

【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23年6月16日 (2011.6.16)

【公表番号】特表2009-535344(P2009-535344A)

【公表日】平成21年10月1日 (2009.10.1)

【年通号数】公開・登録公報2009-039

【出願番号】特願2009-507823(P2009-507823)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/501 (2006.01)

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 237/20 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 27/12 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 P 5/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/06 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/501

C 0 7 D 403/12

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 237/20

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 11/02

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 1/18
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 27/12
 A 6 1 P 25/02 1 0 1
 A 6 1 P 5/24
 A 6 1 P 25/06

【手続補正書】

【提出日】平成22年4月23日(2010.4.23)

【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

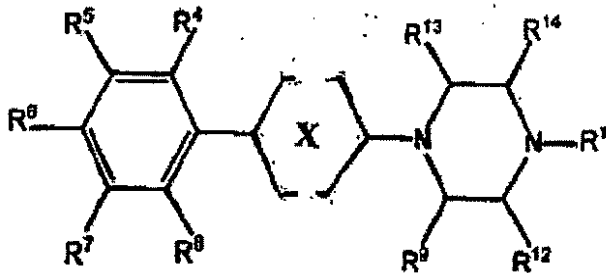
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療有効量の式 I :

【化 1】



I

(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、硫酸基、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸基、スルホキシド、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、 $=O$ 、 $=S$ 、ホスホン酸基、ウレイド、カルボキシル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドであり、 X は、任意に置換されたピリミジニルまたはピリダジニルである)

の化合物、その異性体、薬学的に許容され得る塩または誘導体を含む、神経炎症性疾患に苦しむ被験体の処置後に副作用のリスクの低下および/または有益な薬物動態プロフィー

ルをもたらすのに有効な組成物。

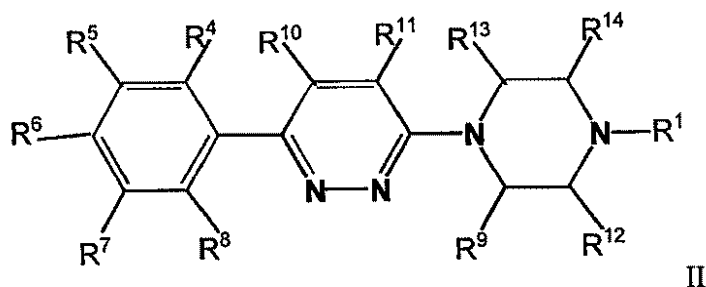
【請求項 2】

R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルオキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール- $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アロイル、 $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ 複素環式基、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ アシルオキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{28}$ 、 $-NR^{28}R^{29}$ 、 $=NR^{28}$ 、 $-S(O)_2R^{28}$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{28}$ 、 $-NHC(O)R^{28}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^{28}$ 、 $-C(O)NR^{28}R^{29}$ 、 $-NHS(O)_2R^{28}$ (式中、 R^{28} および R^{29} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール- $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリールおよび $C_3 \sim C_{10}$ 複素環式基から選択される) である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

式 I I :

【化 2】



(式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、スルホキシド、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸基、硫酸基、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、 $=O$ 、 $=S$ 、ホスホン酸基、ウレイド、カルボキシル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドである)

の化合物またはその異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは誘導体の治療有効量を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルオキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール- $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アロイル、 $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ 複素環式基、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ アシルオキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{28}$ 、 $-NR^{28}R^{29}$ 、 $=NR^{28}$ 、 $-S(O)_2R^{28}$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、ニトロ、シア

ノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{28}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{28}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{28}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{28}$ （式中、 R^{28} および R^{29} は、独立して、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルケニル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアリールおよび $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ 複素環式基から選択される）から選択される、請求項 3 に記載の組成物。

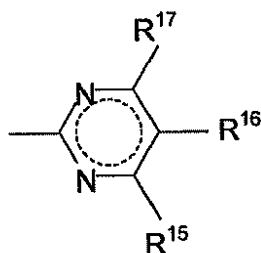
【請求項 5】

R^1 が、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールである、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 6】

R^1 が、

【化 3】



（式中、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルキニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルフィニル、スルホン酸基、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、ホスホン酸基、ウレイド、カルボキシル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドである）

