

【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2年5月28日(2020.5.28)

【公表番号】特表2019-515920(P2019-515920A)

【公表日】令和1年6月13日(2019.6.13)

【年通号数】公開・登録公報2019-022

【出願番号】特願2018-555672(P2018-555672)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/7076 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/06

A 6 1 P 37/02

A 6 1 K 31/7076

A 6 1 P 29/00 1 0 1

【手続補正書】

【提出日】令和2年4月17日(2020.4.17)

【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】

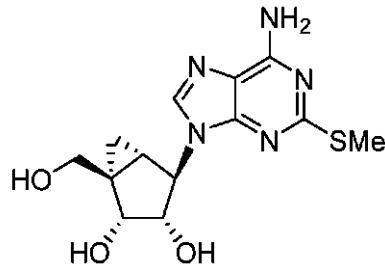
【請求項1】

A₃ アデノシン受容体のアゴニスト (A₃ Rアゴニスト) を含む、患者の外傷性脳傷害 (TBI)、脳卒中、神経変性状態、または心疾患もしくは心血管疾患から選択される傷害、疾患、または状態を処置するための組成物。

【請求項2】

前記アゴニストが、

【化 7 8】

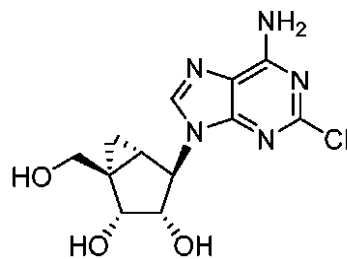


または薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記アゴニストが、

【化 7 9】



または薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記傷害、疾患、または状態が、TBIである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記 TBI が、脳振盪、爆傷、戦闘関連傷害、または頭部への軽度、中程度もしくは重度の衝撃から選択される、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記傷害、疾患、または状態が、虚血性脳卒中、出血性脳卒中、くも膜下出血、脳血管攣縮、または一過性脳虚血発作 (TIA) から選択される脳卒中である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記患者の神経保護または神経修復が、未処置患者と比較して増大する、請求項 4 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

神経変性疾患が、アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病 (PD)、ハンチントン病 (HD)、多発性硬化症 (MS)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、慢性外傷性脳症 (CTE)、またはウイルス、アルコール依存症、腫瘍、毒素もしくは反復性脳傷害によって引き起こされた神経変性状態から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記神経変性疾患が、パーキンソン病である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記傷害、疾患、または状態が、アルツハイマー病、片頭痛、脳手術、またはがん化学療法と関連する神経学的副作用である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記 TBI、脳卒中、心虚血、または心筋梗塞後の回復期間が、未処置患者と比較して短縮される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記心疾患または心血管疾患が、心虚血、心筋梗塞、心筋症、冠動脈疾患、不整脈、心筋炎、心膜炎、アンギナ、高血圧性心疾患、心内膜炎、リウマチ性心疾患、先天性心疾患、またはアテローム性動脈硬化症から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記心疾患または心血管疾患が、心虚血または心筋梗塞である、請求項 1 2 に記載の組成物。

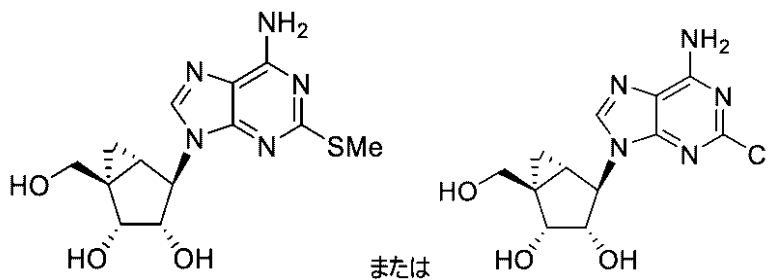
【請求項 1 4】

前記組成物が、脳卒中、心虚血、または心筋梗塞を処置するために、前記傷害が生じた後、その傷害が回復する期間中、慢性的に投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 5】

有効量の

【化 1 0 1】



から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、TBIまたは脳卒中に罹患している患者の神経保護または神経修復を増大するための組成物。

