

【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】令和3年10月28日(2021.10.28)

【公表番号】特表2020-534274(P2020-534274A)
 【公表日】令和2年11月26日(2020.11.26)
 【年通号数】公開・登録公報2020-048
 【出願番号】特願2020-515077(P2020-515077)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 31/421 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/421
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 P 25/28

【手続補正書】

【提出日】令和3年9月17日(2021.9.17)

【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

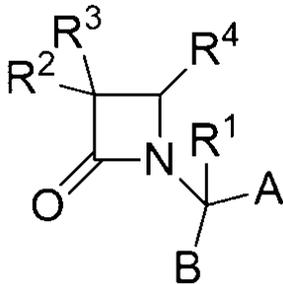
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

宿主動物における脳損傷の治療における使用のための医薬組成物であって、前記医薬組成物が、式：

【化1】



(式中、

Aは、アミドであり；

Bは、アミドであり；又はBは、アルコール若しくはエーテル、若しくはチオール若しくはジスルフィド、又はそれらの酸化誘導体であり；

R¹は、水素又はC₁～C₆アルキルであり；

R²は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ホルミル、アルキルカルボニル、又は-CO₂R⁸、-CONR⁸R^{8'}、及び-NR⁸(COR⁹)からなる群から選択される置換基であり；R⁸及びR^{8'}は、それぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、任意に置換されるアリー

ル、若しくは任意に置換されるアリールアルキルから選択され；又は R^8 及び $R^{8'}$ は、結合した窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル基を形成し； R^9 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるアリールアルキル、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換されるヘテロアリールアルキル、及び $R^8 R^{8'}$ N - (C₁ ~ C₄ アルキル) から選択され；

R^3 は、任意に置換されるアミノ、アミド、アシルアミド、又はウレイド基であり；又は R^3 は、窒素原子に結合した窒素含有ヘテロシクリル基であり；かつ

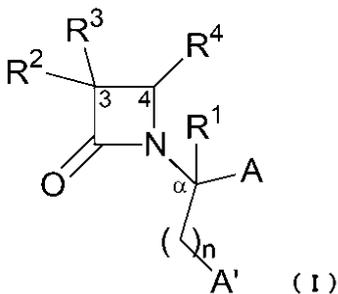
R^4 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルカルボニル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるアリールアルキル、任意に置換されるアリールハロアルキル、任意に置換されるアリールアルコキシアルキル、任意に置換されるアリールアルケニル、任意に置換されるアリールハロアルケニル、又は任意に置換されるアリールアルキニルである)

の化合物及びその医薬として許容される塩から選択される 選択的 V 1 a 受容体アンタゴニストを含む、医薬組成物。

【請求項 2】

前記アンタゴニストが、式：

【化 2】



(式中、

A' は、独立して選択されたアミドであり；

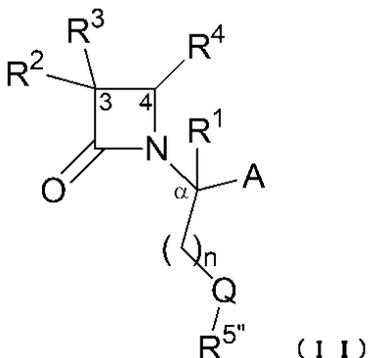
n は、0 ~ 約 3 から選択される整数である)

の化合物及びその医薬として許容される塩から選択される、請求項 1 に記載の 医薬組成物。

【請求項 3】

前記アンタゴニストが、式：

【化 3】



(式中、

Q は、酸素であり；又は Q は、硫黄若しくはジスルフィド、若しくはそれらの酸化誘導体であり；かつ

R^{5''} は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、任意に置換されるアリールアルキル、任意に置換されるヘテロシクリル又は任意に置換されるヘテロシクリルアルキル、及び任意に置換されるアミノアルキルから選択される)