である、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

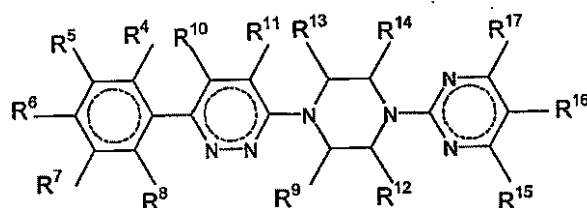
【請求項 7】

R^{15} 、 R^{16} および R^{17} が、独立して、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニルオキシ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルケニル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルコキシ、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリールオキシ、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール- $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アロイル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアリール、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ 複素環式基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アシルオキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{28}$ 、 $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ 、 $=\text{NR}^{28}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{28}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{28}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{28}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{28}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{28}$ （式中、 R^{28} および R^{29} は、独立して、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルケニル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアリールおよび $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ 複素環式基から選択される）から選択される、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

式 I I I :

【化 4】



III

(式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルフィニル、スルホン酸基、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、 $=O$ 、 $=S$ 、ホスホン酸基、ウレイド、カルボキシル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドであり、ただし、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} すべてが水素であることはあり得ないものとする)

の化合物またはその異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは誘導体、またはその異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは誘導体の治療有効量を含む、神経炎症性疾患に苦しむ被験体において処置後に副作用のリスクの低下および/または有益な薬物動態プロフィールをもたらすのに有効な組成物。

【請求項 9】

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルオキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール- $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アロイル、 $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ 複素環式基、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ アシルオキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{28}$ 、 $-NR^{28}R^{29}$ 、 $=NR^{28}$ 、 $-S(O)_2R^{28}$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{28}$ 、 $-NHC(O)R^{28}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^{28}$ 、 $-C(O)NR^{28}R^{29}$ 、 $-NHS(O)_2R^{28}$ (式中、 R^{28} および R^{29} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール- $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリールおよび $C_3 \sim C_{10}$ 複素環式基から選択される) である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

式 III の化合物または異性体もしくはその薬学的に許容され得る塩において、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} が、水素、ヒドロキシル、アルキルであり、 R^{10} および R^{11} の一方または両方が、独立して、置換もしくは非置換の、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホニル、スルフィニル、スルフェニル、ア

ミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、ウレイド、シアノ、ハロ、シリル、シリルアルキル、シリルオキシ、シリルチオ、 $=O$ 、 $=S$ 、カルボキシル、カルボニル、またはカルバモイルである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 11】

式 III の化合物において、 R^{10} および R^{11} の一方が、アルキル、特に $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{10} および R^{11} の他方が水素である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 12】

式 III の化合物において、 R^{10} および R^{11} の一方がアリールであり、 R^{10} および R^{11} の他方が水素である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 13】

式 III の化合物において、 R^{10} および R^{11} の一方が、ヘテロアリール、特に、1 ~ 4 個の窒素原子を含有する 5 ~ 6 員の不飽和ヘテロモノシクリル基であり、 R^{10} および R^{11} の他方が水素である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 14】

式 III の化合物において、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} が水素であり、そして R^{11} が、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルコキシ、アリール、または 1 ~ 4 個の窒素原子を含有する 5 ~ 6 員の不飽和ヘテロモノシクリル基である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 15】

式 III の化合物において、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} が水素であり、 R^{11} がアルキルまたはピリジニルである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 16】

式 III の化合物が 4 - メチル - 6 - フェニル - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) ピリダジンである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 17】

IL - 1 および S100B の上方調節を選択的に低減またはブロックする、ならびに / または PSD - 95 および / もしくはシナプトフィシンの減損を低減または抑制する化合物の治療有効量を含む、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 18】

hERG カリウムチャネルにおける阻害活性を低下させるとともに神経炎症性疾患を処置するための式 I、II または III の化合物の治療有効量を含む、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 19】

hERG 阻害を低減させるとともに神経炎症性疾患を処置するための式 I、II または III の化合物の治療有効量を含む、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 20】

前記治療有効量が、投与期間中、IL - 1 および S100B の上方調節を選択的に低減またはブロックするのに有効であり、PSD - 95 および / またはシナプトフィシンの減損を低減または抑制するのに有効なものである、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 21】