【請求項 1 6】

経口、静脈内、または非経口投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 または 1 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記化合物または薬学的に許容されるその塩が、血漿中で少なくとも約 0.7 の非結合画分を有するか、または脳内で少なくとも約 0.08 の非結合画分を有するか、またはその両方である、請求項 1 ~ 3 または 1 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記 TBI または脳卒中後 2 4 時間以内に投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 または 1 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記 TBI または脳卒中後 8 時間以内に投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 または 1 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記 TBI または脳卒中後少なくとも最初の 8 ~ 4 8 時間の間に投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 または 1 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記 A₃R が、部分的にアゴナイズされる、請求項 1 ~ 1 4 および 1 6 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 2】

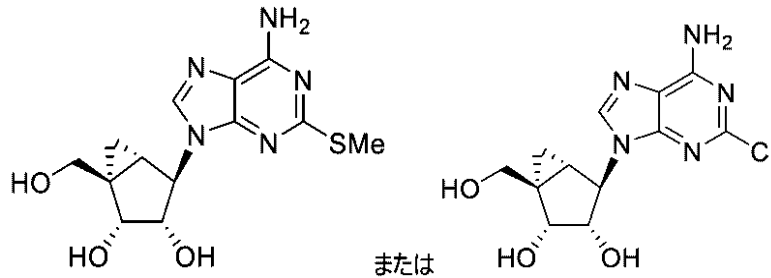
A₃ アデノシン受容体のアゴニスト (A₃R アゴニスト) を含む、患者の外傷性脳傷害 (TBI)、脳卒中、または神経変性状態から選択される傷害、疾患、または状態を処置するための組成物であって、前記 A₃R が、他の A₃R 媒介性経路の活性化をほとんど伴わない、もしくはまったく伴わない細胞内カルシウム動員の優先的な活性化によって、または Gq 1 1 媒介性細胞内カルシウム動員、cAMP 生成の Gi 媒介性モジュレーション

もしくは ERK1/2 および Akt の Gi 媒介性リン酸化の優先的な活性化によって、前記 A₃R 受容体の神経保護機能に向けてバイアスされた方式でアゴナイズされる、組成物。

【請求項 23】

前記アゴニストが、

【化 102】



または薬学的に許容されるその塩である、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記傷害、疾患、または状態が、TBI である、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記 TBI が、脳振盪、爆傷、戦闘関連傷害、または頭部への軽度、中程度もしくは重度の衝撃から選択される、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記傷害、疾患、または状態が、虚血性脳卒中、出血性脳卒中、くも膜下出血、脳血管攣縮、または一過性脳虚血発作 (TIA) から選択される脳卒中である、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 27】

神経変性疾患が、アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病 (PD)、ハンチントン病 (HD)、多発性硬化症 (MS)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、慢性外傷性脳症 (CTE)、またはウイルス、アルコール依存症、腫瘍、毒素もしくは反復性脳傷害によって引き起こされた神経変性状態から選択される、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記神経変性疾患が、パーキンソン病である、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記傷害、疾患、または状態が、アルツハイマー病、片頭痛、脳手術、またはがん化学療法と関連する神経学的副作用である、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記患者の神経保護または神経修復が、未処置患者と比較して増大する、請求項 22 ~ 29 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 31】

前記 A₃R が、完全な A₃R アゴニストと比較して改善された神経保護機能または神経修復機能を伴って部分的にアゴナイズされる、請求項 22 ~ 29 のいずれか一項に記載の組成物。

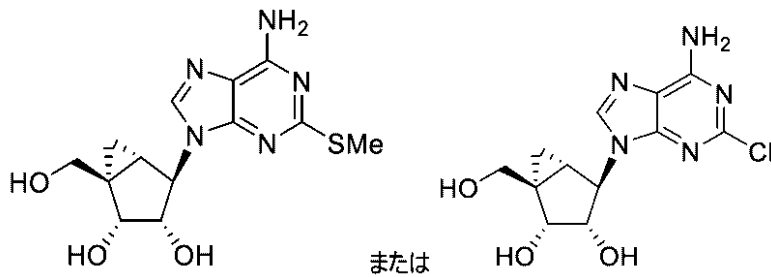
【請求項 32】

A₃ アデノシン受容体のアゴニスト (A₃R アゴニスト) を含む、患者の心疾患または心血管疾患を処置するための組成物であって、前記 A₃R アゴニストが、以下の A₃R 媒介性経路：Gq11 媒介性細胞内カルシウム動員の活性化、cAMP 生成の Gi 媒介性モジュレーション、ERK1/2 および Akt の Gi 媒介性リン酸化、ATP 感受性カリウムチャネルのモジュレーション、またはベータ-アレスチン活性化のモジュレーションの 1 つまたは複数の優先的な活性化によって、完全な A₃R アゴニストと比較して改善された心臓保護機能を有する A₃R のバイアスアゴニストである、組成物。