の化合物及びその医薬として許容される塩から選択される、請求項 1 に記載の 医薬組成物

。

【請求項4】

A 及び A' の一方又は両方が、独立して選択される式 $C(O)NHX$ - の一置換アミドであり；又は

A 及び A' の一方又は両方が、独立して選択される式 $C(O)NR^{1-4}X$ - の二置換アミドであり、 R^{1-4} が、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシカルボニル、及びベンジルから選択され、X が、アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 R^6R^7N -、及び R^6R^7N - ($C_2 \sim C_4$ アルキル) から選択され、各ヘテロシクリルが独立して選択され； R^6 が、独立して、各場合において、水素又はアルキルから選択され；かつ R^7 が、独立して、各場合において、アルキル、シクロアルキル、任意に置換されるアリール、及び任意に置換されるアリールアルキルから選択される；又は、 R^6 及び R^7 が、結合した窒素原子と一緒に、任意に置換される複素環を形成し；又は

A 及び A' の一方又は両方が、独立して選択され、任意に置換される窒素含有複素環のアミドである、請求項2または3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

各窒素含有複素環が、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、トリアゾリジニル、トリアジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、1,2-オキサジニル、1,3-オキサジニル、モルホリニル、オキサジアゾリジニル、チアジアゾリジニル、及び1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルから独立して選択され、これらの各々は任意に置換される、請求項4に記載の医薬組成物。

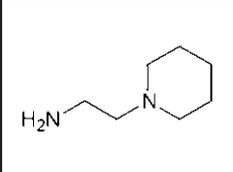
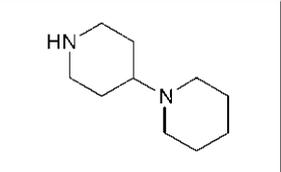
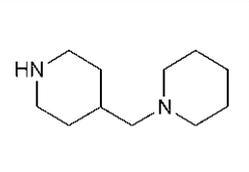
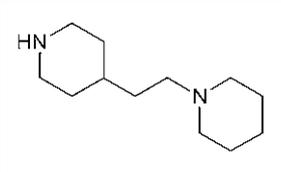
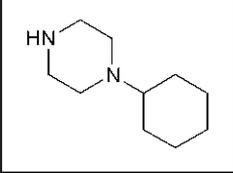
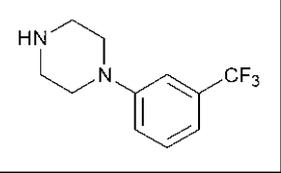
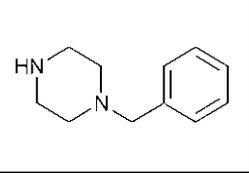
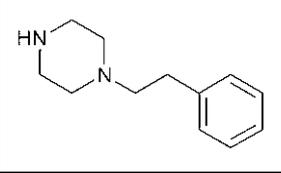
【請求項6】

前記任意の置換が、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^6R^7N -、及び R^6R^7N - ($C_1 \sim C_4$ アルキル) から独立して選択され；前記ピペラジニル又はホモピペラジニルは、それぞれ独立して R^{13} で任意にN置換され； R^{13} は、独立して、各場合において、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシカルボニル、任意に置換されるアリールオキシカルボニル、任意に置換されるアリールアルキル、及び任意に置換されるアリールから選択される、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

各窒素含有複素環が、独立して、式：

【表1】

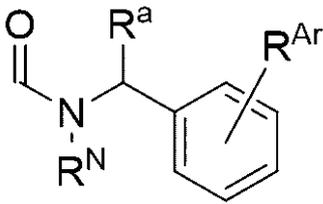
			
			

の置換ピペリジン又はピペラジンから選択される、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項8】

A が、式

【化 4】



(式中、

R^N が、水素又は任意に置換されるアルキル、又はアミドプロドラッグ形成基であり； R^a が、水素又は任意に置換されるアルキルであり； R^{Ar} が、水素又は 1 以上のアリール置換基である)

