

【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27年12月10日 (2015.12.10)

【公表番号】特表2014-530881(P2014-530881A)

【公表日】平成26年11月20日 (2014.11.20)

【年通号数】公開・登録公報2014-064

【出願番号】特願2014-537360(P2014-537360)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/197 (2006.01)

A 6 1 K 31/4178 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/121 (2006.01)

A 6 1 K 31/416 (2006.01)

A 6 1 K 31/401 (2006.01)

A 6 1 K 31/433 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 K 31/427 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 31/197

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 2 3

A 6 1 P 25/00

A 6 1 K 31/121

A 6 1 K 31/416

A 6 1 K 31/401

A 6 1 K 31/433

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 31/427

【手続補正書】

【提出日】平成27年10月22日 (2015.10.22)

【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】

C N S ニューロン内の軸索再生を促進するための医薬であって、

ネクロシス阻害薬およびアポトーシス阻害薬を含む、医薬。

【請求項 2】

前記ニューロンが ex vivo または in vivo である、請求項 1 記載の 医薬。

【請求項 3】

投与後、前記 CNS ニューロンの機能が、投与前の前記ニューロン機能と比較して、保持されるかまたは向上する、請求項 1 または 2 に記載の医薬。

【請求項 4】

前記 CNS ニューロンが、知覚ニューロン、運動ニューロン、皮質ニューロン、錐体ニューロン、小脳ニューロン、海馬ニューロンおよび中脳神経ニューロンからなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の 医薬。

【請求項 5】

CNS ニューロン中の RIP - 1 キナーゼおよび / または RIP - 3 キナーゼの産生および / または活性を低減することにより、CNS ニューロン内の軸索再生を促進するための医薬であって、RIP キナーゼ阻害薬を含む、医薬。

【請求項 6】

前記ネクロシス阻害薬がネクロスタチンである、および / または前記アポトーシス阻害薬が汎カスパーゼ阻害薬である、請求項 1 ~ 4 のうちいずれか 1 つに記載の医薬。

【請求項 7】

前記 RIP キナーゼ阻害薬がネクロスタチンである、請求項 5 記載の 医薬。

【請求項 8】

前記ネクロスタチンが、ネクロスタチン - 1、ネクロスタチン - 2、ネクロスタチン - 3、ネクロスタチン - 4、ネクロスタチン - 5 およびネクロスタチン - 7 またはこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 6 または 7 記載の 医薬。

【請求項 9】

約 0.05 mg ~ 約 2 mg のネクロスタチンを 投与するための、請求項 6 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の医薬。

【請求項 10】

前記汎カスパーゼ阻害薬が、zVAD、IDN - 6556 またはこれらの組み合わせである、請求項 6 記載の 医薬。

【請求項 11】

約 0.15 mg ~ 約 1.5 mg の前記汎カスパーゼ阻害薬を 投与するための、請求項 10 記載の医薬。

【請求項 12】

前記ネクロスタチン、前記アポトーシス阻害薬、または前記ネクロスタチンおよび前記アポトーシス阻害薬の両方が局所的に投与される、請求項 6 ~ 11 のいずれか 1 つに記載の 医薬。

【請求項 13】

前記ネクロスタチン、前記アポトーシス阻害薬または前記ネクロスタチンおよび前記アポトーシス阻害薬の両方が全身に投与される、請求項 6 ~ 11 のいずれか 1 つに記載の 医薬。

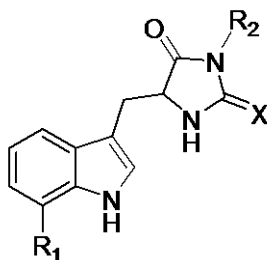
【請求項 14】

前記ネクロスタチン、前記アポトーシス阻害薬、または前記ネクロスタチンおよび前記アポトーシス阻害薬の両方が連続的にまたは同時に投与される、請求項 6 ~ 13 のいずれか 1 つに記載の 医薬。

【請求項 15】

前記ネクロスタチンは、式 I :

## 【化 1】



(I)

[ 式中、

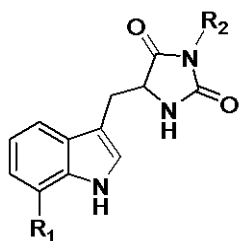
X は O または S であり、

R<sub>1</sub> は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシルまたはハロゲンであり、R<sub>2</sub> は、水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである。]

