 4 3、T 6 3 6 - 2 3 6 0、T 6 3 6 - 0 0 8 5、T 6 3 6 - 0 1 8 1、D 2 7 8 - 0 5 1 4、T 6 3 6 - 1 7 1 5、T 6 3 6 - 2 1 4 4、T 6 3 6 - 1 6 0 1 または T 6 3 6 - 0 9 7 3 のものではない)

を含み、  
ファミリー M が、

【化 1 5】



10

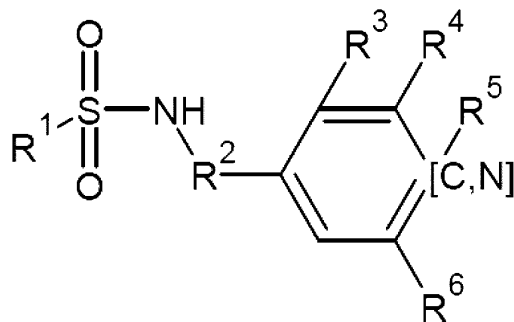
(式中、R は H またはアルキルであり、アルキルの場合、R は、非置換またはハロゲン (好ましくは F または Cl、より好ましくは F、好ましくは最大 3 個のハロゲン) 置換のメチルまたはエチル、より好ましくはエチルであり、但し構造は付録 I のカタログ ID 番号 T 5 4 3 6 3 7 5 のものではない)

20

を含み、

ファミリー P Q R V が、(角括弧はその位置での原子が C または N であってよいことを示す)、

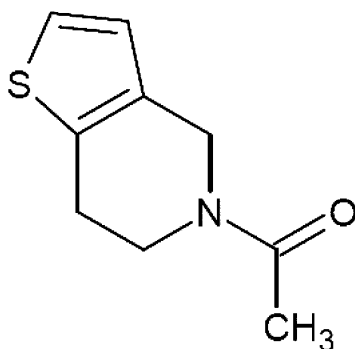
【化 1 6】



30

(式中、R 1 はベンジル

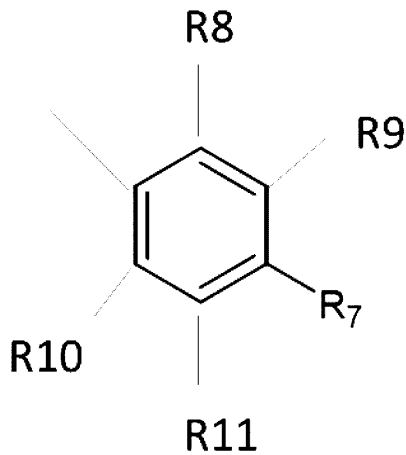
【化 1 7】



40

または

## 【化 1 8】



10

であり、

R 2 はアルキルであり、それが結合される窒素とともに複素環ヘキシル部分を形成するか、または不在であり、

R 3、R 4、R 5 および R 6 の各々はハロゲン、H、アルキル、ベンジルもしくはアルキルベンジル（非置換または窒素置換の）、シクロペンタジエンもしくはアルキルシクロペンタジエン（S もしくは N 置換または非置換の）またはカルバモイル（任意でシクロプロパンでアルキル化された）であり、R 4 および R 5 は一緒に S および / もしくは N 置換または非置換の、かつ任意でアルキル化されたシクロペンタジエンであってよく、

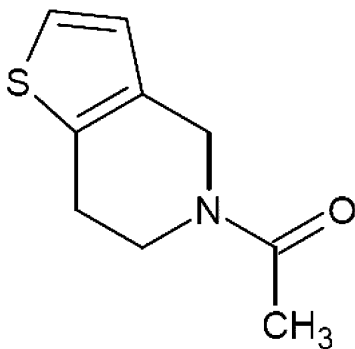
20

R 7 ~ R 1 1 は各々独立にハロゲン、アルキル、もしくはメトキシであり、かつ同じであるか異なっていてよく、またはピロリジン、任意でホルミルピロリジンであり、この場合好ましくは R 7 はピロリジンであり、

但し構造は付録 I のカタログ ID 番号 P 0 2 5 - 0 4 6 2、P 0 2 5 - 0 0 8 0、P 0 2 5 - 0 1 6 8、T 5 5 8 1 4 3 0、F 0 3 7 6 - 0 2 0 3、または T 5 2 4 6 4 1 7 のものではなく、

但し R 1 が

## 【化 1 9】



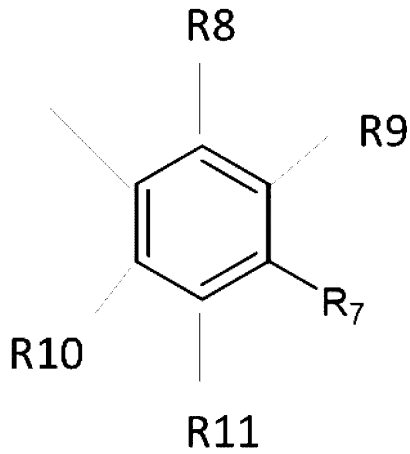
30

である場合、R 2 はそれが結合される窒素とともに複素環ヘキシル部分を形成し、但し R 1 が

40



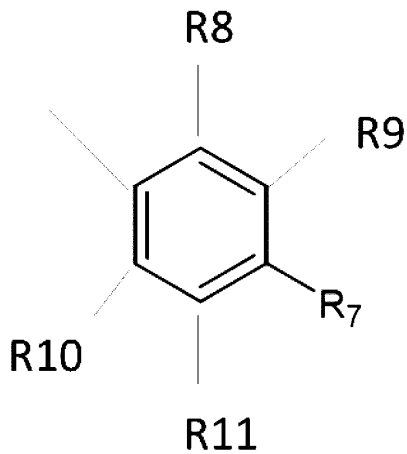
【化20】



10

である場合、R7はピロリジンであり、かつ[C、N]はCであり、その場合R4はSとNの両方で置換されたシクロペンタジエンまたはアルキルシクロペンタジエンではなく、但しR1が

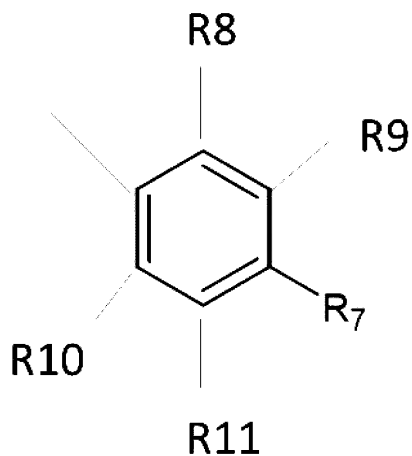
【化21】



20

である場合、[C、N]はNでありかつR3～R6はHであり、その場合R7～R11はいずれもメチル、メトキシまたはハロゲンではなく、但しR1が

【化22】

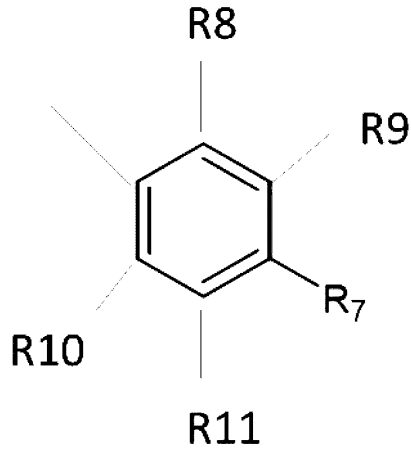


40

である場合、R7～R11のいずれかは塩素であり、かつ[C、N]はNであり、その場合R5はカルバモイルではなく、但しR1が

50

## 【化 2 3】



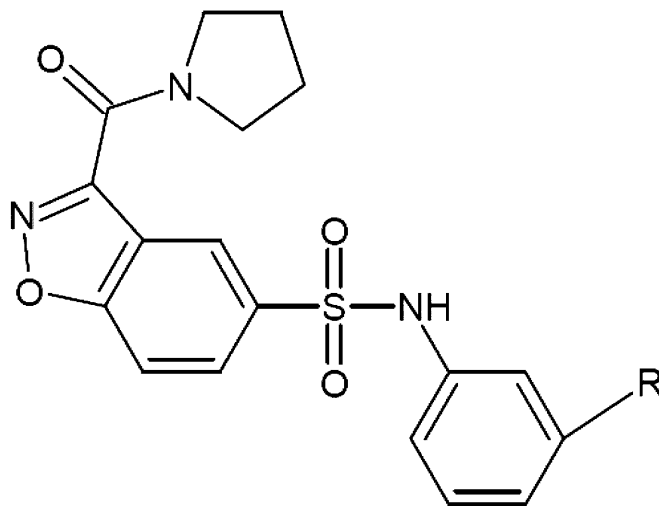
10

である場合、[C、N]はCであり、R7～R11のいずれかはハロゲンまたはメトキシであり、かつR4およびR5は一緒に、Sおよび/またはN置換シクロペンタジエンを形成し、その場合シクロペンタジエン部分はアルキル化されておらずまたベンジル基を特徴としない)

を含み、

ファミリーYが、

【化 2 4】



30

(式中、Rはアルキル、Sまたはハロゲン、好ましくはSまたはハロゲンであり、ハロゲンの場合、好ましくはFであり、Sの場合、好ましくはメチルチオまたはエチルチオ、最も好ましくはメチルチオであり、

但し構造は付録IのカタログID番号L995-0405またはL995-0386のものではない)

40

を含む、前記分子。

## 【請求項2】

ファミリーGについて、Rがメチルまたはエチルであり、R1～R4について、ハロゲンの場合、R1～R4の1つまたは複数がFまたはClであり、アルキルの場合、1つまたは複数がエチルまたはメチルであり、アルコキシの場合、1つまたは複数がエトキシまたはメトキシであり、

ファミリーAについて、R1が窒素置換ベンジルまたはHであり、かつR2がHであり、

ファミリーCについて、R1およびR2が各々メトキシであり、R3～R5の各々は、アルキルの場合、エチルであり、

ファミリーEについて、RがペンチルまたはR1であり、R2がアルキルである場合、R

50

2 がメチルまたはエチルであり、  
ファミリー F (6) について、R がハロゲンである場合、R が F または Cl であり、R がアルキルである場合、R がメチルまたはエチルであり、R がアルコキシである場合、R がメトキシまたはエトキシであり、

R 1 ~ R 5 のいずれかがアルキルである場合、この場合それはメチルであり、R 1 ~ R 5 のいずれかがアルコキシである場合、この場合それはメトキシまたはエトキシであり、但し R 1 がアルコキシである場合、R がアルキルではなくかつ好ましくはハロゲンまたはアルコキシであり、

ファミリー F (7) について、R がアルキルである場合、R がエチルまたはメチルであり、R がハロゲンである場合、R が Cl または F であり、R がアルコキシである場合、R がメトキシまたはエトキシであり、R 1 ~ R 5 のいずれかがアルキルである場合、この場合それはメチルであり、R 1 ~ R 5 のいずれかがアルコキシである場合、この場合それはメトキシまたはエトキシであり、

ファミリー M について、R がアルキルである場合、R が、非置換またはハロゲン置換のメチルまたはエチルであり、

ファミリー Y について、R がアルキルである場合、R がエチルまたはメチルであり、R が S である場合、R がメチルチオまたはエチルチオであり、R がハロゲンである場合、R が F である、

請求項 1 に記載の分子。

【請求項 3】

ファミリー G について、R 1 ~ R 4 の各々が、アルキルの場合、メチルであり、アルコキシの場合、メトキシであり、

ファミリー C について、R 3 ~ R 5 の 1 つのみがエチルでありかつ残りが H であり、

ファミリー M について、R がアルキルである場合、R がエチルであり、

ファミリー Y について、R が S またはハロゲンである、

前記請求項のいずれか一項に記載の分子。

【請求項 4】

ファミリー G について、R 1 ~ R 4 の少なくとも 2 つがハロゲンであり、少なくとも 2 つがアルキルであり、1 つがアルコキシでかつ 1 つがアルキルであり、1 つがアルキルでかつ 1 つが H であり、1 つがハロゲンでかつ 1 つが H であるか、または 1 つがアルコキシでかつ 1 つが H であり、

ファミリー C について、R 4 がエチルであり、かつ R 3 および R 5 が H であり、

ファミリー M について、R がエチルである場合、R が F または Cl、より好ましくは F、好ましくは最大 3 個のハロゲンで置換されており、

ファミリー Y について、R が S である場合、R がメチルチオである、

前記請求項のいずれか一項に記載の分子。

【請求項 5】

ファミリー G について、分子が、付録 I の G 1 ~ G 6 からなる群から選択され (カタログ番号 L 9 2 4 - 1 0 3 1 ; L 9 2 4 - 1 0 8 8 ; L 9 2 4 - 0 8 3 0 ; L 9 2 4 - 0 7 6 0 ; L 9 2 4 - 0 8 8 4 ; または L 9 2 4 - 0 9 8 8 を有する分子)、

ファミリー A について、分子が、付録 I の A 1 ~ A 3 からなる群から選択され (カタログ番号 F 2 2 8 - 0 4 2 2、F 2 2 8 - 0 3 5 0 または F 2 2 8 - 0 5 3 4 を有する分子)

ファミリー C について、分子が、付録 I の C 1 ~ C 3 からなる群から選択され (カタログ番号 T 5 4 6 3 5 8 6、4 0 5 2 - 4 3 0 4 または T 5 4 6 3 6 5 8 を有する分子)、

ファミリー E について、分子が、付録 I の E 1 ~ E 4 からなる群から選択され (カタログ番号 L 2 8 7 - 0 4 6 8、L 2 8 7 - 1 6 4 1、L 2 8 7 - 1 2 2 1 および L 2 8 7 - 0 2 2 0 を有する分子)、

ファミリー F (6) について、分子が、付録 I の F 4 ~ F 6、F 8、F 9、F 1 3 からなる群から選択され (カタログ番号 K 4 0 4 - 0 8 0 0、K 4 0 4 - 0 6 7 3、F 0 5 2 4

10

20

30

40

50

- 0338、K404-0685、K404-0697およびK404-0394を有する分子)、

ファミリーF(7)について、分子が、付録IのF1~F3、F7、F10~F12からなる群から選択され(カタログ番号K404-0834、K404-0838、K404-0885、K404-0910、K404-0855、K404-0860およびF0524-0611を有する分子)、

ファミリーIについて、分子が、付録IのI1~I5およびI7からなる群から選択され(カタログ番号T636-1937、T636-1114、T636-2387、T636-0134、T636-1210およびT636-2425を有する分子)、

ファミリーMについて、分子が、付録IのM1およびM2からなる群から選択され(カタログ番号T5599014およびT5653029を有する分子)、

ファミリーPQRVについて、分子が、付録IのP1、Q1~Q3、R1、V1およびV2からなる群から選択され(カタログ番号P025-0159、T5644989、T5599698、T5618591、T5580243、T6937001およびT5511047を有する分子)、かつ

ファミリーYについて、分子が、付録IのY1およびY2からなる群から選択される(カタログ番号L995-0125およびL995-0058を有する分子)、

前記請求項のいずれか一項に記載の分子。

【請求項6】

前記請求項のいずれか一項に記載の分子を含む医薬組成物。

【請求項7】

薬剤としての使用のための、前記請求項のいずれか一項に記載の分子または医薬組成物。

【請求項8】

神経疾患が、ALS(筋萎縮性側索硬化症)、そのサブタイプまたは関連疾患を含む、前記神経疾患の治療のための、請求項7に記載の分子または医薬組成物。

【請求項9】

その治療を必要とする哺乳動物を治療するための方法であって、神経疾患の治療のための、前記請求項のいずれか一項に記載の本発明の分子、または前記を含む医薬組成物を前記哺乳動物に投与することを含み、前記神経疾患が、ALS(筋萎縮性側索硬化症)、そのサブタイプまたは関連疾患を含む、前記方法。

【請求項10】

神経疾患の治療のための、分子、または前記を含む医薬組成物であって、前記神経疾患が、ALS(筋萎縮性側索硬化症)、そのサブタイプまたは関連疾患を含み、前記分子が、

ファミリーA、C、E、F(7)、F(6)、G、I、M、PQRVおよびYからなる群から選択される本発明の分子であって、

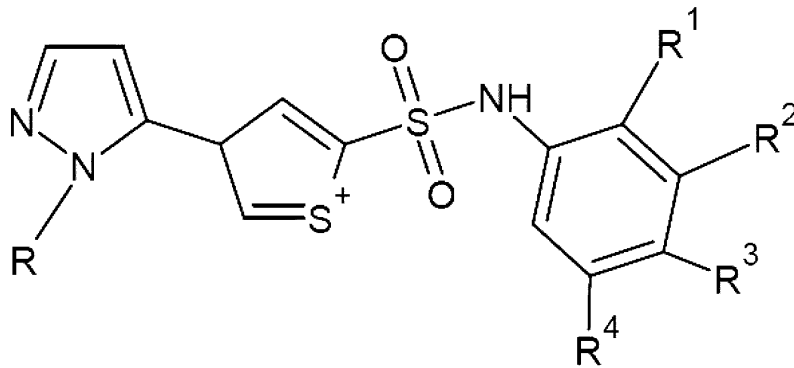
ファミリーGが、

10

20

30

【化 2 5】



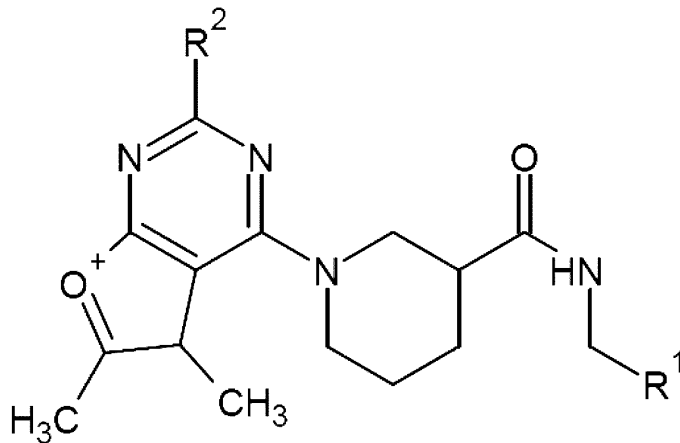
10

(式中、ファミリーGについて、RはH、エチルまたはメチルであり、R<sup>1</sup> ~ R<sup>4</sup>の各々は独立にH、ハロゲン、アルキル、またはアルコキシである)

を含み、

ファミリーAが、

【化 2 6】

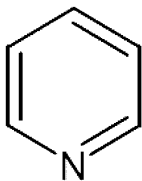


20

30

(式中、R<sup>1</sup>はHまたは非置換もしくは窒素置換のベンジルであり、R<sup>2</sup>はHまたはアルキルであり、但しR<sup>2</sup>がHである場合、R<sup>1</sup>は

【化 2 7】



40

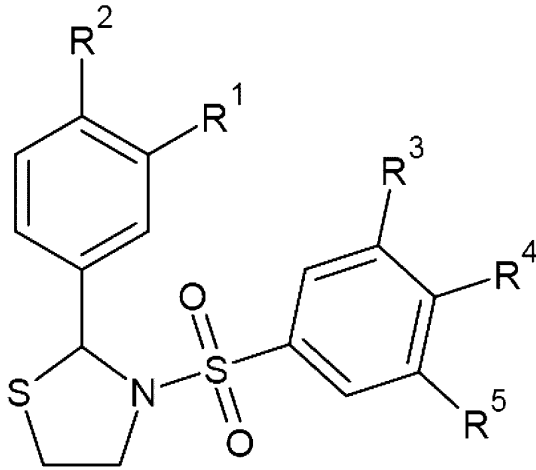
ではなく、

さらに但し構造は付録IのカタログID番号F228-0365、F228-0351、F228-0856またはF228-0541のものではない)

を含み、

ファミリーCが、

## 【化 2 8】



10

(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々Hまたはメトキシであり、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>の各々は独立にアルキル、好ましくはエチル、またはHであり、好ましくはR<sup>3</sup>~R<sup>5</sup>の1つのみがアルキル、好ましくはエチルであり、より好ましくはR<sup>4</sup>はアルキル、最も好ましくはエチルであり、

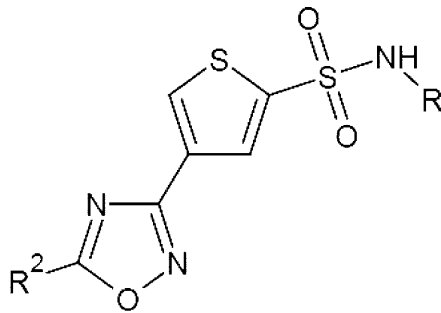
但し構造は付録IのカタログID番号T5464782、F1462-0491、T5463709または4052-4279のものではない)

20

を含み、

ファミリーEが、

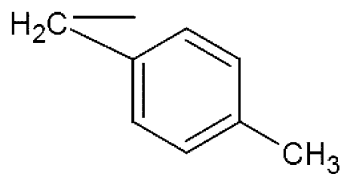
## 【化 2 9】



30

(式中、Rはペンチル、ベンジル、アルキルベンジルまたはR<sup>1</sup>であり、R<sup>2</sup>はアルキル、シクロペンチルまたはシクロブタンであり、R<sup>1</sup>は

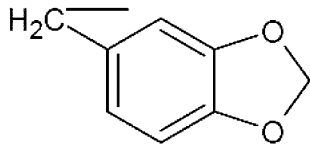
## 【化 3 0】



40

または

【化 3 1】



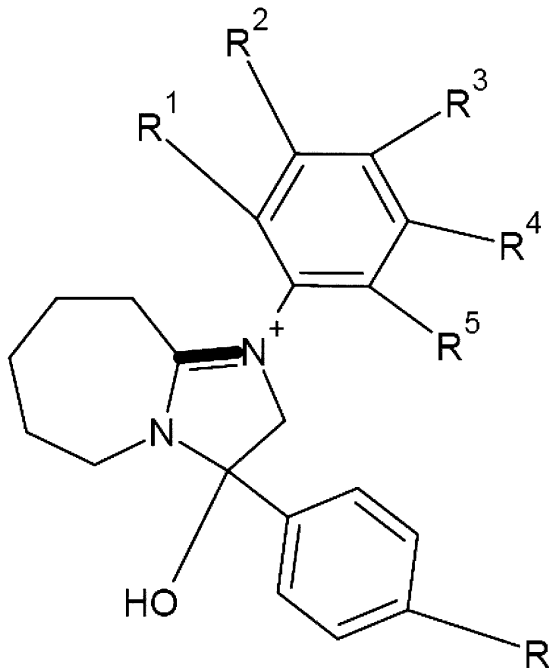
であり、

但し構造は付録 I のカタログ ID 番号 L 2 8 7 - 1 5 7 7 または L 2 8 7 - 1 7 5 8 のものではない)

を含み、

ファミリー F ( 7 ) が、

【化 3 2】



( 式中、 R はアルキル、ハロゲン、またはアルコキシであり、

R 1 ~ R 5 の各々は独立に H、アルキル、またはアルコキシであり、

但し構造は付録 I のカタログ ID 番号 K 4 0 4 - 0 6 7 2、 K 4 0 4 - 0 1 8 3、 K 4 0 4 - 0 7 9 6、 F 0 5 2 4 - 0 5 1 1、 F 0 5 2 4 - 0 5 0 7、 F 0 5 2 2 - 0 5 3 3、 F 0 5 2 4 - 0 4 8 8、 K 4 0 4 - 0 4 0 0、 T 0 5 0 7 - 8 4 4 2、 K 4 0 4 - 0 9 0 6、 K 4 0 4 - 0 8 4 2、 K 4 0 4 - 0 8 5 2、 K 4 0 4 - 0 9 1 4、 K 4 0 4 - 0 9 1 5、 K 4 0 4 - 0 8 2 8、 K 4 0 4 - 0 8 6 3 または K 4 0 4 - 0 2 7 7 のものではない )

を含み、

ファミリー F ( 6 ) が、

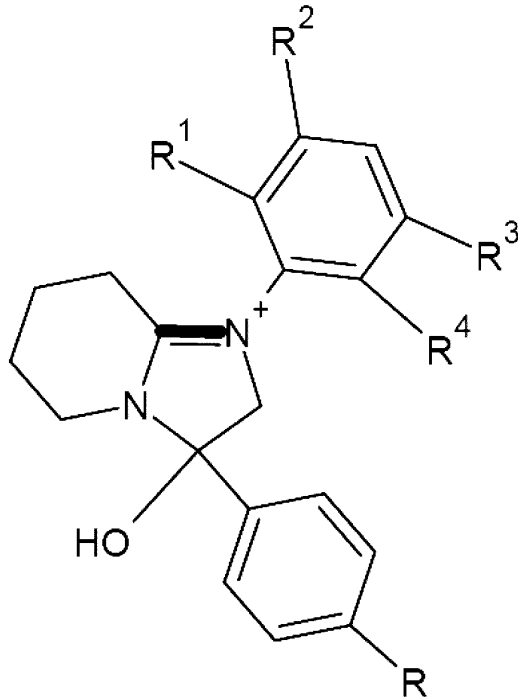
10

20

30

40

## 【化 3 3】



10

20

(式中、ファミリーF(6)について、RはH、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシであり、

R1、R2、R3およびR4は各々独立にH、アルキル、またはアルコキシであり、但しR1がアルコキシである場合、Rはアルキルではなくかつ好ましくはハロゲンまたはアルコキシであり、

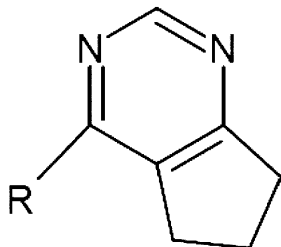
但し構造は付録IのカタログID番号K404-0672、K404-0183、K404-0796、F0524-0511、F0524-0507、F0522-0533、F0524-0488、K404-0400、T0507-8442、K404-0906、K404-0842、K404-0852、K404-0914、K404-0915、K404-0828、K404-0863またはK404-0277のものではない

30

を

ファミリーIが、

## 【化 3 4】

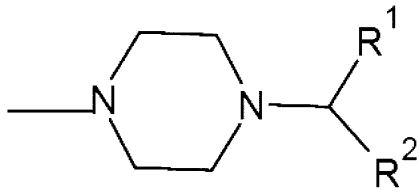


40

(式中、ファミリーIについて、Rは



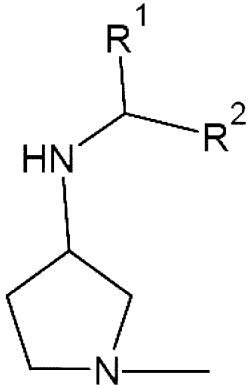
【化 3 5】



または

10

【化 3 6】



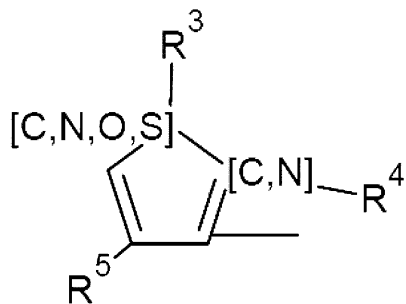
20

であり、

ファミリー I について、R<sup>1</sup> は、非置換または S、O もしくは N 置換のシクロペンタジエンまたはベンゼンであり、R<sup>2</sup> は H またはカルボニルであり、

ファミリー I について、R<sup>1</sup> は (各位置での代替原子は角括弧内に示される)

【化 3 7】

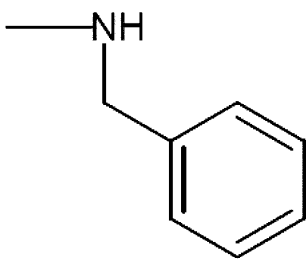


30

からなる群から選択され、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は各々独立に H、アルキル (好ましくはメチル)

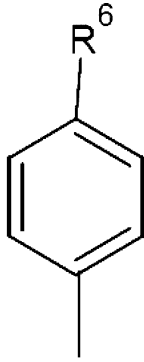
【化 3 8】



40

および

## 【化 3 9】



10

であり、

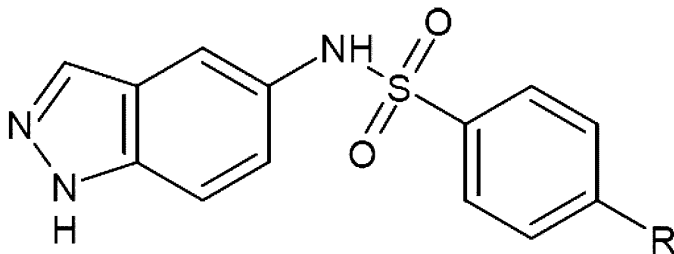
R<sup>6</sup>は好ましくはシアノ基として窒素を含み、

但し構造は付録 I のカタログ ID 番号 T 6 3 6 - 2 0 0 7、T 6 3 6 - 1 2 5 0、T 6 3 6 - 2 3 9 1、T 6 3 6 - 0 0 5 4、T 6 3 6 - 0 0 2 7、T 6 3 6 - 1 2 4 3、T 6 3 6 - 2 3 6 0、T 6 3 6 - 0 0 8 5、T 6 3 6 - 0 1 8 1、D 2 7 8 - 0 5 1 4、T 6 3 6 - 1 7 1 5、T 6 3 6 - 2 1 4 4、T 6 3 6 - 1 6 0 1 または T 6 3 6 - 0 9 7 3 のものではない)

を含み、

ファミリー M が、

## 【化 4 0】



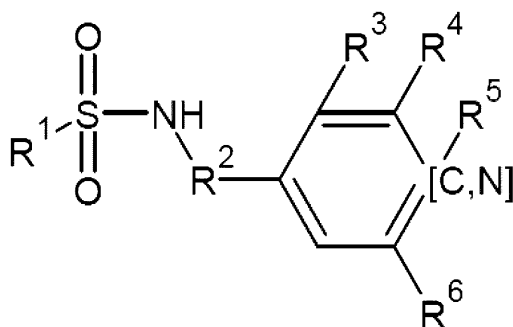
30

(式中、RはHまたはアルキルであり、アルキルの場合、Rは、非置換またはハロゲン(好ましくはFまたはCl、より好ましくはF、好ましくは最大3個のハロゲン)置換のメチルまたはエチル、より好ましくはエチルであり、但し構造は付録 I のカタログ ID 番号 T 5 4 3 6 3 7 5 のものではない)

を含み、

ファミリー P Q R V が、(角括弧はその位置での原子がCまたはNであってよいことを示す)、

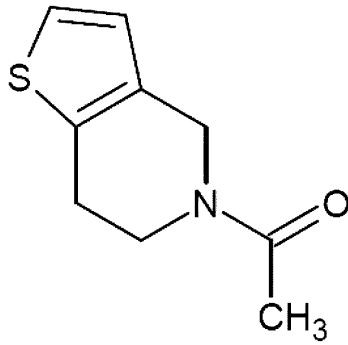
## 【化 4 1】



40

(式中、R<sup>1</sup>はベンジル、

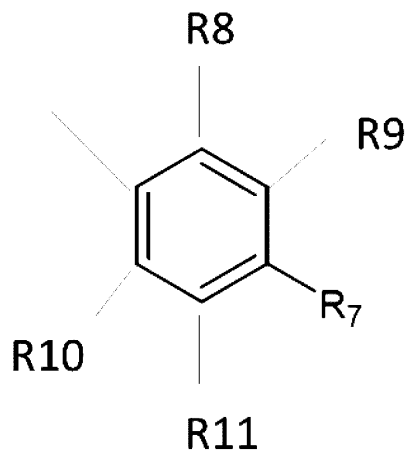
【化 4 2】



10

または

【化 4 3】



20

であり、

R 2 はアルキルであり、それが結合される窒素とともに複素環ヘキシル部分を形成するか、または不在であり、

R 3、R 4、R 5 および R 6 の各々はハロゲン、H、アルキル、ベンジルもしくはアルキルベンジル（非置換または窒素置換の）、シクロペンタジエンもしくはアルキルシクロペンタジエン（SもしくはN置換または非置換の）またはカルバモイル（任意で、シクロプロパンでアルキル化された）であり、R 4 および R 5 は一緒にSおよび/もしくはN置換または非置換の、かつ任意でアルキル化されたシクロペンタジエンであってよく、

30

R 7 ~ R 1 1 の各々は独立にハロゲン、アルキル、もしくはメトキシであり、かつ同じであるか異なっていてよく、またはピロリジン、任意でホルミルピロリジンであり、この場合好ましくはR 7 はピロリジンであり、

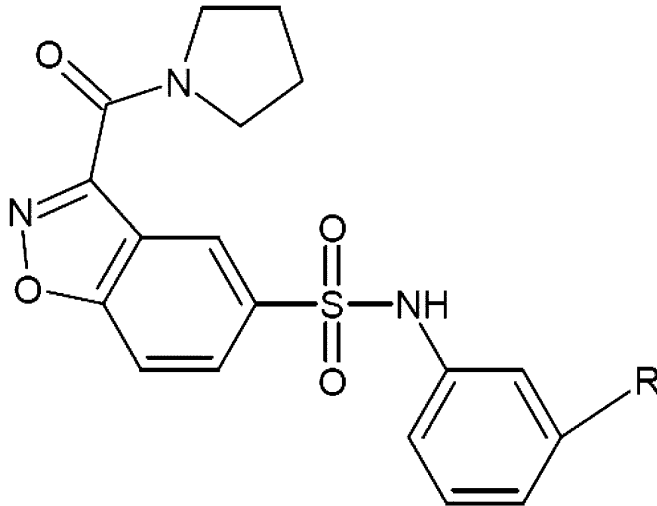
但し構造は付録 I のカタログ ID 番号 P 0 2 5 - 0 4 6 2、P 0 2 5 - 0 0 8 0、P 0 2 5 - 0 1 6 8、T 5 5 8 1 4 3 0、F 0 3 7 6 - 0 2 0 3 または T 5 2 4 6 4 1 7 のものではない）

