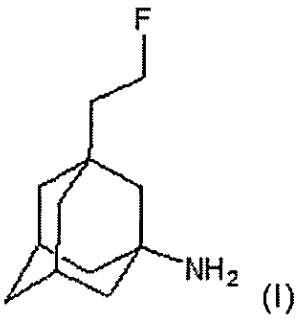
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和6年5月27日(2024.5.27)

【国際公開番号】WO2021/234324
【公表番号】特表2023-531869(P2023-531869A)
【公表日】令和5年7月26日(2023.7.26)
【年通号数】公開公報(特許)2023-139
【出願番号】特願2022-571216(P2022-571216)
【国際特許分類】
C07C211/38(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61K 31/13(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)
A61K 31/445(2006.01)
A61K 31/27(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)
A61K 31/196(2006.01)
A61K 31/19(2006.01)
A61K 31/4709(2006.01)
A61K 31/69(2006.01)
A61K 31/675(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
C07K 16/18(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｃ211/38　　ＣＳＰ
Ａ６１Ｐ 25/00　　ＺＮＡ
Ａ６１Ｋ 31/13
Ａ６１Ｐ 25/28
Ａ６１Ｐ 43/00 １２１
Ａ６１Ｋ 31/445
Ａ６１Ｋ 31/27
Ａ６１Ｋ 31/55
Ａ６１Ｋ 31/196
Ａ６１Ｋ 31/19
Ａ６１Ｋ 31/4709
Ａ６１Ｋ 31/69
Ａ６１Ｋ 31/675
Ａ６１Ｋ 39/395　　Ｎ
Ｃ０７Ｋ 16/18

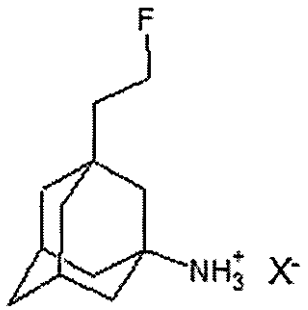
【手続補正書】
【提出日】令和6年5月17日(2024.5.17)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】

【請求項１】
神経変性病状に罹患している、罹患している疑いがある、又は罹患するリスクがあると考えられる対象において神経保護を誘導するのに使用するための、式（Ｉ）：



(I)

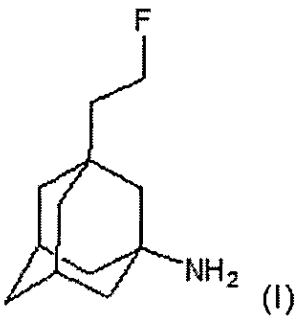
の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。
【請求項２】
薬学的に許容される塩が、式（ＩＩ）：



(II)

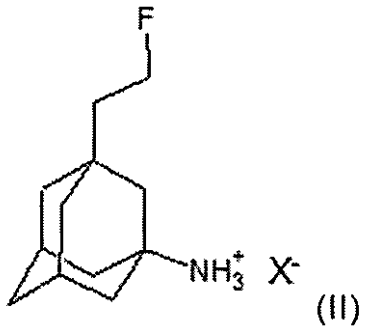
（式中、X⁻は、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、酢酸イオン、メタンスルホン酸イオン、ベンゼンスルホン酸イオン、カンファースルホン酸イオン、酒石酸イオン、二安息香酸イオン、アスコルビン酸イオン、フマル酸イオン、クエン酸イオン、リン酸イオン、サリチル酸イオン、シュウ酸イオン、臭化水酸化物イオン、及びトシル酸イオンからなる群から選択される対アニオンを表す）
に対応することを特徴とする、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
神経保護が、神経炎症の予防又は低減を含む、請求項１又は２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
神経保護が、神経細胞における酸化ストレスの予防又は低減を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項５】
神経保護が、対象における神経細胞アポトーシスの予防又は低減を含む、請求項１～４のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項６】
神経保護が、対象における海馬細胞損失の阻害を含む、請求項１～５のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項７】
神経保護が、対象の認知能力に対する障害の予防又は低減を含む、請求項１～６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項８】
神経保護が、対象の短期記憶に対する障害の予防又は低減を含む、請求項１～７のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項９】