のものである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

Q が酸素又は硫黄であり； $R^{5'}$ が、任意に置換されるアリールアルキルである、請求項 2 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

n が 1 又は 2 である、請求項 2 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

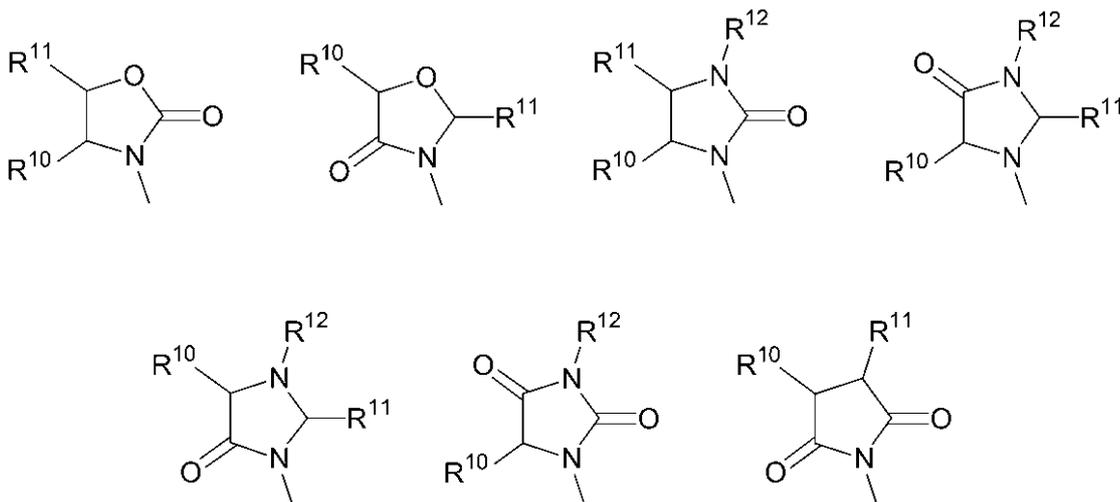
【請求項 11】

R^2 が水素又はアルキルであり、 R^1 が水素である、請求項 2 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

R^3 が、式：

【化 5】

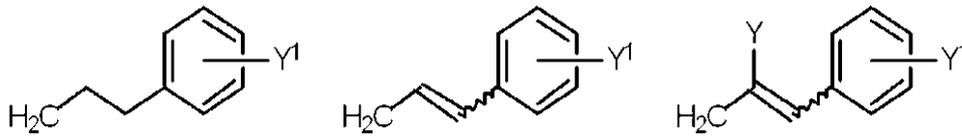


(式中、 R^{10} 及び R^{11} が、それぞれ独立して、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるシクロアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、任意に置換されるアリール、任意に置換されるアリールアルキル、任意に置換されるアリールアルキルオキシ、任意に置換されるアリールアルキルカルボニルオキシ、ジフェニルメトキシ、及びトリフェニルメトキシから選択され； R^{12} が、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシカルボニル、任意に置換されるアリールオキシカルボニル、任意に置換されるアリールアルキル、及び任意に置換されるアリーロイルから選択される) のものである、請求項 2 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

R^4 が、式：

【化6】

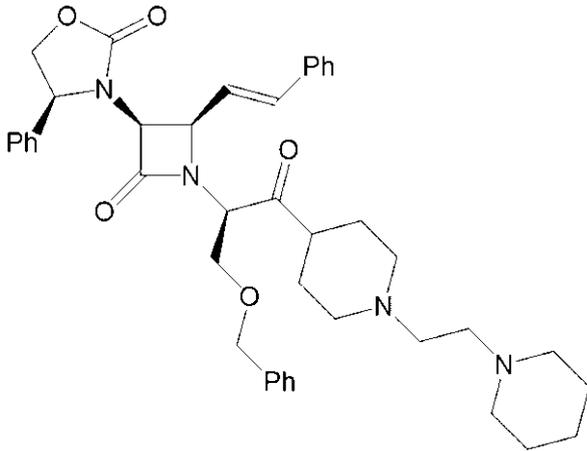


(式中、Yが電子吸引基であり、Y¹が、水素又は1以上のアリール置換基である)のものである、請求項2～12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