40

を含み、

ファミリー Y が、

## 【化 4 4】



10

(式中、Rはアルキル、Sまたはハロゲン、好ましくはSまたはハロゲンであり、ハロゲンの場合、好ましくはFであり、Sの場合、好ましくはメチルチオまたはエチルチオ、最も好ましくはメチルチオであり、

但し構造は付録IのカタログID番号L995-0405またはL995-0386のものではない)

20

を含む、前記分子と、

付録Iに記載の分子からなる群から選択される本発明の分子であって、前記分子が、カタログID番号T0502-5560; T0508-5190、T202-1455、T202-0973、K851-0113、T5630309、T5672380、T5967389、T5884038、T5231424、T0517-8250、T0511-9200およびT5627721からなる群から選択される、前記分子と、

本明細書の表1に示される分子と、

付録IIに記載の分子であって、前記分子が、カタログID番号T6010789、T5993799、T5813085、T6947848、T0517-4117、T5729557、T5705522、Z606-8352、LI15-0403、T5712071、T5790476、T5788339、G433-0293、T5719257、T5798761、T5821723、T5787526、T5827594、K405-2595、T5274959、M950-1515、T5450239、G508-0015、T5707230、T5710343、887-0183、T5453923、T0505-4087、T5673322、T5800607、G869-0071、F2794-0128、T0500-6629、T5832764、M508-0370、T0515-1783、T5393500、T5672380、M381-0730、Z606-8287、G855-0143、Z076-0028、T5311200、E944-0182、L302-0069、T5770640、G869-0064、T5753165、G855-0183、T5329723、T533260、L932-0267、L302-0181、T5444083、T6125251、T5694329、T0517-2783、T5788545、T5586091、T5967389、T5783794、T5494352、T5477696、P621-1364、Y031-0361、T5318833、Z606-8351、T5606387、T0516-6894、T5691896、Z606-8298、F5285-0069、T993-1787、Z606-5341、F3394-1364、Y030-2832、T5400234、T5389517、Z603-8037、T0513-0213、およびT636-2387からなる群から選択される、前記分子

30

40

からなる群から選択される、前記分子または医薬組成物。

【請求項11】

50

ファミリー P Q R V について、R 2 がアルキルであり、それが結合される窒素とともに複素環ヘキシル部分を形成するか、または不在であり、

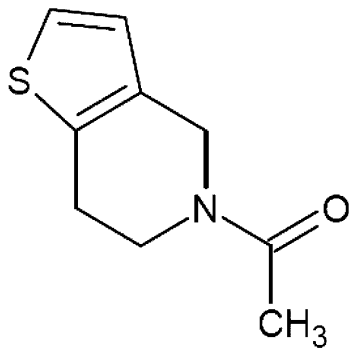
R 3、R 4、R 5 および R 6 の各々がハロゲン、H、アルキル、ベンジルもしくはアルキルベンジル（非置換または窒素置換の）、シクロペンタジエンもしくはアルキルシクロペンタジエン（S もしくは N 置換または非置換の）またはカルバモイル（任意で、シクロプロパンでアルキル化された）であり、R 4 および R 5 が一緒に、S および / もしくは N 置換、または非置換の、かつ任意でアルキル化されたシクロペンタジエンであってよく、

R 7 ~ R 11 の各々が独立にハロゲン、アルキル、もしくはメトキシであり、同じであるか異なっていてよく、またはピロリジン、任意でホルミルピロリジンであり、この場合好ましくは R 7 がピロリジンであり、

但し構造が付録 I のカタログ ID 番号 P 0 2 5 - 0 4 6 2、P 0 2 5 - 0 0 8 0、P 0 2 5 - 0 1 6 8、T 5 5 8 1 4 3 0、F 0 3 7 6 - 0 2 0 3 または T 5 2 4 6 4 1 7 のものではなく、

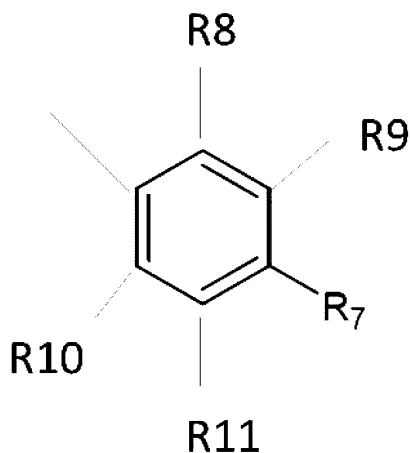
但し R 1 が

【化 4 5】



である場合、R 2 がそれが結合される窒素とともに複素環ヘキシル部分を形成し、但し R 1 が

【化 4 6】



である場合、R 7 がピロリジンであり、かつ [ C、N ] が C であり、その場合 R 4 が S と N の両方で置換されたシクロペンタジエンまたはアルキルシクロペンタジエンではなく、但し R 1 が

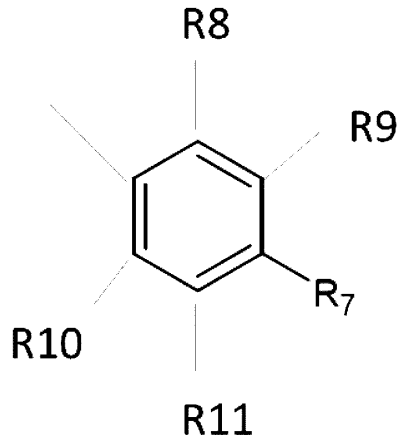
10

20

30

40

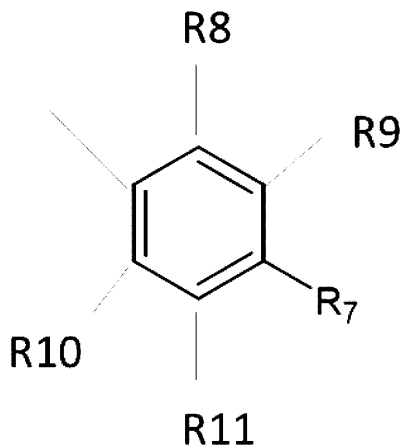
【化 4 7】



10

である場合、[ C、N ] が N であり、R 3 ~ R 6 が H であり、その場合 R 7 ~ R 1 1 がいずれもメチル、メトキシまたはハロゲンではなく、  
但し R 1 が

【化 4 8】

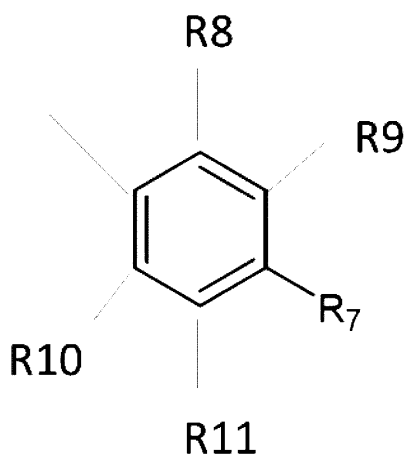


20

である場合、R 7 ~ R 1 1 のいずれかが塩素であり、かつ [ C、N ] が N であり、その場合 R 5 がカルバモイルではなく、  
但し R 1 が

30

【化 4 9】



40

である場合、[ C、N ] が C であり、R 7 ~ R 1 1 のいずれかがハロゲンまたはメトキシであり、かつ R 4 および R 5 が一緒に S および / または N 置換シクロペンタジエンを形成し、その場合シクロペンタジエン部分がアルキル化されておらずまたそれはベンジル基を特徴とせず、

50

ファミリー I について、R 6 が不在である、  
請求項 10 に記載の分子または前記を含む医薬組成物。

【請求項 12】

ファミリー G について、R がメチルまたはエチルであり、R 1 ~ R 4 について、ハロゲンの場合、R 1 ~ R 4 の 1 つまたは複数が F または Cl であり、アルキルの場合、1 つまたは複数がエチルまたはメチルであり、アルコキシの場合、1 つまたは複数がエトキシまたはメトキシであり、

ファミリー A について、R 1 が窒素置換ベンジルまたは H であり、かつ R 2 が H であり、  
ファミリー C について、R 1 および R 2 が各々メトキシであり、R 3 ~ R 5 の各々が、アルキルの場合、エチルであり、

ファミリー E について、R がペンチルまたは R 1 であり、R 2 がアルキルである場合、R 2 がメチルまたはエチルであり、

ファミリー F (6) について、R がハロゲンである場合、R が F または Cl であり、R がアルキルである場合、R がメチルまたはエチルであり、R がアルコキシである場合、R がメトキシまたはエトキシであり、

R 1 ~ R 5 のいずれかがアルキルである場合、その場合それはメチルであり、R 1 ~ R 5 のいずれかがアルコキシである場合、その場合それはメトキシまたはエトキシであり、但し R 1 がアルコキシである場合、R がアルキルではなくかつ好ましくはハロゲンまたはアルコキシであり、

ファミリー F (7) について、R がアルキルである場合、R がエチルまたはメチルであり、R がハロゲンである場合、R が Cl または F であり、R がアルコキシである場合、R がメトキシまたはエトキシであり、R 1 ~ R 5 のいずれかがアルキルである場合、その場合それはメチルであり、R 1 ~ R 5 のいずれかがアルコキシである場合、その場合それはメトキシまたはエトキシであり、

ファミリー M について、R がアルキルである場合、R が非置換またはハロゲン置換の、メチルまたはエチルであり、

ファミリー Y について、R がアルキルである場合、R がエチルまたはメチルであり、R が S である場合、R がメチルチオまたはエチルチオであり、R がハロゲンである場合、R が F である、

請求項 10 または 11 に記載の分子または前記を含む医薬組成物。

【請求項 13】

ファミリー G について、R 1 ~ R 4 の各々が、アルキルの場合、メチルであり、アルコキシの場合、メトキシであり、

ファミリー C について、R 3 ~ R 5 のいずれかが 1 つがエチルでありかつ残りが H であり、

ファミリー M について、R がアルキルである場合、R がエチルであり、

ファミリー Y について、R が S またはハロゲンである、

請求項 10 ~ 12 のいずれか一項に記載の分子または前記を含む医薬組成物。

【請求項 14】

ファミリー G について、R 1 ~ R 4 の少なくとも 2 つがハロゲンであり、少なくとも 2 つがアルキルであり、1 つがアルコキシでかつ 1 つがアルキルであり、1 つがアルキルでかつ 1 つが H であり、1 つがハロゲンでかつ 1 つが H であるか、または 1 つがアルコキシでかつ 1 つが H であり、

ファミリー C について、R 4 がエチルであり、かつ R 3 および R 5 が H であり、

ファミリー M について、R がエチルである場合、R が F または Cl、より好ましくは F、好ましくは最大 3 個のハロゲンで置換されており、

ファミリー Y について、R が S である場合、R がメチルチオである、

請求項 10 ~ 13 のいずれか一項に記載の分子または前記を含む医薬組成物。

【請求項 15】

ファミリー G について、分子が、付録 I の G 1 ~ G 6 からなる群から選択され (カタログ番号 L 9 2 4 - 1 0 3 1 ; L 9 2 4 - 1 0 8 8 ; L 9 2 4 - 0 8 3 0 ; L 9 2 4 - 0 7

10

20

30

40

50

60 ; L 9 2 4 - 0 8 8 4 ; または L 9 2 4 - 0 9 8 8 を有する分子)、  
ファミリー A について、分子が、付録 I の A 1 ~ A 3 からなる群から選択され (カタログ  
番号 F 2 2 8 - 0 4 2 2、F 2 2 8 - 0 3 5 0 または F 2 2 8 - 0 5 3 4 を有する分子)

、  
ファミリー C について、分子が、付録 I の C 1 ~ C 3 からなる群から選択され (カタログ  
番号 T 5 4 6 3 5 8 6、4 0 5 2 - 4 3 0 4 または T 5 4 6 3 6 5 8 を有する分子)、

ファミリー E について、分子が、付録 I の E 1 ~ E 4 からなる群から選択され (カタログ  
番号 L 2 8 7 - 0 4 6 8、L 2 8 7 - 1 6 4 1、L 2 8 7 - 1 2 2 1 および L 2 8 7 - 0  
2 2 0 を有する分子)、

ファミリー F (6) について、分子が、付録 I の F 4 ~ F 6、F 8、F 9、F 13 からなる  
群から選択され (カタログ番号 K 4 0 4 - 0 8 0 0、K 4 0 4 - 0 6 7 3、F 0 5 2 4  
- 0 3 3 8、K 4 0 4 - 0 6 8 5、K 4 0 4 - 0 6 9 7 および K 4 0 4 - 0 3 9 4 を有す  
る分子)、

ファミリー F (7) について、分子が、付録 I の F 1 ~ F 3、F 7、F 10 ~ F 12 から  
なる群から選択され (カタログ番号 K 4 0 4 - 0 8 3 4、K 4 0 4 - 0 8 3 8、K 4 0 4  
- 0 8 8 5、K 4 0 4 - 0 9 1 0、K 4 0 4 - 0 8 5 5、K 4 0 4 - 0 8 6 0 および F 0  
5 2 4 - 0 6 1 1 を有する分子)、

ファミリー I について、分子が、付録 I の I 1 ~ I 5 および I 7 からなる群から選択され  
(カタログ番号 T 6 3 6 - 1 9 3 7、T 6 3 6 - 1 1 1 4、T 6 3 6 - 2 3 8 7、T 6 3  
6 - 0 1 3 4、T 6 3 6 - 1 2 1 0 および T 6 3 6 - 2 4 2 5 を有する分子)、

ファミリー M について、分子が、付録 I の M 1 および M 2 からなる群から選択され (カタ  
ログ番号 T 5 5 9 9 0 1 4 および T 5 6 5 3 0 2 9 を有する分子)、

ファミリー P Q R V について、分子が、付録 I の P 1、Q 1 ~ Q 3、R 1、V 1 および V  
2 からなる群から選択され (カタログ番号 P 0 2 5 - 0 1 5 9、T 5 6 4 4 9 8 9、T 5  
5 9 9 6 9 8、T 5 6 1 8 5 9 1、T 5 5 8 0 2 4 3、T 6 9 3 7 0 0 1 および T 5 5 1  
1 0 4 7 を有する分子)、 かつ

ファミリー Y について、分子が、付録 I の Y 1 および Y 2 からなる群から選択される (カ  
タログ番号 L 9 9 5 - 0 1 2 5 および L 9 9 5 - 0 0 5 8 を有する分子)、

請求項 10 ~ 14 のいずれか一項に記載の分子または前記を含む医薬組成物。

【請求項 16】

その治療を必要とする哺乳動物を治療するための方法であって、神経疾患の治療のため  
の、請求項 10 ~ 15 のいずれか一項に記載の本発明の分子または医薬組成物を哺乳動物  
に投与することを含み、前記神経疾患が、ALS (筋萎縮性側索硬化症)、そのサブタイ  
プまたは関連疾患を含む、前記方法。

【請求項 17】

前記サブタイプが、延髄発症 ALS または四肢発症 ALS を含む、前記請求項のいずれ  
か一項に記載の分子、医薬組成物または方法。

【請求項 18】

前記関連疾患が、原発性側索硬化症 (PLS)、進行性延髄麻痺または進行性筋萎縮の  
1 つを含む、前記請求項のいずれか一項に記載の分子、医薬組成物または方法。

【請求項 19】

リルゾールおよびエダラボンからなる群から選択される薬物を投与することをさらに含  
む、前記請求項のいずれか一項に記載の分子、医薬組成物または方法。

【請求項 20】

侵襲的および非侵襲的機械的換気からなる群から選択される非薬物治療を施すことをさ  
らに含む、前記請求項のいずれか一項に記載の分子、医薬組成物または方法。

【請求項 21】

1 つまたは複数の予測マーカーに従い疾患を発症するリスクのある個体における疾患の  
発症を遅延させることをさらに含む、前記請求項のいずれか一項に記載の分子、医薬組成  
物または方法。

10

20

30

40

50



## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、少なくともいくつかの態様において、神経障害のための組成物および治療方法、特に、本明細書に記載の本発明の分子を含有する組成物およびそれを使用する治療方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、運動ニューロン疾患（MND）と呼ばれる神経疾患の広範な群に属する稀な神経疾患である。筋萎縮性側索硬化症は、随意筋の運動の制御に關与する神経細胞（ニューロン）に主に影響を与える。疾患は進行性である。現在、ALSの治癒は存在せず、疾患の進行を停止または改善する有効な治療法は存在しない。2つの既存のALS薬であるリルゾールおよびエダラボンは、数ヶ月だけ患者の寿命を延長することが示された。

## 【0003】

ALSは、運動ニューロン疾患として公知の疾患の広範な群に属し、これは運動ニューロンの漸進的な悪化（変性）および死滅により引き起こされる。運動ニューロンは、脳から脊髄へおよび体全体の筋肉へと伸びる神経細胞である。これらの運動ニューロンは、脳と随意筋の間の重要な通信リンクを開始し、提供する。

## 【0004】

脳での運動ニューロン（上位運動ニューロンと呼ばれる）からのメッセージは脊髄の運動ニューロンへおよび脳の運動核（下位運動ニューロンと呼ばれる）、ならびに脊髄および脳の運動核から特定の筋肉（複数可）へと伝達される。

## 【0005】

ALSでは、上位運動ニューロンと下位運動ニューロンの両方が変性または死滅し、筋肉へのメッセージの送信を停止する。機能できなくなると、筋肉は徐々に衰弱し、攣縮し始め（線維束性収縮と呼ばれる）、瘦せる（萎縮）。最終的に、脳は、随意運動を開始し制御する能力を失う。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0006】

背景技術は、ALS（筋萎縮性側索硬化症）を成功裏に治療する治療法を提供しない。本発明は、少なくともいくつかの実施形態において、本明細書に記載の本発明の分子を含む組成物およびそれを使用する治療法を提供する。「本発明の分子」は、本明細書に記載されるように、インピトロおよび/またはインピボで少なくとも1つの効果を有することが示された分子を意味し、これは、それが本明細書に記載の組成物および治療方法において有用であることを示している。

## 【0007】

好ましくは、治療は神経系におけるエネルギー代謝の増加を含む。

## 【0008】

任意で、治療は、上記疾患の有害作用の治癒、管理、改善、減弱、緩和、最小化、抑制、管理または停止の1つまたは複数を含む。

## 【0009】

疾患および/または症状の発症の予防としての治療

少なくともいくつかの実施形態によれば、治療はまた、例えば、任意で1つまたは複数の診断マーカーの測定により決定される、疾患の症状および/または病因の発症速度を少なくとも低下させることを含む。このような診断マーカーは、特定の神経障害に従って選択される。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 0 】

本明細書に記載の本発明の分子に関して、単一の仮説に限定されることは望まないが、本明細書に記載の各疾患について、完全な発症または症状の提示前に対象における疾患を検出すること、および次いで好適な投与レジメンに従って本明細書に記載の本発明の分子を対象に投与することにより、これらの疾患の症状のない、または軽度の初期症状のみの対象における疾患の完全な発症またはさらには症状の提示の、予防または遅延が可能である。

## 【 0 0 1 1 】

任意で、管理は、疾患の重症度の低減、疾患エピソードの頻度の低減、このようなエピソードの持続期間の低減、もしくはこのようなエピソードの重症度の低減、またはこれらの組み合わせを含む。

10

## 【 0 0 1 2 】

疾患を発症するリスクのある個体は、疾患発症前または疾患マーカーを同定できるかなり早い段階のいずれかで様々なアプローチに基づき同定され得る。リスクのある個体の同定ならびに早期疾患の診断は、ゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクス、リポミクス、グリコミクス、セクレトミクス、血清学的アプローチを含む様々なアプローチ、およびまた任意で情報処理機能障害に関わる試験に依存し得る (doi: 10.1016/j.psychres.2006.09.014を参照のこと)。家族歴も、先に記載したアプローチの1つと組み合わせまたは単独のアプローチとしてのいずれかで情報を提供できる。さらに、過去10年間でマイクロバイーム組成物が、健康および疾患における重要な因子として認識されつつある。複雑な微生物群集の照合のためのおよびマイクロバイームおよびメタゲノム解析における新しい技術の出現は、疾患を発症するリスクのある個体を同定するための別のアプローチを提供する。

20

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 1 3 】

【図1】 Prestwickライブラリー由来の本発明の分子での処置後のアストロサイトにおける細胞外乳酸レベルを示す。

【図2】 Prestwickライブラリー由来のリードヒット（分子）での処置後のアストロサイトにおける細胞内グリコーゲンレベルを示す。

【図3】 Prestwickライブラリー由来のリードヒット（分子）での処置後のアストロサイトにおけるMTTアッセイの結果を示す。

30

【図4】 Prestwickライブラリー由来のリードヒット（分子）での処置後のアストロサイトにおけるミトコンドリア活性を示す。

【図5A】 CDC54Kライブラリー由来の18個のヒット（分子）での処置後のアストロサイトにおける細胞外乳酸レベルを示す。

【図5B】 CDC54Kライブラリー由来の18個のヒット（分子）での刺激の3時間後に測定したアストロサイトにおける細胞内グリコーゲンレベルを示す。

【図6】 C57B1/6雌マウスにおける薬物（別段の指示がない場合、100mg/kg）の急性投与後14日間モニターした体重の結果を示す；n=6。

【図7】 10mg/kgでのGP-01、GP-02、GP-04、GP-05、GP-06およびGP-07での28日間の慢性処置、次いで14日の回復期間中の雄および雌マウスの体重を示す；n>10。

40

【図8】 不安試験の結果を示す；慢性処置終了時に、マウスを、EPM（高架式十字迷路）で不安について試験した。総距離、オープンアームにおける進入頻度および滞在時間を、Ethovision自動スコアリングを用いて測定した；n>10。

【図9】 (A) マウス脳に埋め込まれた乳酸プローブの局在。(B) ビヒクル、次いで3時間後のGP-07の投与後に記録した脳内乳酸プローブの例を示す。曲線下面積(AUC)を使用して処置効果を計算した(処置AUC/ビヒクルAUC)。(C~D) ビヒクル、次いでビヒクルまたは10mg/kgもしくは100mg/kgでの被験薬物の投与後のAUC比；n=4~6。

50

【図10】1、10または100mg/kgでの薬物を経口投与した3時間後のPFC（前頭前皮質）におけるグリコーゲンレベルを示す；n = 6。

【図11A】化合物の投与（100mg/kg）前および投与後30分間隔で前頭前皮質の微小透析試料（左のパネル）および血漿（右のパネル）においてGP-04、GP-05、GP-07、GP-P1およびGP-R1濃度を測定した後の結果を示す；n > 5。

【図11B】化合物の投与（100mg/kg）前および投与後30分間隔で前頭前皮質の微小透析試料（左のパネル）および血漿（右のパネル）においてGP-04、GP-05、GP-07、GP-P1およびGP-R1濃度を測定した後の結果を示す；n > 5。

【図12】野生型またはSOD1雌または雄マウスを、P30から屠殺するまでビヒクル単独でまたはGP-07（10mg/kg）で処置した後の結果を示す。神経学的スコアリング（A）、生存（B）および握力試験（C）を群ごとに報告する（n = 12）。

【図13】GP-07を雄SOD1マウスに10mg/kg対100mg/kgで投与した後の結果を示す。筋機能（握力試験）および生存を示す；n = 12。

【図14】10mg/kgのGP-04で処置した雄マウスの生存、神経学的スコアリングおよび握力試験の結果を示す。雌群の結果と類似していた；n = 12。

【図15-1】付録I

【図15-2】付録I

【図15-3】付録I

【図15-4】付録I

【図15-5】付録I

【図15-6】付録I

【図15-7】付録I

【図15-8】付録I

【図15-9】付録I

【図15-10】付録I

【図15-11】付録I

【図15-12】付録I

【図15-13】付録I

【図15-14】付録I

【図15-15】付録I

【図15-16】付録I

【図15-17】付録I

【図15-18】付録I

【図15-19】付録I

【図15-20】付録I

【図15-21】付録I

【図15-22】付録I

【図15-23】付録I

【図16-1】付録II

【図16-2】付録II

【図16-3】付録II

【図16-4】付録II

【図16-5】付録II

【図16-6】付録II

【図16-7】付録II

【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明は、少なくともいくつかの実施形態において、神経疾患の治療のための、分子、それを含む組成物および治療方法であって、組成物が本明細書に記載の本発明の分子を含む、分子、組成物および治療方法に関する。神経疾患は具体的にはALS（筋萎縮性側索

10

20

30

40

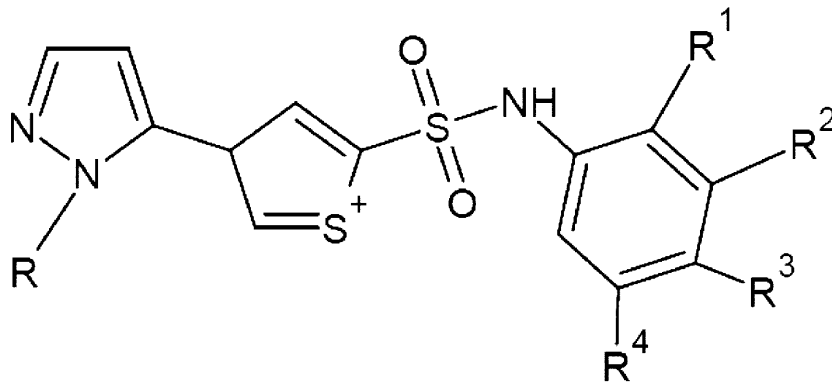
50

硬化症)およびそのサブタイプである。ALSサブタイプは、延髄発症ALSおよび四肢発症ALSを含む。ALSおよびそのサブタイプに加えて、任意で本発明の分子は、本明細書に記載されるように、原発性側索硬化症(PLS)、進行性延髄麻痺および進行性筋萎縮を含む、他のタイプのMNDの治療のために用いられ得る。

【0015】

少なくともいくつかの実施形態によれば、ファミリーA、C、E、F(7)、F(6)、G、I、M、PQRVおよびYからなる群から選択される分子であって、ファミリーGが、

【化1】



10

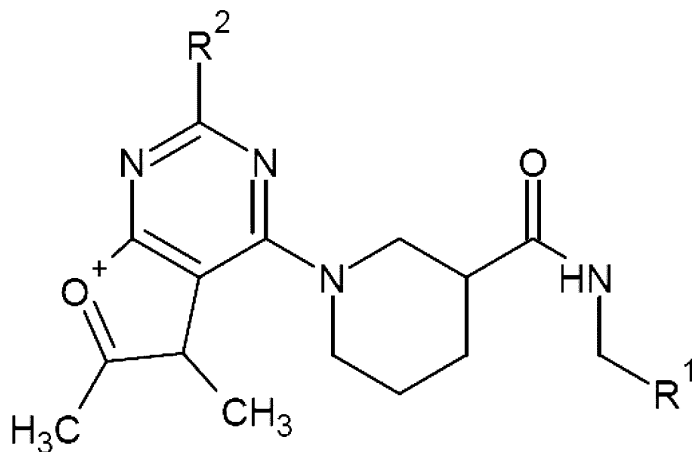
20

(式中、ファミリーGについて、RはH、エチルまたはメチルであり、R1~R4は各々独立にH、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシである)

を含み、

ファミリーAが、

【化2】

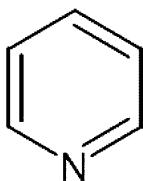


30

40

(式中、R1はHまたは非置換もしくは窒素置換のベンジルであり、R2はHまたはアルキルであり、但しR2がHである場合、R1は

【化3】

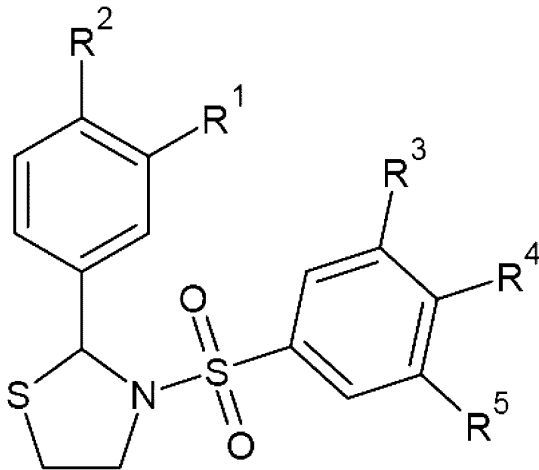


ではなく、

さらに但し構造は付録IのカタログID番号F228-0365、F228-0351、F228-0856またはF228-0541のものではない)

50

を含み、  
ファミリー C が、  
【化 4】



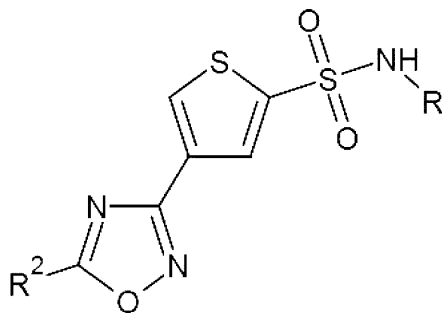
10

(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々Hまたはメトキシであり、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は各々独立にアルキル、好ましくはエチルまたはHであり、好ましくはR<sup>3</sup>~R<sup>5</sup>の1つのみがアルキル、好ましくはエチルであり、より好ましくはR<sup>4</sup>はアルキル、最も好ましくはエチルであり、

20

但し構造は付録 I のカタログ ID 番号 T 5 4 6 4 7 8 2、F 1 4 6 2 - 0 4 9 1、T 5 4 6 3 7 0 9 または 4 0 5 2 - 4 2 7 9 のものではない)

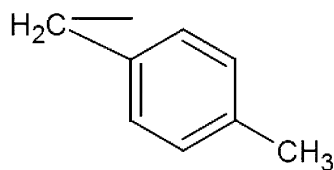
を含み、  
ファミリー E が、  
【化 5】



30

(式中、R はペンチル、ベンジル、アルキルベンジルまたは R<sup>1</sup> であり、R<sup>2</sup> はアルキル、シクロペンチルまたはシクロブタンであり、R<sup>1</sup> は

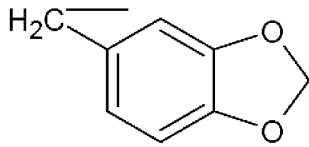
【化 6】



40

または

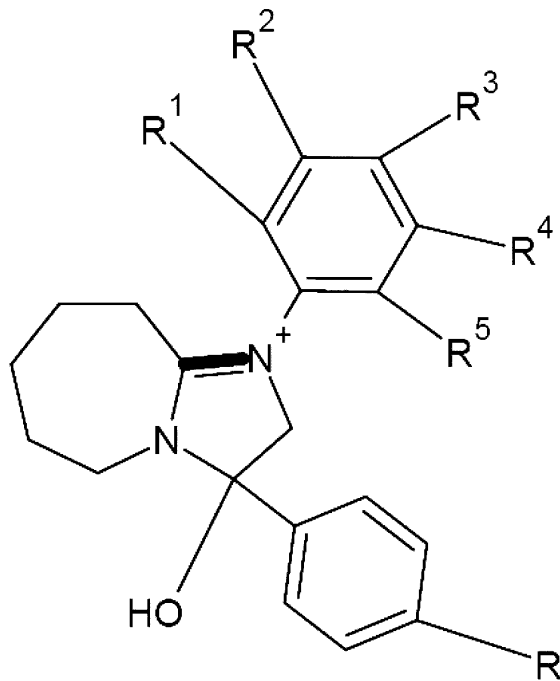
【化 7】



であり、  
 但し構造は付録 I のカタログ ID 番号 L 2 8 7 - 1 5 7 7 または L 2 8 7 - 1 7 5 8 のものではない)