神経保護が、対象の中期記憶に対する障害の予防又は低減を含む、請求項１～８のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
神経保護が、対象の空間記憶に対する障害の予防又は低減を含む、請求項１～９のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
神経保護が、対象の認識及び／又は学習能力に対する障害の予防又は低減を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
神経保護が、対象におけるβ－アミロイド凝集体、その断片、又はそのオリゴマーの毒性に対する保護を含む、請求項１～１１のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
対象が、タウオパチー、シヌクレイノパチー、アミロイドパチー、アルツハイマー病、パーキンソン病、多系統萎縮症、ハンチントン病、後皮質萎縮症、ピック病、てんかん、血管性認知症、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、筋萎縮性側索硬化症、コルサコフ症候群、アルコール離脱、虚血、新生児虚血、頭部外傷、又は脳卒中から選択される中枢神経系の病状、好ましくはアルツハイマー病、に罹患している、罹患している疑いがある、又は罹患するリスクがあると考えられる、請求項１～１２のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
神経変性病状に罹患している、罹患している疑いがある、又は罹患するリスクがあると考えられる対象において神経保護を誘導するのに使用するための、式（Ｉ）：



(I)

の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は式（ＩＩ）：



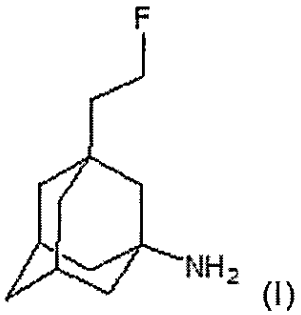
(II)

（式中、X^-は、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、酢酸イオン、メタンスルホン酸イオン、ベンゼンスルホン酸イオン、カンファースルホン酸イオン、酒石酸イオン、二安息香酸イオン、アスコルビン酸イオン、フマル酸イオン、クエン酸イオン、リン酸イオン、サリチル酸イオン、シュウ酸イオン、臭化水酸化物イオン、及びトシル酸イオンからなる群から選択される対アニオンを表す）
の化合物、及び：
－　ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、若しくはそれらの薬学的に許容される

塩から好ましくは選択される、少なくとも１種のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、
－　メクロフェナム酸、エノキソロン、メフロキン及び２－アミノエトキシジフェニルボレート（ＡＰＢ）、若しくはそれらの薬学的に許容される塩から好ましくは選択される、少なくとも１種のコネキシン阻害剤、
－　β－アミロイド凝集体、その断片、若しくはそのオリゴマーの毒性に対抗することができるアデュカヌマブ若しくはその抗原結合断片、又は
－　２－（２－クロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（４－クロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３，５－ジクロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（２，３－ジクロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３－フルオロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（４－フルオロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３－ニトロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（４－ベンジルオキシカルバモイルフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（ピリジン－２－イル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（ピリジン－３－イル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（ピリジン－４－イル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（ピリミジン－２－イル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（ピリミジン－５－イル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３－アミノフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（４－アミノフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３－クロロフェニル）－Ｎ－メチル－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３－クロロフェニル）－２－チオノ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３－クロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－モルホリン－４－イルエチル１－フェニルシクロヘキサン－１－カルボキシレート）；（＋）－ペンタゾシン；１，１３－ジメチル－１０－プロパ－２－エニル－１０－アザトリシクロ［７．３．１．０２，７］トリデカ－２（７），３，５－トリエン－４－オール；１－［２－（３，４－ジメトキシフェニル）エチル］－４－（３－フェニルプロピル）ピペラジン；１－（２，２－ジフェニルテトラヒドロ－３－フラニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン；２－｛［（Ｅ）－｛５－メトキシ－１－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ペンチリデン］アミノ］オキシ｝エタンアミン；Ｎ－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）－４－ヨードベンズアミド；（５Ｅ）－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－メチル－３，６－ジフェニル－５－ヘキセン－３－アミン；１－｛３－［４－（３－クロロフェニル）－１－ピペラジニル］プロピル｝－５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２（１Ｈ）－キノリノン；（１Ｓ，２Ｒ）－Ｎ－［２－（３，４－ジクロロフェニル）エチル］－Ｎ－メチル－２－（１－ピロリジニル）シクロヘキサンアミン）；６－［（４－ベンジルピペラジン－１－イル）メチル］－２，３－ジメトキシフェノール）；４－（３－（メチルスルホニル）フェニル）－１－プロピルピペリジン若しくはその薬学的に許容される塩、好ましくは２－（３－クロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン若しくは２－モルホリン－４－イルエチル１－フェニルシクロヘキサン－１－カルボキシレート若しくはそれらの薬学的に許容される塩から好ましくは選択される、シグマ－１受容体の少なくとも１種の正のモジュレーター若しくはその薬学的に許容される塩、

