

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成25年1月31日(2013.1.31)

【公表番号】特表2012-512165(P2012-512165A)

【公表日】平成24年5月31日(2012.5.31)

【年通号数】公開・登録公報2012-021

【出願番号】特願2011-540922(P2011-540922)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/4985	(2006.01)
A 6 1 K	31/437	(2006.01)
A 6 1 K	31/13	(2006.01)
A 6 1 K	31/135	(2006.01)
A 6 1 K	31/428	(2006.01)
A 6 1 K	31/381	(2006.01)
A 6 1 K	31/366	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/4985
A 6 1 K	31/437
A 6 1 K	31/13
A 6 1 K	31/135
A 6 1 K	31/428
A 6 1 K	31/381
A 6 1 K	31/366
A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	25/00

【手続補正書】

【提出日】平成24年12月6日(2012.12.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

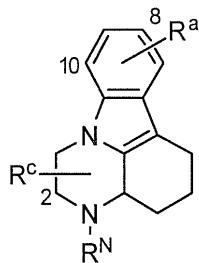
【請求項1】

治療有効量の1つ以上の四環系ピラジノインドール、またはそれらの薬剤的に許容される塩；ならびに場合によって1つ以上のその薬剤的に許容される担体、希釈剤、および賦形剤、ならびにそれらの組み合わせを含む、多発性硬化症を治療するための医薬組成物。

【請求項2】

少なくとも1つの四環系ピラジノインドールが、式

## 【化1】



(式中

R<sup>a</sup> は水素であるか、またはR<sup>a</sup> は1～4個の置換基を表し、それぞれが、ハロおよびヒドロキシ、ならびにアルコキシ、アシルオキシ、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルからなる群から独立して選択され、そのそれは場合によって置換され；

R<sup>c</sup> は水素であるか、またはR<sup>c</sup> は1もしくは2個の置換基を表し、それぞれが、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルから独立して選択され、そのそれは場合によって置換され；

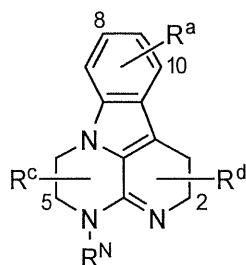
R<sup>d</sup> は水素であるか、またはR<sup>d</sup> は1もしくは2個の置換基を表し、それぞれが、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルから独立して選択され、そのそれは場合によって置換され；そして

R<sup>N</sup> は、水素もしくはヒドロキシ、またはアルコキシ、アシルオキシ、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、そのそれは場合によって置換されているか；あるいはR<sup>N</sup> と結合する窒素とは、アミド、カルバメート、もしくは尿素、またはそのチオノ誘導体を形成するか；あるいはR<sup>N</sup> と結合する窒素とはアミンプロドラッグを形成する)の化合物またはその薬剤的に許容される塩である、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項3】

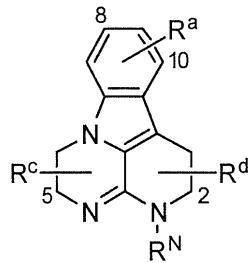
少なくとも1つの四環系ピラジノインドールが、式

## 【化2】



もしくは

## 【化3】



(式中

R<sup>a</sup> は水素であるか、または R<sup>a</sup> は 1 ~ 4 個の置換基を表し、それぞれが、ハロおよびヒドロキシ、ならびにアルコキシ、アシルオキシ、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルからなる群から独立して選択され、そのそれぞれは場合によって置換され；

R<sup>c</sup> は水素であるか、または R<sup>c</sup> は 1 もしくは 2 個の置換基を表し、それぞれが、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルから独立して選択され、そのそれぞれは場合によって置換され；

R<sup>d</sup> は水素であるか、または R<sup>d</sup> は 1 もしくは 2 個の置換基を表し、それぞれが、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルから独立して選択され、そのそれぞれは場合によって置換され；そして

R<sup>N</sup> が、水素もしくはヒドロキシ、またはアルコキシ、アシルオキシ、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルであり、そのそれぞれは場合によって置換されているか；あるいは 1 つ以上の R<sup>N</sup> と結合する窒素とは、アミド、カルバメート、もしくは尿素、またはそのチオノ誘導体を形成するか；あるいは 1 つ以上の R<sup>N</sup> と結合する窒素とはアミンプロドラッグを形成する) の化合物またはその薬剤的に許容される塩である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

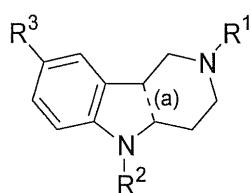
## 【請求項 4】

1 つ以上のジメボリンをさらに含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 5】

少なくとも 1 つのジメボリンが、式

## 【化4】



(式中、R<sup>1</sup> は水素、またはアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、そのそれぞれは場合によって置換されているか；あるいは R<sup>1</sup> と結合する窒素とは、アミド、カルバメート、もしくは尿素、またはそのチオノ誘導体を形成するか；あるいは R<sup>1</sup> と結合する窒素とはアミンプロドラッグまたはアリールアルキルを形成し；R<sup>2</sup> は、水素、またはアルキルもしくはアリールアルキルであり、そのそれぞれは場合によ

って置換され；R<sup>3</sup>は、水素、ハロ、またはヒドロキシ、またはアルコキシ、アシルオキシ、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、そのそれは場合によって置換され；そして結合(a)は単結合または二重結合である)の化合物またはその薬剤的に許容される塩である、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

1つ以上のNMDA受容体拮抗物質をさらに含む請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

少なくとも1つのNMDA受容体拮抗物質が、アマンタジン、デキストロメトルファン、デキストロルファン、イボガイン、ケタミン、フェンシクリジン、リルゾール、チレタミン、メマンチン、およびその薬剤的に許容される塩からなる群から選択される、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

1つ以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤をさらに含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

少なくとも1つのHMG-CoA還元酵素阻害剤が、シンバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、およびセリバスタチン、ならびにそれらの薬剤的に許容される塩からなる群から選択される、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項10】

1つ以上の免疫抑制薬をさらに含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項11】

少なくとも1つの免疫抑制薬が、コルチコステロイド、シクロホスファミド、メトトレキサート、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスボリン、ミトキサンtron、ナタリズマブ、ダクリズマブ、アレムツズマブ、リツキシマブ、およびそれらの薬剤的に許容される塩からなる群から選択される、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

1つ以上の免疫調節薬をさらに含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項13】

少なくとも1つの免疫調節薬が、インターフェロンベータ-1b、インターフェロンベータ-1a、酢酸グラチラマー(コパクソン)、ナタリズマブ、リツキシマブ、ダクリズマブ、BG12、フィンゴリモド、ラキニモド、およびその薬剤的に許容される塩からなる群から選択される、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

多発性硬化症の治療のための薬剤の製造における、治療有効量の1つ以上の四環系ピラジノインドール、またはそれらの薬剤的に許容される塩の使用。

【請求項15】

前記薬剤が請求項1～13のいずれか1項に記載の医薬組成物を含む、請求項14に記載の使用。

【請求項16】

多発性硬化症が一次進行型多発性硬化症である、請求項1～13のいずれか1項に記載の医薬組成物または請求項14又は15に記載の使用。

【請求項17】

多発性硬化症が二次進行型多発性硬化症である、請求項1～13のいずれか1項に記載の医薬組成物または請求項14又は15に記載の使用。

【請求項18】

多発性硬化症が再発寛解型多発性硬化症である、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物または請求項 1 4 又は 1 5 に記載の使用。

【請求項 1 9】

多発性硬化症が進行性寛解型多発性硬化症である、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物または請求項 1 4 又は 1 5 に記載の使用。