を含み、  
 ファミリー F ( 7 ) が、

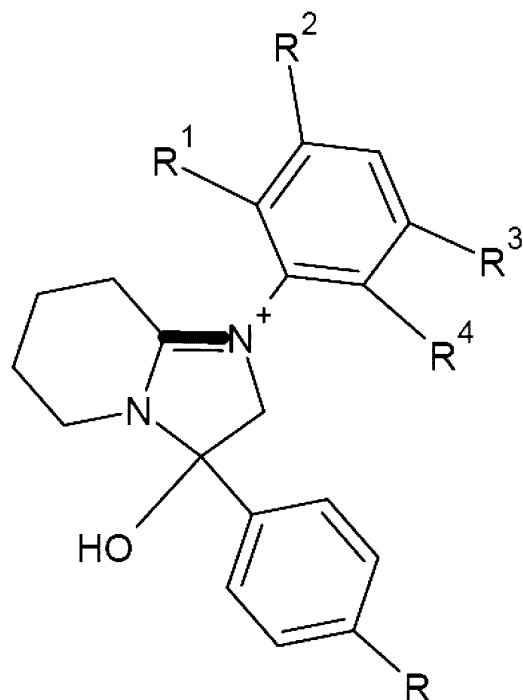
【化 8】



( 式中、R はアルキル、ハロゲンまたはアルコキシであり、  
 R 1 ~ R 5 は各々独立に H、アルキルまたはアルコキシであり、  
 但し構造は付録 I のカタログ ID 番号 K 4 0 4 - 0 6 7 2、K 4 0 4 - 0 1 8 3、K 4 0 4 - 0 7 9 6、F 0 5 2 4 - 0 5 1 1、F 0 5 2 4 - 0 5 0 7、F 0 5 2 2 - 0 5 3 3、  
 F 0 5 2 4 - 0 4 8 8、K 4 0 4 - 0 4 0 0、T 0 5 0 7 - 8 4 4 2、K 4 0 4 - 0 9 0 6、  
 K 4 0 4 - 0 8 4 2、K 4 0 4 - 0 8 5 2、K 4 0 4 - 0 9 1 4、K 4 0 4 - 0 9 1 5、  
 K 4 0 4 - 0 8 2 8、K 4 0 4 - 0 8 6 3 または K 4 0 4 - 0 2 7 7 のものではない )

を含み、  
 ファミリー F ( 6 ) が、

## 【化 9】



10

20

30

(式中、ファミリーF(6)について、RはH、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシであり、

R1、R2、R3およびR4は各々独立にH、アルキルまたはアルコキシであり、但しR1がアルコキシである場合、Rはアルキルではなく、好ましくはハロゲンまたはアルコキシであり、

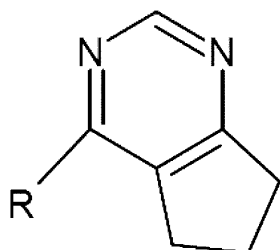
但し構造は付録IのカタログID番号K404-0672、K404-0183、K404-0796、F0524-0511、F0524-0507、F0522-0533、F0524-0488、K404-0400、T0507-8442、K404-0906、K404-0842、K404-0852、K404-0914、K404-0915、K404-0828、K404-0863またはK404-0277のものではない

)

を含み、

ファミリーIが、

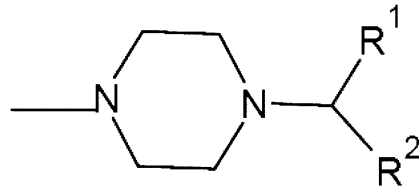
## 【化 10】



40

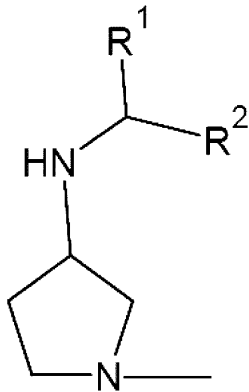
(式中、ファミリーIについて、Rは

【化 1 1】



、または

【化 1 2】



10

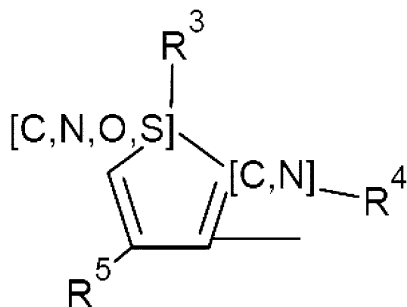
20

であり、

ファミリー I について、R<sup>1</sup> は、非置換または S、O もしくは N 置換のシクロペンタジエンまたはベンゼンであり、R<sup>2</sup> は H またはカルボニルであり、

ファミリー I について、R<sup>1</sup> は（各位置での代替原子は角括弧内に示される）

【化 1 3】

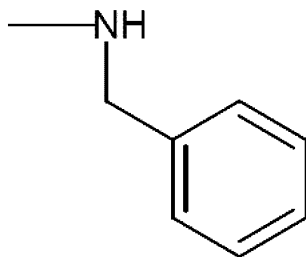


30

からなる群から選択され、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は各々独立に H、アルキル（好ましくはメチル）および

【化 1 4】



40

であり、

但し構造は付録 I のカタログ ID 番号 T 6 3 6 - 2 0 0 7、T 6 3 6 - 1 2 5 0、T 6 3 6 - 2 3 9 1、T 6 3 6 - 0 0 5 4、T 6 3 6 - 0 0 2 7、T 6 3 6 - 1 2 4 3、T 6 3

50

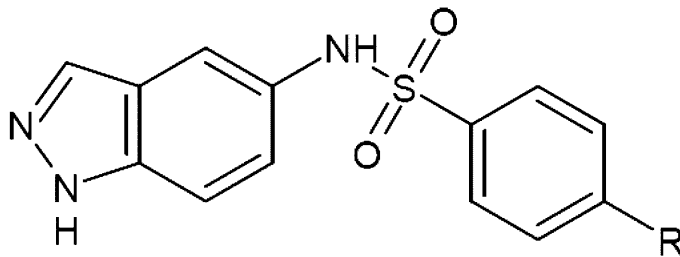


6 - 2 3 6 0、T 6 3 6 - 0 0 8 5、T 6 3 6 - 0 1 8 1、D 2 7 8 - 0 5 1 4、T 6 3 6 - 1 7 1 5、T 6 3 6 - 2 1 4 4、T 6 3 6 - 1 6 0 1 または T 6 3 6 - 0 9 7 3 のものではない)

を含み、

ファミリー M が、

【化 1 5】



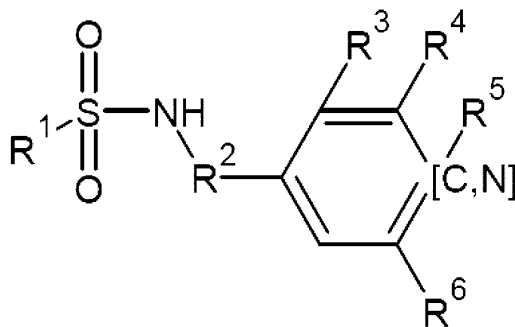
10

(式中、R は H またはアルキルであり、アルキルの場合、R は、非置換またはハロゲン (好ましくは F または Cl、より好ましくは F、好ましくは最大 3 個のハロゲン) 置換のメチルまたはエチル、より好ましくはエチルであり、但し構造は付録 I のカタログ ID 番号 T 5 4 3 6 3 7 5 のものではない)

を含み、

ファミリー P Q R V が (角括弧はその位置での原子が C または N であってよいことを示す)、

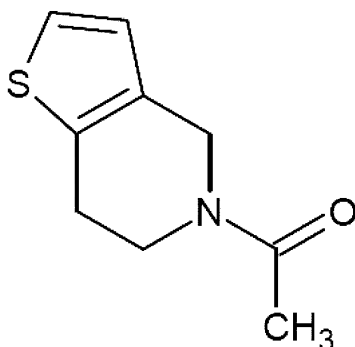
【化 1 6】



30

(式中、R 1 はベンジル

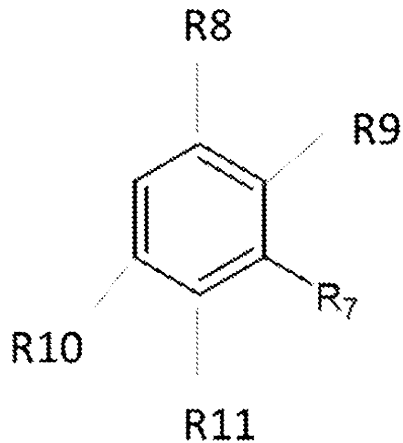
【化 1 7】



40

または

## 【化 1 8】



10

であり、

R 2 はアルキルであるか、それが結合する窒素とともに複素環ヘキシル部分を形成するか、または不在であり、

R 3、R 4、R 5 および R 6 は各々ハロゲン、H、アルキル、(非置換または窒素置換)ベンジルもしくはアルキルベンジル、(S もしくは N 置換または非置換の)シクロペンタジエンもしくはアルキルシクロペンタジエンまたは(任意で、シクロプロパンでアルキル化された)カルバモイルであり、R 4 および R 5 は一緒に S および / もしくは N 置換または非置換の、かつ任意でアルキル化されたシクロペンタジエンであってよく、

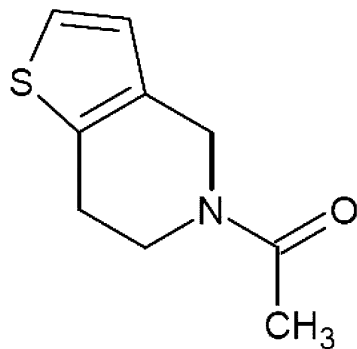
20

R 7 ~ R 1 1 は各々独立にハロゲン、アルキルもしくはメトキシであり、同じであるもしくは異なってもよく、またはピロリジン、任意でホルミルピロリジンであり、この場合、好ましくは R 7 はピロリジンであり、

但し構造は付録 I のカタログ ID 番号 P 0 2 5 - 0 4 6 2、P 0 2 5 - 0 0 8 0、P 0 2 5 - 0 1 6 8、T 5 5 8 1 4 3 0、F 0 3 7 6 - 0 2 0 3 または T 5 2 4 6 4 1 7 のものではなく、

但し R 1 が

## 【化 1 9】

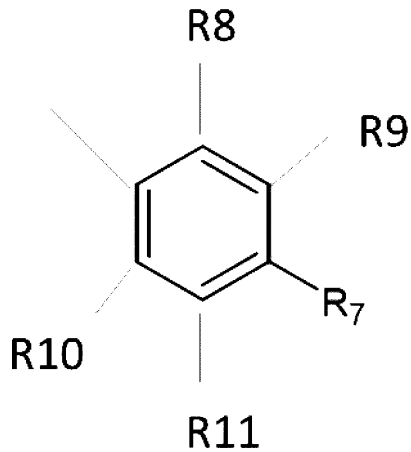


30

である場合、R 2 はそれが結合する窒素とともに複素環ヘキシル部分を形成し、但し R 1 が

40

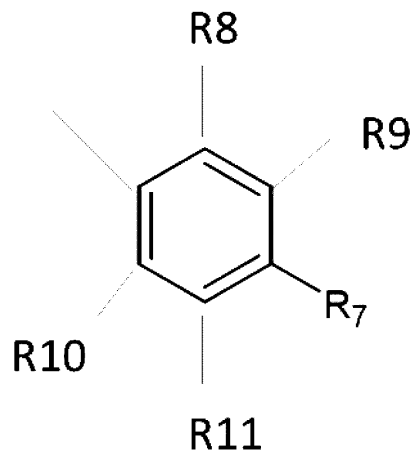
【化 2 0】



10

である場合、R 7 はピロリジンであり、[ C、N ] は C であり、その場合 R 4 は S と N の両方で置換されたシクロペンタジエンまたはアルキルシクロペンタジエンではなく、但し、R 1 が

【化 2 1】

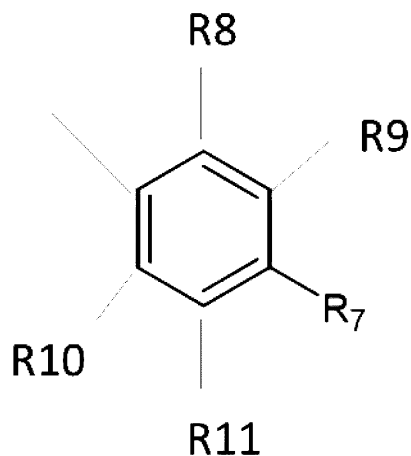


20

30

である場合、[ C、N ] は N であり、R 3 ~ R 6 は H であり、その場合 R 7 ~ R 1 1 はいずれも、メチル、メトキシまたはハロゲンではなく、但し、R 1 が

【化 2 2】

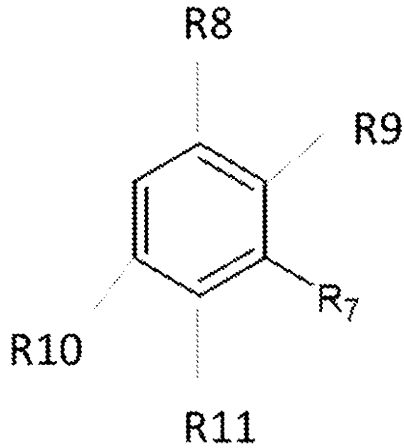


40

である場合、R 7 ~ R 1 1 のいずれかは塩素であり、[ C、N ] は N であり、その場合 R 5 はカルバモイルではなく、但し、R 1 が

50

## 【化23】



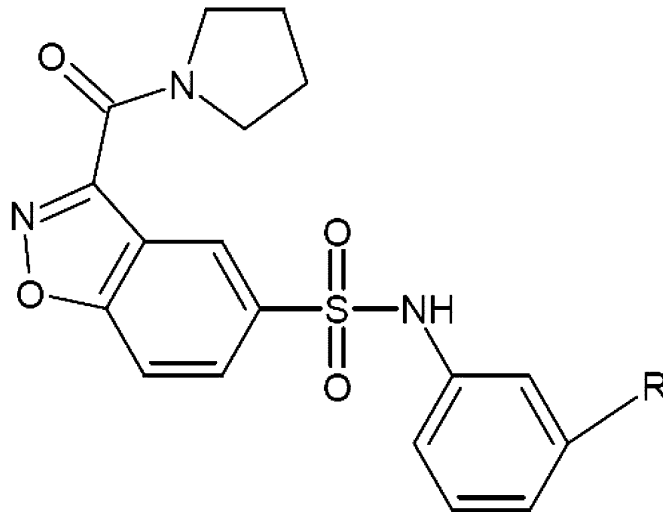
10

である場合、[C、N]はCであり、R7～R11のいずれかはハロゲンまたはメトキシであり、R4およびR5は一緒に、Sおよび/またはN置換シクロペンタジエンを形成し、その場合シクロペンタジエン部分はアルキル化されておらず、またベンジル基を特徴としない)

を含み、  
ファミリーYが、

## 【化24】

20



30

(式中、Rはアルキル、Sまたはハロゲン、好ましくはSまたはハロゲンであり、ハロゲンの場合、好ましくはFであり、Sの場合、好ましくはメチルチオ、またはエチルチオ、最も好ましくはメチルチオであり、

但し構造は付録IのカタログID番号L995-0405またはL995-0386のものではない)

40

を含む、分子が提供される。

## 【0016】

任意で、上記の分子について、ファミリーGについて、Rはメチルまたはエチルであり、R1～R4について、ハロゲンの場合、R1～R4の1つまたは複数はFまたはClであり、アルキルの場合、1つまたは複数はエチルまたはメチルであり、アルコキシの場合、1つまたは複数はエトキシまたはメトキシであり、

ファミリーAについて、R1は窒素置換ベンジルまたはHであり、R2はHであり、

ファミリーCについて、R1およびR2は各々メトキシであり、R3～R5は各々、アルキルの場合、エチルであり、

ファミリーEについて、RはペンチルまたはR1であり、R2がアルキルである場合、R

50

2 はメチルまたはエチルであり、

ファミリー F (6) について、R がハロゲンである場合、R は F または Cl であり、R がアルキルである場合、R はメチルまたはエチルであり、R がアルコキシである場合、R はメトキシまたはエトキシであり、

R 1 ~ R 5 のいずれかがアルキルである場合、それはメチルであり、R 1 ~ R 5 のいずれかがアルコキシである場合、それはメトキシまたはエトキシであり、但し R 1 がアルコキシである場合、R はアルキルではなく、好ましくはハロゲンまたはアルコキシであり、

ファミリー F (7) について、R がアルキルである場合、R はエチルまたはメチルであり、R がハロゲンである場合、R は Cl または F であり、R がアルコキシである場合、R はメトキシまたはエトキシであり、R 1 ~ R 5 のいずれかがアルキルである場合、それはメチルであり、R 1 ~ R 5 のいずれかがアルコキシである場合、それはメトキシまたはエトキシであり、

10

ファミリー M について、R がアルキルである場合、R は、非置換またはハロゲン置換のメチルまたはエチルであり、

ファミリー Y について、R がアルキルである場合、R はエチルまたはメチルであり、R が S である場合、R はメチルチオまたはエチルチオであり、R がハロゲンである場合、R は F である。

【0017】

任意で、上記の分子について、ファミリー G について、R 1 ~ R 4 は各々、アルキルの場合、メチルであり、アルコキシの場合、メトキシであり、

20

ファミリー C について、R 3 ~ R 5 の 1 つのみがエチルであり、残りは H であり、

ファミリー M について、R がアルキルである場合、R はエチルであり、

ファミリー Y について、R は S またはハロゲンである。

【0018】

任意で、上記の分子について、ファミリー G について、R 1 ~ R 4 の少なくとも 2 つはハロゲンであり、少なくとも 2 つはアルキルであり、1 つはアルコキシで、かつ 1 つはアルキルであり、1 つはアルキルで、かつ 1 つは H であり、1 つはハロゲンで、かつ 1 つは H であるか、または 1 つはアルコキシで、かつ 1 つは H であり、

ファミリー C について、R 4 はエチルであり、R 3 および R 5 は H であり、

ファミリー M について、R がエチルである場合、R は F または Cl、より好ましくは F、好ましくは最大 3 個のハロゲンで置換されており、

30

ファミリー Y について、R が S である場合、R はメチルチオである。

【0019】

任意で、上記の分子について、ファミリー G について、分子は、付録 I の G 1 ~ G 6 からなる群から選択され (カタログ番号 L 9 2 4 - 1 0 3 1 ; L 9 2 4 - 1 0 8 8 ; L 9 2 4 - 0 8 3 0 ; L 9 2 4 - 0 7 6 0 ; L 9 2 4 - 0 8 8 4 ; または L 9 2 4 - 0 9 8 8 を有する分子)、

ファミリー A について、分子は、付録 I の A 1 ~ A 3 からなる群から選択され (カタログ番号 F 2 2 8 - 0 4 2 2、F 2 2 8 - 0 3 5 0 または F 2 2 8 - 0 5 3 4 を有する分子)

40

ファミリー C について、分子は、付録 I の C 1 ~ C 3 からなる群から選択され (カタログ番号 T 5 4 6 3 5 8 6、4 0 5 2 - 4 3 0 4 または T 5 4 6 3 6 5 8 を有する分子)、

ファミリー E について、分子は、付録 I の E 1 ~ E 4 からなる群から選択され (カタログ番号 L 2 8 7 - 0 4 6 8、L 2 8 7 - 1 6 4 1、L 2 8 7 - 1 2 2 1 および L 2 8 7 - 0 2 2 0 を有する分子)、

ファミリー F (6) について、分子は、付録 I の F 4 ~ F 6、F 8、F 9、F 13 からなる群から選択され (カタログ番号 K 4 0 4 - 0 8 0 0、K 4 0 4 - 0 6 7 3、F 0 5 2 4 - 0 3 3 8、K 4 0 4 - 0 6 8 5、K 4 0 4 - 0 6 9 7 および K 4 0 4 - 0 3 9 4 を有する分子)、

ファミリー F (7) について、分子は、付録 I の F 1 ~ F 3、F 7、F 10 ~ F 12 から

50

なる群から選択され（カタログ番号 K 4 0 4 - 0 8 3 4、K 4 0 4 - 0 8 3 8、K 4 0 4 - 0 8 8 5、K 4 0 4 - 0 9 1 0、K 4 0 4 - 0 8 5 5、K 4 0 4 - 0 8 6 0 および F 0 5 2 4 - 0 6 1 1 を有する分子）、

ファミリー I について、分子は、付録 I の I 1 ~ I 5 および I 7 からなる群から選択され（カタログ番号 T 6 3 6 - 1 9 3 7、T 6 3 6 - 1 1 1 4、T 6 3 6 - 2 3 8 7、T 6 3 6 - 0 1 3 4、T 6 3 6 - 1 2 1 0 および T 6 3 6 - 2 4 2 5 を有する分子）、

ファミリー M について、分子は、付録 I の M 1 および M 2 からなる群から選択され（カタログ番号 T 5 5 9 9 0 1 4 および T 5 6 5 3 0 2 9 を有する分子）、

ファミリー P Q R V について、分子は、付録 I の P 1、Q 1 ~ Q 3、R 1、V 1 および V 2 からなる群から選択され（カタログ番号 P 0 2 5 - 0 1 5 9、T 5 6 4 4 9 8 9、T 5 5 9 9 6 9 8、T 5 6 1 8 5 9 1、T 5 5 8 0 2 4 3、T 6 9 3 7 0 0 1 および T 5 5 1 1 0 4 7 を有する分子）、

ファミリー Y について、分子は、付録 I の Y 1 および Y 2 からなる群から選択される（カタログ番号 L 9 9 5 - 0 1 2 5 および L 9 9 5 - 0 0 5 8 を有する分子）。

【 0 0 2 0 】

少なくともいくつかの実施形態によれば、上記の分子を含む医薬組成物が提供される。

【 0 0 2 1 】

上記分子または医薬組成物は任意で、薬剤として用いられ得る。

【 0 0 2 2 】

上記分子または医薬組成物は、神経疾患の治療のために用いられ得、神経疾患は A L S（筋萎縮性側索硬化症）、そのサブタイプまたは関連疾患を含む。A L S サブタイプは、延髄発症 A L S および四肢発症 A L S を含む。A L S およびそのサブタイプに加えて、任意で本発明の分子は、原発性側索硬化症（P L S）、進行性延髄麻痺および進行性筋萎縮を含む、他のタイプの M N D の治療のために用いられ得る。任意で、サブタイプは、延髄発症 A L S および四肢発症 A L S を含む。任意で、関連疾患は、原発性側索硬化症（P L S）、進行性延髄麻痺および進行性筋萎縮を含む。

【 0 0 2 3 】

任意で、その治療を必要とする哺乳動物を治療するための方法であって、神経疾患の治療のための、上記の本発明の分子または医薬組成物を哺乳動物に投与することを含み、神経疾患が A L S（筋萎縮性側索硬化症）およびそのサブタイプを含む、方法が提供される。A L S サブタイプは、延髄発症 A L S および四肢発症 A L S を含む。A L S およびそのサブタイプに加えて、任意で本発明の分子は、原発性側索硬化症（P L S）、進行性延髄麻痺および進行性筋萎縮を含む、他のタイプの M N D の治療のために用いられ得る。

【 0 0 2 4 】

少なくともいくつかの実施形態によれば、神経疾患の治療のための、本発明の分子またはそれを含む医薬組成物であって、上記神経疾患が A L S（筋萎縮性側索硬化症）、そのサブタイプまたは関連疾患を含み、上記分子が：

ファミリー A、C、E、F（7）、F（6）、G、I、M、P Q R V および Y からなる群から選択される本発明の分子であって、

ファミリー A の分子が構造、

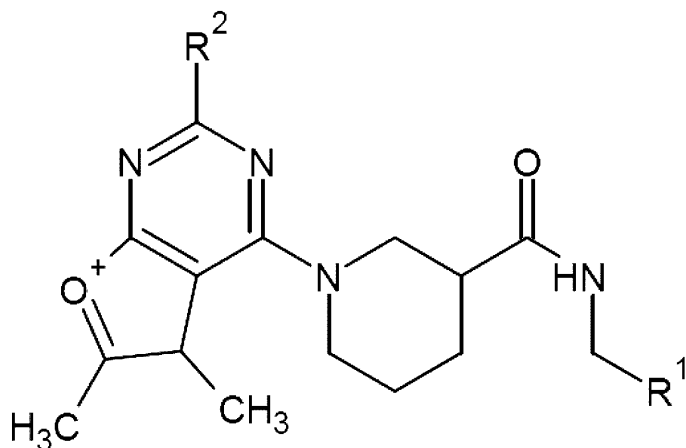
10

20

30

40

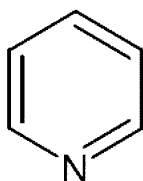
## 【化 2 5】



10

(式中、R<sup>1</sup>はHまたは非置換もしくは窒素置換のベンジルであり、R<sup>2</sup>はHまたはアルキル、好ましくはHであり、但しR<sup>2</sup>がHである場合、R<sup>1</sup>は

## 【化 2 6】



20

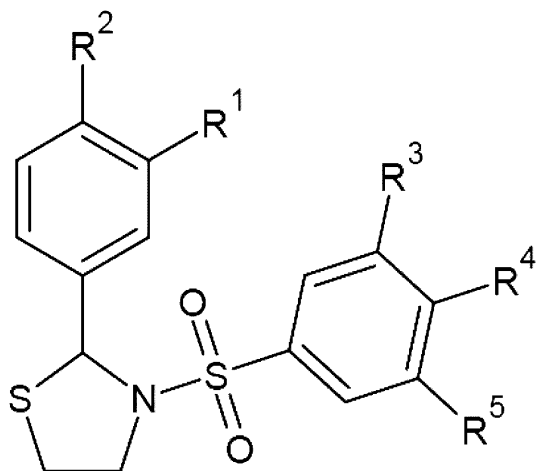
ではなく、

さらに但し構造は付録 I のカタログ ID 番号 F 2 2 8 - 0 3 6 5、F 2 2 8 - 0 3 5 1、F 2 2 8 - 0 8 5 6 または F 2 2 8 - 0 5 4 1 のものではない)

を有し、

ファミリー C の分子が構造、

## 【化 2 7】



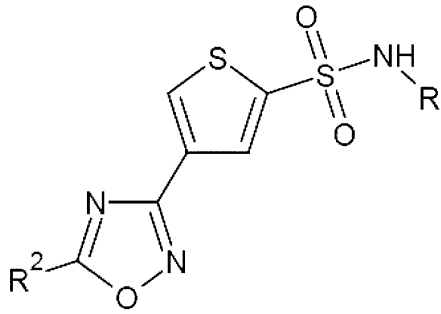
40

(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々Hまたはメトキシ、好ましくはメトキシであり、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は各々独立にアルキル、好ましくはエチルまたはHであり、好ましくはR<sup>3</sup>~R<sup>5</sup>の1つのみがアルキル、好ましくはエチルであり、残りはHであり、より好ましくはR<sup>4</sup>はアルキル、最も好ましくはエチルであり、R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>はHであり、但し構造は、付録 I のカタログ ID 番号 T 5 4 6 4 7 8 2、F 1 4 6 2 - 0 4 9 1、T 5 4 6 3 7 0 9 または 4 0 5 2 - 4 2 7 9 のものではない)

を有し、

50

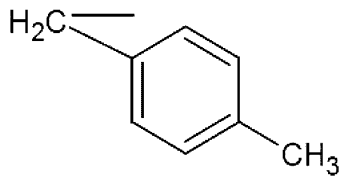
ファミリー E の分子が構造、  
【化 28】



10

(式中、R はペンチル、ベンジル、アルキルベンジルまたは R<sub>1</sub>、好ましくはペンチルまたは R<sub>1</sub> であり、R<sub>2</sub> はアルキル、シクロペンチルまたはシクロブタンであり、R<sub>2</sub> がアルキルである場合、好ましくはメチルまたはエチルであり、  
R<sub>1</sub> は

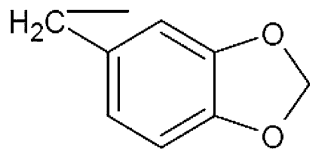
【化 29】



20

または

【化 30】



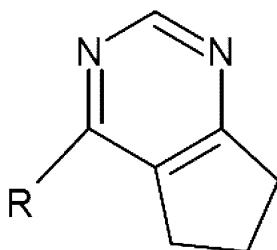
30

であり、但し構造は付録 I のカタログ ID 番号 L 2 8 7 - 1 5 7 7 または L 2 8 7 - 1 7 5 8 のものではない)

を有し、

ファミリー I が構造、

【化 31】

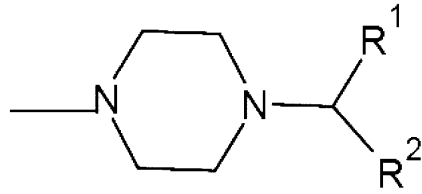


40

(式中、ファミリー I について、R は

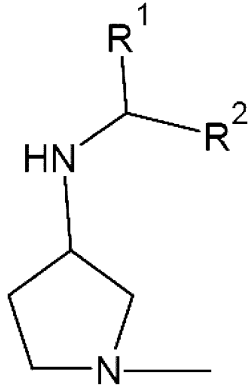


【化 3 2】



または

【化 3 3】



10

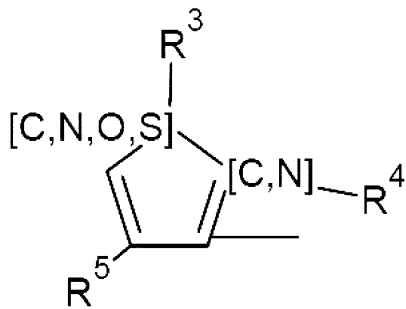
20

であり、

ファミリー I について、R<sup>1</sup> は非置換または S、O もしくは N 置換のシクロペンタジエン  
またはベンゼンであり、R<sup>2</sup> は H またはカルボニルであり、

ファミリー I について R<sup>1</sup> は（各位置での代替原子は角括弧内に示されている）

【化 3 4】

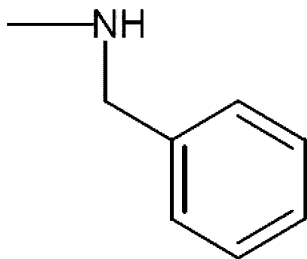


30

からなる群から選択され、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は各々独立に H、アルキル（好ましくはメチル）および

【化 3 5】



40

であり、

但し構造は付録 I のカタログ ID 番号 T 6 3 6 - 2 0 0 7、T 6 3 6 - 1 2 5 0、T 6 3  
6 - 2 3 9 1、T 6 3 6 - 0 0 5 4、T 6 3 6 - 0 0 2 7、T 6 3 6 - 1 2 4 3、T 6 3  
6 - 2 3 6 0、T 6 3 6 - 0 0 8 5、T 6 3 6 - 0 1 8 1、D 2 7 8 - 0 5 1 4、T 6 3

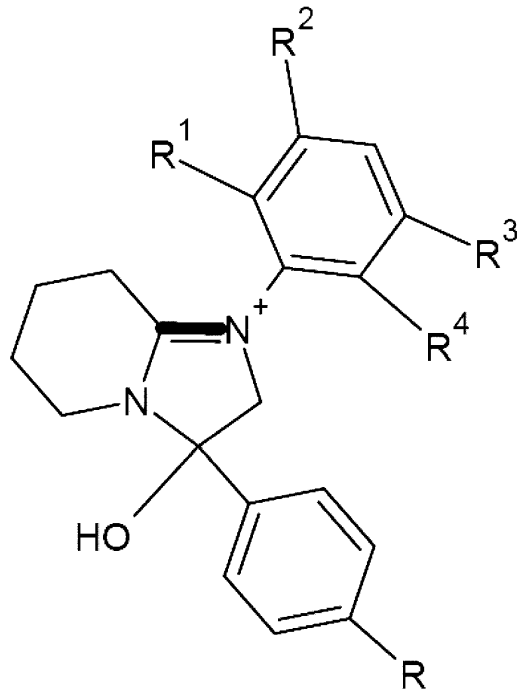
50

6 - 1 7 1 5、T 6 3 6 - 2 1 4 4、T 6 3 6 - 1 6 0 1 または T 6 3 6 - 0 9 7 3 のものではない)

を有し、

ファミリー F ( 6 ) の分子が構造、

【化 3 6】



10

20

(式中、ファミリー F ( 6 ) について、R は H、ハロゲン、好ましくは F または Cl ; アルキル、好ましくはメチルまたはエチル ; アルコキシ、好ましくはメトキシまたはエトキシであり、

R 1、R 2、R 3 および R 4 は各々独立に H、アルキル、好ましくはメチルまたはエチル ; アルコキシ、好ましくはメトキシまたはエトキシであり、但し R 1 がアルコキシである場合、R はアルキルではなく、好ましくはハロゲンまたはアルコキシであり、

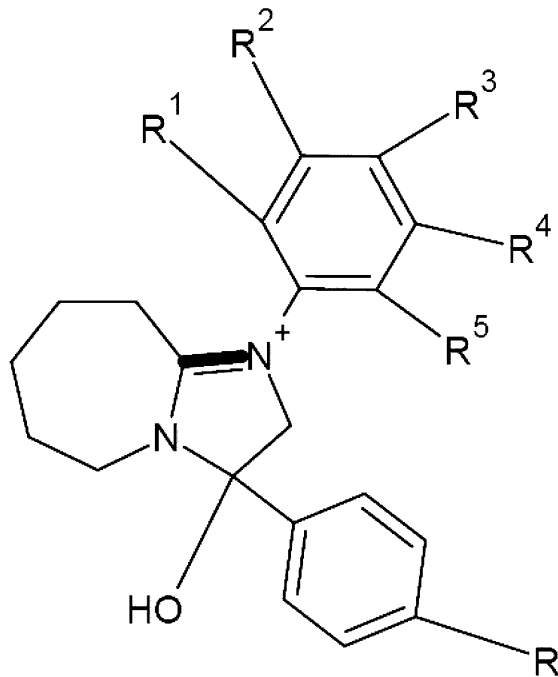
30

但し構造は、付録 I のカタログ ID 番号 K 4 0 4 - 0 6 7 2、K 4 0 4 - 0 1 8 3、K 4 0 4 - 0 7 9 6、F 0 5 2 4 - 0 5 1 1、F 0 5 2 4 - 0 5 0 7、F 0 5 2 2 - 0 5 3 3、F 0 5 2 4 - 0 4 8 8、K 4 0 4 - 0 4 0 0、T 0 5 0 7 - 8 4 4 2、K 4 0 4 - 0 9 0 6、K 4 0 4 - 0 8 4 2、K 4 0 4 - 0 8 5 2、K 4 0 4 - 0 9 1 4、K 4 0 4 - 0 9 1 5、K 4 0 4 - 0 8 2 8、K 4 0 4 - 0 8 6 3 または K 4 0 4 - 0 2 7 7 のものではない)