【請求項 33】

前記 A₃R アゴニストが、

【化 1 0 3】



または薬学的に許容されるその塩である、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記患者が、心虚血または心筋梗塞に罹患している、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記患者の心臓保護または損傷した心臓組織の再生を増大する、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記患者の T B I、脳卒中、心虚血、または心筋梗塞後の回復期間が、未処置患者と比較して短縮される、請求項 3 2 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 7】

前記アゴニストが、完全な A₃R アゴニストと比較して改善された心臓保護機能を有する前記 A₃R の部分アゴニストである、請求項 3 2 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 8】

(i) 放射線、もしくはがんの放射線治療と関連する付带的脳損傷、もしくは片頭痛処置によって引き起こされる脳損傷；

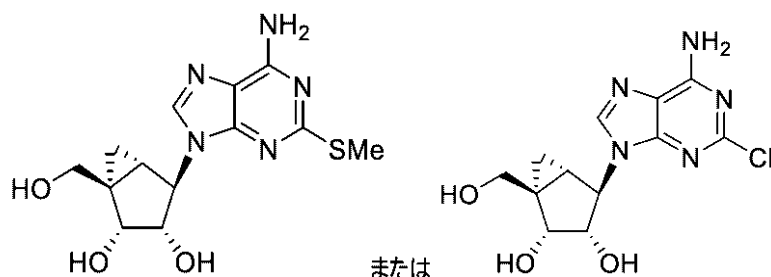
(i i) 片頭痛；

(i i i) 脳傷害または神経変性状態と関連する状態；または

(i v) 自己免疫疾患もしくは状態、緑内障、耳の障害、進行性聴覚消失、耳鳴症、てんかん、疼痛管理、C N S によって媒介される疼痛、神経障害性疼痛、炎症性疼痛もしくは急性疼痛

から選択される傷害、疾患、障害または状態に罹患している患者を処置するための組成物であって、有効量の

【化 1 0 4】



から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む、組成物。

【請求項 3 9】

前記患者の神経保護または神経修復が、未処置患者と比較して増大する、請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 0】

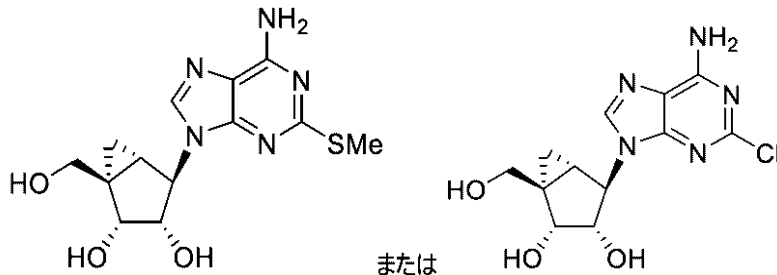
前記脳傷害または神経変性状態と関連する状態が、てんかん、片頭痛、がんの放射線治療と関連する付带的脳損傷、うつ病、気分もしくは行動の変化、認知症、移り気な行動、自殺傾向、振戦、ハンチントン舞踏病、運動協調の喪失、聴覚消失、発語障害、ドライア

イ、軽躁病、注意欠陥、記憶喪失、認知困難もしくは認知欠損、CNS機能障害、学習障害、回転性めまい、構音障害、嚥下障害、眼の異常、または見当識障害から選択される、請求項38または39に記載の組成物。

【請求項41】

心虚血または心筋梗塞に罹患している患者の損傷した心臓組織の心臓保護または再生を増大させるための、有効量の

【化105】



から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む、組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