の化合物であるか、またはその薬学的に受容可能な塩、エステル、またはプロドラッグ、

式 I - A :

## 【化 2】



(I - A)

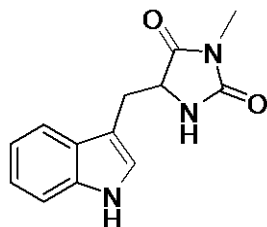
[ 式中、

R<sub>1</sub> は、H、アルキル、アルコキシルまたはハロゲンであり、R<sub>2</sub> は、H または アルキルである。]

の化合物であるか、またはその薬学的に受容可能な塩、エステルまたはプロドラッグ、

式 I - B :

## 【化 3】

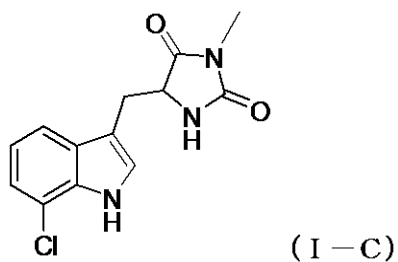


(I - B)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステルまたはプロドラッグ、

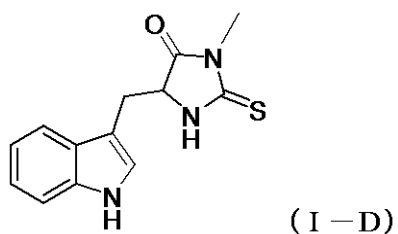
式 I - C :

## 【化 4】



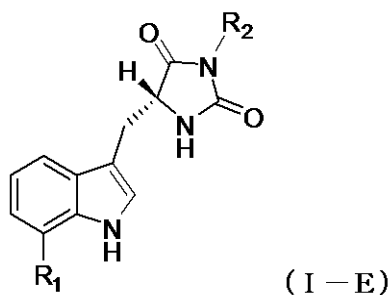
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステルまたはプロドラッグ、  
式 I - D :

## 【化 5】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、  
式 I - E :

## 【化 6】



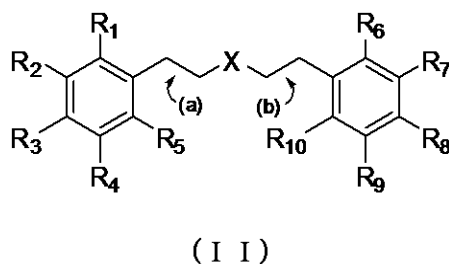
[ 式中、

$R_1$  は、H、アルキル、アルコキシルまたはハロゲンであり、

$R_2$  は、Hまたはアルキルである。]

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステルまたはプロドラッグ、  
式 I I :

## 【化 7】



[ 式中、

X は、 $-CH_2-$ 、 $-C(H)(R_{14})-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NH)-$  または  $-C(O)-$  であり、

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$  および  $R_{10}$  はそれぞれ、水素、アシル、アセチル、アルキル、ハロゲン、アミノ、 $C_1 - C_6$  アルコキシル、ニトロ

、 - C ( O ) R<sub>1 2</sub>、 - C ( S ) R<sub>1 2</sub>、 - C ( O ) O R<sub>1 2</sub>、 - C ( O ) N R<sub>1 2</sub> R<sub>1 3</sub>、 - C ( S ) N R<sub>1 2</sub> R<sub>1 3</sub>、または S ( O<sub>2</sub> ) R<sub>1 2</sub>を独立的に示し、

R<sub>1 1</sub>は、水素、アシル、アセチル、アルキルまたはアシルアミノであり、

R<sub>1 2</sub>およびR<sub>1 3</sub>はそれぞれ、水素、随意に置換されたアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたアラルキルまたは随意に置換されたヘテロアラルキルを独立的に示し、

R<sub>1 4</sub>は、アシル、アセチル、アルキル、ハロゲン、アミノ、アシルアミノ、ニトロ、

- S R<sub>1 1</sub>、 - N ( R<sub>1 1</sub> )<sub>2</sub>または - O R<sub>1 1</sub>であり、

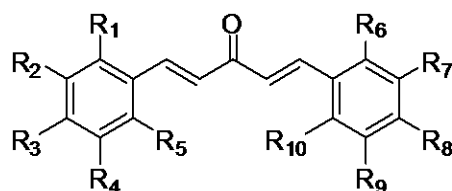
( a )によって示される結合は、一重結合または二重結合であり得、

( b )によって示される結合は、一重結合または二重結合であり得る。]