を有し、

ファミリー F ( 7 ) の分子が構造、

## 【化 3 7】



10

20

(式中、Rはアルキル、好ましくはエチルまたはメチル；ハロゲン、好ましくはClまたはF；H；アルコキシ、好ましくはメトキシまたはエトキシであり、

R1～R5は各々独立にH、アルキル、好ましくはメチル；アルコキシ、好ましくはメトキシまたはエトキシであり、

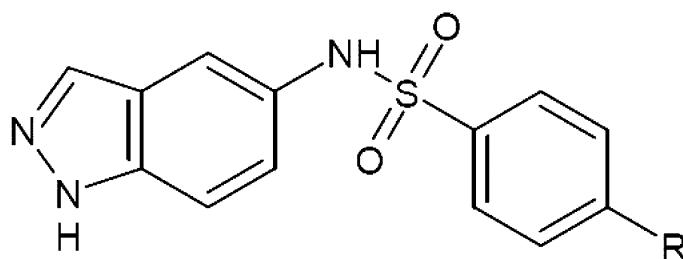
但し構造は、付録IのカタログID番号K404-0672、K404-0183、K404-0796、F0524-0511、F0524-0507、F0522-0533、F0524-0488、K404-0400、T0507-8442、K404-0906、K404-0842、K404-0852、K404-0914、K404-0915、K404-0828、K404-0863またはK404-0277のものではない)

30

を有し、

ファミリーMの分子が構造、

## 【化 3 8】



40

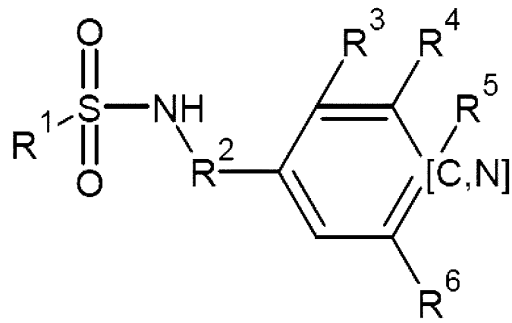
(式中、RはHまたはアルキルであり、アルキルの場合、Rは非置換またはハロゲン(好ましくはFまたはCl、より好ましくはF、好ましくは最大3個のハロゲン)置換のメチルまたはエチル、より好ましくはエチルであり、

但し構造は付録IのカタログID番号T5436375のものではない)

を有し、

ファミリーPQRVが(角括弧はその位置での原子がCまたはNであってよいことを示す)構造、

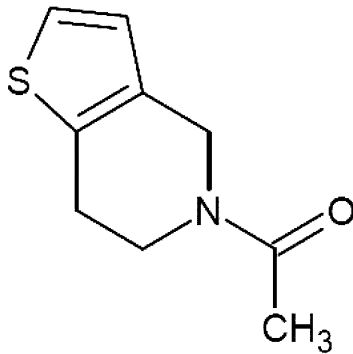
## 【化 3 9】



10

(式中、R 1 はベンジル

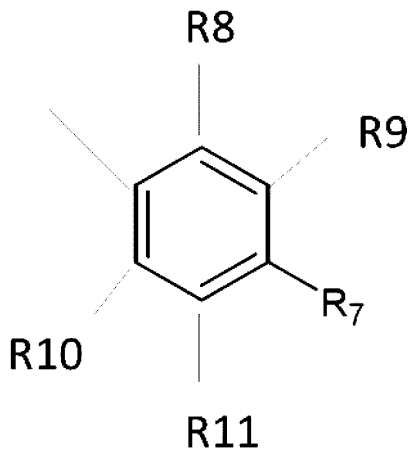
## 【化 4 0】



20

または

## 【化 4 1】



30

であり、

R 2 はアルキルであるか、それが結合する窒素とともに複素環へキシル部分を形成するか、または不在であり、

40

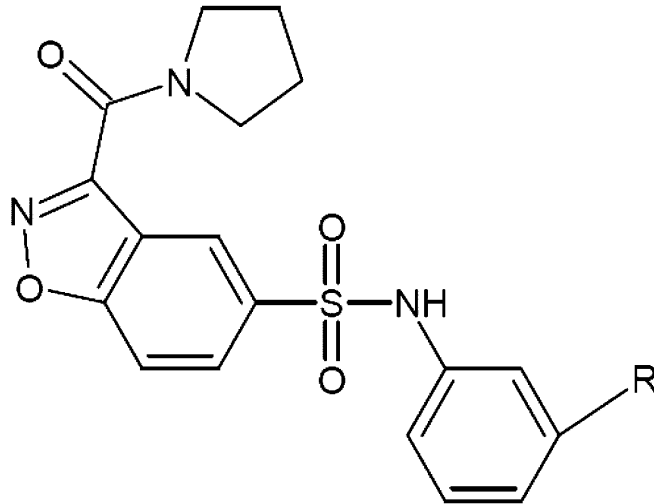
R 3、R 4、R 5 および R 6 は各々ハロゲン、H、アルキル、(非置換または窒素置換の)ベンジルもしくはアルキルベンジル、(SもしくはN置換または非置換の)シクロペンタジエンもしくはアルキルシクロペンタジエンまたは(任意で、シクロプロパンでアルキル化された)カルバモイルであり、R 4 および R 5 は一緒に、S および / もしくは N 置換または非置換の、かつ任意でアルキル化されたシクロペンタジエンであってもよく、

R 7 ~ R 1 1 は各々独立にハロゲン、アルキルもしくはメトキシであり、同一もしくは異なってもよく、またはピロリジン、任意でホルミルピロリジンであり、この場合、好ましくは R 7 はピロリジンであり、

但し構造は付録 I のカタログ ID 番号 P 0 2 5 - 0 4 6 2、P 0 2 5 - 0 0 8 0、P 0 2 5 - 0 1 6 8、T 5 5 8 1 4 3 0、F 0 3 7 6 - 0 2 0 3 または T 5 2 4 6 4 1 7 のもの

50

ではない)  
を有し、  
ファミリー Y の分子が構造、  
【化 4 2】



10

(式中、Rはアルキル、Sまたはハロゲン、好ましくはSまたはハロゲンであり、ハロゲンの場合、好ましくはFであり、Sの場合、好ましくはメチルチオまたはエチルチオ、最も好ましくはメチルチオであり、

20

但し構造は付録 I のカタログ ID 番号 L 9 9 5 - 0 4 0 5 または L 9 9 5 - 0 3 8 6 のものではない) 上記分子と、

付録 I に記載の分子からなる群から選択される本発明の分子であって、上記分子が、カタログ ID 番号 T 0 5 0 2 - 5 5 6 0 ; T 0 5 0 8 - 5 1 9 0、T 2 0 2 - 1 4 5 5、T 2 0 2 - 0 9 7 3、K 8 5 1 - 0 1 1 3、T 5 6 3 0 3 0 9、T 5 6 7 2 3 8 0、T 5 9 6 7 3 8 9、T 5 8 8 4 0 3 8、T 5 2 3 1 4 2 4、T 0 5 1 7 - 8 2 5 0、T 0 5 1 1 - 9 2 0 0 および T 5 6 2 7 7 2 1 からなる群から選択される、上記分子と、

本明細書の表 1 に示す分子と、

付録 I I に記載の分子であって、上記分子がカタログ ID 番号 T 6 0 1 0 7 8 9、T 5 9 9 3 7 9 9、T 5 8 1 3 0 8 5、T 6 9 4 7 8 4 8、T 0 5 1 7 - 4 1 1 7、T 5 7 2 9 5 5 7、T 5 7 0 5 5 2 2、Z 6 0 6 - 8 3 5 2、L I 1 5 - 0 4 0 3、T 5 7 1 2 0 7 1、T 5 7 9 0 4 7 6、T 5 7 8 8 3 3 9、G 4 3 3 - 0 2 9 3、T 5 7 1 9 2 5 7、T 5 7 9 8 7 6 1、T 5 8 2 1 7 2 3、T 5 7 8 7 5 2 6、T 5 8 2 7 5 9 4、K 4 0 5 - 2 5 9 5、T 5 2 7 4 9 5 9、M 9 5 0 - 1 5 1 5、T 5 4 5 0 2 3 9、G 5 0 8 - 0 0 1 5、T 5 7 0 7 2 3 0、T 5 7 1 0 3 4 3、8 8 7 - 0 1 8 3、T 5 4 5 3 9 2 3、T 0 5 0 5 - 4 0 8 7、T 5 6 7 3 3 2 2、T 5 8 0 0 6 0 7、G 8 6 9 - 0 0 7 1、F 2 7 9 4 - 0 1 2 8、T 0 5 0 0 - 6 6 2 9、T 5 8 3 2 7 6 4、M 5 0 8 - 0 3 7 0、T 0 5 1 5 - 1 7 8 3、T 5 3 9 3 5 0 0、T 5 6 7 2 3 8 0、M 3 8 1 - 0 7 3 0、Z 6 0 6 - 8 2 8 7、G 8 5 5 - 0 1 4 3、Z 0 7 6 - 0 0 2 8、T 5 3 1 1 2 0 0、E 9 4 4 - 0 1 8 2、L 3 0 2 - 0 0 6 9、T 5 7 7 0 6 4 0、G 8 6 9 - 0 0 6 4、T 5 7 5 3 1 6 5、G 8 5 5 - 0 1 8 3、T 5 3 2 9 7 2 3、T 5 3 3 2 6 0、L 9 3 2 - 0 2 6 7、L 3 0 2 - 0 1 8 1、T 5 4 4 4 0 8 3、T 6 1 2 5 2 5 1、T 5 6 9 4 3 2 9、T 0 5 1 7 - 2 7 8 3、T 5 7 8 8 5 4 5、T 5 5 8 6 0 9 1、T 5 9 6 7 3 8 9、T 5 7 8 3 7 9 4、T 5 4 9 4 3 5 2、T 5 4 7 7 6 9 6、P 6 2 1 - 1 3 6 4、Y 0 3 1 - 0 3 6 1、T 5 3 1 8 8 3 3、Z 6 0 6 - 8 3 5 1、T 5 6 0 6 3 8 7、T 0 5 1 6 - 6 8 9 4、T 5 6 9 1 8 9 6、Z 6 0 6 - 8 2 9 8、F 5 2 8 5 - 0 0 6 9、T 9 9 3 - 1 7 8 7、Z 6 0 6 - 5 3 4 1、F 3 3 9 4 - 1 3 6 4、Y 0 3 0 - 2 8 3 2、T 5 4 0 0 2 3 4、T 5 3 8 9 5 1 7、Z 6 0 3 - 8 0 3 7、T 0 5 1 3 - 0 2 1 3、および T 6 3 6 - 2 3 8 7 からなる群から選択される、上記分子と、

30

40

50

または、付録 I もしくは I I の分子構造に関連し、本明細書に記載の少なくとも 1 つのアクセスにおいて好適な代謝活性を有する分子

からなる群から選択される、上記分子または医薬組成物が提供される。

【0025】

任意でファミリー P Q R V について、R 2 がアルキルであるか、それが結合する窒素とともに複素環へキシル部分を形成するか、または不在であり、

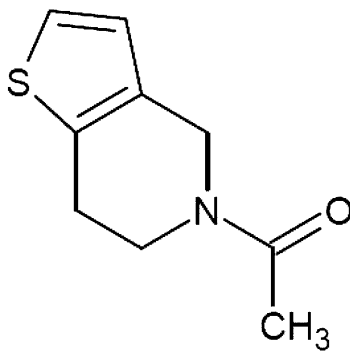
R 3、R 4、R 5 および R 6 が各々ハロゲン、H、アルキル、(非置換または窒素置換の)ベンジルもしくはアルキルベンジル、(S もしくは N 置換または非置換の)シクロペンタジエンもしくはアルキルシクロペンタジエンまたは(任意で、シクロプロパンでアルキル化された)カルバモイルであり、R 4 および R 5 が一緒に、S および / もしくは N 置換または非置換の、かつ任意でアルキル化されたシクロペンタジエンであってもよく、

R 7 ~ R 11 が各々独立にハロゲン、アルキルもしくはメトキシであり、同じであるかもしくは異なってもよく、またはピロリジン、任意でホルミルピロリジンであり、この場合、好ましくは R 7 がピロリジンであり、

但し構造が付録 I のカタログ ID 番号 P 0 2 5 - 0 4 6 2、P 0 2 5 - 0 0 8 0、P 0 2 5 - 0 1 6 8、T 5 5 8 1 4 3 0、F 0 3 7 6 - 0 2 0 3 または T 5 2 4 6 4 1 7 のものではなく、

但し、R 1 が

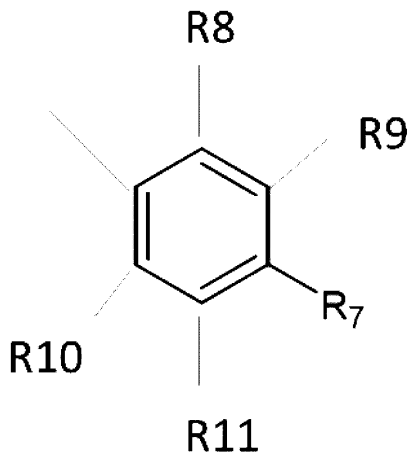
【化 4 3】



である場合、R 2 が、それが結合する窒素とともに複素環へキシル部分を形成し、

但し、R 1 が

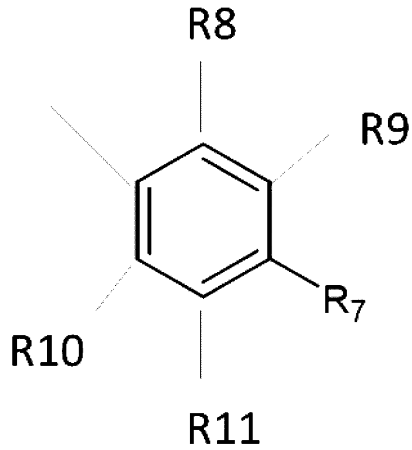
【化 4 4】



である場合、R 7 がピロリジンであり、[C、N] が C であり、その場合 R 4 が S と N の両方で置換されたシクロペンタジエンまたはアルキルシクロペンタジエンではなく、

但し、R 1 が

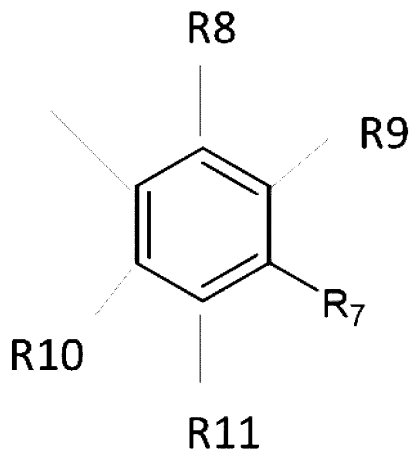
【化 4 5】



10

である場合、[ C、N ] が N であり、R 3 ~ R 6 が H であり、その場合 R 7 ~ R 1 1 がいずれも、メチル、メトキシまたはハロゲンではなく、  
但し、R 1 が

【化 4 6】

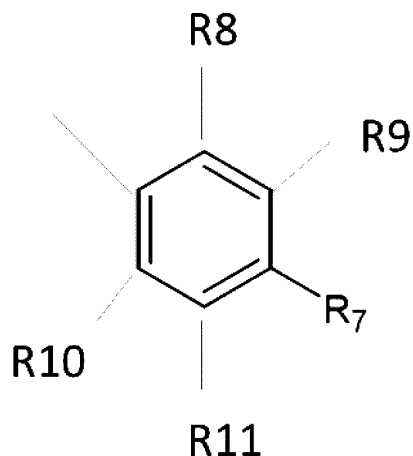


20

30

である場合、R 7 ~ R 1 1 のいずれかが塩素であり、[ C、N ] が N であり、その場合 R 5 がカルバモイルではなく、  
但し、R 1 が

【化 4 7】



40

である場合、[ C、N ] が C であり、R 7 ~ R 1 1 のいずれかがハロゲンまたはメトキシであり、R 4 および R 5 が一緒に S および / または N 置換シクロペンタジエンを形成し、

50

その場合シクロペンタジエン部分がアルキル化されておらず、またベンジル基を特徴とせず、

ファミリー I について、R 6 が不在である、  
上記の分子またはそれを含む医薬組成物。

【0026】

任意で、ファミリー G について、R がメチルまたはエチルであり、R 1 ~ R 4 について、ハロゲンの場合、R 1 ~ R 4 の1つまたは複数が F または Cl であり、アルキルの場合、1つまたは複数がエチルまたはメチルであり、アルコキシの場合、1つまたは複数がエトキシまたはメトキシであり、

ファミリー A について、R 1 が窒素置換ベンジルまたは H であり、R 2 が H であり、  
ファミリー C について、R 1 および R 2 が各々メトキシであり、R 3 ~ R 5 が各々アルキルの場合エチルであり、

ファミリー E について、R がペンチルまたは R 1 であり、R 2 がアルキルである場合、R 2 がメチルまたはエチルであり、

ファミリー F (6) について、R がハロゲンである場合、R が F または Cl であり、R がアルキルである場合、R がメチルまたはエチルであり、R がアルコキシである場合、R がメトキシまたはエトキシであり、

R 1 ~ R 5 のいずれかがアルキルである場合、メチルであり、R 1 ~ R 5 のいずれかがアルコキシである場合、メトキシまたはエトキシであり、但し、R 1 がアルコキシである場合、R がアルキルではなく、好ましくはハロゲンまたはアルコキシであり、

ファミリー F (7) について、R がアルキルである場合、R がエチルまたはメチルであり、R がハロゲンである場合、R が Cl または F であり、R がアルコキシである場合、R がメトキシまたはエトキシであり、R 1 ~ R 5 のいずれかがアルキルである場合、メチルであり、R 1 ~ R 5 のいずれかがアルコキシである場合、メトキシまたはエトキシであり、  
ファミリー M について、R がアルキルである場合、R が、非置換またはハロゲン置換のメチルまたはエチルであり、

ファミリー Y について、R がアルキルである場合、R がエチルまたはメチルであり、R が S である場合、R がメチルチオまたはエチルチオであり、R がハロゲンである場合、R が F である、

上記の分子またはそれを含む医薬組成物。

【0027】

任意で、ファミリー G について、R 1 ~ R 4 が各々、アルキルの場合、メチルであり、アルコキシの場合、メトキシであり、

ファミリー C について、R 3 ~ R 5 のいずれかが1つがエチルであり、残りは H であり、

ファミリー M について、R がアルキルである場合、R がエチルであり、

ファミリー Y について、R が S またはハロゲンである、

上記の分子またはそれを含む医薬組成物。

【0028】

任意で、ファミリー G について、R 1 ~ R 4 の少なくとも2つがハロゲンであり、少なくとも2つがアルキルであり、1つがアルコキシで、かつ1つがアルキルであり、1つがアルキルで、かつ1つが H であり、1つがハロゲンで、かつ1つが H であるか、または1つがアルコキシで、かつ1つが H であり、

ファミリー C について、R 4 がエチルであり、R 3 および R 5 が H であり、

ファミリー M について、R がエチルである場合、R が F または Cl、より好ましくは F、好ましくは最大3個のハロゲンで置換されており、

ファミリー Y について、R が S である場合、R がメチルチオである、

上記の分子またはそれを含む医薬組成物。

【0029】

任意で、ファミリー G について、分子が、付録 I の G 1 ~ G 6 からなる群から選択され (カタログ番号 L 9 2 4 - 1 0 3 1 ; L 9 2 4 - 1 0 8 8 ; L 9 2 4 - 0 8 3 0 ; L 9 2

10

20

30

40

50



4 - 0760 ; L924 - 0884 ; または L924 - 0988 を有する分子)、  
ファミリー A について、分子が、付録 I の A1 ~ A3 からなる群から選択され (カタログ  
番号 F228 - 0422、F228 - 0350 または F228 - 0534 を有する分子)

、  
ファミリー C について、分子が、付録 I の C1 ~ C3 からなる群から選択され (カタログ  
番号 T5463586、4052 - 4304 または T5463658 を有する分子)、  
ファミリー E について、分子が、付録 I の E1 ~ E4 からなる群から選択され (カタログ  
番号 L287 - 0468、L287 - 1641、L287 - 1221 および L287 - 0  
220 を有する分子)、

ファミリー F (6) について、分子が、付録 I の F4 ~ F6、F8、F9、F13 からなる  
群から選択され (カタログ番号 K404 - 0800、K404 - 0673、F0524  
- 0338、K404 - 0685、K404 - 0697 および K404 - 0394 を有す  
る分子)、

ファミリー F (7) について、分子が、付録 I の F1 ~ F3、F7、F10 ~ F12 から  
なる群から選択され (カタログ番号 K404 - 0834、K404 - 0838、K404  
- 0885、K404 - 0910、K404 - 0855、K404 - 0860 および F0  
524 - 0611 を有する分子)、

ファミリー I について、分子が、付録 I の I1 ~ I5 および I7 からなる群から選択され  
(カタログ番号 T636 - 1937、T636 - 1114、T636 - 2387、T63  
6 - 0134、T636 - 1210 および T636 - 2425 を有する分子)、

ファミリー M について、分子が、付録 I の M1 および M2 からなる群から選択され (カタ  
ログ番号 T5599014 および T5653029 を有する分子)、

ファミリー PQRV について、分子が、付録 I の P1、Q1 ~ Q3、R1、V1 および V  
2 からなる群から選択され (カタログ番号 P025 - 0159、T5644989、T5  
599698、T5618591、T5580243、T6937001 および T551  
1047 を有する分子)、

ファミリー Y について、分子が、付録 I の Y1 および Y2 からなる群から選択される (カ  
タログ番号 L995 - 0125 および L995 - 0058 を有する分子)、

上記の分子またはそれを含む医薬組成物。

#### 【0030】

少なくともいくつかの実施形態によれば、その治療を必要とする哺乳動物を治療する方  
法であって、神経疾患の治療のための、上記の本発明の分子または医薬組成物を哺乳動物  
に投与することを含み、神経疾患が ALS (筋萎縮性側索硬化症)、そのサブタイプおよ  
び関連疾患を含む、上記方法が提供される。任意で、前記サブタイプは、延髄発症 ALS  
および四肢発症 ALS を含む。任意で、関連疾患は、原発性側索硬化症 (PLS)、進行  
性延髄麻痺または進行性筋萎縮の 1 つを含む。

#### 【0031】

1 つまたは複数の予測マーカーに従って、疾患を発症するリスクのある個体における疾  
患の発症を遅延させるために、用いられ得るか、または行われ得る、上記の分子、医薬組  
成物または方法。

#### 【0032】

分子がファミリー PQRV にあるが、但し、分子が、チエノ [3, 2 - c] ピリジン -  
2 - スルホンアミド、5 - アセチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - N - (フェニルメ  
チル) - ; チエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - スルホンアミド、5 - アセチル - 4, 5  
, 6, 7 - テトラヒドロ - N - [(3 - メトキシフェニル)メチル] - ; チエノ [3, 2  
- c] ピリジン - 2 - スルホンアミド、5 - (シクロプロピルカルボニル) - 4, 5, 6  
, 7 - テトラヒドロ - N - [3 - (メチルチオ)フェニル] - ; チエノ [3, 2 - c] ピ  
リジン - 2 - スルホンアミド、5 - アセチル - N - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 4,  
5, 6, 7 - テトラヒドロ - ; チエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - スルホンアミド、5  
- アセチル - N - (2, 5 - ジメチルフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ; チ

10

20

30

40

50

エノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 2 - スルホンアミド、5 - ( シクロプロピルカルボニル ) - N - ( 3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ; チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 2 - スルホンアミド、5 - アセチル - N - ( 2 , 5 - ジメチルフェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ; チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 2 - スルホンアミド、5 - アセチル - N - ( 2 , 5 - ジメチルフェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ ; チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 2 - スルホンアミド、5 - アセチル - N - ( 2 , 5 - ジメチルフェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ; チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 2 - スルホンアミド、5 - ( シクロプロピルカルボニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - - N - [ 3 - ( メチルチオ ) フェニル ] - ; チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 2 - スルホンアミド、5 - アセチル - N - ( 2 , 5 - ジメチルフェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - ; チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 2 - スルホンアミド、5 - ( シクロプロピルカルボニル ) - N - ( 3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロの1つまたは複数を含まない、上記の分子、医薬組成物または方法。

10

20

30

40

50

**【 0 0 3 3 】**

任意で、分子、医薬組成物または方法は、神経系におけるエネルギー代謝の増加を含む治療を提供する。

**【 0 0 3 4 】**

例えば、本明細書に示す試験結果により示されるように、1つまたは複数のアッセイにおいて毒性または不活性である付録 I に示す分子は、本明細書に記載の本発明の分子でないことが理解される。しかし、このような分子であっても、少量で（毒性分子に対して）または大量もしくは異なる形態で（1つまたは複数のアッセイにおいて不活性である分子に対して）で与えられる場合に活性であり得るかもしれない。

**【 0 0 3 5 】**

本発明はまた、互変異性体、分解鏡像異性体、ジアステレオマー、溶媒和物、代謝物、塩および薬学的に許容されるプロドラッグを含む、上記の化合物の、変異体および誘導体を含む異なる形態を提供する。

**【 0 0 3 6 】**

本発明がより容易に理解され得るように、特定の用語を最初に定義する。さらなる定義は、詳細な説明全体に記載される。

**【 0 0 3 7 】**

本明細書では、複数の連続する整数値が記載されている場合、連続は、各整数値間のすべての整数値を含むことが想定される。

**【 0 0 3 8 】**

用語「個体」、「宿主」、「対象」および「患者」は本明細書で互換的に用いられ、任意のヒトまたは非ヒト動物を指す。用語「非ヒト動物」は、すべての脊椎動物、例えば、哺乳動物および非哺乳動物、例えば、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ニワトリ、両生類、昆虫類などを含む。

**【 0 0 3 9 】**

以下のサブセクションで、本発明の様々な態様をさらに詳細に記載する。

**【 0 0 4 0 】****治療方法**

上に言及したように、本明細書に記載の本発明の分子は、本明細書に記載の神経疾患を治療するために用いられ得る。

**【 0 0 4 1 】**

したがって、本発明のさらなる態様によれば、神経疾患の治療方法が提供される。具体的には、神経疾患は ALS（筋萎縮性側索硬化症）およびそのサブタイプを含む。ALS サブタイプは、延髄発症 ALS および四肢発症 ALS を含む。ALS およびそのサブタイプに加えて、任意で本発明の分子は、原発性側索硬化症（PLS）、進行性延髄麻痺および進行性筋萎縮の治療のために用いられ得る。

## 【0042】

本明細書で使用する用語「治療」は、上記の疾患、障害または状態の有害作用の予防、発症の遅延、治癒、改善、減弱、緩和、最小化、抑制または停止を指す。これはまた上記疾患の管理を含む。「管理」は、疾患の重症度の低減、疾患エピソードの頻度の低減、このようなエピソードの持続期間の短縮、このようなエピソードの重症度の低減などを意味する。

## 【0043】

本発明による治療は、対象において本発明の本発明の分子の少なくとも1つを具体的に投与することにより達成され得る。

## 【0044】

本発明の分子は、任意で以下により詳細に記載される、医薬組成物の一部として投与され得る。

## 【0045】

## 治療的使用方法

少なくともいくつかの実施形態によれば、本発明の分子を治療有効量でその治療を必要とする対象に投与することによる、神経疾患のための新しい使用および治療方法が提供される。

## 【0046】

投与されるべき量は、治療的必要性に依存し、本明細書に記載の分子の有効性に従って当業者により容易に決定され得る。

## 【0047】

## 治療される神経疾患および障害

本発明の分子を用いて治療され得る神経疾患および障害を本明細書に記載する。これらの疾患はALS（筋萎縮性側索硬化症）およびそのサブタイプを含む。ALSサブタイプは、延髄発症ALSおよび四肢発症ALSを含む。ALSおよびそのサブタイプに加えて、任意で本発明の分子は、原発性側索硬化症（PLS）、進行性延髄麻痺および進行性筋萎縮の治療のために用いられ得る。

## 【0048】

## 筋萎縮性側索硬化症 - ALS

ALSは脊髄および延髄レベルでの上位および下位運動ニューロンの進行性喪失を特徴とする致死性の運動ニューロン疾患である。ALSは2つの形態に分類される。最も一般的な形態は、孤発性（90～95%）であり、これは明らかな遺伝的に受け継がれた構成要素を有しない。症例の残りの5～10%は、それらの関連する遺伝子の優性遺伝因子による家族性ALS（FALS）である。約1/100,000の疾患発生率。症状の最初の発症は通常50～65歳である。両方のタイプのALSにおいて出現する最も一般的な症状は、筋力低下、攣縮および筋痙攣であり、これは最終的に筋機能障害、進行性筋萎縮および麻痺を引き起こし得、有効な治療法がないため典型的には診断の3～5年以内に患者は死亡する（Haverkamp, Appel, & Appel, 1995）。

## 【0049】

## ALSの症状および予後

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、運動神経の進行性喪失を特徴とする神経変性疾患の異種群であり、その結果、筋力低下、麻痺および最終的には死に至る。上位運動ニューロン（脳）と下位運動ニューロン（脊髄）の両方が典型的には関与する。

## 【0050】

患者は典型的には四肢発症（症例の80%）または延髄発症（症例の20%）を呈する。四肢発症例において、症状は、上肢または下肢のいずれかの遠位または近位に出現する。延髄発症は、通常構音障害および嚥下障害とともに現れ、四肢症状は、延髄症状とともに発生し得るか、または1年以内の疾患のしかるべき時期に起こり得る。典型的な発症年齢は約55歳である。これは速いペースで進行し、多くの患者は発症から3～5年以内に死亡する。しかし、比較的緩やかな疾患経過を呈するわずかな一部のALS症例も存在す

10

20

30

40

50

る。疾患の発生率は、世界的にほぼ類似しており、毎年100,000人当たり1~2件の新規症例の範囲であり、有病率は100,000人当たり約4~6例である。

#### 【0051】

##### A L S の診断

A L S の単一の確定診断検査は存在しない。特定の診断検査は、A L S の可能性を排除するように指示され得るが、一般に筋活動および神経伝導試験だけが患者におけるA L S のエビデンスを提供する。筋電図 ( E M G ) は、筋線維の電気活動を決定するために用いられる。神経伝導研究 ( N C S ) は、神経に沿ってまたは筋肉へ信号を送る神経の能力を評価することにより、神経および筋肉の電気活動を測定する。

#### 【0052】

エルスコリアル基準として公知のA L S の診断のためのいくつかの具体的な基準が存在する。エルスコリアル基準によれば、A L S の診断は以下を必要とする：

- ・ 臨床検査または特殊試験による、脊髄および脳幹における、下位運動ニューロンの変性の徴候；
- ・ 臨床検査による、脳における、上位運動ニューロンの変性の徴候；
- ・ ある領域内の徴候の他の領域への進行性の拡大；
- ・ 観察された臨床および電気生理学的徴候を説明できる、他の疾患過程のエビデンスの不在。

#### 【0053】

##### A L S バイオマーカー

現在A L S のバイオマーカーは存在しないが、特定の遺伝的異常が一部の患者群で見られる。Chenら (「Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: an update」、Mol Neurodegener . 2013 ; 8 : 28 ) に記載されるように、異なるA L S 症例において見られる複数の変異が存在する。A L S 症例の90%が、異なる遺伝型を示す孤発性の家族性症例である。論説は、スーパーオキシドディスムターゼ1 ( S O D 1 )、T A R DNA - 結合タンパク質 ( T A R D B P )、融合肉腫 ( F U S )、ユビキリン2 ( U B Q L N 2 )、C 9 O R F 7 2、アルシン、セナタキシン ( S E T X )、スパタクシン、小胞関連膜タンパク質関連タンパク質B ( V A P B )、アンジオゲニン ( A N G )、因子誘導遺伝子4 ( F I G 4 ) およびオプチニューリン ( O P T N ) における変異がすべて、家族性型の疾患を有するA L S 患者において見出されたことに言及する。他の遺伝子変異が関与する場合もある。

#### 【0054】

##### A L S の作用機序

A L S の作用機序は不明であり、実際に、疾患に関連した様々な遺伝子変異および環境因子により、様々な病因が関与し得る。しかし、研究者らは、乏突起膠細胞およびアストロサイト各々の機能不全が、少なくともA L S の病理に寄与し得ることを見出した。