別の態様では、本発明は、外傷性脳傷害(TBI)、放射線損傷、脳卒中、片頭痛、心疾患もしくは心血管疾患、または神経変性障害を処置または軽減する方法であって、それを必要とする患者に、アデノシン、ADP、2-メチルチオ-ADP三ナトリウム塩、ATP、ATP二ナトリウム塩、2-メチレンATP、2-メチレンアデノシン5'-三リン酸三ナトリウム塩、2-メチルチオアデノシン三リン酸四ナトリウム塩、2-MeSATP、BzATPトリエチルアンモニウム塩、イノシン、シチジン、アシル化シチジン、シチジン-リン酸(CMP)、シチジン二リン酸(CDP)、シチジン三リン酸(CTP)、CDP-コリン、CMP-コリン、デヌホソル、デヌホソル四ナトリウム、GTP、ITP、MRS541、MRS542、MRS1760、MRS2179、MRS2279、MRS2341、MRS2365、MRS2500、MRS2690、MRS2698、MRS3558、MRS4322、MRS5151、MRS5676、MRS5678、MRS5697、MRS5698、MRS5923、MRS5930、ベンジル-NECA、IB-MECA、Cl-IB-MECA、LJ529、DPMA、CPA、DBXRM、HEMADO、PEMADO、HENECA、PENECA、CP608、039、CP532、903、CGS21680、AR132、VT72、VT158、VT160、VT163、PSB0474、ウリジン5'-二リン酸(UDP)、UDP-グルコース、ウリジン5'-チオリン酸(UTP-S)、ウリジン5'-三リン酸(UTP)、ウリジン5'-チオリン酸(UTP-S)、2-チオUTP四ナトリウム塩、UTP-S三ナトリウム塩、ウリジン-5'-ジホスホグルコース、ジウリジン三リン酸、2-(ヘキシルチオ)(HT)-AMP、ジアデノシン五リン酸、2'-デオキシ-2'-アミノ-UTP、2-チオ-UTP、トリアセチルウリジン、ジアセチル/アシルウリジン、ウリジン、スラミン、ジピリダモール類似体、ジアデノシン四リン酸Ap₄U、Ap₄A、INS365、INS37217もしくはINS48823から選択される有効量の化合物(ここで、各糖は、North型もしくはSouth型のコンフォメーションのメタノカルバ糖で置き換えられてよく、または各糖は、D-リボ糖で置き換えられてよい)、または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む方法を提供する。

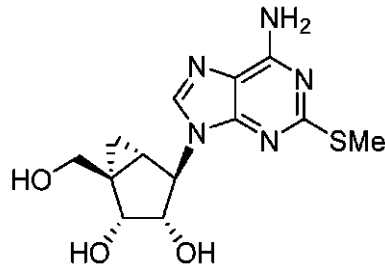
特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

外傷性脳傷害 (TBI)、脳卒中、神経変性状態、または心疾患もしくは心血管疾患から選択される傷害、疾患、または状態を処置する方法であって、それを必要とする患者に、 A_3 アデノシン受容体 (A_3R) の有効量のアゴニストを投与するステップを含む、方法。

(項目2)

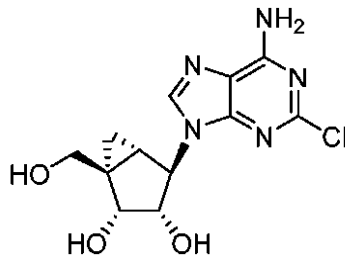
化合物が、
【化78】



または薬学的に許容されるその塩である、項目1に記載の方法。

(項目3)

化合物が、
【化79】



または薬学的に許容されるその塩である、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記傷害、疾患、または状態が、TBIである、項目1～3のいずれか一項に記載の方法。

(項目5)

前記TBIが、脳振盪、爆傷、戦闘関連傷害、または頭部への軽度、中程度もしくは重度の衝撃から選択される、項目4に記載の方法。

(項目6)

前記傷害、疾患、または状態が、虚血性脳卒中、出血性脳卒中、くも膜下出血、脳血管攣縮、または一過性脳虚血発作 (TIA) から選択される脳卒中である、項目1～3のいずれか一項に記載の方法。

(項目7)

前記患者の神経保護または神経修復が、未処置患者と比較して増大する、項目4～6のいずれか一項に記載の方法。

(項目8)

神経変性疾患が、アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病 (PD)、ハンチントン病 (HD)、多発性硬化症 (MS)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、慢性外傷性脳症 (CTE)、またはウイルス、アルコール依存症、腫瘍、毒素もしくは反復性脳傷害によって引き起こされた神経変性状態から選択される、項目1～3のいずれか一項に記載の方法。

(項目9)

神経変性疾患が、パーキンソン病である、項目8に記載の方法。

(項目10)

前記傷害、疾患、または状態が、アルツハイマー病、片頭痛、脳手術、またはがん化学療法と関連する神経学的副作用である、項目8に記載の方法。

(項目11)