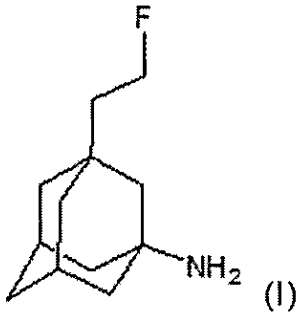
を含む、組み合わせ物。
【請求項１５】
対象が、アルツハイマー病に罹患している、罹患している疑いがある、又は罹患するリスクがある、請求項１４に記載の使用のための組み合わせ物。
【請求項１６】
神経保護が、対象における認知障害の対症処置を含み、化合物が、１日当たり２０ｍｇを超える、好ましくは１日当たり３０ｍｇ以上の用量で経口投与される、請求項１～１３のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
－　ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、若しくはそれらの薬学的に許容される塩から好ましくは選択される、少なくとも１種のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、
－　メクロフェナム酸、エノキソロン、メフロキン及び２－アミノエトキシジフェニルボレート（ＡＰＢ）、若しくはそれらの薬学的に許容される塩から好ましくは選択される、少なくとも１種のコネキシン阻害剤、
－　β－アミロイド凝集体、その断片、若しくはそのオリゴマーの毒性に対抗することができるアデュカヌマブ若しくはその抗原結合断片、又は
－　２－（２－クロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（４－クロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３，５－ジクロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（２，３－ジクロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３－フルオロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（４－フルオロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３－ニトロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（４－ベンジルオキシカルバモイルフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（ピリジン－２－イル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（ピリジン－３－イル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（ピリジン－４－イル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（ピリミジン－２－イル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（ピリミジン－５－イル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３－アミノフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（４－アミノフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３－クロロフェニル）－Ｎ－メチル－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３－クロロフェニル）－２－チオノ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３－クロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－モルホリン－４－イルエチル１－フェニルシクロヘキサン－１－カルボキシレート）；（＋）－ペンタゾシン；１，１３－ジメチル－１０－プロパ－２－エニル－１０－アザトリシクロ［７．３．１．０２，７］トリデカ－２（７），３，５－トリエン－４－オール；１－［２－（３，４－ジメトキシフェニル）エチル］－４－（３－フェニルプロピル）ピペラジン；１－（２，２－ジフェニルテトラヒドロ－３－フラニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン；２－｛［（Ｅ）－｛５－メトキシ－１－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ペンチリデン］アミノ］オキシ｝エタンアミン；Ｎ－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）－４－ヨードベンズアミド；（５Ｅ）－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－メチル－３，６－ジフェニル－５－ヘキセン－３－アミン；１－｛３－［４－（３－ク

ロロフェニル）－１－ピペラジニル］プロピル｝－５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２（１Ｈ）－キノリノン；（１Ｓ，２Ｒ）－Ｎ－［２－（３，４－ジクロロフェニル）エチル］－Ｎ－メチル－２－（１－ピロリジニル）シクロヘキサンアミン）；６－［（４－ベンジルピペラジン－１－イル）メチル］－２，３－ジメトキシフェノール）；４－（３－（メチルスルホニル）フェニル）－１－プロピルピペリジン若しくはそれらの薬学的に許容される塩、好ましくは２－（３－クロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン若しくは２－モルホリン－４－イルエチル１－フェニルシクロヘキサン－１－カルボキシレート又はそれらの薬学的に許容される塩から好ましくは選択される、シグマ－１受容体の少なくとも１種の正のモジュレーター若しくはその薬学的に許容される塩、
と組み合わせた、請求項１６に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
神経変性病状を予防又は処置するのに使用するための、式（Ｉ）：



(I)