#### 【0055】

乏突起膠細胞は、ミエリン形成とは無関係の機序を介して軸索の生存および機能を支持し、その機能不全は軸索変性をもたらす。Leeら (「Oligodendroglia metabolically support axons and contribute to neurodegeneration」、Nature . 2012年7月26日 ; 487 ( 7408 ) : 443 ~ 448 ) は、乏突起膠細胞で発現される、C N S における乳酸トランスポーターであるモノカルボン酸トランスポーター1 ( M C T 1 ) の破壊が、動物および細胞培養モデルにおいて軸索損傷およびニューロン損失を引き起こすことを証明した。さらに、このトランスポーターは、筋萎縮性側索硬化症 ( A L S ) を有する患者およびそのマウスモデルにおいて減少し、発病における乏突起膠細胞M C T 1 の役割を示唆している。したがって、乳酸代謝の破壊は少なくとも、A L S の病理に寄与し得る。このような破壊を治療することで、潜在的にA L S を治療でき、少なくとも、症状の低減またはこのような症状の発症の遅延をもたらす。

10

20

30

40

50

## 【0056】

アストロサイトは、運動ニューロン疾患および一般に神経変性疾患の潜在的な薬物標的であることが示唆されている (Finsterwaldら、「AstrNeurodegenerative Diseases」、Current Pharmaceutical Design、2015、21、3570~3581)。アストロサイトは、正常なニューロンの代謝を維持するのに特に重要である。これらの細胞は、いくつかの機能の中でもとりわけ、シナプス間隙のグルタミン酸の除去、およびアストロサイトニューロン乳酸シャトル (ANLS) の開始に関与している。ANLSなしでは、アストロサイトからニューロンへの乳酸の移動が維持されず、これは神経系におけるエネルギー代謝の機能障害をもたらす。やはり、上記のように、乳酸代謝の破壊は少なくとも、ALSの病理に寄与し得る。このような破壊を治療することで、潜在的にALSを治療でき、症状の低減またはこのような症状の発症の遅延を少なくとももたらす。

10

## 【0057】

本発明の化合物

本発明の化合物は、1つまたは複数の不斉中心を有し得る。したがって、このような化合物は、個々の(R)もしくは(S)立体異性体として、またはこれらの混合物として生成され得る。別段の記載がない限り、本明細書および特許請求の範囲における特定の化合物の説明または命名は、個々の鏡像異性体およびジアステレオマーと、そのラセミ混合物またはその他の混合物の両方を含むことが意図される。したがって、本発明はまた、本発明の化合物のジアステレオマー混合物、純粋なジアステレオマーおよび純粋な鏡像異性体を含む、このような異性体すべてを含む。用語「鏡像異性体」は、互いの重畳可能な鏡像である化合物の2つの立体異性体を指す。用語「ジアステレオマー」は、互いの鏡像ではない対の光学異性体を指す。ジアステレオマーは、様々な物理的特性、例えば、融点、沸点、スペクトル特性および反応性を有する。

20

## 【0058】

本発明の化合物はまた、様々な互変異性型で存在し得、このような形態はすべて本発明の範囲内に包含される。用語「互変異性体」または「互変異性型」は、低エネルギー障壁を介して相互転換できる様々なエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体 (プロトトロピー互変異性体としても知られる) は、ケト-エノールおよびイミン-エナミン異性化などの、プロトンの移動を介する相互変換を含む。原子価互変異性体は、いくつかの結合電子の再編成による相互変換を含む。

30

## 【0059】

本明細書に示す構造において、何らかの特定のキラル原子の立体化学が指定されていない場合、すべての立体異性体が発明の化合物として企図され、含まれる。立体化学が特定の配置を表す実線の楔型または破線で指定されている場合、この立体異性体は、そのように指定され、定義される。

## 【0060】

本発明の化合物は、このような化合物の溶媒和物、薬学的に許容されるプロドラッグおよび(薬学的に許容される塩を含む)塩を含む。

## 【0061】

語句「薬学的に許容される」は、物質または組成物が、製剤を構成する他の成分、および/またはそれで治療される哺乳動物と、化学的および/または毒物学的に適合することを示す。

40

## 【0062】

「溶媒和物」は、1つまたは複数の溶媒分子と本発明の化合物との会合体または複合体を指す。溶媒和物を形成する溶媒の例としては、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸およびエタノールアミンが挙げられるが、これらに限定されない。用語「水和物」はまた、溶媒分子が水である複合体を指すために用いられ得る。

## 【0063】

50

「プロドラッグ」は、生理学的条件下においてまたは加溶媒分解により、指定された化合物に、またはこのような化合物の塩に変換され得る化合物である。プロドラッグは、アミノ酸残基、または2個以上（例えば、2、3または4個）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、アミドまたはエステル結合を介して、本発明の化合物の遊離アミノ、ヒドロキシまたはカルボン酸基に共有結合される化合物を含む。アミノ酸残基は、一般に3つの文字記号により指定される20種の天然に存在するアミノ酸を含むがこれらに限定されず、アミノ酸残基はまた、ホスホセリン、ホスホトレオニン、ホスホチロシン、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デモシン、イソデモシン、 $\alpha$ -カルボキシグルタミン酸塩、馬尿酸、オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、スタチン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、ペニシラミン、オルニチン、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、 $\beta$ -アラニン、 $\alpha$ -アミノ酪酸、シルツリン、ホモシステイン、ホモセリン、メチルアラニン、パラ-ベンゾイルフェニルアラニン、フェニルグリシン、プロパルギルグリシン、サルコシン、メチオニンスルホンおよびtert-ブチルグリシンを含む。

10

20

30

40

50

#### 【0064】

さらなるタイプのプロドラッグも包含される。例えば、本発明の化合物の遊離カルボキシル基は、アミドまたはアルキルエステルとして誘導体化され得る。別の例としては、遊離ヒドロキシル基を含む本発明の化合物は、D. Fleisher, Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115に概説されているように、ヒドロキシル基を、リン酸エステル、ヘミコハク酸、ジメチルアミノアセテートまたはホスホリルオキシメチルオキシカルボニル基などであるがこれらに限定されない基に変換することにより、プロドラッグとして誘導体化され得る。ヒドロキシおよびアミノ基のカルバメートプロドラッグも、ヒドロキシ基のカーボネートプロドラッグ、スルホン酸エステルおよび硫酸エステルと同様に含まれる。アシル基がエーテル、アミンおよびカルボン酸官能基を含むが、これらに限定されない基で任意で置換されたアルキルエステルであり得るか、またはアシル基が上記のアミノ酸エステルである、(アシルオキシ)メチルおよび(アシルオキシ)エチルエーテルとしてのヒドロキシ基の誘導体化も包含される。このタイプのプロドラッグはJ. Med. Chem., 1996, 39, 10に記載されている。より具体的な例としては、(C1~C6)アルカノイルオキシメチル、1-(C1~C6)アルカノイルオキシ)エチル、1-メチル-1-(C1~C6)アルカノイルオキシ)エチル、(C1~C6)アルコキシカルボニルオキシメチル、N-(C1~C6)アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、(C1~C6)アルカノイル、 $\alpha$ -アミノ(C1~C4)アルカノイル、アリールアシルおよび $\beta$ -アミノアシル、または $\alpha$ -アミノアシル- $\beta$ -アミノアシルなどの基でのアルコール基の水素原子の置き換えを含み、ここで各 $\beta$ -アミノアシル基は、天然に存在するL-アミノ酸、P(O)(OH)<sub>2</sub>、-P(O)(C1~C6)アルキル)<sub>2</sub>またはグリコシル(炭水化物のヘミアセタール形態のヒドロキシル基の除去によりもたらされるラジカル)から独立に選択される。

#### 【0065】

このような化合物の遊離アミンはまた、アミド、スルホンアミドまたはホスホンアミドとして誘導体化され得る。これらの部分はすべて、エーテル、アミンおよびカルボン酸官能基を含むがこれらに限定されない基を組み込み得る。例えば、プロドラッグは、R-カルボニル、RO-カルボニル、NR R'-カルボニルなどの基(式中、RおよびR'は各々独立に(C1~C10)アルキル、(C3~C7)シクロアルキルもしくはベンジルであるか、またはR-カルボニルは、天然の $\beta$ -アミノアシルもしくは天然の $\alpha$ -アミノアシル-天然の $\beta$ -アミノアシルである)、-C(OH)C(O)OY(式中、YはH、(C1~C6)アルキルまたはベンジルである)、-C(OY)Y1(式中、Y0は(C1~C4)アルキルであり、Y1は(C1~C6)アルキル、カルボキシ(C1~C6)アルキル、アミノ(C1~C4)アルキルまたはモノ-Nもしくはジ-N、N-(C1~C6)アルキルアミノアルキルである)、または-C(Y2)Y3(式中、Y2はHまた

はメチルであり、Y3はモノ-Nまたはジ-N, N-(C1~C6)アルキルアミノ、ホルホリノ、ピペリジン-1-イルまたはピロリジン-1-イルである)でのアミン基中の水素原子の置き換えにより形成され得る。

【0066】

プロドラッグ誘導体のさらなる例については、各々、参照により本明細書に具体的に組み込まれる、例えば、a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard 編集、(Elsevier, 1985)および Methods in Enzymology、第42巻、309~396頁、K. Widderら編集 (Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-LarsenおよびH. Bundgaard 編集、H. Bundgaardによる第5章「Design and Application of Prodrugs」、113~191頁(1991); c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews、8:1~38(1992); d) H. Bundgaardら、Journal of Pharmaceutical Sciences、77:285(1988); および e) N. Kakeyaら、Chem. Pharm. Bull., 32:692(1984)を参照のこと。

10

【0067】

代替的にまたは追加的に、本発明の化合物は、十分に酸性の基、十分に塩基性の基または両方の官能基を有し得、したがって任意の多数の無機または有機の塩基または酸と反応して塩を形成し得る。塩の例としては、本発明の化合物と鉱酸または有機酸との反応により調製される塩、例えば、硫酸塩、ピロ硫酸塩、硫酸水素塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素、リン酸二水素、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-二酸塩、ヘキシン-1,6-二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩およびマンデル酸塩を含むが、これらに限定されない塩が挙げられる。本発明の単一の化合物は1超の酸性または塩基性部分を含み得るため、本発明の化合物は、単一の化合物中にモノ、ジまたはトリ塩を含み得る。

20

30

【0068】

本発明の化合物が塩基である場合、所望される塩は、当技術分野で利用可能な任意の好適な方法により、例えば、遊離塩基を、酸性化合物で、例えば、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など、または有機酸、例えば、酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、ピラノシジル酸、例えば、グルクロン酸またはガラクトン酸、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸、例えば、クエン酸または酒石酸、アミノ酸、例えば、アスパラギン酸またはグルタミン酸、芳香族酸、例えば、安息香酸または桂皮酸、スルホン酸、例えば、p-トルエンスルホン酸またはエタンスルホン酸などで処理することにより調製され得る。

40

【0069】

本発明の化合物が酸である場合、所望される塩は、任意の好適な方法により、例えば、遊離酸を無機または有機塩基で処理することにより調製され得る。好適な無機塩の例としては、アルカリおよびアルカリ土類金属、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、バリウムおよびカルシウムで形成される塩が挙げられる。好適な有機塩基塩の例としては、例えば、アンモニウム、ジベンジルアンモニウム、ベンジルアンモニウム、2-ヒドロキシエチルアンモニウム、ビス(2-ヒドロキシエチル)アンモニウム、フェニルエチルベ

50

ンジルアミン、ジベンジルエチレンジアミンなどの塩が挙げられる。酸性部分の他の塩としては、例えば、プロカイン、キニーネおよびN - メチルグルコサミンで形成されるこれらの塩、さらに塩基性アミノ酸、例えば、グリシン、オルニチン、ヒスチジン、フェニルグリシン、リジンおよびアルギニンで形成される塩を挙げることができる。

#### 【0070】

特定の実施形態において、塩は「薬学的に許容される塩」であり、これは、別段の指示がない限り、指定された化合物の対応する遊離酸または塩基の生物学的有効性を保持しており、生物学的または他の方法で望ましくないものではない塩を含む。

#### 【0071】

本明細書に記載されるように本発明の化合物はまた、必ずしも薬学的に許容される塩ではなく、かつこのような化合物を調製および/もしくは精製するための、ならびに/またはこのような化合物の鏡像異性体を分離するための中間体として有用であり得る、このような化合物の他の塩を含む。

10

#### 【0072】

##### 医薬組成物

本発明は、いくつかの実施形態において、治療有効量の本発明による治療剤を含む医薬組成物を特徴とする。本発明によれば、治療剤は、本明細書に記載の本発明の分子である。本発明の治療剤は、単独で、またはそれらが薬学的に許容される担体と混合される医薬組成物の一部として対象に提供され得る。

#### 【0073】

本明細書で使用する「薬学的に許容される担体」は、生理学的に適合性のあるいずれかおよびすべての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌および抗真菌剤、等張および吸収遅延剤などを含む。好ましくは、担体は、静脈内、筋肉内、皮下、非経口、脊髄、粘膜（経鼻を含む）または表皮投与（例えば、注射または注入による）に適している。投与経路に応じて、活性化合物は、1つまたは複数の薬学的に許容される塩を含み得る。「薬学的に許容される塩」は、親化合物の所望の生物活性を保持し何らかの望ましくない毒性作用を与えない塩を指す（例えば、Berger, S. M.ら(1977) J. Pharm. Sci. 66: 1~19を参照のこと）。このような塩の例としては、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。酸付加塩としては、非毒性無機酸、例えば、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、亜リン酸などから誘導されるもの、ならびに非毒性有機酸、例えば、脂肪族モノおよびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸などから誘導されるものが挙げられる。塩基付加塩としては、アルカリ土類金属、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなどから誘導されるもの、および非毒性有機アミン、例えば、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン、N - メチルグルカミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、プロカインなどから誘導されるものが挙げられる。

20

30

#### 【0074】

本発明の少なくともいくつかの実施形態による医薬組成物はまた、薬学的に許容される抗酸化剤を含み得る。薬学的に許容される抗酸化剤の例としては：(1) 水溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、システイン塩酸塩、硫酸水素ナトリウム、メタ亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど；(2) 油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、 $\alpha$ -トコフェロールなど；および(3) 金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸などが挙げられる。本発明の少なくともいくつかの実施形態による医薬組成物はまた、添加剤、例えば、洗剤および可溶化剤（例えば、TWEEN 20（ポリソルベート20）、TWEEN 80（ポリソルベート80））、保存剤（例えば、チメロサル、ベンジルアルコール）ならびに増量性物質（例えば、ラクトース、マンニトール）を含み得る。

40

#### 【0075】

50



本発明の少なくともいくつかの実施形態による医薬組成物において用いられ得る好適な水性および非水性担体の例としては、水、様々な緩衝液成分（例えば、トリス-HCl、酢酸塩、リン酸塩）、pHおよびイオン強度の緩衝食塩水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、これらの好適な混合物、植物油、例えば、オリーブ油、ならびに注射可能な有機エステル、例えば、オレイン酸エチルが挙げられる。

【0076】

適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用により、分散の場合には必要な粒径の維持により、および界面活性剤の使用により維持され得る。

【0077】

これらの組成物はまた、アジュバント、例えば、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤を含有し得る。微生物の存在の防止は、上記の滅菌手順と、様々な抗菌および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などの包含の両方により確実にできる。また、等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウムなどを組成物に含めることが望ましい場合がある。さらに、注射可能な医薬形態の長期の吸収は、吸収を遅延させる剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの包含によりもたらされ得る。

【0078】

薬学的に許容される担体は、滅菌注射可能溶液または分散剤の即時調製のための滅菌水溶液または分散剤および滅菌粉末を含む。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体および剤の使用は、当技術分野で公知である。任意の従来媒体または剤が活性化化合物と不適合である場合を除き、本発明の少なくともいくつかの実施形態による医薬組成物におけるその使用が企図される。補助的な活性化化合物も組成物に組み込まれ得る。

【0079】

治療組成物は典型的には、製造および貯蔵条件下で滅菌および安定でなくてはならない。組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、リポソームまたは高い薬物濃度に適した他の秩序構造物として製剤化され得る。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、およびこれらの好適な混合物を含有する溶媒または分散媒体であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散の場合には必要な粒形の維持により、および界面活性剤の使用により維持され得る。多くの場合、等張剤、例えば、糖、ポリアルコール、例えば、マンニトール、ソルビトールまたは塩化ナトリウムを組成物に含むことが好ましい。注射可能組成物の長期の吸収は、吸収を遅延させる剤、例えば、モノステアリン酸塩およびゼラチンを組成物中に含めることによりもたらされ得る。滅菌注射可能溶液は、活性化化合物を必要な量で上に列挙した成分の1つまたは組み合わせを有する適当な溶媒に組み込んだ後、必要に応じて、滅菌精密濾過を行うことにより調製され得る。一般に、分散剤は、活性化化合物を、塩基性分散媒体および上に列挙したものからの必要な他の成分を含有する滅菌ビヒクルに組み込むことにより調製される。滅菌注射可能溶液の調製のための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、活性成分の粉末、さらに事前に滅菌濾過された溶液からの任意の追加の所望の成分の粉末をもたらず、真空乾燥およびフリーズドライ（凍結乾燥）である。

【0080】

滅菌注射可能溶液は、活性化化合物を必要な量で上に列挙した成分の1つまたは組み合わせを有する適当な溶媒に組み込んだ後、必要に応じて、滅菌精密濾過を行うことにより調製され得る。一般に、分散剤は、活性化化合物を、塩基性分散媒体および上に列挙したものからの必要な他の成分を含有する滅菌ビヒクルに組み込むことにより調製される。滅菌注射可能溶液の調製のための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、活性成分の粉末、さらに事前に滅菌濾過された溶液からの任意の追加の所望の成分の粉末をもたらず、真空乾燥およびフリーズドライ（凍結乾燥）である。

【0081】

単一剤形を製造するために担体材料と組み合わせられ得る活性成分の量は、治療される

10

20

30

40

50

対象および特定の投与様式に応じて異なる。単一剤形を製造するために担体材料と組み合わせられ得る活性成分の量は一般に、治療効果をもたらす組成物の量である。任意で、100%のうち、この量は薬学的に許容される担体と組み合わせて約0.01%~約99%、好ましくは約0.1%~約70%、最も好ましくは約1%~約30%の活性成分の範囲である。

#### 【0082】

投薬量レジメンは、最適な所望の応答（例えば、治療応答）を提供するように調整される。例えば、単回ポースが投与され得るか、いくつかの分割された用量が経時的に投与され得るか、または用量が、治療状況の緊急事態により示されるように比例的に減少もしくは増加され得る。投与の簡便性および投薬量の均一性のために、非経口組成物を単位剤形に製剤化することが特に有利である。本明細書で使用する単位剤形は、治療される対象に対する単位投薬として適した物理的に別個の単位を指し、各単位は、必要な医薬担体と共同して所望の治療効果が得られるように計算された所定量の活性化化合物を含有する。本発明の少なくともいくつかの実施形態による単位剤形の仕様は、(a) 活性化化合物の固有の特性および達成されるべき特定の治療効果、ならびに(b) 個体の感受性の治療のためのこのような活性化化合物を調合する技術分野に固有の制約、により、およびこれらに直接依存して指示される。

10

#### 【0083】

本発明の組成物は、当技術分野で公知の様々な方法の1つまたは複数を用いて、1つまたは複数の投与経路を介して投与され得る。当業者に認識されるように、投与経路および/または投与様式は、所望の結果に応じて異なる。本発明の少なくともいくつかの実施形態による治療剤に好ましい投与経路としては、血管内送達（例えば、注射または注入）、静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内、皮下、脊髄、経口、腸内、直腸、肺（例えば、吸入）、経鼻、局所（経皮、頬側および舌下を含む）、膀胱内、硝子体内、腹腔内、腔内、脳送達（例えば、脳室内、脳内および対流強化拡散）、CNS送達（例えば、くも膜下腔内、脊髄周囲および脊髄内）、または非経口（皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内（IV）および皮内を含む）、経皮（受動的、またはイオン導入もしくはエレクトロポレーションの使用のいずれか）、経粘膜（例えば、舌下投与、経鼻、腔、直腸または舌下）投与もしくは埋め込み物を介した投与、または他の非経口投与経路、例えば、注射もしくは注入、または当技術分野で公知の他の送達経路および/もしくは投与形態が挙げられる。

20

30

#### 【0084】

本明細書で使用する語句「非経口投与」は、腸内および局所投与以外の通常注射による投与様式を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および注入、または生体内分解性インサートの使用を含むがこれらに限定されず、各投与経路に適した剤形で製剤化され得る。特定の実施形態において、本発明の少なくともいくつかの実施形態による本発明の分子またはそれを含む医薬組成物は、腹腔内または静脈内投与され得る。

#### 【0085】

本発明の組成物は、空気動学的直径が約5ミクロン未満であるエアロゾルまたは噴霧乾燥粒子のいずれかとして送達される場合、吸入とともに肺に送達され、肺上皮内層を横切って血流に到達し得る。ネブライザー、定量吸入器および粉末吸入器を含むが、これらに限定されない、治療製品の肺送達のために設計された広範な機械的デバイスが用いられ得、当業者はこれらすべてを熟知している。市販のデバイスのいくつかの具体例は、ウルトラベントネブライザー（Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Mo.）；エイコーンIIネブライザー（Marquest Medical Products, Englewood, Colo.）；ベントリン定量吸入器（Glaxo Inc., Research Triangle Park, N.C.）；およびスピンヘイラー粉末吸入器（Fisons Corp., Bedford, Mass.）である。Nektar, AlkermesおよびMannkindはすべて承認済みまたは臨床試験

40

50

中の吸入可能なインスリン粉末調製物を有し、技術は本明細書に記載の製剤に適用され得る。

【0086】

いくつかのインビボアプローチにおいて、本明細書に開示される組成物は、治療有効量で対象に投与される。本明細書で使用する用語「有効量」または「治療有効量」は、治療される障害の1つまたは複数の症状を治療、阻害もしくは軽減するのに、またはそうでなければ所望の薬理学的および/または生理学的効果をもたらすのに十分な投薬量を意味する。正確な投薬量は、様々な因子、例えば、対象依存変数（例えば、年齢、免疫系の健康状態など）、疾患、および施される治療に応じて異なる。本明細書に記載の本発明の分子およびそれを含む組成物については、さらなる研究が行われるにつれて、様々な患者の様々な状態の治療に適した投薬レベルに関する情報が明らかになり、当業者は、レシピエントの治療背景、年齢および全般的な健康を考慮して、適切な投与を確認できるであろう。

10

【0087】

選択される投薬量は、所望の治療効果、投与経路および所望の治療持続期間に依存する。例えば、1日0.0001~100mg/kg体重の投薬量レベル、より具体的には0.001~20mg/kgが哺乳動物に投与され得る。例えば、投薬量は、0.3mg/kg体重、1mg/kg体重、3mg/kg体重、5mg/kg体重または10mg/kg体重であり得るか、または1~10mg/kgの範囲内であり得る。例示的な治療計画は、1週間に1回、2週間毎に1回、3週間毎に1回、4週間毎に1回、1ヶ月に1回、3ヶ月毎に1回または3~6ヶ月毎に1回の投与を伴う。一般に、静脈内注射または注入用の投薬量は少なくてもよい。投薬量レジメンは、最適な所望の応答（例えば、治療応答）を提供するように調整される。例えば、単回ボラスが投与され得るか、いくつかの分割された用量が経時的に投与され得るか、または用量が、治療状況の緊急事態により示されるように比例的に減少または増加され得る。投与の簡便性および投薬量の均一性のために、非経口組成物を単位剤形に製剤化することが特に有利である。本明細書で使用する単位剤形は、治療される対象に対する単位投薬量として適した、物理的に別個の単位を指し、各単位は、必要な医薬担体と共同して所望の治療効果が得られるように計算された所定量の活性化化合物を含有する。本発明の少なくともいくつかの実施形態による単位剤形の仕様は、(a) 活性化化合物の固有の特性および達成されるべき特定の治療効果、ならびに(b) 個体の感受性の治療のためのこのような活性化化合物を調合する技術分野に固有の制約、により、およびこれらに直接依存して指示される。

20

30

【0088】

任意で、医薬製剤は、任意の好適なタイミングレジメンに応じて、0.0001~100mg/kg患者の体重/日、好ましくは0.001~20.0mg/kg/日の量で投与され得る。本発明の少なくともいくつかの実施形態による治療組成物は、例えば、1日3回、1日2回、1日1回、1週間に3回、1週間に2回もしくは1週間に1回、2週間毎または3、4、5、6、7もしくは8週間毎に1回投与され得る。さらに、組成物は短期間または長期間（例えば、1週間、1ヶ月、1年、5年）にわたり投与され得る。

【0089】

代替的に、治療剤は、徐放製剤として投与され得、この場合、それほど頻繁な投与は必要ない。投薬量および頻度は、患者における治療剤の半減期に応じて異なる。分子の半減期は広く異なり得る。投薬量および投与頻度は、治療が予防的または治療的かどうかに応じて異なり得る。予防的適用において、比較的低い投薬量が、長期間にわたって比較的低い頻度の間隔で投与される。一部の患者は、残りの人生の間治療を受け続ける。治療的適用において、比較的短い間隔での比較的高い投薬量が、疾患の進行が低減されるかまたは終了するまで、好ましくは患者が、疾患の症状の部分的または完全な寛解を示すまで、必要とされる場合が多い。その後、患者に予防的計画が施され得る。

40

【0090】

本発明の医薬組成物における活性成分の実際の投薬量レベルは、患者に毒性であることなく、特定の患者、組成物および投与様式に対して所望の治療応答を達成するのに有効な

50

活性成分の量が得られるように異なり得る。選択される投薬量レベルは、用いられる本発明の特定の組成物の活性、投与経路、投与時間、用いられる特定の化合物の排出速度、治療の持続期間、用いられる特定の組成物と併用される他の薬物、化合物および/もしくは材料、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、全般的な健康および既往歴、ならびに医療分野で周知の同様の因子を含む様々な薬物動態学因子に依存する。

【0091】

本発明の分子の「治療有効投薬量」は好ましくは、疾患症状の重症度の低下、疾患無症状期間の頻度および持続期間の増加、寿命の延長、疾患の寛解、または疾患の苦痛による機能障害もしくは身体障害の予防もしくは低減をもたらす。

【0092】

当業者は、対象の大きさ、対象の症状の重症度、および選択された特定の組成物または投与経路などの要因に基づき治療有効量を決定できるであろう。

【0093】

特定の実施形態において、医薬組成物は、例えば、治療されるべき部位への直接の注射により、局所的に投与される。典型的には、注射は医薬組成物の局所濃度を増加させ、これは全身投与により達成できる濃度よりも高い。例えば、神経疾患の場合、本発明の分子は、CNS近傍の部位に局所投与され得る。

【0094】

本発明の医薬組成物は、当技術分野で公知の医療デバイスにより投与され得る。例えば、任意選択の実施形態において、本発明の少なくともいくつかの実施形態による医薬組成物は、針または他の皮下注射デバイス、例えば、米国特許第5,399,163号、米国特許第5,383,851号、米国特許第5,312,335号、米国特許第5,064,413号、米国特許第4,941,880号、米国特許第4,790,824号、または米国特許第4,596,556号に開示されているデバイスにより投与され得る。本発明に有用な周知の埋め込み物およびモジュールの例としては：制御された速度で薬剤を分配するための埋め込み型微量注入ポンプについて開示する米国特許第4,487,603号；皮膚を通して薬剤を投与するための治療用デバイスについて開示する米国特許第4,486,194号；正確な注入速度で薬剤を送達するための薬剤注入ポンプについて開示する米国特許第4,447,233号；連続薬物送達のための変流量の埋め込み型注入器具について開示する米国特許第4,447,224号；マルチチャンバコンパートメントを有する浸透圧薬物送達系について開示する米国特許第4,439,196号；および浸透圧薬物送達系について開示する米国特許第4,475,196号が挙げられる。これらの特許文献は参照により本明細書に組み込まれる。多くの他のこのような埋め込み物、送達系およびモジュールが当技術分野で公知である。

【0095】

活性化合物は、埋め込み物、経皮パッチおよびマイクロカプセル化送達系を含む、制御放出製剤などの、急速な放出から化合物を保護する担体とともに調製され得る。生分解性生体適合性ポリマー、例えば、エチレンビニルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ酢酸が用いられ得る。このような製剤を調製する多くの方法が特許取得されるか、または一般に当業者に公知である。例えば、Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems、J.R. Robinson編、Marcel Dekker, Inc.、New York、1978参照のこと。

【0096】

治療組成物は、当技術分野で公知の医療デバイスにより投与され得る。例えば、任意選択の実施形態において、本発明の少なくともいくつかの実施形態による治療組成物は、針または皮下注射デバイス、例えば、米国特許第5,399,163号、米国特許第5,383,851号、米国特許第5,312,335号、米国特許第5,064,413号、米国特許第4,941,880号、米国特許第4,790,824号、または米国特許第4,596,556号に開示されているデバイスにより投与され得る。本発明に有用な周

10

20

30

40

50

知の埋め込み物およびモジュールの例としては：制御された速度で薬剤を分配するための埋め込み型微量注入ポンプについて開示する米国特許第4,487,603号、皮膚を通して薬剤を投与するための治療用デバイスについて開示する米国特許第4,486,194号；正確な注入速度で薬剤を送達するための薬剤注入ポンプについて開示する米国特許第4,447,233号；連続薬物送達のための変流量の埋め込み型注入器具について開示する米国特許第4,447,224号；マルチチャンバコンパートメントを有する浸透圧薬物送達系について開示する米国特許第4,439,196号；および浸透圧薬物送達系について開示する米国特許第4,475,196号が挙げられる。これらの特許文献は参照により本明細書に組み込まれる。多くの他のこのような埋め込み物、送達系およびモジュールが当業者に公知である。

10

#### 【0097】

特定の実施形態において、本発明の少なくともいくつかの実施形態による治療剤は、インピボでの適切な分布を確実にするように製剤化され得る。例えば、血液脳関門(BBB)は、多くの高親水性化合物を排除する。本発明の少なくともいくつかの実施形態による治療用化合物がBBBを横断することを確実にするために(所望される場合)、それらは、例えば、リポソーム中で製剤化され得る。リポソームを製造する方法については、例えば、米国特許第4,522,811号、米国特許第5,374,548号、および米国特許第5,399,331号を参照のこと。リポソームは、特定の細胞または臓器に選択的に輸送される1つまたは複数の部分を含み得、したがって、標的化された薬物送達を増強し得る(例えば、V.V.Ranade(1989)J.Clin.Pharmacol.29:685を参照のこと)。例示的な標的部分としては、葉酸またはピオチン(例えば、Lowらに対する米国特許第5,416,016号を参照のこと)；マンノシド(Umezawara,(1988)Biochem.Biophys.Res.Comm.153:1038)；抗体(P.G.Bloemanら(1995)FEBS Lett.357:140；M.Owaisら(1995)Antimicrob.Agent Chemother.39:180)；サーファクタントタンパク質A受容体(Briscoeら(1995)Am.J.Physiol.1233:134)、pl20(Schreierら(1994)J.Biol.Chem.269:9090)が挙げられ、K.Keinanen；M.L.Laukkanen(1994)FEBS Lett.346:123、J.J.Killion；I.J.Fidler(1994)Immunomethods 4:273も参照のこと。

20

30

#### 【0098】

##### 非経口投与のための製剤

さらなる実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、非経口注射により、水溶液中で投与される。製剤はまた、懸濁液またはエマルジョンの形態であり得る。一般に、医薬組成物は、本明細書に記載されるように有効量の本発明の分子を含んで提供され、任意で薬学的に許容される希釈剤、保存剤、可溶化剤、乳化剤、アジュバントおよび/または担体を含む。このような組成物は任意で以下のものの1つまたは複数を含む：希釈剤、滅菌水、様々な緩衝液成分(例えば、トリス-HCl、酢酸塩、リン酸塩)、pHおよびイオン強度の緩衝食塩水、ならびに添加剤、例えば、洗剤および可溶化剤(例えば、TWEEN20(ポリソルベート-20)、TWEEN80(ポリソルベート-80))、抗酸化剤(例えば、水溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、メタ亜硫酸水素ナトリウム、システイン塩酸塩、硫酸水素ナトリウム、メタ亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど；油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、-トコフェロール)；および金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸)、ならびに保存剤(例えば、チメロサル、ベンジルアルコール)および増量性物質(例えば、ラクトース、マンニトール)。非水性溶媒またはピヒクルの例は、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、例えば、オリーブ油およびトウモロコシ油、ゼラチン、なら

40

50

びに注射可能な有機エステル、例えば、オレイン酸エチルである。製剤は、フリーズドライ（凍結乾燥）または真空乾燥され得、使用直前に再溶解/再懸濁され得る。製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通して濾過することにより、滅菌剤を組成物に組み込むことにより、組成物を照射することにより、または組成物を加熱することにより滅菌され得る。

#### 【0099】

局所投与のための製剤

本明細書に開示される本発明の分子は、好ましくは肺、鼻、口（舌下、頬側）、膣または直腸粘膜の1つまたは複数に、局所的に適用され得る。

#### 【0100】

組成物は、空気動学的直径が約5ミクロン未満であるエアロゾルまたは噴霧乾燥粒子のいずれかとして送達される場合、吸入とともに肺に送達され肺上皮内層を横切って血流に到達し得る。