前記TBI、脳卒中、心虚血、または心筋梗塞後の回復期間が、未処置患者と比較して短縮される、項目1~7のいずれか一項に記載の方法。

(項目12)

前記心疾患または心血管疾患が、心虚血、心筋梗塞、心筋症、冠動脈疾患、不整脈、心筋炎、心膜炎、アンギナ、高血圧性心疾患、心内膜炎、リウマチ性心疾患、先天性心疾患、またはアテローム性動脈硬化症から選択される、項目1~3のいずれか一項に記載の方法。

(項目13)

前記心疾患または心血管疾患が、心虚血または心筋梗塞である、項目12に記載の方法。

(項目14)

前記化合物が、脳卒中、心虚血、または心筋梗塞を処置するために、前記傷害が生じた後、その傷害が回復する期間中、慢性的に投与される、項目1~3のいずれか一項に記載の方法。

(項目15)

前記A₃Rが、部分的にアゴナイズされる、項目1~14のいずれか一項に記載の方法。

(項目16)

外傷性脳傷害(TBI)、脳卒中、または神経変性状態から選択される傷害、疾患、または状態を処置する方法であって、それを必要とする患者に、A₃アデノシン受容体(A₃R)の有効量のアゴニストを投与するステップを含み、前記A₃Rが、他のA₃R媒介性経路の活性化をほとんど伴わない、もしくはまったく伴わない細胞内カルシウム動員の優先的な活性化によって、またはGq11媒介性細胞内カルシウム動員、cAMP生成のGi媒介性モジュレーションもしくはERK1/2およびAktのGi媒介性リン酸化の優先的な活性化によって、前記A₃R受容体の神経保護機能に向けてバイアスされた方式でアゴナイズされる、方法。

(項目17)

前記傷害、疾患、または状態が、TBIである、項目16に記載の方法。

(項目18)

前記TBIが、脳振盪、爆傷、戦闘関連傷害、または頭部への軽度、中程度もしくは重度の衝撃から選択される、項目17に記載の方法。

(項目19)

前記傷害、疾患、または状態が、虚血性脳卒中、出血性脳卒中、くも膜下出血、脳血管攣縮、または一過性脳虚血発作(TIA)から選択される脳卒中である、項目16に記載の方法。

(項目20)

神経変性疾患が、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)、ハンチントン病(HD)、多発性硬化症(MS)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、慢性外傷性脳症(CTE)、またはウイルス、アルコール依存症、腫瘍、毒素もしくは反復性脳傷害によって引き起こされた神経変性状態から選択される、項目16に記載の方法。

(項目21)

前記神経変性疾患が、パーキンソン病である、項目20に記載の方法。

(項目22)

前記傷害、疾患、または状態が、アルツハイマー病、片頭痛、脳手術、またはがん化学

療法と関連する神経学的副作用である、項目20に記載の方法。

(項目23)

前記患者の神経保護または神経修復が、未処置患者と比較して増大する、項目16~22のいずれか一項に記載の方法。

(項目24)

前記A₃Rが、完全なA₃Rアゴニストと比較して改善された神経保護機能または神経修復機能を伴って部分的にアゴナイズされる、項目16~23のいずれか一項に記載の方法。

(項目25)

心疾患または心血管疾患を処置する方法であって、それを必要とする患者に、A₃アデノシン受容体(A₃R)の有効量のアゴニストを投与するステップを含み、前記アゴニストが、以下のA₃R媒介性経路：Gq11媒介性細胞内カルシウム動員の活性化、cAMP生成のGi媒介性モジュレーション、ERK1/2およびAktのGi媒介性リン酸化、ATP感受性カリウムチャネルのモジュレーション、またはベータ-アレスチン活性化のモジュレーションの1つまたは複数の優先的な活性化によって、完全なA₃Rアゴニストと比較して改善された心臓保護機能を有するA₃Rのバイアスアゴニストである、方法。

(項目26)

前記患者が、心虚血または心筋梗塞に罹患している、項目25に記載の方法。

(項目27)

前記患者の心臓保護または損傷した心臓組織の再生を増大する、項目25に記載の方法。

(項目28)

TBI、脳卒中、心虚血、または心筋梗塞後の回復期間が、未処置患者と比較して短縮される、項目25~27のいずれか一項に記載の方法。

(項目29)

前記化合物が、完全なA₃Rアゴニストと比較して改善された心臓保護機能を有する前記A₃Rの部分アゴニストである、項目25~28のいずれか一項に記載の方法。