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステルまたはプロドラッグ、

式 I I - A :

【化 8】



( I I - A )

[ 式中、

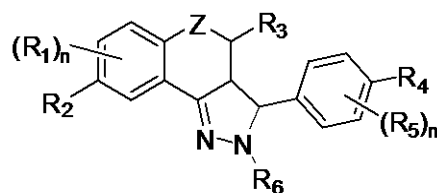
R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>およびR<sub>10</sub>はそれぞれ、水素、アルキル、ハロゲン、アミノまたはメトキシルを独立的に示し；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシルである。]

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、

式 I I I :

【化 9】



( I I I )

[ 式中、

Zは、 - C H<sub>2</sub> -、 - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> -、 - O -、 - S -、 - S ( O ) -、 - S ( O<sub>2</sub> ) - または - N ( R<sub>7</sub> ) - であり、

R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>5</sub>はそれぞれ、各場合について、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルスルホニル - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルを独立的に示し、

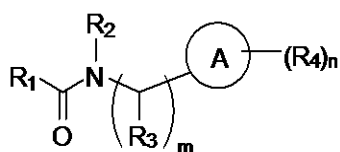
R<sub>2</sub>およびR<sub>4</sub>はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシであり、

R<sub>6</sub>は、 - C ( O ) R<sub>8</sub>、 - C ( S ) R<sub>8</sub>、 - C ( O ) O R<sub>8</sub>、 - C ( O ) N R<sub>8</sub> R<sub>9</sub>、 - C ( S ) N R<sub>8</sub> R<sub>9</sub>、 - C ( N H ) R<sub>8</sub>または - S ( O<sub>2</sub> ) R<sub>8</sub>であり、

R<sub>7</sub>は、アルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり、

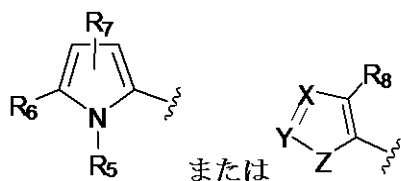
R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>はそれぞれ、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、ヘテロアルキル、アリール、

ヘテロアリール、アラルキルまたはヘテロアラルキルを独立的に示し、  
n は、各場合について、0、1または2を独立的に示す。]  
 の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステルまたはプロドラッグ、  
 式 I V :  
 【化 1 0】

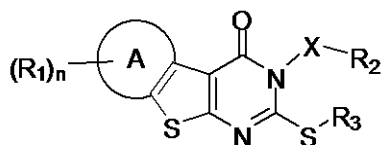


(I V)

[ 式中、  
R<sub>1</sub> は  
 【化 1 1】



であり、  
R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> はそれぞれ、各場合について水素またはメチルを独立的に示し、  
R<sub>4</sub> は、各場合について、ハロゲン、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニ  
ルまたは C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキニルを独立的に示し、  
R<sub>5</sub> は C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり、  
R<sub>6</sub> は、水素、ハロゲンまたは CN であり、  
R<sub>7</sub> は、水素または C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり、  
R<sub>8</sub> は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであるかまたは存在する場合 R<sub>9</sub> と一緒になって炭素環を  
形成し、  
R<sub>9</sub> は、水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであるか、または R<sub>8</sub> と一緒になって炭素環を  
形成し、  
R<sub>10</sub> は、水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、  
A は、フェニレンまたは 5 - 6 員ヘテロアリーレンであり、  
X は N または - C ( R<sub>9</sub> ) - であり、  
Y は N または - C ( R<sub>10</sub> ) - であり、  
Z は S または O であり、  
m および n はそれぞれ、1、2 または 3 を独立的に示す。]  
 の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステルまたはプロドラッグ、  
 式 V :  
 【化 1 2】



(V)

[ 式中、

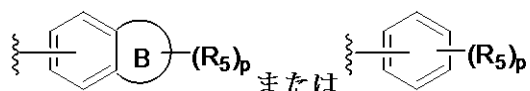
A は、飽和 5 - 6 員炭素環または不飽和 5 - 6 員炭素環であり、

X は、結合または  $C_1 - C_4$  アルキレンであり、

$R_1$  は、 $C_1 - C_6$  アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$  アルコキシル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-C(O)R_4$ 、 $CO_2R_4$  または  $C(O)N(R_4)_2$  であり、