#### 【0101】

ネブライザー、定量吸入器および粉末吸入器を含むが、これらに限定されない、治療製品の肺送達のために設計された広範な機械的デバイスが用いられ得、当業者はこれらすべてを熟知している。市販のデバイスのいくつかの具体例は、ウルトラベントネブライザー（Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Mo.）；エイコーンIIネブライザー（Marquest Medical Products, Englewood, Colo.）；ベントリン定量吸入器（Glaxo Inc., Research Triangle Park, N.C.）；およびスピンヘイラー粉末吸入器（Fisons Corp., Bedford, Mass.）である。Nektar、AlkermesおよびMannkindはすべて承認済みまたは臨床試験中の吸入可能なインスリン粉末調製物を有し、すべて承認済みまたは臨床試験中の吸入可能なインスリン粉末調製物を有し、技術は本明細書に記載の製剤に適用され得る。

#### 【0102】

粘膜への投与のための製剤は典型的には、噴霧乾燥した薬物粒子であり、それらは錠剤、ゲル、カプセル、懸濁液またはエマルジョンに組み込まれ得る。標準的な医薬賦形剤は、任意の製剤技術者から入手できる。経口製剤は、チューイングガム、ゲルストリップ、錠剤またはロゼンジの形態であり得る。

#### 【0103】

経皮製剤も調製され得る。これらは典型的には、軟膏、ローション、噴霧剤またはパッチであり、これらはすべて標準的な技術を用いて調製され得る。経皮製剤は浸透促進剤を含む必要がある。

#### 【0104】

制御送達ポリマーマトリックス

本明細書に開示される本発明の分子はまた、制御放出製剤中で投与され得る。制御放出ポリマーデバイスは、ポリマーデバイス（ロッド、シリンダー、フィルム、ディスク）の埋め込み後または注射（微小粒子）後に全身で長期間放出されるように製造され得る。マトリックスは、ミクロスフェアなどの微小粒子の形態であり得、そこで本発明の分子は、固体ポリマーマトリックスまたはマイクロカプセル内に分散され、コアは、ポリマーシェルとは異なる材料のものであり、本発明の分子は、コア中で分散または懸濁され、これは本来液体または固体であり得る。本明細書で具体的に定義されない限り、微小粒子、ミクロスフェアおよびマイクロカプセルは互換的に用いられる。代替的に、ポリマーは、ナノメートル～4センチメートルの範囲の薄いスラブまたはフィルムとして、粉碎または他の標準的な技術により製造された粉末として、またはさらにはヒドロゲルなどのゲルとしてキャストされ得る。

#### 【0105】

非生分解性または生分解性マトリックスはいずれも、本発明の分子の送達のために使用できるが、生分解性マトリックスが好ましい。これらは天然または合成ポリマーであり得

10

20

30

40

50

るが、分解および放出プロファイルの良好な特性評価により合成ポリマーが好ましい。ポリマーは、放出が所望される期間に基づき選択される。場合によっては、線形放出が最も有用であり得るが、別の場合にはパルス放出または「バルク放出」がより有効な結果をもたらし得る。ポリマーはヒドロゲル（典型的には最大約90重量%の水を吸収する）の形態であり得、任意で多価イオンまたはポリマーと架橋され得る。

#### 【0106】

マトリックスは、溶媒蒸発、噴霧乾燥、溶媒抽出および当業者に公知の他の方法により形成され得る。生体侵食性マイクロスフェアは、例えば、MathiowitzおよびLanger、J. Controlled Release、5:13~22(1987); Mathiowitzら、Reactive Polymers、6:275~283(1987); ならびにMathiowitzら、J. Appl. Polymer Sci. 35:755~774(1988)に記載される、薬物送達のためのマイクロスフェアを製造するために開発された方法のいずれかを用いて調製され得る。

10

#### 【0107】

デバイスは、埋め込みまたは注射の領域を治療するための局所放出用に製剤化され得、これは典型的に、全身の治療または全身送達のための投薬量をはるかに下回る投薬量を送達する。これらは、筋肉、脂肪に埋め込まれるか、もしくは皮下注射され得るか、または嚥下され得る。

#### 【0108】

##### 併用療法

本発明による上記疾患の治療は、当技術分野で公知の他の治療方法と組み合わせられ得る（すなわち、併用療法）ことが認識されるであろう。したがって、本明細書に列挙される本発明の少なくともいくつかの実施形態による治療剤および/またはそれを含む医薬組成物はまた、以下の剤の1つまたは複数と併用され得る。リルゾールおよびエダラボンは、本明細書に記載の任意の本発明の分子と併用され得る。

20

#### 【0109】

他の組み合わせは、当業者により容易に認識および理解されるであろう。いくつかの実施形態において、治療剤は、本明細書に記載の神経疾患の治療に適した薬物の活性を減弱もしくは改善し、かつ/またはこのような薬物の有害作用を制限するために用いられ得る。

30

#### 【0110】

当業者に容易に理解されるように、組み合わせとしては、本発明の少なくともいくつかの実施形態による治療剤および/またはそれを含む医薬組成物と、1つの他の薬物；本明細書に列挙される治療剤および/またはそれを含む医薬組成物と、2つの他の薬物；本明細書に列挙される治療剤および/またはそれを含む医薬組成物と、3つの他の薬物などを挙げることができる。最適な組み合わせおよび投薬量の決定は、当技術分野で周知の方法を用いて決定および最適化され得る。

#### 【0111】

本発明による治療剤および1つまたは複数の他の治療剤は、順にまたは同時にのいずれかで投与され得る。

40

#### 【0112】

本発明の少なくともいくつかの実施形態による、本明細書に列挙された治療剤および/またはそれを含む医薬組成物が、例えば、本明細書中上に記載されるように、別の療法と組み合わせられて投与される場合、共投与される薬物の投薬量は当然、用いられるコドラッグのタイプ、用いられる特定の薬物、治療される状態などに応じて異なる。

#### 【0113】

本発明の剤を用いる神経疾患の治療は、非薬物治療である当技術分野で公知の他の治療方法と組み合わせられ得る。このような非薬物治療の例としては、侵襲的または非侵襲的にかかわらず機械的換気を含む非薬物療法が挙げられる。

#### 【0114】

50

## 実施例 1 - ALS に対する本発明の分子の試験

## 材料および方法

## 1. マウス動物実験

実験はすべて、Swiss Federal Guideline for Animal Experimentationに従って行われ、スイスのCantonal Veterinary Office for Animal Experimentationにより承認された。

## 【0115】

## 2. 細胞培養

大脳皮質アストロサイトの初代培養を1~2歳のOF1仔マウス(Charles River Laboratories)から得た。簡単に言えば、解剖顕微鏡下で、皮質を単離し、小片に刻んだ。細胞を、酵素解離のために20U/mlのパパイン酵素(Worthington Biochemical)、1mM L-システイン(Sigma)および10kU/ml DNase I(Worthington Biochemical)を含有する溶液中で37℃で30分間インキュベートした。パパイン活性を、ウシ胎児血清(FCS)を溶液に添加することにより停止させ、単一細胞懸濁液を次いで、10%FCSを含有するDMEM(D7777、Sigma-Aldrich)培地(44mmNaHCO<sub>3</sub>および10ml/L抗菌/抗真菌溶液を補充)中の細胞の粉碎に存する機械的解離により得た。細胞をその用途に応じて、 $6 \times 10^4$ 細胞/cm<sup>2</sup>の平均密度でポリ-D-リジンコーティングされた96、12または6ウェル培養プレートに播種し、37℃で、5%CO<sub>2</sub>/95%空気を含有する加湿雰囲気下でインキュベートした。培養培地を1週間に2回更新した。コンフルエンスおよび細胞増殖が最適である場合、細胞をDIV14~DIV17の間に刺激および採取した。

10

20

## 【0116】

## 2.1 乳酸分泌のハイスループットスクリーニング(HTS)

ハイスループットスクリーニング(HTS)方式で乳酸の分泌を、細胞外培地の酸性化により間接的に測定した。この目的で、96ウェルプレートで17日間増殖した初代アストロサイトを、本明細書に列挙する化合物で刺激した。

## 【0117】

細胞を37℃で刺激培地(DMEM(D5030、Sigma)、3mM NaHCO<sub>3</sub>および5mMグルコース)で2回洗浄した後、細胞を10μMの細胞外pHセンサーSNARF-5F5-(および-6)-カルボン酸(Life Technologies Corporation)を補充した1ウェル当たり50μlの刺激培地中10μM(1%DMSO最終)の最終濃度の化合物で刺激した。各化合物を2つの異なるプレートで、二連で試験した。

30

## 【0118】

90分間の刺激後、蛍光をexc.(励起)480nm/emm.(発光)580nmおよびexc.480nm/emm.630nmで読み取った。細胞外pHを表す630nmの発光値と580nmの発光値の間の蛍光比を計算した。

## 【0119】

各プレートにおいて、8ウェルを陰性対照(DMSO)に使用し、8ウェルを陽性対照(CCCP、DMSO中2μM)に使用した。Zプライム値を被験プレート各々に対して計算し、値<0は切り捨てた。

40

## 【0120】

二連で試験した化合物値の平均およびSDを計算し、化合物の平均と陰性対照の平均の間の差が化合物のSDと陰性対照のSDの合計の3倍を超えた場合、化合物をHITと記載した。CDC54ライブラリーについては、40%を超えるスコアのみをリードヒットと見なし、残りのライブラリーについては、すべてのヒットを考慮した。スコアを、各プレートの陽性対照(100%)と比較した活性の%として計算する。

## 【0121】

50



刺激前に蛍光性である (exc. 480 nm / emm. 580 nm または 630 nm) これらの化合物を廃棄した後、一次スクリーニングのヒットを新しいプレート上で選び出し、SNARF5 作用について確認した。細胞外培地を次に、解析して、二次スクリーニング用に細胞外乳酸の定量について解析した。

#### 【0122】

##### 2.2 細胞外乳酸の定量

L 乳酸の分泌を、目的の薬物での 90 分間の刺激後 (37 °C、5% CO<sub>2</sub> / 95% 空気の条件) に 96 ウェルに播種したアストロサイトの細胞外培地で決定した。刺激培地は、0 ~ 100 μM の範囲の濃度で 90 分間の D5030 培地 (5 mM D-グルコースおよび 44 mM 炭酸水素ナトリウムで満たされる) からなった。

10

#### 【0123】

簡単に言えば、3 mM NAD (Roche) および LDH 14 U/ml (Roche) を含有する 200 μl の 0.2 M グリシン (Sigma) - セミカルバジド (Acros) pH 10 緩衝液を、20 μl の新鮮な D5030 完全培地で補完された 30 μl のアリコートを含む 96 ウェルプレートの各ウェルに添加した。試料を 37 °C で 1 時間インキュベートした。試料を室温で冷却した後、生成された NADH の量を表す蛍光強度 (340 nm 励起 / 450 nm 発光) を測定し、乳酸濃度値を、L-乳酸の標準曲線から決定した。

#### 【0124】

##### 2.3 細胞内グリコーゲンの定量

グリコーゲンの投与については、タンパク質の投与を最初に行って、各複製物を比較して初代細胞培養から採取されたアストロサイトが十分および等価な量のタンパク質を産生したかどうかを評価し、グリコーゲン定量で得られた差が薬効によるものであり内部タンパク質量によるものではないことを確実にした。

20

#### 【0125】

これらの投薬に使用したアストロサイトを、事前に 6 ウェルプレートで 17 日間増殖し、D5030 完全培地中 37 °C にて 5% CO<sub>2</sub> / 95% 空気でビヒクル (DMSO) または目的の薬物 (1 μM ~ 100 μM) で 180 分間刺激した。培地を除去し、600 μl の 30 mM トリス HCl と交換し、-20 °C で貯蔵した。

#### 【0126】

タンパク質を、製造業者の使用説明書に記載されるように、マイクロ BCA タンパク質アッセイキット (Thermo Scientific) を用いて投与した。簡単に言えば、解凍した細胞を超音波処理し、5 μl アリコートを透明な 96 ウェルプレートに入れ、これに 25 μl の 30 mM トリス HCl、70 μl の H<sub>2</sub>O および 100 μl の BCA 混合物 (製造業者のガイドラインに記載されるように製造) を添加した。37 °C で 120 分間のインキュベーション後、吸光度を、562 nm の波長で Sapphire 2 分光光度計を用いて測定し、タンパク質量を、ウシ血清アルブミン (BSA) の標準曲線から決定した。

30

#### 【0127】

グリコーゲンを、250 μl アリコートの同じく刺激され、解凍されおよび超音波処理された細胞を用いて定量した。90 °C および 400 rpm で 30 分間のインキュベーション期間後に、28 μl の 0.1 M 酢酸 / 酢酸ナトリウム (いずれも Sigma から) pH 4.6 緩衝液を各アリコートに添加し、次いでこれを 2 つに分離した。各分離アリコートに 5 μl のアミログリコシダーゼ (Roche) または 5 μl の H<sub>2</sub>O のいずれかを入れ、全細胞溶液を 37 °C の振動水浴中で 120 分間インキュベートした。16000 G で 5 分間の遠心分離後に、20 μl の上清を 96 ウェルプレートに入れ、これに 0.67 mM ATP (Roche)、0.67 mM NADP (Roche)、1.8% ヘキソキナーゼ / グルコース - 6 - リン酸デヒドロゲナーゼ (Roche) および 0.1 M トリス緩衝液 HCl / 3.3 mM マグネシウム (Fluka) / pH 8.1 緩衝液を含有する 150 μl の混合物を添加した。蛍光を Sapphire 2 分光光度計を用いて測定した (340

40

50

nm励起 / 440 nm発光)。グリコーゲン濃度を、アミログリコシダーゼを含まない試料に対してアミログリコシダーゼを含む試料のグルコース値を引くことにより得、これを予め決定したタンパク質の量と比較して示した。

#### 【0128】

##### 2.4 MTT生存率アッセイ

細胞毒性決定のために、96ウェルプレート中のアストロサイトを、0.1~200 μMの範囲の勾配の被験化合物で24時間刺激した(37℃、5%CO<sub>2</sub>/95%空気)。刺激後に、温かいD5030完全培地中の5 mg/mlのチアゾールブルーテトラゾリウムプロミド(MTT、Sigma-Aldrich)を各ウェルに添加し、細胞を37℃(5%CO<sub>2</sub>)で4時間インキュベートした。次いで培地を吸引により除去し、反応を10

#### 【0129】

DMSO中で可溶化された、減少したMTT(ホルマザン)の量を次いで、570 nmでの吸光度を用いて分光学的に決定した(Safire 2; Tecan)。

#### 【0130】

##### 2.5 活性酸素種(ROS)の産生

上清に放出された過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)をアンプレックスレッド(Zhou、Diwura、1997)で酵素的に検出する。アンプレックスレッドの酸化を、高度に蛍光性のレゾルフィンへとH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の存在下で西洋ワサビペルオキシダーゼにより触媒する。蛍光尺度を、545 nm励起、590 nm発光で読み取る。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の量を、培養細胞から抽出したタンパク質含有量と比較して示した。20

#### 【0131】

##### 3. インビボ試験

##### 3.1 マウス

インビボ急性毒性、インビボ慢性毒性、薬力学実験および薬物動態学実験のために、体重18~28 g(生後8週間)の成人雄または雌C57B1/6Jマウスを使用した(Charles RiverまたはHarlan)。

#### 【0132】

ALSマウスモデルについて、B6.SJL1-Gur/J遺伝的背景のG93A.SOD1トランスジェニック雄または雌マウスを使用した(Jackson Laboratory)。30

#### 【0133】

実験はすべて、実験動物のケアおよび使用のためのガイド(National Research Council 2011)に厳密に従って行われ、これは関連する動物実験当局により承認された。

#### 【0134】

動物を個々に収容した術後を除き、12時間の明サイクル(07.00~19.00時間点灯)で温度(22±2℃)および湿度(55±15%)制御された環境下でワイヤーメッシュ天板の付いたポリプロピレンケージ(30×40×15 cm)に3~5匹の群で動物を収容した。40

#### 【0135】

##### 3.2 インビボ薬物投与

薬物を、先に記載したように、0.4%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)メトセル4KM(w/v)および0.25% Tween-20(v/v)を補充した水溶液中で経口投与した(経管栄養)。化合物を10 mg/kgで投与した。被験薬物の濃度は10~100 mg/kgの範囲であった。

#### 【0136】

##### 3.3 インビボ急性毒性

インビボ急性毒性を、100 mg/kgの最大開始濃度で評価した。いずれかの時点で毒性作用が観察された場合、非毒性濃度に到達するまで、第2の10倍低い濃度を試験す50

るなどして、インビボ試験に最適な本発明の化合物の用量を得た。6～8匹の雌マウス群を、薬物の単回経口投与後14日間モニターし、毎日体重を測定し、肉眼組織学的検査を実験終了時に行った。臨床評価は、給餌および給水に対するマウスの能力、何らかの目に見える疼痛の通知、異常な毛づくろいもしくは呼吸、失血、微生物感染のエビデンス、および/または大幅な体重減少の観察を含んだ。

#### 【0137】

##### 3.4 インビボ慢性毒性

慢性毒性を10匹の雄および10匹の雌C57BL/6Jマウス群において28日間にわたって評価した。薬物またはビヒクルを、先に記載したように1日1回経口投与した。この期間中、臨床症状および体重を記録した。28日間の最後に、1群当たり3匹のマウスを病理組織学的解析のために屠殺した。他のマウスは、処置せずにさらに14日間維持し、遅発性の毒性作用を評価し、次いで、同じ解析を行った。病理組織診断を、CHUV病院(Lausanne、スイス)のマウス病理施設の特殊プラットフォームにより行った。

10

#### 【0138】

##### 3.5 インビボ薬力学 乳酸バイオセンサー

細胞外乳酸レベルを、製造業者の使用説明書に従って乳酸バイオセンサー(Pinnacle Technology)を用いてインビボでモニターした。カニユーレを、化合物の投与の5～7日前に、マウスの脳の運動皮質領域M1/M2(座標: +1.94mm(ブレグマ)、側方-1.4mm(正中線)、腹側-1.0mm(硬膜))に外科的に埋め込んだ。薬物を先に記載したように経口投与し、脳細胞外乳酸レベルを動的に6時間記録した。マウスにビヒクルを単独で最初に投与し、次いで、3時間後ビヒクルまたは薬物(10または100mg/kg)を投与した。各被験化合物について細胞外乳酸濃度の変動を定量する曲線下面積(AUC)を、Graphpad Prismを用いて計算し、薬物対ビヒクル投与後のAUCの比を計算した。8匹の雄マウス群を、各条件について使用した。

20

#### 【0139】

##### 3.6 インビボ薬力学 - グリコーゲンの定量

脳内グリコーゲンレベルを測定するために、マウスを、マウス脳に直接集光させるマイクロ波ビーム(1秒、6kW)を用いて、薬物投与後の異なる時点で安楽死させた。この固定化方法は、酵素反応の急速な阻害をもたらし、それにより、安楽死させた動物の脳における代謝状態をインタクトに保つ。グリコーゲン濃度を、標準的な生化学手順を用いて定量した。8匹の雄マウス群を、各条件について使用した。

30

#### 【0140】

##### 3.7 インビボ薬物動態学

###### 3.7.1 手術

マウスを、イソフルラン(2%および800mL/分O<sub>2</sub>)を用いて麻酔した。術前にフィナジン(1mg/kg、皮下)を、術中および術後の回復期間中の鎮痛のため投与した。プピバカインおよびエピネフリンの混合物を、頭蓋骨の骨膜の切開部位の局所麻酔に使用した。

40

#### 【0141】

##### 3.7.2 前頭前皮質(PFC)への微小透析プローブの埋め込み

動物を定位固定フレーム(Kopf instruments、USA)に配置した。3mm露出ポリアクリロニトリル膜を有するMetaQuant微小透析プローブ(MQ-PAN3/3、Brainlink、オランダ)を前頭前皮質に埋め込んだ(プローブ先端の座標: AP = +2.0mm(ブレグマ)、側方 = -0.7mm(正中線)、腹側 = -3.3mm(硬膜)、0.0mmおよび角度8°で設定された切歯棒)。座標はすべてParxionsおよびFranklin(2004)による「The mouse brain in stereotaxic coordinates」に基づいた。プローブをステンレス鋼スクリューおよび歯科用セメント(Fuji Plus Capsu

50

les、Henry Schein、オランダ)で頭蓋に取り付けた。

#### 【0142】

##### 3.7.3 経静脈カニューレ挿入

同じ外科手順で、カテーテルを経静脈内に留置して、採血に対応させた。留置カニューレを右経静脈に挿入し、頭蓋骨の上部の切開により外面化した。経静脈カテーテルの末端を歯科用アクリルセメントで適所に固定し、2つのステンレス鋼スクリューで頭蓋に取り付けた。

#### 【0143】

##### 3.7.4 実験設計

実験を手術の1日後に開始した。MetaQuant微小透析プローブを、フレキシブルPEEKチューブ(Western Analytical Products Inc. USA; PK005-020)で微小灌流ポンプ(CMA Microdialysis)に接続し、CSF+0.2%BSAにより0.12 $\mu$ L/分の流量で灌流した。超純水+0.2%BSAを、0.80 $\mu$ L/分の流量で担体流として使用した。最低1.5時間の予備安定化後に、微小透析試料を30分間隔で回収した。試料を、自動フラクションコレクター(UV8301501、TSE、Univentor、マルタ)を用いて、ポリスチレン製の微量バイアル(Microbiotech/se AB、スウェーデン; 4001029)に回収した。t=0分での3つの基礎試料の回収後に、目的の薬物を経口投与した。化合物の投与後に、8個の追加試料を回収した。すべての試料をオフライン解析まで-80 で貯蔵した。

10

20

#### 【0144】

並行して、血液試料(50 $\mu$ L)を、カニューレを介して経静脈から採取した。これらの試料を、5 $\mu$ Lのヘパリン(食塩水中500IE/mL)を含有するバイアルに指定された間隔で回収した。試料を、チューブを反転させることにより混合し、その後4000rpm(1500 $\times$ g)で4にて10分間遠心分離した。上清を、オフライン解析まで-80 で、1.5mLエッペンドルフバイアル(Sarstedt、ドイツ)中に血漿として貯蔵した。

#### 【0145】

実験終了時に、動物を安楽死させ、末端脳の組織を、プローブの位置の視覚組織学的検証のために収集した。

30

#### 【0146】

##### 3.8 治療効果 - SOD1 G93Aマウスモデル

ALSマウスモデルは、ヒト変異遺伝子G93A SOD1を過剰発現するB6.SJL1-Gur/J遺伝的背景を有するトランスジェニックマウスを特徴とする。交配コホートは、いずれもB6.SJL1-Gur/J背景の野生型雌マウスおよびSOD1 G93A雄マウスからなった。F1仔を、トランスジェニックマウスにおけるSOD1コピー数の決定を可能にする定量的PCR(qPCR)を使用して、離乳時での耳パンチの後、遺伝子型同定した。

#### 【0147】

治療効果を試験するために、SOD1マウスに、目的の分子(10~100mg/kg)またはビヒクルを、出生後30日から一生涯を通じて毎日投与した。ビヒクルで処置した野生型マウス、ビヒクルで処置したG93A SOD1マウス、および目的の薬物で処置したG93A SOD1マウスの3群を比較した。少なくとも12匹の雄および雌マウスの群を使用した。体重を、処置全体を通じ各マウスについて毎日記録し、神経筋機能を、1週間に1回測定した。神経筋機能の評価は、握力試験を用いる筋力強度の試験および特定の目視観察によるスコアシートにおける運動障害の進展の評価に存する：正常歩行(0)、尾懸垂時、片足が縮こまる(1)、尾懸垂時、両足が縮こまる(2)、歩行時、足が麻痺する(3)、マウスを仰向けに置いたとき、戻ることができない(4)。

40

#### 【0148】

##### 3.8.1 握力試験

50

実験を、約 30 lux の低い光強度の室内で行って、任意の追加のストレスの多い条件を回避した。マウスを個々に、気泡シートを敷いたテーブル上に置かれた高架式（高さ 35 cm）で逆さの 42 x 42 cm グリッドの中心に、最大 5 分間置いた。グリッドを握るマウスの能力（時 [秒]）を測定して、筋力を評価した。

【0149】

### 3.8.2 生存

マウスを、予め定義された基準の少なくとも 1 つに到達したとき屠殺した：i) マウスの最大体重の 15% の喪失、ii) 仰向けに置いたとき、戻るまでに 20 秒かかる（麻痺評価スケールの 4 の基準）。得られた Kaplan-Meier 生存曲線を次いで、Graphpad prism V.6 を使用して比較した。

10

【0150】

### 4. 統計分析

統計分析を、対比較のための独立もしくは対の二方向スチューデント t 検定、または多重対比較に適切な場合一方向もしくは二方向 ANOVA、次いで Dunnett、Bonferroni または Tukey HSD 事後検定を用いて、Graphpad Prism v.6 で行った。

【0151】

### 結果概要

#### 1. ハイスループット細胞スクリーニング

90 分間の細胞外 pH 色素 (SNARF5F 5 - (および 6 - ) カルボン酸) を用いたアストロサイト初代培養のハイスループットスクリーニング (HTS) 実験による乳酸増強薬の同定。手順は、材料および方法 (2. 細胞培養、2.1 乳酸分泌の HTS および 2.2 細胞外乳酸の定量) に記載されている。

20

【0152】

手順は以下のように行われた：

- ・ 一次スクリーニング：細胞外培地の酸性化
- ・ 一次スクリーニングの確認：細胞外培地の酸性化、exc. 480 nm / emm. 580 nm または 630 nm で蛍光活性を有する化合物の除去
- ・ 二次スクリーニング：細胞外乳酸の投薬。

【0153】

スクリーニングされた第 1 のライブラリーは、(Prestwick Holding and Chemical Inc.、USA から入手可能な) 1240 FDA 承認薬からなる Prestwick ライブラリーであった。最適な乳酸放出刺激剤は、表 1 中の以下の 19 個のヒットであることが見出された。

30

【表 1】

Prestwick ヒット

Prestwick 番号	名称	内部コード	スコア
Prestw-1040	パモ酸ピルビニウム		0.990552111
Prestw-999	プログアニル塩酸塩	GP3	0.554660869
Prestw-827	プロパンテリン臭化物		0.490672894
Prestw-79	メチル硫酸ジフェマニル	GP4	0.484445876
Prestw-777	アレキシジン二塩酸塩		0.388893362
Prestw-583	パパベリン塩酸塩	GP7	0.355181577
Prestw-1467	トログリタゾン		0.269935851
Prestw-1288	イデベノン		0.258984889
Prestw-372	硫酸デブリソキン	GP5	0.237512414
Prestw-1181	チボロン	GP6	0.226776176
Prestw-298	フィペキシド塩酸塩		0.165794347
Prestw-961	安息香酸デナトニウム		0.109751188
Prestw-292	トラゾドン塩酸塩		0.083769493
Prestw-1393	ジベンゼピン塩酸塩		0.080119172
Prestw-67	ミコナゾール		0.073462705
Prestw-76	ジブカイン		0.061223394
Prestw-1390	デスロラタジン		0.060793945
Prestw-1423	ホシノプリル		0.057143624
Prestw-68	イソクスプリン塩酸塩		0.054996377

10

20

## 【0154】

試験した次のライブラリーは、化学ファミリーに分類された 54,000 個の化合物 (EPFL、Lausanne、スイスのバイオスクリーニング施設由来) からなる CDC 54K ライブラリーであった。付録 I は、ヒットの全リストの構造的解析に基づく化学モチーフのリストを特徴とする。付録 II は、活性であることが示されたが、付録 I の分子の追加であり得る分子のリストを特徴とする。上記の表 1 および付録 II に列挙された分子は、本明細書において「本発明の分子」と称される。

30

## 【0155】

あるモチーフを特徴とする任意の分子、または付録 I に記載の分子構造に関連し、本明細書に記載の少なくとも 1 つのアッセイにおいて好適な代謝活性を有する任意の分子も、本明細書において「本発明の分子」と称され得る。

## 【0156】

## 2. インビトロ特性評価

ヒットを、乳酸分泌 (EC50)、グリコーゲン分解、 $H_2O_2$  生成 (ミトコンドリア呼吸を遮断して解糖を刺激する分子を回避するため)、および細胞毒性 (LD50) に対するそれらの作用について、初代アストロサイト培養でインビトロで特性評価した。分子を、ファイザーのルールオブファイブおよび血液脳関門の理論的横断 (極性表面積 < 90) によりそれらの「ドラッグビリティ」についても特性評価した。

40

## 【0157】

技術的手順は材料および方法 (2. 細胞培養) に記載されている。

## 【0158】

## a. Prestwick ライブラリー由来のヒット

## i. 乳酸分泌

アストロサイトから分泌された乳酸レベルを、図 1 に示すように、Prestwick ライブラリー由来の 20 個のヒット (分子) (各  $10 \mu M$ ) で刺激した 90 分後に、細胞外培地で測定した;  $n = 6 \sim 10$ 。陽性対照は CCCP ( $2 \mu M$ ) である。統計分析は、

50

ANOVA、次いで対比較のための Fisher LSD 事後検定に存した。さらに、以下の表 1 に示すように、広範な濃度の Prestwick 化合物 (0 ~ 100  $\mu$ M) を用いて EC50 を計算した。

【0159】

ii. グリコーゲン分解

アストロサイトにおける細胞内グリコーゲンレベルを、図 2 に示すように、Prestwick ライブラリー由来の 20 個のヒット (各 10  $\mu$ M) で刺激した 3 時間後に測定した;

n = 6 ~ 10。陽性対照はグルタミン酸塩 (0.5 mM) である。統計分析は、ANOVA、次いで対比較のための Fisher LSD 事後検定に存した。

10

【0160】

iii. MTT による細胞毒性

MTT 細胞生存率アッセイを、Prestwick ヒット (0  $\mu$ M ~ 200  $\mu$ M の範囲の濃度) に曝露されたアストロサイトで行った。リード分子の例を図 3 に示す。細胞毒性結果を以下の表 2 に概説する。

【0161】

iv. ミトコンドリア活性

アストロサイトにおけるミトコンドリア呼吸を、Prestwick ヒット (各 10  $\mu$ M) で刺激した 90 分後に H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の生成により測定した。図 4 は、平均吸光度 + SEM を示す; n = 4。CCCP (2  $\mu$ M) を陽性対照として使用した。

20

【0162】

v. リスト概要

表 2 は、HTS スコア、乳酸の作用 (EC50)、グリコーゲン分解の統計的有意性 (\* p < 0.05、\*\* p < 0.01、\*\*\* p < 0.001、\*\*\*\* p < 0.0001)、MTT により測定された細胞毒性 (IC50)、ファイザーのルールオブファイブおよび総極性表面積 (PSA) を含む、Prestwick ヒットの活性の概要を示す。

【表 2】

Prestwick ライブラリー番号	名称	内部コード	HTS コア(乳酸)	乳酸 EC50 (uM)	グリコーゲン	MTT IC50 (uM)	ファイザーのルールオブ5	PSA
Prestw-1040	パモ酸ピルビニウム		0.991		***		ok	12.06
Prestw-999	プログアニル塩酸塩	GP3	0.555	0.8536	***	48.1	ok	83.78
Prestw-827	プロパンテリン臭化物		0.491	11.714	***	12.8	ok	35.54
Prestw-79	メチル硫酸ジブエマニル	GP4	0.484	1.174	***	13.9	ok	0
Prestw-777	アレキシジン二塩酸塩		0.389	-	-	-	no	167.6
Prestw-583	パパベリン塩酸塩	GP7	0.355	0.6293	***	>200	ok	49.83
Prestw-1467	トログリタゾン		0.270	2.574	***	105.5	mi1ogp	84.86
Prestw-1288	イデベノン		0.259	0.6018	-	112.3	ok	72.84
Prestw-372	硫酸デブリンソキン	GP5	0.238	2.728	***	>200	ok	53.11
Prestw-1181	チボロン	GP6	0.227	2.235	***	60.7	ok	37.3
Prestw-298	ファイペキシド塩酸塩		0.166	5.16	ns	44.0	ok	51.25
Prestw-961	安息香酸デナトニウム		0.110	12.219	**	178.0	ok	29.1
Prestw-292	トラゾドン塩酸塩		0.084	10.954	ns	>200	mi1ogp	39.31
Prestw-1393	ジベンゼピン塩酸塩		0.080		ns		ok	30.18
Prestw-67	ミコナゾール		0.073		-		mi1ogp	27.06
Prestw-76	ジブカイン		0.061		*		ok	3.3
Prestw-1390	デスロラタジン		0.061	2.095	*	11.0	ok	24.92
Prestw-1423	ホシノブリン		0.057		ns		no	110.2
Prestw-68	イソクサプリン塩酸塩		0.055		**		ok	61.7

10

20

30

40

表 2

【 0 1 6 3 】

b . C D C 5 4 K ライブラリー由来のヒット

50



### i . 乳酸分泌

アストロサイトから分泌された乳酸レベルを、CDC54Kライブラリー由来のヒット（分子）で刺激した90分後に細胞外培地で測定した。以下の表3に示すように、0~100 $\mu$ Mの範囲の濃度を使用してEC50を計算した。試験したCDC54Kライブラリー由来のリードヒットは、各18CDC54Kファミリーの1メンバーに存した。結果を図5Aに示す。