の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。
【請求項１９】
神経変性病状に罹患している、罹患している疑いがある、又は罹患するリスクがあると考えられる対象における認知障害を予防又は低減するのに使用するための、式（Ｉ）：



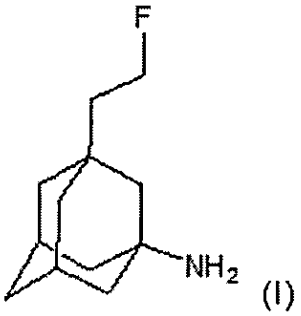
(I)

の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１１０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１１０】
３．結論
したがって、実験データは、メマンチンとは異なり、ＦＥＮＭが、ＣＮＳ細胞死及び神経変性の根底にある事象に対して、生化学的レベル及び細胞レベルの両方で検出される神経保護の誘導に有効であることを示している。この神経保護は、動物の認知障害の予防につながる。ＦＥＮＭ処置によって得られる神経保護は、メマンチンでは観察されない。さらに、ＦＥＮＭは、高用量で投与された場合、メマンチンの健忘効果を欠いており、対症

処置のためにこれらの用量で有効なままである。したがって、これらのデータは、ＦＥＮＭが神経変性病状の予防（神経保護）及び対症処置に特に利益があることを示している。得られたデータは、動物モデルにおいて有効であることが判明した用量範囲及びメマンチンで得られた生物学的効果に関して、ＦＥＮＭの完全に非典型的かつ予測不可能な挙動を示している。

本発明の好ましい態様は、下記の通りである。

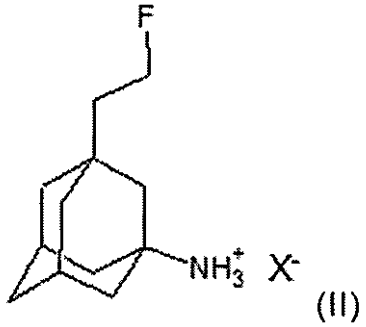
〔１〕神経保護を必要とする対象において神経保護を誘導するのに使用するための、式（Ｉ）：



(I)

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

〔２〕薬学的に許容される塩が、式（ＩＩ）：



(II)

（式中、X^-は、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、酢酸イオン、メタンスルホン酸イオン、ベンゼンスルホン酸イオン、カンファースルホン酸イオン、酒石酸イオン、二安息香酸イオン、アスコルビン酸イオン、フマル酸イオン、クエン酸イオン、リン酸イオン、サリチル酸イオン、シュウ酸イオン、臭化水酸化物イオン、及びトシル酸イオンからなる群から選択される対アニオンを表す）