$R_2$  は、

【化 1 3】



であり、

$R_3$  は、 $-C_1 - C_6$  アルキレン - CN、CN、 $C_1 - C_6$  アルキルまたは  $C_2 - C_6$  アルケニルであり、

$R_4$  は、各場合について水素、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリールまたはアラルキルを独立的に示し、

$R_5$  は、各場合について  $C_1 - C_6$  アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$  アルコキシル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-C(O)R_4$ 、 $CO_2R_4$  または  $C(O)N(R_4)_2$  を独立的に示し、

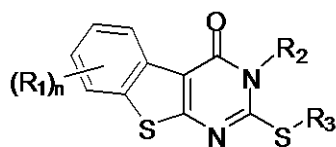
B は、5 - 6 員ヘテロ環または炭素環であり、

n および p はそれぞれ、0、1 または 2 を独立的に示す。]

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステルまたはプロドラッグ、

式 V - A :

【化 1 4】



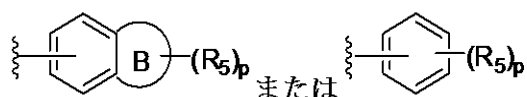
(V - A)

[式中、

$R_1$  は、 $C_1 - C_6$  アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$  アルコキシルまたは  $-N(R_4)_2$  であり、

$R_2$  は

【化 1 5】



であり、

$R_3$  は  $-C_1 - C_6$  アルキレン - CN であり、

$R_4$  は、各場合について、水素、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリールまたはアラルキルを独立的に示し、

$R_5$  は、各場合について、 $C_1 - C_6$  アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$  アルコキシル、 $-N(R_4)_2$ 、 $-C(O)R_4$ 、 $CO_2R_4$  または  $C(O)N(R_4)_2$  を独立的に示し、

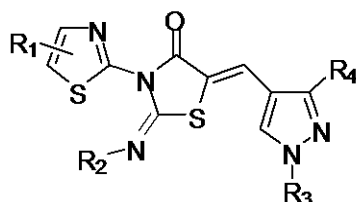
B は、5 - 6 員ヘテロ環または炭素環であり、

n および p はそれぞれ、0、1 または 2 を独立的に示す。]

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステルまたはプロドラッグ、

式 V I I :

## 【化 1 6】



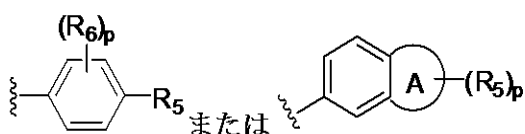
## (V I I)

[ 式中、

$R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  はそれぞれ、水素または  $C_1 - C_4$  アルキルを独立的に示し、

$R_4$  は

## 【化 1 7】



であり、

$R_5$  および  $R_6$  はそれぞれ、各場合について、ハロゲン、 $C_1 - C_6$  アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_6$  アルコキシル、 $-N(R_7)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S-C_1 - C_6$  アルキル、 $-S$ -アリール、 $-SO_2 - C_1 - C_6$  アルキル、 $-SO_2$ -アリール、 $-C(O)R_7$ 、 $-CO_2R_7$ 、 $-C(O)N(R_7)_2$ 、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールを独立的に示し、

$R_7$  は、各場合について、水素、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリール、またはアラルキルを独立的に示すか、あるいは、同じ窒素原子に結合した  $R_7$  が 2 つ存在する場合、結合している前記窒素原子と共に 3 - 7 員ヘテロ環状環を形成し、

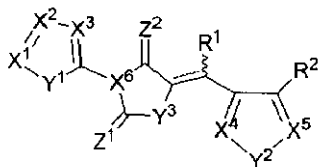
$A$  は 5 - 6 員ヘテロ環状環であり、

$P$  は 0、1 または 2 である。]

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステルまたはプロドラッグ、

式 V I I I :

## 【化 1 8】



## (V I I I)

[ 式中、

各  $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$  および  $X^6$  は、N または  $CR^{X^1}$  から独立的に選択され、

各  $Y^1$ 、 $Y^2$  および  $Y^3$  は、O、S、 $NR^{Y^1}$  または  $CR^{Y^2}R^{Y^3}$  から独立的に選択され、

各  $Z^1$  および  $Z^2$  は、O、S または  $NR^{Z^1}$  から独立的に選択され、

各  $R^{Y^1}$  および  $R^{Z^1}$  は、H、随意に置換された  $C_1 - 6$  アルキル、随意に置換された  $C_2 - 6$  アルケニル、随意に置換された  $C_2 - 6$  アルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-C(=O)R^{5A}$ 、 $-C(=O)OR^{5A}$ 、または  $-C(=O)N$