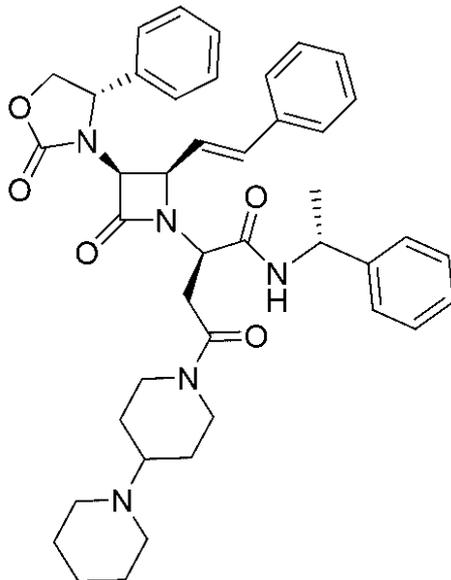
前記アンタゴニストが、

【化7】



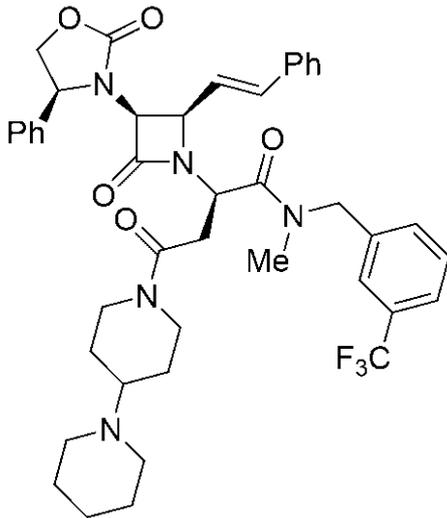
AVN228、

【化8】



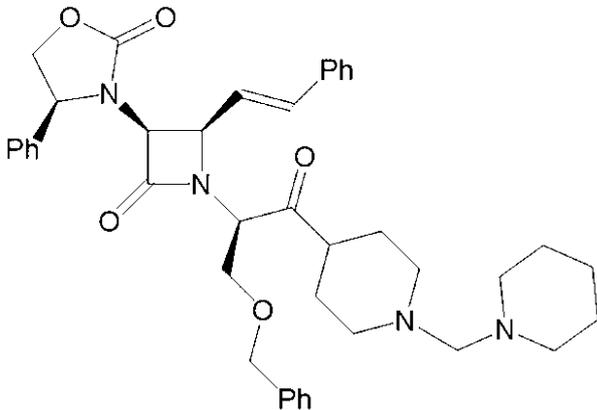
AVN246、

【化 9】



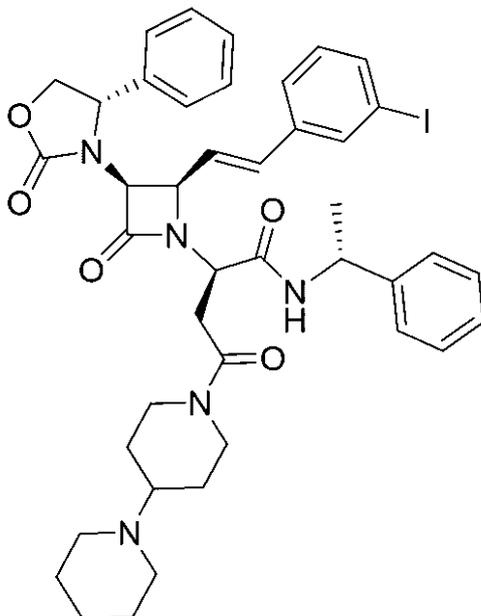
AVN251、

【化 10】



AVN296、及び

【化 11】



AVN576、

並びにそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 に記載の 医薬組成物。

【請求項 15】

前記脳損傷が、爆風 TBI を含む外傷性脳損傷 (TBI)、繰り返される軽度の TBI (rmTBI)、脳浮腫、慢性外傷性脳症 (CTE)、クモ膜下出血、脳卒中、虚血性脳卒中、脳震盪、及び転倒である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