に対応することを特徴とする、前記〔１〕に記載の使用のための化合物。

〔３〕神経保護が、神経炎症の予防又は低減を含む、前記〔１〕又は〔２〕に記載の使用のための化合物。

〔４〕神経保護が、神経細胞における酸化ストレスの予防又は低減を含む、前記〔１〕～〔３〕のいずれか１項に記載の使用のための化合物。

〔５〕神経保護が、対象における神経細胞アポトーシスの予防又は低減を含む、前記〔１〕～〔４〕のいずれか１項に記載の使用のための化合物。

〔６〕神経保護が、対象における海馬細胞損失の阻害を含む、前記〔１〕～〔５〕のいずれか１項に記載の使用のための化合物。

〔７〕神経保護が、対象の認知能力に対する障害の予防又は低減を含む、前記〔１〕～〔６〕のいずれか１項に記載の使用のための化合物。

〔８〕神経保護が、対象の短期記憶に対する障害の予防又は低減を含む、前記〔１〕～〔７〕のいずれか１項に記載の使用のための化合物。

〔９〕神経保護が、対象の中期記憶に対する障害の予防又は低減を含む、前記〔１〕～〔８〕のいずれか１項に記載の使用のための化合物。

〔１０〕神経保護が、対象の空間記憶に対する障害の予防又は低減を含む、前記〔１〕～〔９〕のいずれか１項に記載の使用のための化合物。
〔１１〕神経保護が、対象の認識及び／又は学習能力に対する障害の予防又は低減を含む、前記〔１〕～〔１０〕のいずれか１項に記載の使用のための化合物。
〔１２〕神経保護が、対象におけるβ－アミロイド凝集体、その断片、又はそのオリゴマーの毒性に対する保護を含む、前記〔１〕～〔１１〕のいずれか１項に記載の使用のための化合物。
〔１３〕対象が、タウオパチー、シヌクレイノパチー、アミロイドパチー、アルツハイマー病、パーキンソン病、多系統萎縮症、ハンチントン病、後皮質萎縮症、ピック病、てんかん、血管性認知症、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、筋萎縮性側索硬化症、コルサコフ症候群、アルコール離脱、虚血、新生児虚血、頭部外傷、又は脳卒中から選択される中枢神経系の病状、好ましくはアルツハイマー病、に罹患している、罹患している疑いがある、又は罹患するリスクがあると考えられる、前記〔１〕～〔１２〕のいずれか１項に記載の使用のための化合物。
〔１４〕それを必要とする対象において神経保護を誘導するのに使用するための、式（Ｉ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は式（ＩＩ）の化合物、及び：
－　ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、若しくはそれらの薬学的に許容される塩から好ましくは選択される、少なくとも１種のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、
－　メクロフェナム酸、エノキソロン、メフロキン及び２－アミノエトキシジフェニルボレート（ＡＰＢ）、若しくはそれらの薬学的に許容される塩から好ましくは選択される、少なくとも１種のコネキシン阻害剤、
－　β－アミロイド凝集体、その断片、若しくはそのオリゴマーの毒性に対抗することができるアデュカヌマブ若しくはその抗原結合断片、又は
－　２－（２－クロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（４－クロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３，５－ジクロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（２，３－ジクロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３－フルオロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（４－フルオロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３－ニトロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（４－ベンジルオキシカルバモイルフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（ピリジン－２－イル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（ピリジン－３－イル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（ピリジン－４－イル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（ピリミジン－２－イル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（ピリミジン－５－イル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３－アミノフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（４－アミノフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３－クロロフェニル）－Ｎ－メチル－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３－クロロフェニル）－２－チオノ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３－クロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－モルホリン－４－イルエチル１－フェニルシクロヘキサン－１－カルボキシレート）；（＋）－ペンタゾシン；１，１３－ジメチル－１０－プロパ－２－エニル－１０－アザトリ

シクロ［７．３．１．０２，７］トリデカ－２（７），３，５－トリエン－４－オール；１－［２－（３，４－ジメトキシフェニル）エチル］－４－（３－フェニルプロピル）ピペラジン；１－（２，２－ジフェニルテトラヒドロ－３－フラニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン；２－｛［（Ｅ）－｛５－メトキシ－１－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ペンチリデン］アミノ］オキシ｝エタンアミン；Ｎ－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）－４－ヨードベンズアミド；（５Ｅ）－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－メチル－３，６－ジフェニル－５－ヘキセン－３－アミン；１－｛３－［４－（３－クロロフェニル）－１－ピペラジニル］プロピル｝－５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２（１Ｈ）－キノリノン；（１Ｓ，２Ｒ）－Ｎ－［２－（３，４－ジクロロフェニル）エチル］－Ｎ－メチル－２－（１－ピロリジニル）シクロヘキサンアミン）；６－［（４－ベンジルピペラジン－１－イル）メチル］－２，３－ジメトキシフェノール）；４－（３－（メチルスルホニル）フェニル）－１－プロピルピペリジン若しくはその薬学的に許容される塩、好ましくは２－（３－クロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン若しくは２－モルホリン－４－イルエチル１－フェニルシクロヘキサン－１－カルボキシレート若しくはそれらの薬学的に許容される塩から好ましくは選択される、ＷＯ２０１７１９１０３４出願に記載されているもの若しくはその薬学的に許容される塩などの、シグマ－１受容体の少なくとも１種の正のモジュレーター、

を含む、組み合わせ物。

〔１５〕対象が、アルツハイマー病に罹患している、罹患している疑いがある、又は罹患するリスクがある、前記〔１４〕に記載の使用のための組み合わせ物。

〔１６〕神経保護が、対象における認知障害の対症処置を含み、化合物が、１日当たり２０ｍｇを超える、好ましくは１日当たり３０ｍｇ以上の用量で経口投与される、前記〔１〕～〔１３〕のいずれか１項に記載の使用のための化合物。