$R^{5A} R^{6A}$  から独立的に選択され、

各  $R^{X1}$ 、 $R^{Y2}$ 、および  $R^{Y3}$  は、H、ハロゲン、CN、NC、 $NO_2$ 、 $N_3$ 、OR<sup>3</sup>、 $SR^3$ 、 $NR^3 R^4$ 、 $-C(=O)R^{5A}$ 、 $-C(=O)OR^{5A}$ 、 $-C(=O)NR^{5A} R^{6A}$ 、 $-S(=O)R^{5A}$ 、 $-S(=O)_2 R^{5A}$ 、 $-S(=O)_2 OR^{5A}$ 、 $-S(=O)_2 NR^{5A} R^{6A}$ 、随意に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、随意に置換された  $C_{2-6}$  アルケニル、随意に置換された  $C_{2-6}$  アルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールから独立的に選択され、

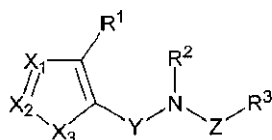
各  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{6A}$ 、および  $R^{6B}$  は、H、随意に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、随意に置換された  $C_{2-6}$  アルケニル、随意に置換された  $C_{2-6}$  アルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、または随意に置換されたヘテロアリールから独立的に選択され、あるいは、 $R^{5A}$  および  $R^{6A}$ 、または  $R^{5B}$  および  $R^{6B}$  の組み合わせによってヘテロシクリルが形成され、

各  $R^3$  および  $R^4$  は、H、随意に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-C(=O)R^{5B}$ 、 $-C(=S)R^{5B}$ 、 $-C(=NR^{6B})R^{5B}$ 、 $-C(=O)OR^{5B}$ 、 $-C(=O)NR^{5B} R^{6B}$ 、 $-S(=O)R^{5B}$ 、 $-S(=O)_2 R^{5B}$ 、 $-S(=O)_2 OR^{5B}$ 、または  $-S(=O)_2 NR^{5B} R^{6B}$  から選択される。]

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステルまたはプロドラッグ、

式 I X :

【化 19】



(IX)

[ 式中、

$X_1$  および  $X_2$  は、独立的に N または  $CR^4$  であり、

$X_3$  は、O、S、 $NR^5$ 、または  $-(CR^5)_2$  から選択され、

Y は、 $C(O)$  または  $CH_2$  から選択され、

Z は  $(CR^6 R^7)_n$  であり、

$R^1$  は、H、ハロゲン、随意に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、または随意に置換された  $C_{1-6}$  シクロアルキル、または随意に置換されたアリールから選択され、

$R^2$  は、H または随意に置換された  $C_{1-6}$  アルキルから選択され、

$R^3$  は、随意に置換されたアリールであり、

各  $R^4$  は、H、ハロゲン、カルボキシアミド、ニトロ、シアノ、随意に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、または随意に置換されたアリールから選択され、

$R^5$  は、H、ハロゲン、随意に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、または随意に置換されたアリールから選択され、

各  $R^6$  および  $R^7$  は、H、随意に置換された  $C_{1-6}$  アルキル、またはアリールから独立的に選択され、

n は、0、1、2 または 3 である。]

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、エステルまたはプロドラッグ、から選択される、請求項 6 ~ 14 のいずれか 1 つに記載の医薬。

【請求項 16】

CNSニューロンにおける軸索再生の促進のために用いられる組成物であって、薬学的に受容可能な担体、ネクローシス阻害薬およびアポトーシス阻害薬を含む、組成物。

【請求項 17】

前記ネクローシス阻害薬がネクロスタチンであり、ネクロスタチン - 1、ネクロスタチン - 2、ネクロスタチン - 3、ネクロスタチン - 4、ネクロスタチン - 5、およびネクロスタチン - 7、またはこれらの組み合わせからなる群から選択される、および/または前記アポトーシス阻害薬が汎カスパーゼ阻害薬である、請求項 16 記載の組成物。

【請求項 18】

前記ネクロスタチンが、ネクロスタチン - 1 の ( R ) エナンチオマーである、請求項 17 記載の組成物。

【請求項 19】

前記汎カスパーゼ阻害薬が、ZVAD、IDN - 6556 ならびにZVADおよびIDN - 6556 の組み合わせからなる群から選択される、請求項 17 または 18 に記載の組成物。