式 I、II または III の化合物の、使用環境における有効濃度、または本明細書に開示した疾患の症状の予防、処置もしくは制御において治療効果をもたらす有効用量を提供するための被験体への投与に適した該化合物の治療有効量を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記疾患が神経炎症性疾患である、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

約 0.1 ~ 100 mg / kg、0.1 ~ 50 mg / kg、0.1 ~ 25 mg / kg、0.1 ~ 20 mg / kg、0.1 ~ 15 mg / kg、0.1 ~ 10 mg / kg、0.1 ~ 5 mg / kg、0.1 ~ 4 mg / kg、0.1 ~ 3 mg / kg、0.1 ~ 2 mg / kg、または 0.1 ~ 1 mg / kg の用量の式 I、II または III の化合物を含有する、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 24】

神経炎症性疾患の処置のための組成物であって、治療有効量の請求項 8 ~ 22 のいずれか一項に記載の式 III の化合物を含み、該治療有効量が、被験体に 10 mg / kg 未満の式 III の化合物を送達する、組成物。

【請求項 25】

神経炎症性疾患の処置のための組成物であって、治療有効量の請求項 8 ~ 22 のいずれか一項に記載の式 III の化合物を含み、該治療有効量が、被験体に 0.5 mg / kg 未満の式 III の化合物を送達する、組成物。

【請求項 26】

請求項 22、24、または 25 に記載の組成物であって、前記神経炎症性疾患が、アルツハイマー病 (AD)、筋萎縮性側索硬化症、自己免疫障害、プリオン疾患、脳卒中または外傷性脳損傷である、組成物。

【請求項 27】

請求項 26 に記載の組成物であって、前記式 III の化合物が、4 - ピリジル - 6 - フェニル - 3 - (4 - ピリミジン - 2 - イルピペラジン - 1 - イル) ピリダジンまたはその薬学的に許容され得る塩である、組成物。

【請求項 28】

請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の組成物の 1 種類以上、容器、および使用説明書を備えるキット。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正の内容】

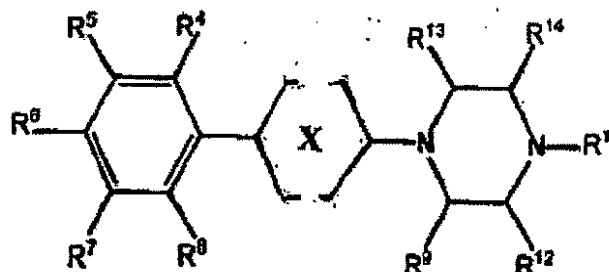
【0004】

本発明は、以下を提供する。

(項目 1)

治療有効量の式 I :

【化 1】



I

(式中、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹²、R¹³ および R¹⁴ は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロ

イル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、硫酸基、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸基、スルホキシド、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、 $=O$ 、 $=S$ 、ホスホン酸基、ウレイド、カルボキシル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドであり、 X は、任意に置換されたピリミジニルまたはピリダジニルである)

の化合物、その異性体、薬学的に許容され得る塩または誘導体を含む、神経炎症性疾患に苦しむ被験体の処置後に副作用のリスクの低下および/または有益な薬物動態プロファイルをもたらすのに有効な組成物。

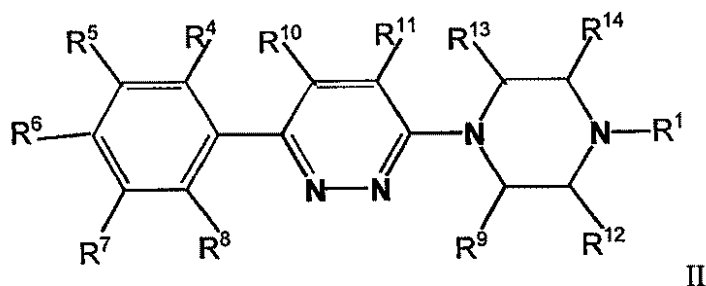
(項目2)