〔１７〕－　ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、若しくはそれらの薬学的に許容される塩から好ましくは選択される、少なくとも１種のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、

－　メクロフェナム酸、エノキソロン、メフロキン及び２－アミノエトキシジフェニルボレート（ＡＰＢ）、若しくはそれらの薬学的に許容される塩から好ましくは選択される、少なくとも１種のコネキシン阻害剤、

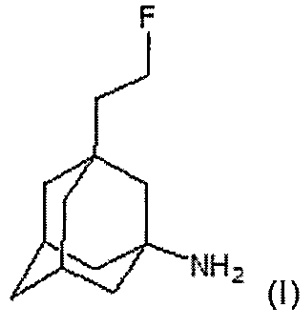
－　β－アミロイド凝集体、その断片、若しくはそのオリゴマーの毒性に対抗することができるアデュカヌマブ若しくはその抗原結合断片、又は

－　２－（２－クロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（４－クロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３，５－ジクロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（２，３－ジクロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３－フルオロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（４－フルオロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３－ニトロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（４－ベンジルオキシカルバモイルフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（ピリジン－２－イル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（ピリジン－３－イル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（ピリジン－４－イル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（ピリミジン－２－イル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（ピリミジン－５－イル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナ

ン；２－（３－アミノフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（４－アミノフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３－クロロフェニル）－Ｎ－メチル－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３－クロロフェニル）－２－チオノ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－（３－クロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン；２－モルホリン－４－イルエチル１－フェニルシクロヘキサン－１－カルボキシレート）；（＋）－ペンタゾシン；１，１３－ジメチル－１０－プロパ－２－エニル－１０－アザトリシクロ［７．３．１．０２，７］トリデカ－２（７），３，５－トリエン－４－オール；１－［２－（３，４－ジメトキシフェニル）エチル］－４－（３－フェニルプロピル）ピペラジン；１－（２，２－ジフェニルテトラヒドロ－３－フラニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン；２－｛［（Ｅ）－｛５－メトキシ－１－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ペンチリデン］アミノ］オキシ｝エタンアミン；Ｎ－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）－４－ヨードベンズアミド；（５Ｅ）－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－メチル－３，６－ジフェニル－５－ヘキセン－３－アミン；１－｛３－［４－（３－クロロフェニル）－１－ピペラジニル］プロピル｝－５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２（１Ｈ）－キノリノン；（１Ｓ，２Ｒ）－Ｎ－［２－（３，４－ジクロロフェニル）エチル］－Ｎ－メチル－２－（１－ピロリジニル）シクロヘキサンアミン）；６－［（４－ベンジルピペラジン－１－イル）メチル］－２，３－ジメトキシフェノール）；４－（３－（メチルスルホニル）フェニル）－１－プロピルピペリジン若しくはそれらの薬学的に許容される塩、好ましくは２－（３－クロロフェニル）－２－オキソ－３，３，５，５－テトラメチル－［１，４，２］－オキサザホスフィナン若しくは２－モルホリン－４－イルエチル１－フェニルシクロヘキサン－１－カルボキシレート又はそれらの薬学的に許容される塩から好ましくは選択される、ＷＯ２０１７１９１０３４出願に記載されているもの若しくはその薬学的に許容される塩などの、シグマ－１受容体の少なくとも１種の正のモジュレーター、

と組み合わせた、前記〔１６〕に記載の使用のための化合物。

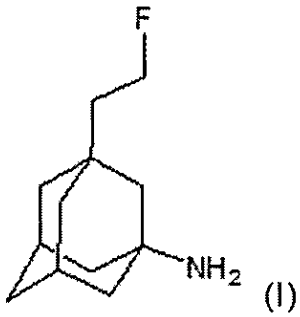
〔１８〕神経細胞死及び／又は神経変性に関連している病状を予防又は処置するのに使用するための、式（Ｉ）：



(I)

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

〔１９〕神経細胞死及び／又は神経変性に関連する病状に罹患している、罹患している疑いがある、又は罹患するリスクがあると考えられる対象における認知障害を予防又は低減するのに使用するための、式（Ｉ）：



(I)

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。