#### 【0164】

### ii . グリコーゲン分解

図5Bは、CDC54Kライブラリー由来の18個のヒット（各10 $\mu$ M）で刺激した3時間後に測定した、アストロサイトにおける細胞内グリコーゲンレベルを示す；n = 6~10。陽性対照はグルタミン酸塩またはノルエピネフリンである。統計分析は、ANOVA、次いで対比較のためのFisher LSD事後検定に存する。

10

#### 【0165】

### iii . MTTによる細胞毒性

MTT細胞生存率アッセイを、CDC54Kヒット（0 $\mu$ M~200 $\mu$ Mの範囲の濃度）に曝露されたアストロサイトで行った。IC50データを表3に概説する。

#### 【0166】

### iv . ミトコンドリア活性

アストロサイトにおけるミトコンドリア呼吸を、CDC54Kヒット（0~200 $\mu$ Mの範囲）で刺激した90分後にH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の生成により測定した。IC50データを表3に概説する。

20

#### 【0167】

### v . リスト概要

表3は、HTSスコア、乳酸の作用（EC50）、グリコーゲン分解の統計的有意性、MTTにより測定された細胞毒性（IC50）、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>に対する作用、ファイザーのルールオブ5および総極性表面積（PSA）を含む、CDC54Kヒットの活性の概要を示す。

【表 3】

CDC54Kライブラリ 番号	ファミ リー	内部コ ード	HTS スコア (SNARF5)	乳酸EC50 ( $\mu$ M)	グリコー ゲン	MTT IC50 ( $\mu$ M)	H202 IC50 ( $\mu$ M)	ファイザ ーのルー ルオプブ アイブ	PSA
F228-0422	A	GP-A1	1.058	0.5	**	>200	>200	ok	71.26
T5463586	C	GP-C1	0.77	10.0	***	>200	>200	ok	55.85
L287-0468	E	GP-E1	0.597	7.9	**	>200	>200	ok	85.09
K404-0834	F(7)	GP-F1	1.123	1.8	**	150	>200	ok	35.7
L924-1031	G	GP-G1	0.929	25.3	**	>200	48.6	ok	25.89
T0508-5190	H	GP-H1	0.459	3.1	**	75	185.4	ok	59.52
T636-2387	I	GP-I3	0.445	11.5	ns	>200	>200	ok	69.02
T5599014	M	GP-M1	0.542	8.8	ns	>200	157.9	ok	74.85
T0517-8250	N	GP-N1	0.957	3.0	ns	139.6	>200	ok	29.02
T202-1455	O	GP-O1	0.971	15.0	ns	>200	>200	ok	43.19
P025-0159	P	GP-P1	0.953	8.7	ns	>200	>200	ok	60.93
T5644989	Q	GP-Q1	0.68	7.9	**	>200	>200	ok	79.37
T5580243	R	GP-R1	0.853	11.0	ns	>200	>200	ok	68.3
T0511-9200	S	GP-S1	0.844	10.2	ns	>200	>200	ok	71.95
K851-0113	T	GP-T1	0.722	2.0	ns	>200	>200	ok	61.2
T5884038	U	GP-U1	0.721	12.2	***	70.5	>200	ok	46.17
T6937001	V	GP-V1	0.809	11.5	ns	>200	>200	ok	59.06
T5967389	W	GP-W1	0.79	23.5	*	>200	>200	ok	75.71
L995-0125	Y	GP-Y1	0.854	2.0	ns	>200	173.4	ok	92.51

10

20

30

40

## 【0168】

## 3. インビボ特性評価

## a. 急性毒性

インビトロ由来のリード分子を、投与後14日間の野生型C57B1/6雌マウスの急性毒性/用量最適化から開始して、インビボで試験した。この期間、マウスを体重測定し、臨床的にモニターした(給餌、給水、疼痛、毛づくろい、呼吸、失血、微生物感染)。14日間の評価終了時に、マウスを屠殺し、高レベルでの臓器解析を行った。薬物は常に

50

、メトセル 4 K M 0 . 4 %、T w e e n 0 . 2 5 % からなる溶液中で経口投与された（経管栄養）。結果を図 6 に示す。

【 0 1 6 9 】

概要

- ・ G P - 0 3 は、1 0 0 m g / k g で毒性であったが、1 0 m g / k g では毒性でなかった（用量最適化）。
- ・ 他の試験した分子（G P - 0 1 ~ G P - 0 7 ; G P - A、I、P、Q、R、V）はいずれも 1 0 0 m g / k g で毒性でなかった。

【 0 1 7 0 】

b . 慢性毒性

慢性毒性を、S O D 1 マウスにおいて慢性投与する前に評価した。C 5 7 B 1 / 6 雄および雌マウスに 1 0 m g / k g で G P - 0 1、0 2、0 4、0 5、0 6 および 0 7 を使用した。G P - 0 3 は、1 0 0 m g / k g の急性投与後すでに毒性であり、1 0 m g / k g で良好な P D 作用を示さなかったため、試験しなかった（詳細な情報は以下を参照のこと）。

10

【 0 1 7 1 】

マウスを 2 8 日間処置し、体重および臨床症状についてモニターし、次に高架式十字迷路（E P M）で不安について試験した。次いで、半分のマウスを屠殺し、病理学的解析を多数の臓器（脳、舌、食道、横隔膜、胃、小腸、膵臓、大腸、腎臓、副腎、肝臓、脾臓、膵臓、腸間膜リンパ節、脊髄、骨髄、筋肉）で行い、一方で半分のマウスは 1 4 日後に屠殺して、回復作用および/または遠隔毒性について評価し、同じ病理学的解析を行った。結果を図 7 および 8 に示す。

20

【 0 1 7 2 】

概要

- ・ 1 0 m g / k g での G P - 0 6 の慢性投与は毒性であり、体重減少が > 2 0 % の場合これを中断した。したがって、1 0 m g / k g での G P - 0 6 の慢性投与は S O D 1 マウスの慢性処置で用いられない。
- ・ G P - 0 1、G P - 0 2、G P - 0 4、G P - 0 5 および G P - 0 7 は、1 0 m g / k g で慢性投与される場合、安全である。
- ・ E P M 解析は、G P - 0 6 で処置したマウスの不安が処置終了時に増加したことを示し、これは、慢性処置の毒性と相関している。他の慢性処置はいずれも不安の大幅な増加に至らなかった。
- ・ C H U V のマウスの病理施設で行われた病理学的解析は、G P - 0 7 で処置したマウスにおいて、白血球細胞浸潤、肝臓内の単一細胞の壊死、および胆管増殖を含む、軽微な処置に関連する影響を示した。上記は、G P - 0 7 で処置した 1 匹の雄マウスの腎臓における限局性で不定形の管内液胞にも当てはまる。

30

【 0 1 7 3 】

c . 薬力学 - 乳酸バイオセンサー

脳においてインビボでリード分子の生物学的作用を測定するために、乳酸レベルを、自由に動くマウスの皮質に埋め込まれた乳酸バイオセンサーを使用することにより、薬物の投与後に定量した。結果を図 9 に示す。

40

【 0 1 7 4 】

概要

1 0 m g / k g での G P - 0 4、G P - 0 5、G P - 0 6 および G P - 0 7（P r e s t w i c k ライブラリー）ならびに 1 0 0 m g / k g でのファミリー G P - I 3、G P - P 1 および G P - R 1（1 0 m g / k g は未試験；C D C 5 4 K ライブラリー）による脳乳酸の大幅な増加。

【 0 1 7 5 】

d . 薬力学 - グリコーゲンレベル

グリコーゲンレベルを、酵素阻害を確実にしグリコーゲン分解を阻止するマイクロ波固

50

定マウス前頭前皮質 ( P F C ) ( P F C、6 k W、1 秒 ) において測定した。試料を次いで、投薬前に瞬間凍結した。

【 0 1 7 6 】

最初に、グリコーゲンレベルを薬物投与の 1 時間、3 時間および 6 時間後に解析した。P F C グリコーゲンで最大の減少が、3 時間で観察された。この時点をもつて、用量反応実験に使用した。グリコーゲンレベルを、1、10 または 100 m g / k g での G P - 0 1 ~ G P - 0 7 の投与の 3 時間後に定量した。結果を図 10 に示す。

【 0 1 7 7 】

概要

試験した分子はすべて、G P - 0 3 を除き、10 m g / k g および / または 100 m g / k g で脳グリコーゲンレベルの大幅な減少を示した。

10

【 0 1 7 8 】

e . 薬物動態学 ( P K )

P K を、C R O B r a i n s o n l i n e により、野生型 C 5 6 B 1 / 6 マウスの前頭前皮質および血漿において G P - 0 4、G P - 0 5、G P - 0 7、G P - R 1 および G P - P 1 について測定した。結果を図 11 A および 11 B に示す。

【 0 1 7 9 】

概要

- ・ G P - 0 4、G P - 0 5、G P - 0 7 および G P - R 1 のレベルは治療範囲 ( 100 n M ~ 1 μ M ) であり、100 m g / k g の経管栄養後前頭前皮質において数時間にわたって維持される。
- ・ G P - 0 1、G P - 0 2 および G P - P 1 は、脳での治療量で目標を達成するために化学的改善を必要とする。

20

【 0 1 8 0 】

4 . A L S の S O D 1 マウスモデル

A L S における乳酸増強薬の神経保護作用を試験するために、S O D 1 G 9 3 A マウスを使用した。薬物を、P 30 から最終段階まで毎日投与した。体重および神経学的スコアリング ( 0 ~ 4 ) を毎日記録し、筋力 ( 握力試験 ) および協調 ( ローターロード ) を毎週試験した。結果を図 12 に示す。G P - 0 7 単独の結果を図 13 に示し、G P - 0 4 単独の結果を図 14 に示す。

30

【 0 1 8 1 】

概要

- ・ 10 m g / k g での G P - 0 7 による処置は、運動機能 ( 握力試験 )、神経学的スコアリングおよび S O D 1 雄マウスの生存を大幅に改善した。雌 S O D 1 マウスにおいて G P - 0 7 の影響は観察されなかった。
- ・ 100 m g / k g での G P - 0 7 による処置 ( S O D 1 雄マウス ) は、14 週目まで 10 m g / k g で顕著に良好であり、14 週目で毒性となり、動物の死亡を加速した。
- ・ 10 m g / k g での G P - 0 4 による処置は、雄と雌の両方の S O D 1 マウスにおいて運動機能を改善し、P 100 まで神経学的スコアリングを改善したが、生存に対する効果はなかった。G P - 0 4 は、遅発効果よりも早発効果があるようである。
- ・ 10 m g / k g での G P - 0 5 による処置は、運動機能、神経学的スコアリングまたは生存に影響を与えなかった。

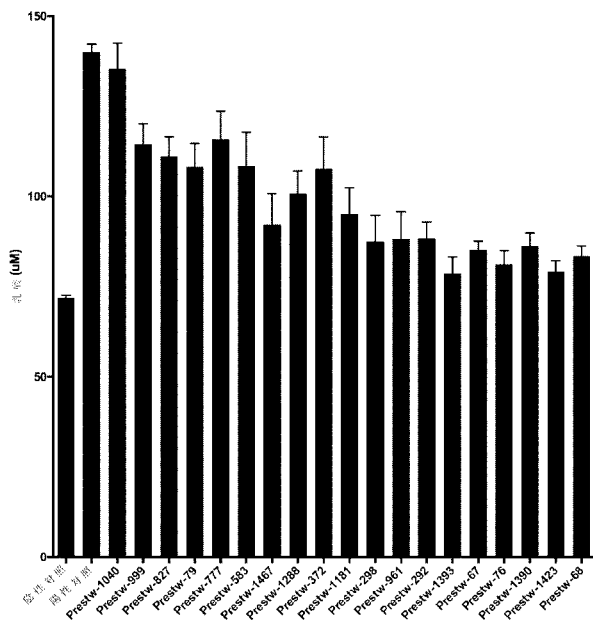
40

【 0 1 8 2 】

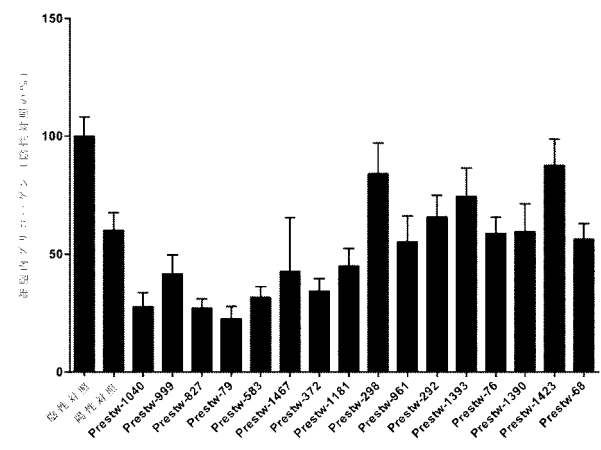
明確性のために別の実施形態との関係で記載される本発明の様々な特徴が、単一の実施形態と組み合わせて提供され得ることが認識されるであろう。逆に、簡潔性のために単一の実施形態との関係で記載される本発明の様々な特徴はまた、別々にまたは任意の好適な部分的組み合わせで提供され得る。本発明が、本明細書の上に特に示され記載されたものに限定されないことを当業者であれば認識されるであろう。本発明の範囲は、後続する特許請求の範囲によってのみ規定される。

50

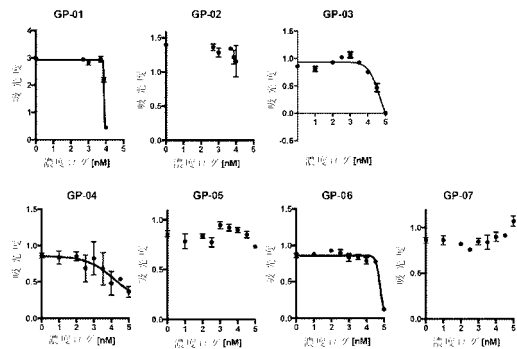
【図1】



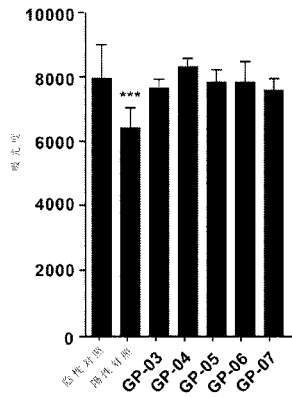
【図2】



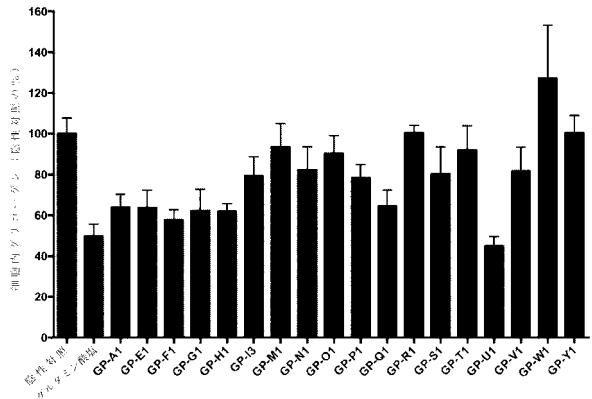
【図3】



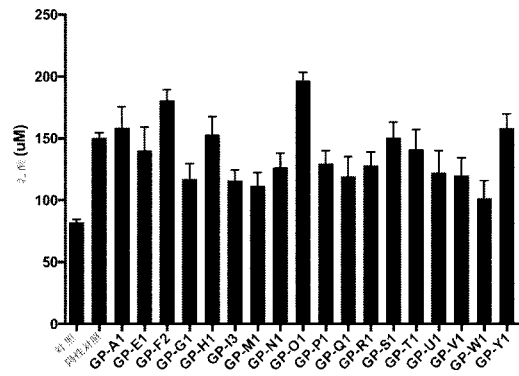
【 図 4 】



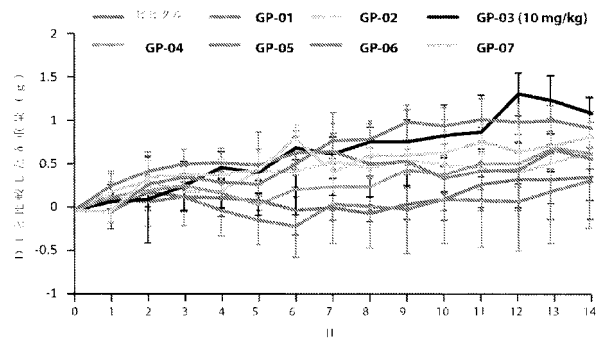
【 図 5 B 】



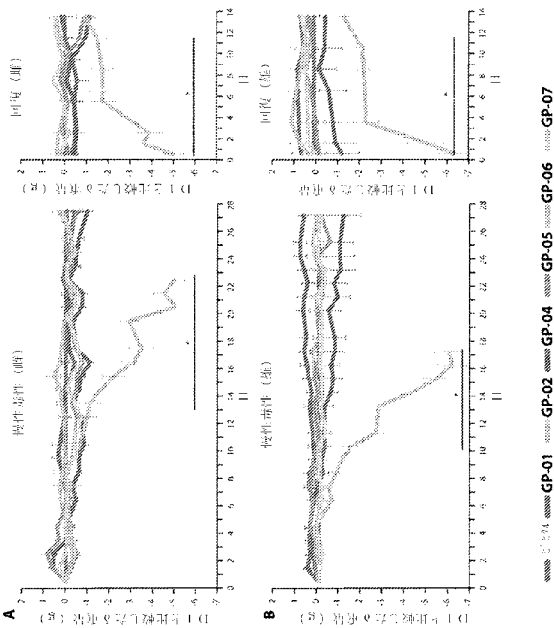
【 図 5 A 】



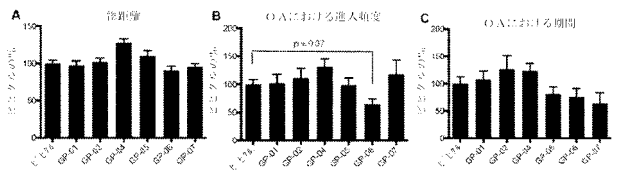
【 図 6 】



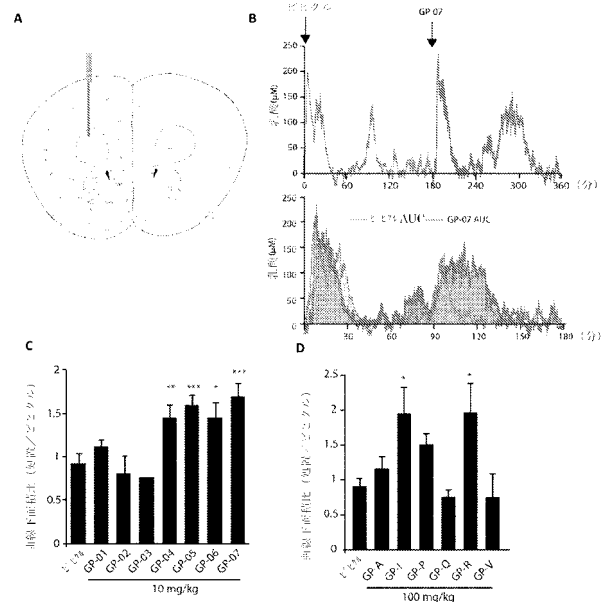
【 図 7 】



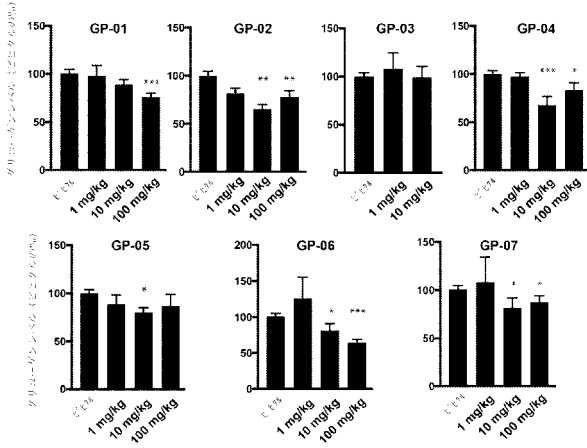
【 図 8 】



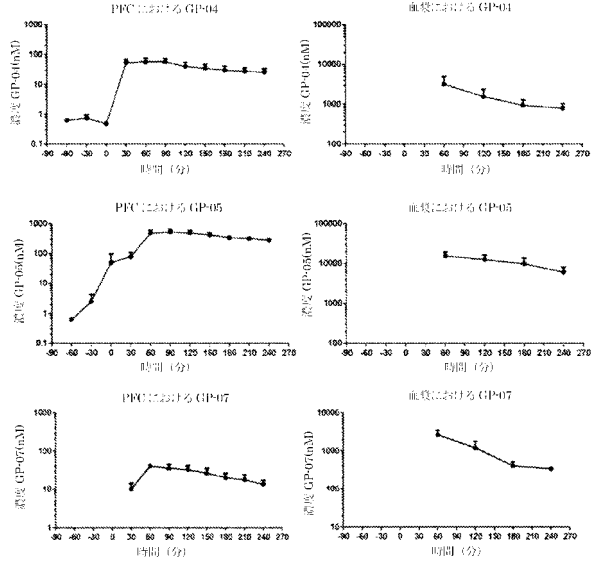
【 図 9 】



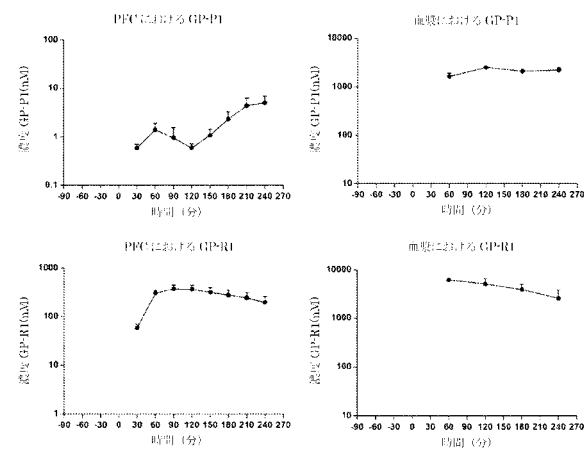
【図 10】



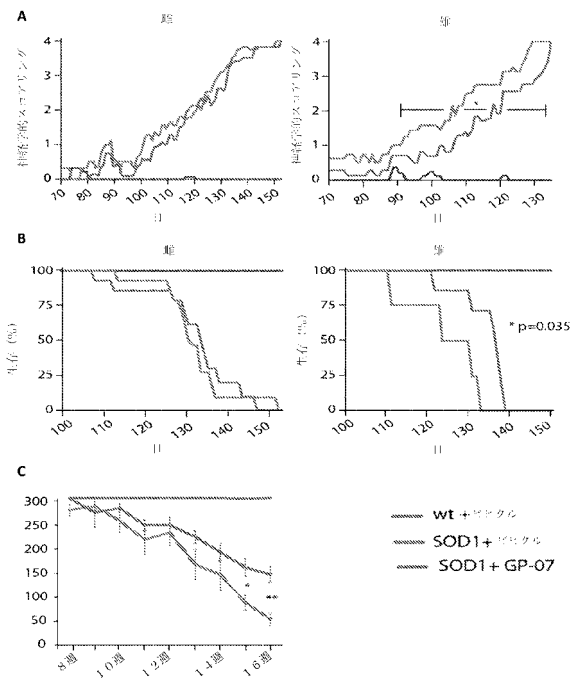
【図 11 A】



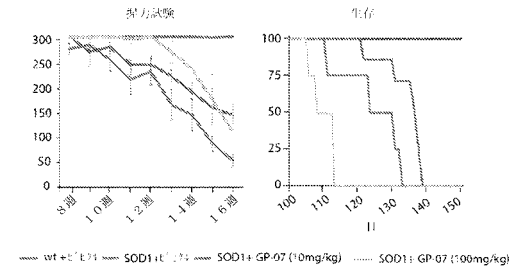
【図 11 B】



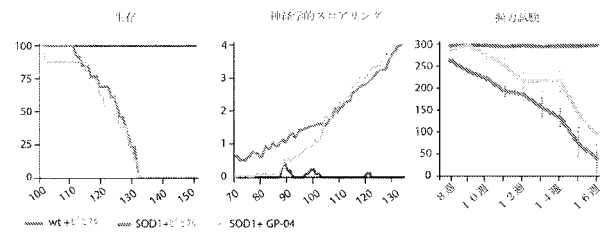
【図 12】



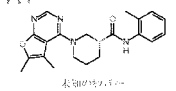
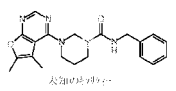
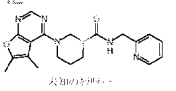
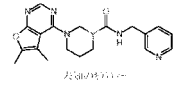
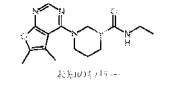
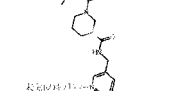
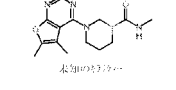
【図 1 3】



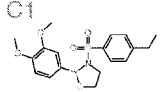
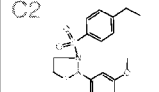
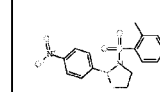
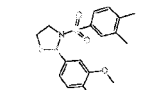
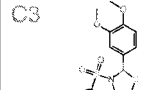
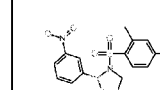
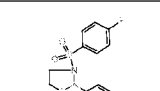
【図 1 4】



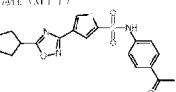
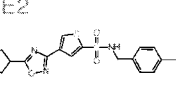
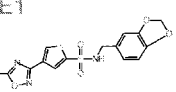
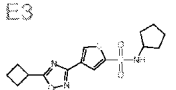
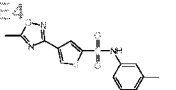
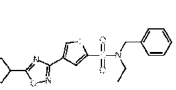
【図 1 5 - 1】

種別 I		ファミリー A	
<b>A1</b>  未知のファミリー	<b>毒性 (MTD)</b>  未知のファミリー	<b>A2</b>  未知のファミリー	
Chem ID: F229-0422	Chem ID: F228-0355	Chem ID: F228-0350	
Pub ID: 1.957289178434214	Pub ID: 1.0347844931720285	Pub ID: 0.957525282226545	
Pub_SNAME: 0.7701853152834401	Pub_SNAME: 0.842864422195284	Pub_SNAME: 1.0109377915014889	
Pub_名称: 0.636538379469401	Pub_名称: 0.9002644924199342	Pub_名称: 1.022932010635847	
<b>毒性 (MTD)</b>  未知のファミリー	<b>A3</b>  未知のファミリー	 未知のファミリー	
Chem ID: F229-0261	Chem ID: F228-0334	Chem ID: F228-0936	
Pub ID: 0.9500193034655382	Pub ID: 0.33066930473276807	Pub ID: 0.18647369720307393	
Pub_SNAME: 0.818916294046403	Pub_SNAME: 0.920226281384291	Pub_SNAME: 0	
Pub_名称: 0.856538677050449	Pub_名称: 0.3387117841289162	Pub_名称: 0	
 未知のファミリー			
Chem ID: F229-0541			
Pub ID: 0.5272509888164334			
Pub_SNAME: 0.36629380523361536			
Pub_名称: 0			

【図 1 5 - 2】

ファミリー C		
<b>C1</b>  未知のファミリー	<b>C2</b>  未知のファミリー	 未知のファミリー
Chem ID: F5463585	Chem ID: 4092-4304	Chem ID: T5464782
Pub ID: 0.77026810463405941	Pub ID: 0.4910426843326044	Pub ID: 0.27666364861152476
Pub_SNAME: 0.5553240531801028	Pub_SNAME: 0.4497354402072394	Pub_SNAME: 未知
Pub_名称: 0.3395782163943096	Pub_名称: 0.433527881002696	Pub_名称: 未知
 未知のファミリー	<b>C3</b>  未知のファミリー	 未知のファミリー
Chem ID: F1462-0491	Chem ID: T5463863	Chem ID: T5463709
Pub ID: 0.272759451183483955	Pub ID: 0.272752827238924	Pub ID: 0.24394452451314383
Pub_SNAME: 0	Pub_SNAME: 0.438302697862886	Pub_SNAME: 未知
Pub_名称: 0	Pub_名称: 0.9725037983836996	Pub_名称: 未知
 未知のファミリー		
Chem ID: 4092-4219		
Pub ID: 0.15619544912441768		
Pub_SNAME: 未知		
Pub_名称: 未知		

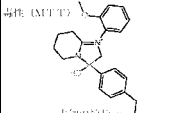
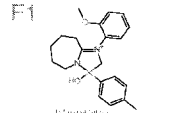
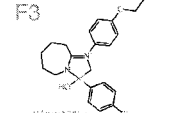
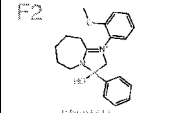
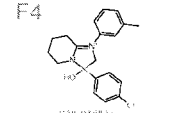
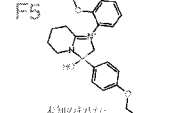
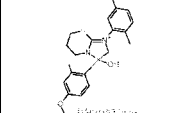
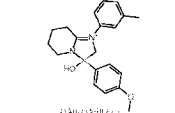
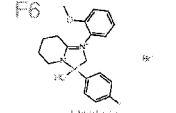
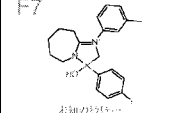
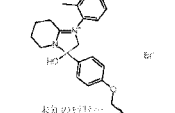
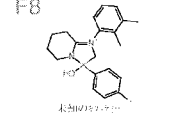
【図 1 5 - 3】

ファミリー B		
<b>B1 (MTD)</b> 	<b>E2</b> 	<b>E1</b> 
Chem ID: L287-1577	Chem ID: L287-1641	Chem ID: L287-0468
Pub ID: 1.84195532070632	Pub ID: 0.7717661404373028	Pub ID: 0.6592317155195043
Pub_SNAME: 1.059135232742917	Pub_SNAME: 0.6259648254476697	Pub_SNAME: 0.619394415979591
Pub_名称: 1.2154250492545208	Pub_名称: 0.8035129544488019	Pub_名称: 0
<b>E3</b> 	<b>E4</b> 	
Chem ID: L287-1201	Chem ID: L287-0220	Chem ID: L287-1758
Pub ID: 0.5155691934872474	Pub ID: 0.322457570216556926	Pub ID: 0
Pub_SNAME: 0.6594903510705784	Pub_SNAME: 0.58978743746073795	Pub_SNAME: 未知
Pub_名称: 0.6601198152644594	Pub_名称: 1.977860467379224	Pub_名称: 未知



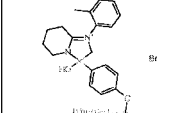
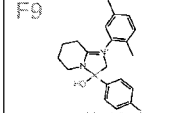
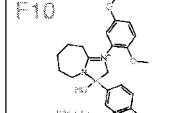
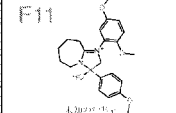
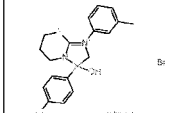
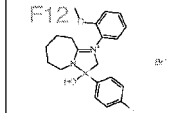
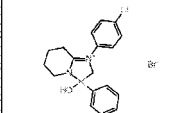
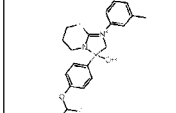
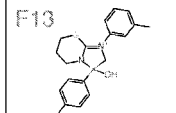
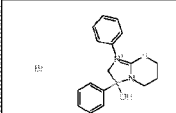
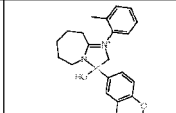
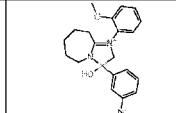
【 図 15 - 4 】

ファミリー ( 1 / 3 )

		
Chemical ID: K404-0872 Pub ID: 1.245294819968429 Pub_SNAME: 1.0137401503371428 Pub_Alias: 1.3364152530636109	Chemical ID: K404-0884 Pub ID: 1.1228164799775751 Pub_SNAME: 1.022157081560947 Pub_Alias: 1.6126572223635596	Chemical ID: K404-0885 Pub ID: 1.0832020145095992 Pub_SNAME: 0.9078708560769379 Pub_Alias: 0.9314739768661116
		
Chemical ID: K404-0838 Pub ID: 1.030564573538859 Pub_SNAME: 0.8394008672084815 Pub_Alias: 1.0505977473150032	Chemical ID: K404-0890 Pub ID: 0.9728546471903071 Pub_SNAME: 0.7385150429872981 Pub_Alias: 0.8338058048355538	Chemical ID: K404-0873 Pub ID: 0.9305328704278892 Pub_SNAME: 0.975178876664057 Pub_Alias: 2.024388576826746
		
Chemical ID: K404-0889 Pub ID: 0.856586809598853 Pub_SNAME: 0 Pub_Alias: 0	Chemical ID: K404-0896 Pub ID: 0.9492071193972154 Pub_SNAME: 0.639957466340007 Pub_Alias: 0	Chemical ID: F024-0838 Pub ID: 0.7360284327607556 Pub_SNAME: 0.639957466340007 Pub_Alias: 1.594755646134777
		