R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルオキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール- $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アロイル、 $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ 複素環式基、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ アシルオキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{28}$ 、 $-NR^{28}R^{29}$ 、 $=NR^{28}$ 、 $-S(O)_2R^{28}$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{28}$ 、 $-NHC(O)R^{28}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^{28}$ 、 $-C(O)NR^{28}R^{29}$ 、 $-NHS(O)_2R^{28}$ (式中、 R^{28} および R^{29} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリールおよび $C_3 \sim C_{10}$ 複素環式基から選択される)である、項目1に記載の組成物。

(項目3)

式II:

【化2】



(式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、スルホキシド、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸基、硫酸基、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、 $=O$ 、 $=S$ 、ホスホン酸基、ウレイド、カルボキシル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドである)

の化合物またはその異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは誘導体の治療有効量を含む、項目1に記載の組成物。

(項目4)

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルオキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール- $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アロイル、 $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ 複素環式基、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ アシルオキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{28}$ 、 $-NR^{28}R^{29}$ 、 $=NR^{28}$ 、 $-S(O)_2R^{28}$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{28}$ 、 $-NHC(O)R^{28}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^{28}$ 、 $-C(O)NR^{28}R^{29}$ 、 $-NHS(O)_2R^{28}$ (式中、 R^{28} および R^{29} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール- $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリールおよび $C_3 \sim C_{10}$ 複素環式基から選択される) から選択される、項目3に記載の組成物。

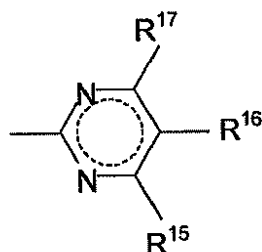
(項目5)

R^1 が、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロアリールである、項目1または2に記載の組成物。

(項目6)

R^1 が、

【化3】



(式中、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルキニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルフィニル、スルホン酸基、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、 $=O$ 、 $=S$ 、ホスホン酸基、ウレイド、カルボキシル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドである)

である、項目1または2に記載の組成物。

(項目7)

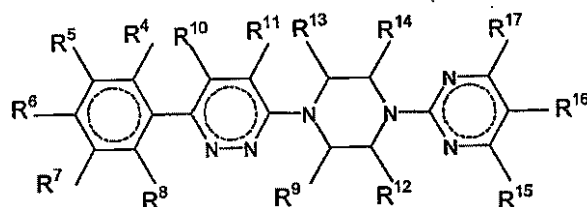
R^{15} 、 R^{16} および R^{17} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルオキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール- $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アロイル、 $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ 複素環式基、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ アシルオキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{28}$ 、 $-NR^{28}R^{29}$ 、 $=NR^{28}$ 、 $-S(O)_2R^{28}$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、 $-CO_2H$ 、 $-C$

O_2R^{28} 、 $-NHC(O)R^{28}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^{28}$ 、 $-C(O)NR^{28}R^{29}$ 、 $-NHS(O)_2R^{28}$ (式中、 R^{28} および R^{29} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリールおよび $C_3 \sim C_{10}$ 複素環式基から選択される) から選択される、項目 6 に記載の組成物。

(項目 8)

式 IIII :

【化 4】



III

(式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、ハロ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルフィニル、スルホン酸基、シリル、シリルオキシ、シリルアルキル、シリルチオ、 $=O$ 、 $=S$ 、ホスホン酸基、ウレイド、カルボキシル、カルボニル、カルバモイルまたはカルボキサミドであり、ただし、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} すべてが水素であることはあり得ないものとする)

の化合物またはその異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは誘導体、またはその異性体、薬学的に許容され得る塩もしくは誘導体の治療有効量を含む、神経炎症性疾患に苦しむ被験体において処置後に副作用のリスクの低下および/または有益な薬物動態プロフィールをもたらすのに有効な組成物。

(項目 9)

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルオキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール- $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アロイル、 $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{10}$ 複素環式基、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_1 \sim C_6$ アシルオキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{28}$ 、 $-NR^{28}R^{29}$ 、 $=NR^{28}$ 、 $-S(O)_2R^{28}$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、ニトロ、シアノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシルアルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{28}$ 、 $-NHC(O)R^{28}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^{28}$ 、 $-C(O)NR^{28}R^{29}$ 、 $-NHS(O)_2R^{28}$ (式中、 R^{28} および R^{29} は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルケニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリールおよび $C_3 \sim C_{10}$ 複素環式基から

選択される)である、項目8に記載の組成物。

(項目10)

式II Iの化合物または異性体もしくはその薬学的に許容され得る塩において、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} が、水素、ヒドロキシル、アルキルであり、 R^{10} および R^{11} の一方または両方が、独立して、置換もしくは非置換の、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホニル、スルフィニル、スルフェニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、ウレイド、シアノ、ハロ、シリル、シリルアルキル、シリルオキシ、シリルチオ、 $=O$ 、 $=S$ 、カルボキシル、カルボニル、またはカルバモイルである、項目8に記載の組成物。

(項目11)

式II Iの化合物において、 R^{10} および R^{11} の一方が、アルキル、特に $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{10} および R^{11} の他方が水素である、項目8に記載の組成物。

(項目12)

式II Iの化合物において、 R^{10} および R^{11} の一方がアリールであり、 R^{10} および R^{11} の他方が水素である、項目8に記載の組成物。

(項目13)

式II Iの化合物において、 R^{10} および R^{11} の一方が、ヘテロアリール、特に、1～4個の窒素原子を含有する5～6員の不飽和ヘテロモノシクリル基であり、 R^{10} および R^{11} の他方が水素である、項目8に記載の組成物。

(項目14)

式II Iの化合物において、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} が水素であり、そして R^{11} が、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルコキシ、アリール、または1～4個の窒素原子を含有する5～6員の不飽和ヘテロモノシクリル基である、項目8に記載の組成物。

(項目15)

式II Iの化合物において、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} が水素であり、 R^{11} がアルキルまたはピリジニルである、項目8に記載の組成物。

(項目16)

式II Iの化合物が4-メチル-6-フェニル-3-(4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル)ピリダジンである、項目8に記載の組成物。

(項目17)

IL-1 およびS100Bの上方調節を選択的に低減またはブロックする、ならびに/またはPSD-95および/もしくはシナプトフィシンの減損を低減または抑制する化合物の治療有効量を含む、項目1～16のいずれか1項に記載の組成物。

(項目18)

hERGカリウムチャネルにおける阻害活性を低下させるとともに神経炎症性疾患を処置するための式I、IIまたはIIIの化合物の治療有効量を含む、項目1～17のいずれか1項に記載の組成物。

(項目19)

hERG阻害を低減させるとともに神経炎症性疾患を処置するための式I、IIまたはIIIの化合物の治療有効量を含む、項目1～18のいずれか1項に記載の組成物。

(項目20)

前記治療有効量が、投与期間中、IL-1 およびS100Bの上方調節を選択的に低減またはブロックするのに有効であり、PSD-95および/またはシナプトフィシンの減損を低減または抑制するのに有効なものである、項目1～19のいずれか1項に記載の組

成物。

(項目 2 1)

式 I、II または III の化合物の、使用環境における有効濃度、または本明細書に開示した疾患の症状の予防、処置もしくは制御において治療効果をもたらす有効用量を提供するための被験体への投与に適した該化合物の治療有効量を含む、項目 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 2 2)

前記疾患が神経炎症性疾患である、項目 2 1 に記載の組成物。

(項目 2 3)

約 0.1 ~ 100 mg / kg、0.1 ~ 50 mg / kg、0.1 ~ 25 mg / kg、0.1 ~ 20 mg / kg、0.1 ~ 15 mg / kg、0.1 ~ 10 mg / kg、0.1 ~ 5 mg / kg、0.1 ~ 4 mg / kg、0.1 ~ 3 mg / kg、0.1 ~ 2 mg / kg、または 0.1 ~ 1 mg / kg の用量の式 I、II または III の化合物を含有する、項目 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の組成物。

(項目 2 4)

項目 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の組成物を被験体に投与することを含む、被験体において神経炎症性疾患を処置する方法。

(項目 2 5)

神経炎症性疾患の処置において副作用のリスクの低下および / または有益な薬物動態プロフィールをもたらすための医薬を調製するための、項目 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の式 I、II または III の化合物の少なくとも 1 種類の使用。

(項目 2 6)

項目 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の組成物の 1 種類以上、容器、および使用説明書を備えるキット。

本発明では、式 I :