Chemical ID: K404-0910 Pub ID: 0.7295494073667776 Pub_SNAME: 0.567837672099963 Pub_Alias: 0.6219124055561738	Chemical ID: F024-0911 Pub ID: 0.7004940851078669 Pub_SNAME: 0.5355152735849276 Pub_Alias: 0	Chemical ID: K404-0882 Pub ID: 0.678864076566137 Pub_SNAME: 0.6361775103211843 Pub_Alias: 0.6821438644674829

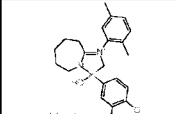
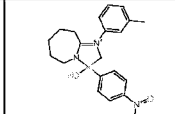
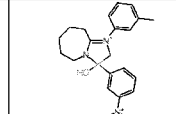
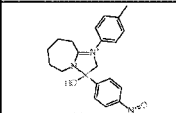
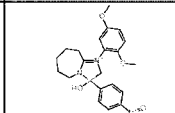
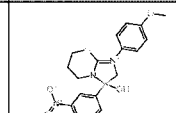
【 図 15 - 5 】

ファミリー ( 2 / 3 )

		
Chemical ID: F054-0807 Pub ID: 0.6120319085702075 Pub_SNAME: 0.4460842880759448 Pub_Alias: 0	Chemical ID: K404-0897 Pub ID: 0.5855584828685706 Pub_SNAME: 0.512387088232165 Pub_Alias: 0.6526243981885684	Chemical ID: K404-0855 Pub ID: 0.5849297608174214 Pub_SNAME: 0.49441470822619804 Pub_Alias: 0.6276573393012033
		
Chemical ID: K404-0894 Pub ID: 0.5785642930648154 Pub_SNAME: 0.6121062836311177 Pub_Alias: 0.4785659547890614	Chemical ID: F052-0835 Pub ID: 0.5572372033663334 Pub_SNAME: 0.470872078368046815 Pub_Alias: 0	Chemical ID: F052-0811 Pub ID: 0.5339163037048325 Pub_SNAME: 0.56638074357746433 Pub_Alias: 1.548739384846487
		
Chemical ID: F024-0888 Pub ID: 0.5117725163099112 Pub_SNAME: 0.348686317771778 Pub_Alias: 0	Chemical ID: K404-0909 Pub ID: 0.36834828173863158 Pub_SNAME: 0.3336852435465954 Pub_Alias: 0	Chemical ID: K404-0894 Pub ID: 0.3487088115662294 Pub_SNAME: 0.3336852435465954 Pub_Alias: 0.4428833585990976
		
Chemical ID: F067-8642 Pub ID: 0.28840499230024966 Pub_SNAME: 0.348 Pub_Alias: K404	Chemical ID: K404-0936 Pub ID: 0.1913767711510388 Pub_SNAME: 0 Pub_Alias: 0	Chemical ID: K404-0842 Pub ID: 0.162031484172405 Pub_SNAME: 0.2021693829403943 Pub_Alias: 0

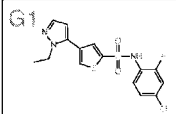
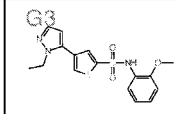
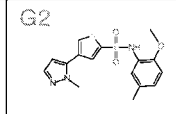
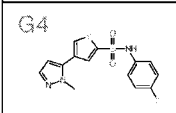
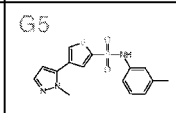
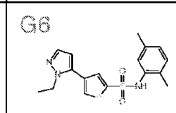
【 図 15 - 6 】

ファミリー ( 3 / 3 )

		
Chemical ID: K404-0852 Pub ID: 0 Pub_SNAME: 未試験 Pub_Alias: 未試験	Chemical ID: K404-0914 Pub ID: 0 Pub_SNAME: 未試験 Pub_Alias: 未試験	Chemical ID: K404-0915 Pub ID: 0 Pub_SNAME: 未試験 Pub_Alias: 未試験
		
Chemical ID: K404-0828 Pub ID: 0 Pub_SNAME: 未試験 Pub_Alias: 未試験	Chemical ID: K404-0863 Pub ID: 0 Pub_SNAME: 未試験 Pub_Alias: 未試験	Chemical ID: K404-0277 Pub ID: 0 Pub_SNAME: 未試験 Pub_Alias: 未試験

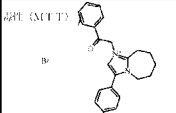
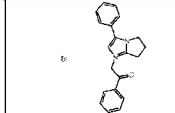
【 図 15 - 8 】

ファミリー ( 4 )

		
Chemical ID: L924-1031 Pub ID: 0.9280826587383733 Pub_SNAME: 0.8713278858649928 Pub_Alias: 1.6324508474335565	Chemical ID: L924-1088 Pub ID: 0.7850865948772328 Pub_SNAME: 0.8834624954983881 Pub_Alias: 0.9105778591429787	Chemical ID: L924-0930 Pub ID: 0.7320290432785534 Pub_SNAME: 0.715338876662981 Pub_Alias: 0.9188484167457057
		
Chemical ID: L924-0760 Pub ID: 0.6513326739640292 Pub_SNAME: 0.788192014836568 Pub_Alias: 0.7388333830310878	Chemical ID: L924-0884 Pub ID: 0.5360760739954556 Pub_SNAME: 0.7507468688991015 Pub_Alias: 0.73862417013630416	Chemical ID: L924-0288 Pub ID: 0.5202837885361102 Pub_SNAME: 0.6851443385179913 Pub_Alias: 0.6138888802733379

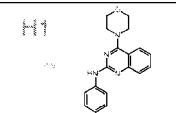
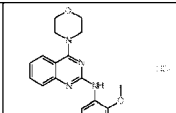
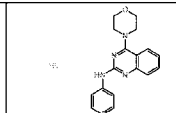
【 図 15 - 7 】

ファミリー ( 5 )

		
Chemical ID: T0503-4648 Pub ID: 1.0245459348315448 Pub_SNAME: 1.03364295887807798 Pub_Alias: 1.11652896727491835	Chemical ID: T0502-5556 Pub ID: 1.0186741404078639 Pub_SNAME: 0.8304454491757103 Pub_Alias: 0.8523567142194843	

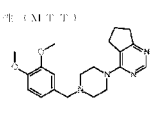
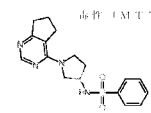
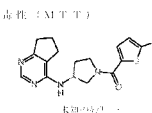
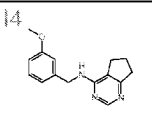
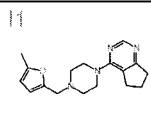
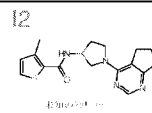
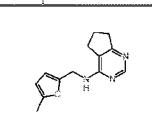
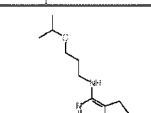
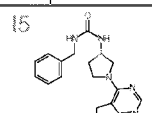
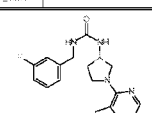
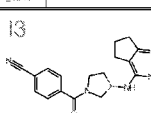
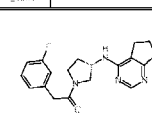
【 図 15 - 9 】

ファミリー ( 6 )

		
Chemical ID: T0503-5190 Pub ID: 0.4587604202347754 Pub_SNAME: 0.4025122435484707 Pub_Alias: 0.2862472208157204	Chemical ID: F3007-0006 Pub ID: 0.19840697203888884 Pub_SNAME: 0 Pub_Alias: 0	Chemical ID: T0508-5193 Pub ID: 0.1851244707576727 Pub_SNAME: 0.3652118254409874 Pub_Alias: 0

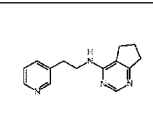
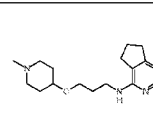
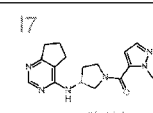
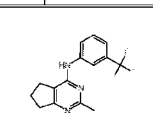
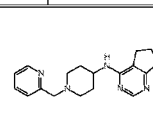
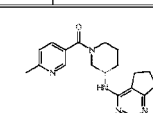
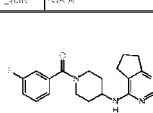
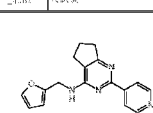

【 図 15 - 10 】

ワケミラーM

 毒性 (MTT)	 毒性 (MTT)	 毒性 (MTT)
物質 ID: T636-2007 EC50: 1.0151791427988395 EC50_SNAHF: 0.8595986424355913 EC50_別添: 0.9641180645962742	物質 ID: T636-1250 EC50: 0.9944815865697111 EC50_SNAHF: 0.8587018300764222 EC50_別添: 0.8982224440823987	物質 ID: T639-2391 EC50: 0.922343345656482 EC50_SNAHF: 0.8743350166506819 EC50_別添: 0.8654443852559006
 14	 11	 12
物質 ID: T636-0154 EC50: 0.2133399169654994 EC50_SNAHF: 0.3283315307869653 EC50_別添: 0	物質 ID: T636-1937 EC50: 0.786255373029418 EC50_SNAHF: 0.472980224443744 EC50_別添: 0.804468030257542	物質 ID: T639-1114 EC50: 0.72481868002671 EC50_SNAHF: 0.8590349062467072 EC50_別添: 0.547728388570924
 15	 13	 15
物質 ID: T636-0054 EC50: 0.5550676837158611 EC50_SNAHF: 0 EC50_別添: 0	物質 ID: T636-9027 EC50: 0.786255373029418 EC50_SNAHF: 0.472980224443744 EC50_別添: 0	物質 ID: T639-1210 EC50: 0.72481868002671 EC50_SNAHF: 0.4304512346811785 EC50_別添: 0.3226177294692599
 13	 13	 15
物質 ID: T636-1243 EC50: 0.4550948073980424 EC50_SNAHF: 0.417885043238289 EC50_別添: 0	物質 ID: T636-2387 EC50: 0.4448458089296549 EC50_SNAHF: 0.4808961204258762 EC50_別添: 0.320054042971268	物質 ID: T639-2090 EC50: 0.44029237016727 EC50_SNAHF: 0 EC50_別添: 0.41303393247609077

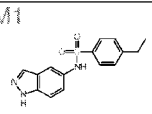
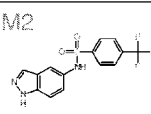
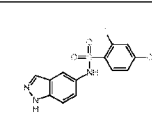
【 図 15 - 11 】

ワケミラーM

 17	 17	 17
物質 ID: T636-0085 EC50: 0.26353821549062785 EC50_SNAHF: 未測定 EC50_別添: 未測定	物質 ID: T636-0181 EC50: 0.22771221504714034 EC50_SNAHF: 未測定 EC50_別添: 未測定	物質 ID: T639-2425 EC50: 0.21958972456943524 EC50_SNAHF: 0.77947555944197144 EC50_別添: 0.30269809289243465
 17	 17	 17
物質 ID: D278-0514 EC50: 0 EC50_SNAHF: 未測定 EC50_別添: 未測定	物質 ID: T636-1745 EC50: 0 EC50_SNAHF: 未測定 EC50_別添: 未測定	物質 ID: T639-2144 EC50: 0 EC50_SNAHF: 未測定 EC50_別添: 未測定
 17	 17	 17
物質 ID: T636-1801 EC50: 0 EC50_SNAHF: 未測定 EC50_別添: 未測定	物質 ID: T636-0973 EC50: 0 EC50_SNAHF: 未測定 EC50_別添: 未測定	

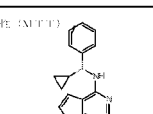
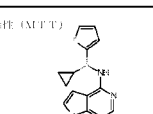
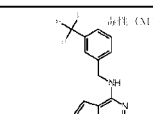
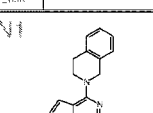
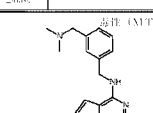
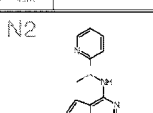
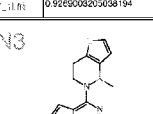
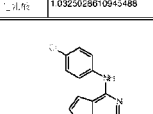
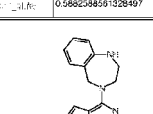
【 図 15 - 12 】

ワケミラーM

 M1	 M2	 M2
物質 ID: T6699014 EC50: 0.5423890180991691 EC50_SNAHF: 0.5778347174521993 EC50_別添: 0.4418517945231513	物質 ID: T6693923 EC50: 0.3871845000974954 EC50_SNAHF: 0.6841600427647684 EC50_別添: 1.5335979397919212	物質 ID: T9436375 EC50: 0 EC50_SNAHF: 未測定 EC50_別添: 未測定

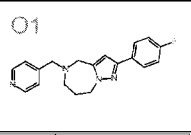
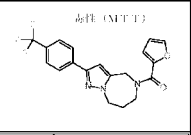
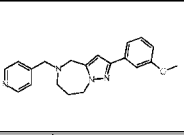
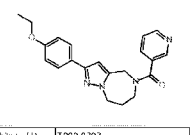
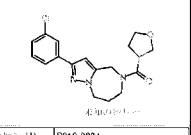
【 図 15 - 13 】

ワケミラーM

 N1	 N2	 N3
物質 ID: T6016187 EC50: 1.2541125322358888 EC50_SNAHF: 1.081418933812701 EC50_別添: 1.8565016432738268	物質 ID: T6719837 EC50: 1.1403864505793288 EC50_SNAHF: 1.1838450634294277 EC50_別添: 1.287212675075479	物質 ID: T6346898 EC50: 0.9950473361592487 EC50_SNAHF: 0.5569371376034257 EC50_別添: 0.9326889606464317
 N1	 N2	 N2
物質 ID: T60176030 EC50: 0.2614742187036402 EC50_SNAHF: 0.9129587008705844 EC50_別添: 0.9250003205038194	物質 ID: T6783547 EC50: 0.9395910544870225 EC50_SNAHF: 0.9183450634294277 EC50_別添: 1.0325028670945488	物質 ID: T6872880 EC50: 0.76301323118499 EC50_SNAHF: 0.748931438846484 EC50_別添: 0.5882388501328497
 N3	 N3	 N3
物質 ID: T6931909 EC50: 0.2224244454359418 EC50_SNAHF: 0.48158494627623916 EC50_別添: 0.6689954284930354	物質 ID: T6931905 EC50: 0.3993910544870225 EC50_SNAHF: 未測定 EC50_別添: 未測定	物質 ID: T6788300 EC50: 0.54429794187671275 EC50_SNAHF: 0.3741744712682359 EC50_別添: 0

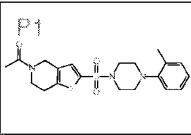
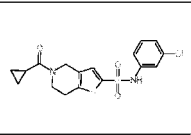
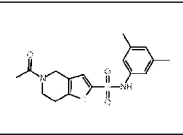
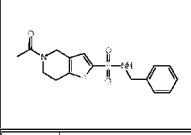
【 図 15 - 14 】

ファミリア-O

		
Chem ID: T202-1456 Pub: 0.9712680343150422 Pub_SNARF: 0.7639449682796902 Pub_URF: 0.6623352118662879	Chem ID: T20C-0370 Pub: 0.5618467697392737 Pub_SNARF: 0.30039775667169775 Pub_URF: 0.2996301510890021	Chem ID: T202-0973 Pub: 0.34101982441028175 Pub_SNARF: 0.283430333326519 Pub_URF: 0
		
Chem ID: T202-0707 Pub: 0.16740550045882108 Pub_SNARF: E:AM Pub_URF: E:AM	Chem ID: P2: 6-0884 Pub: 0 Pub_SNARF: E:AM Pub_URF: E:AM	

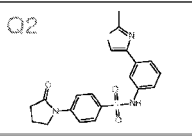
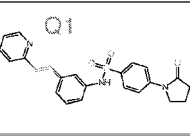
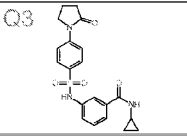
【 図 15 - 15 】

ファミリア-P

		
Chem ID: P025-6150 Pub: 0.9534567194540261 Pub_SNARF: 0.8006744658424207 Pub_URF: 0.9231666502991409	Chem ID: P025-0462 Pub: 0.3872119888600468 Pub_SNARF: E:AM Pub_URF: E:AM	Chem ID: P025-0080 Pub: 0.33093523462251484 Pub_SNARF: E:AM Pub_URF: E:AM
		
Chem ID: P025-6168 Pub: 0.4482617801885423 Pub_SNARF: E:AM Pub_URF: E:AM		

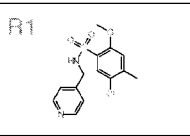
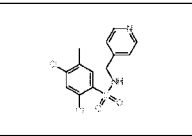
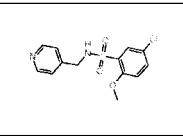
【 図 15 - 16 】

ファミリア-Q

		
Chem ID: T5639266 Pub: 0.855637067832561 Pub_SNARF: 0.8850396536188494 Pub_URF: 0.7495621570358054	Chem ID: T5644963 Pub: 0.6796150774342563 Pub_SNARF: 0.838546212594828 Pub_URF: 0.7658682841835826	Chem ID: T5648561 Pub: 0.4156342866343284 Pub_SNARF: 0.5352874527303951 Pub_URF: 0.3631184130676995

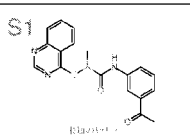
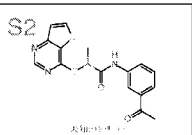
【 図 15 - 17 】

ファミリア-R

		
Chem ID: T5680243 Pub: 0.8528253990791386 Pub_SNARF: 0.8564967067233956 Pub_URF: 0.1229026333996640	Chem ID: T5681433 Pub: 0.4721766263471703 Pub_SNARF: 0.5050374641230623 Pub_URF: 0	Chem ID: P0276-0209 Pub: 0.29288513101448939 Pub_SNARF: 0 Pub_URF: 0

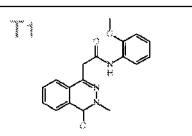
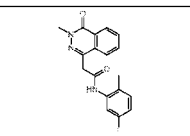
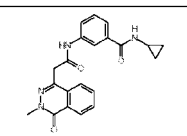
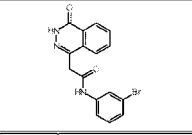
【 図 15 - 18 】

ファミリア-S

		
Chem ID: T0511-8200 Pub: 0.8441832214748136 Pub_SNARF: 0.48656473560837266 Pub_URF: 0.7517887234187322	Chem ID: T5667721 Pub: 0.7237159041769583 Pub_SNARF: 0.7334840988075632 Pub_URF: 0.948862265672533	

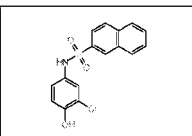
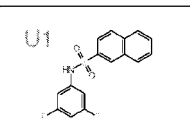
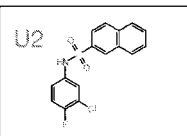
【 図 15 - 19 】

ファミリア-T

		
Chem ID: K851-0113 Pub: 0.722280122888277 Pub_SNARF: 0.7568855849430411 Pub_URF: 0.922074167657858	Chem ID: T6302982 Pub: 0.426114524184445 Pub_SNARF: 0.47022804897944 Pub_URF: 0	Chem ID: T6643110 Pub: 0.39029380626092164 Pub_SNARF: E:AM Pub_URF: E:AM
		
Chem ID: T6717474 Pub: 0.2173050604318331 Pub_SNARF: E:AM Pub_URF: E:AM		

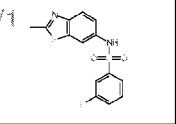
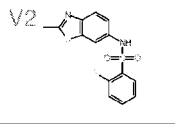
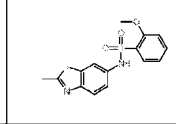
【 図 15 - 20 】

ファミリア-U

		
Chem ID: T0617-8939 Pub: 0.762630085778413 Pub_SNARF: 0.6581893919510752 Pub_URF: 0	Chem ID: T5684039 Pub: 0.729765598026509 Pub_SNARF: 0.8379687706023765 Pub_URF: 0.928230087360564	Chem ID: T6231424 Pub: 0.6728854161746789 Pub_SNARF: 0.3708814756849921 Pub_URF: 0.5238098965997711

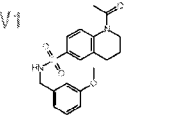
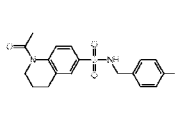
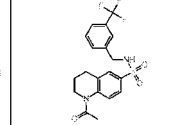
【 図 15 - 2 1 】

ツマミローヤ

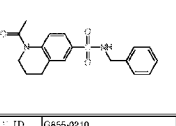
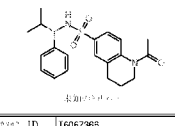
		
Pub ID: T6637001	Pub ID: T6611047	Pub ID: T6248417
Pub No: 0.8556547297837104	Pub No: 0.8704865682104439	Pub No: 0.2408475306175855
Pub Name: 0.855656987786533	Pub Name: 0.554455058134321	Pub Name: 0.24545703665660536
Pub Date: 0.5087796548538434	Pub Date: 0.382463515673746	Pub Date: 0

【 図 15 - 2 2 】

ツマミローヤ

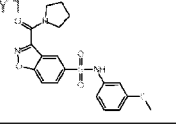
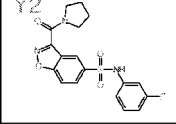
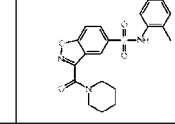
		
Pub ID: T5937389	Pub ID: Q856-Q333	Pub ID: T6299518
Pub No: 0.789634345109983	Pub No: 0.347414/0486778507	Pub No: 0.2769618623360358
Pub Name: 0.2788913341775572	Pub Name: 未記載	Pub Name: 0.38438326320595177
Pub Date: 0.46168048543941974	Pub Date: 未記載	Pub Date: 0

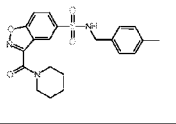
		
Pub ID: Q656-Q210	Pub ID: T6067365	
Pub No: 0.21626203330303704	Pub No: 0	
Pub Name: 0.31231048778176965	Pub Name: 未記載	
Pub Date: 0	Pub Date: 未記載	

【 図 15 - 2 3 】

ツマミローヤ

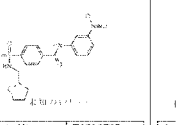
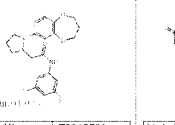
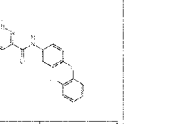
		
Pub ID: L993-Q125	Pub ID: L993-Q056	Pub ID: L993-Q405
Pub No: 0.8544527003875917	Pub No: 0.42252261140884437	Pub No: 0.2134625966451018
Pub Name: 0.8018477054826784	Pub Name: 0.4197252823194825	Pub Name: 0.3723794417974404
Pub Date: 0.9122179655041484	Pub Date: 0.4240067686981341	Pub Date: 0

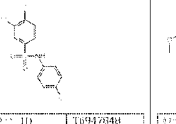
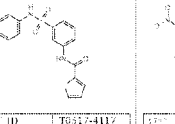
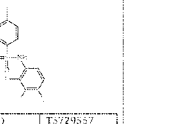
		
Pub ID: L993-Q283		
Pub No: 0.78817388701419132		
Pub Name: 未記載		
Pub Date: 未記載		

【 図 16 - 1 】

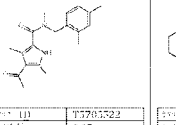
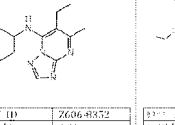
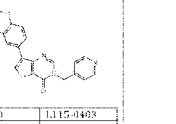
付録 1-1

		
Pub ID: T6010789	Pub ID: T5993799	Pub ID: T5813085
Pub No: 1.31	Pub No: 1.14	Pub No: 1.01
EC50: 5.82	EC50: 8.81	EC50: 4.10

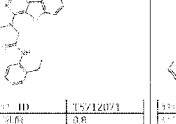
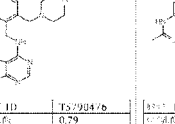
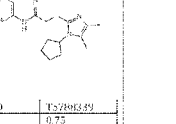
  

		
Pub ID: T6947848	Pub ID: T65174117	Pub ID: T5729557
Pub No: 0.98	Pub No: 0.91	Pub No: 0.88
EC50: 3.30	EC50: 3.13	EC50: 5.69

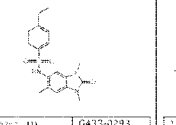
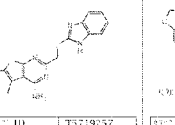
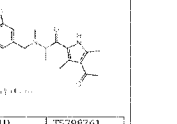
  

		
Pub ID: T5781523	Pub ID: Z606-H872	Pub ID: L115-Q463
Pub No: 0.85	Pub No: 0.83	Pub No: 0.81
EC50: 2.54	EC50: 4.11	EC50: 4.28

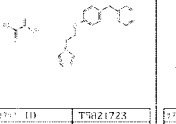
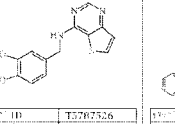
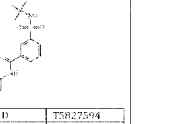
  

		
Pub ID: T5712071	Pub ID: T5798476	Pub ID: T5288359
Pub No: 3.6	Pub No: 0.79	Pub No: 0.75
EC50: 1.14	EC50: 3.98	EC50: 3.9

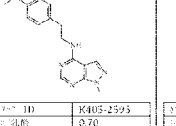
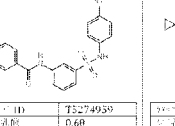
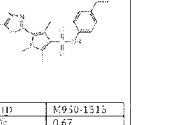
【 図 16 - 2 】

		
Pub ID: Q413-Q293	Pub ID: T5719257	Pub ID: T5296761
Pub No: 0.74	Pub No: 0.73	Pub No: 0.73
EC50: 4.48	EC50: 2.87	EC50: 4.81

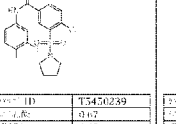
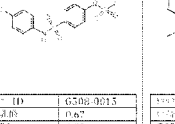
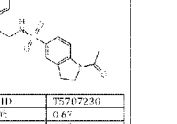
  

		
Pub ID: T5821723	Pub ID: T5787526	Pub ID: T5827594
Pub No: 0.73	Pub No: 0.71	Pub No: 0.71
EC50: 4.25	EC50: 3.80	EC50: 5.02

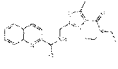








		
Pub ID: K405-2593	Pub ID: T5274958	Pub ID: K910-1315
Pub No: 0.70	Pub No: 0.68	Pub No: 0.67
EC50: 3.51	EC50: 4.12	EC50: 4.86

		
Pub ID: T5450239	Pub ID: G508-Q015	Pub ID: T5707230
Pub No: 0.67	Pub No: 0.67	Pub No: 0.67
EC50: 4.42	EC50: 4.85	EC50: 4.88



【 図 16 - 7 】

		
物質 ID Y995-1787	物質 ID Z606-5741	物質 ID F3394-1364
IC50 3.36	IC50 0.36	IC50 0.33
EC50 7.98	EC50 ND	EC50 3.87
		
物質 ID Y080-2852	物質 ID T5409-234	物質 ID T5395-117
IC50 0.34	IC50 0.33	IC50 0.33
EC50 ND	EC50 4.04	EC50 3.74
		
物質 ID Z695-8617	物質 ID T0518-0213	物質 ID T676-2107
IC50 0.32	IC50 0.30	IC50 0.30
EC50 ND	EC50 3.99	EC50 3.83



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2018/060442
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	National Center For Biotechnology Information: "PUBCHEM SUBSTANCE SID106502067" In: "PUBCHEM SUBSTANCE SID106502067", 22 February 2011 (2011-02-22), XP055564428, the whole document -----	1,3-5
X	National Center For Biotechnology Information: "PUBCHEM SUBSTANCE SID: 106499194" In: "PUBCHEM SUBSTANCE SID: 106499194", 22 February 2011 (2011-02-22), XP055564429, the whole document -----	1,3-5
X	National Center For Biotechnology Information: "PUBCHEM SUBSTANCE SID 106499093" In: "PUBCHEM SUBSTANCE SID 106499093", 22 February 2011 (2011-02-22), XP055564432, the whole document -----	1,3-5
X	National Center For Biotechnology Information: "PUBCHEM SUBSTANCE SID 106500615" In: "PUBCHEM SUBSTANCE SID 106500615", 22 February 2011 (2011-02-22), XP055564435, the whole document -----	1-4



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/IB2018/060442**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-21(partially)

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ IB2018/ 060442

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-21(partially)

compounds of family A, and their composition and medical use

---

2. claims: 1-21(partially)

compounds of families C, G, M, and E, and their composition and medical use

---

3. claims: 1-21(partially)

compounds of family F7, F6 and I, and their composition and medical use

---

4. claims: 1-21(partially)

compounds of family M and Y, and their composition and medical use

---

5. claims: 1-21(partially)

compounds of family PQRV, and their composition and medical use

---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2018/060442

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03018589	A1	06-03-2003	AT 291024 T 15-04-2005
			CA 2458025 A1 06-03-2003
			DE 10141212 A1 06-03-2003
			EP 1425283 A1 09-06-2004
			ES 2239732 T3 01-10-2005
			JP 4540337 B2 08-09-2010
			JP 2005501122 A 13-01-2005
			US 2004259888 A1 23-12-2004
			WO 03018589 A1 06-03-2003
			-----
WO 2011011722	A1	27-01-2011	AU 2010275477 A1 23-02-2012
			CA 2768832 A1 27-01-2011
			EP 2456310 A1 30-05-2012
			JP 2013500267 A 07-01-2013
			SG 177740 A1 28-02-2012
			US 2012184556 A1 19-07-2012
			WO 2011011722 A1 27-01-2011
			-----

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
<b>C 0 7 D 413/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D	413/04	4 C 0 6 5
<b>C 0 7 D 413/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D	413/14	4 C 0 6 9
<b>A 6 1 K 31/4245</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K	31/4245	4 C 0 7 1
<b>C 0 7 D 471/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D	471/04	4 C 0 8 6
<b>C 0 7 D 487/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D	487/04	
<b>A 6 1 K 31/437</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K	31/437	
<b>A 6 1 K 31/55</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K	31/55	
<b>A 6 1 K 31/4155</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K	31/4155	
<b>C 0 7 D 239/70</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D	239/70	
<b>C 0 7 D 403/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D	403/04	
<b>C 0 7 D 409/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D	409/14	
<b>C 0 7 D 405/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D	405/14	
<b>C 0 7 D 403/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D	403/12	
<b>A 6 1 K 31/517</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K	31/517	
<b>C 0 7 D 405/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D	405/12	
<b>C 0 7 D 401/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D	401/12	
<b>C 0 7 D 403/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D	403/14	
<b>C 0 7 D 401/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D	401/14	
<b>C 0 7 D 231/56</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D	231/56	Z
<b>A 6 1 K 31/416</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K	31/416	
<b>C 0 7 D 495/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D	495/04	1 0 5 A
<b>A 6 1 K 31/4365</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K	31/4365	
<b>C 0 7 D 417/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D	417/12	
<b>C 0 7 D 207/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D	207/12	
<b>A 6 1 K 31/427</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K	31/427	
<b>A 6 1 K 31/4439</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K	31/4439	
<b>A 6 1 K 31/402</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K	31/402	
<b>C 0 7 D 213/38</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D	213/38	
<b>A 6 1 K 31/4409</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K	31/4409	
<b>A 6 1 K 31/428</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K	31/428	
<b>C 0 7 D 277/00</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D	277/00	
<b>C 0 7 D 261/20</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D	261/20	
<b>A 6 1 K 31/423</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K	31/423	
<b>A 6 1 P 21/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P	21/00	
<b>A 6 1 P 25/02</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P	25/02	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

(72)発明者 レンガシャー, シルヴェイン  
 スイス国, 1 2 0 2 ジュネーヴ, キャンパス バイオテック, ケミン デ マイン 9

(72)発明者 フィンスタヴァルド, チャールズ  
 スイス国, 1 2 0 2 ジュネーヴ, キャンパス バイオテック, ケミン デ マイン 9

(72)発明者 マジストレッティ, ピエール  
 スイス国, 1 2 0 2 ジュネーヴ, キャンパス バイオテック, ケミン デ マイン 9

F ターム(参考) 4C033 AB02 AB08 AB17 AB20  
 4C050 AA01 BB05 CC10 CC16 EE02 FF02 FF05 GG03 GG04 HH01  
 HH04  
 4C055 AA01 BA01 CA01 DA27  
 4C056 AA01 AB01 AC01 AD03 AE02 FA01 FB07 FB18 FC01  
 4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB03 BB04 BB07 BB09 CC31 CC34  
 CC62 CC75 CC92 DD03 DD10 DD25 DD31 DD34 DD58 EE01  
 4C065 AA01 AA03 BB06 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK03 LL03  
 PP03  
 4C069 AA12 BA08 BB08 BB28 BC12  
 4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 EE13 FF06 GG03 HH13 JJ01 JJ05  
 LL01  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC08 BC17 BC36 BC37 BC42 BC45 BC68  
 BC71 BC82 BC84 CB05 CB11 CB29 GA02 GA04 GA07 GA08  
 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA20 ZA94 ZC75