

【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20年6月5日(2008.6.5)

【公表番号】特表2003-530432(P2003-530432A)

【公表日】平成15年10月14日(2003.10.14)

【出願番号】特願2001-576010(P2001-576010)

【国際特許分類】

A 61 K 31/137 (2006.01)  
A 61 K 31/14 (2006.01)  
A 61 K 31/155 (2006.01)  
A 61 K 31/165 (2006.01)  
A 61 K 31/192 (2006.01)  
A 61 K 31/216 (2006.01)  
A 61 K 31/245 (2006.01)  
A 61 K 31/365 (2006.01)  
A 61 K 31/40 (2006.01)  
A 61 K 31/4015 (2006.01)  
A 61 K 31/4045 (2006.01)  
A 61 K 31/407 (2006.01)  
A 61 K 31/415 (2006.01)  
A 61 K 31/4152 (2006.01)  
A 61 K 31/4164 (2006.01)  
A 61 K 31/417 (2006.01)  
A 61 K 31/4402 (2006.01)  
A 61 K 31/4409 (2006.01)  
A 61 K 31/454 (2006.01)  
A 61 K 31/455 (2006.01)  
A 61 K 31/496 (2006.01)  
A 61 K 31/498 (2006.01)  
A 61 K 31/505 (2006.01)  
A 61 K 31/513 (2006.01)  
A 61 K 31/517 (2006.01)  
A 61 K 31/519 (2006.01)  
A 61 K 31/52 (2006.01)  
A 61 K 31/5395 (2006.01)  
A 61 K 31/541 (2006.01)  
A 61 K 31/5513 (2006.01)  
A 61 K 31/655 (2006.01)  
A 61 K 31/662 (2006.01)  
A 61 K 31/7076 (2006.01)  
A 61 K 31/708 (2006.01)  
A 61 K 45/00 (2006.01)  
A 61 P 3/10 (2006.01)  
A 61 P 7/06 (2006.01)  
A 61 P 9/00 (2006.01)  
A 61 P 9/10 (2006.01)  
A 61 P 25/00 (2006.01)  
A 61 P 25/14 (2006.01)  
A 61 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/20 (2006.01)  
A 6 1 P 25/28 (2006.01)  
A 6 1 P 35/00 (2006.01)

## 【 F I 】

A 6 1 K 31/137  
A 6 1 K 31/14  
A 6 1 K 31/155  
A 6 1 K 31/165  
A 6 1 K 31/192  
A 6 1 K 31/216  
A 6 1 K 31/245  
A 6 1 K 31/365  
A 6 1 K 31/40  
A 6 1 K 31/4015  
A 6 1 K 31/4045  
A 6 1 K 31/407  
A 6 1 K 31/415  
A 6 1 K 31/4152  
A 6 1 K 31/4164  
A 6 1 K 31/417  
A 6 1 K 31/4402  
A 6 1 K 31/4409  
A 6 1 K 31/454  
A 6 1 K 31/455  
A 6 1 K 31/496  
A 6 1 K 31/498  
A 6 1 K 31/505  
A 6 1 K 31/513  
A 6 1 K 31/517  
A 6 1 K 31/519  
A 6 1 K 31/52  
A 6 1 K 31/5395  
A 6 1 K 31/541  
A 6 1 K 31/5513  
A 6 1 K 31/655  
A 6 1 K 31/662  
A 6 1 K 31/7076  
A 6 1 K 31/708  
A 6 1 K 45/00  
A 6 1 P 3/10  
A 6 1 P 7/06  
A 6 1 P 9/00  
A 6 1 P 9/10  
A 6 1 P 25/00  
A 6 1 P 25/14  
A 6 1 P 25/16  
A 6 1 P 25/20  
A 6 1 P 25/28  
A 6 1 P 35/00

## 【手続補正書】

【提出日】平成20年4月11日(2008.4.11)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

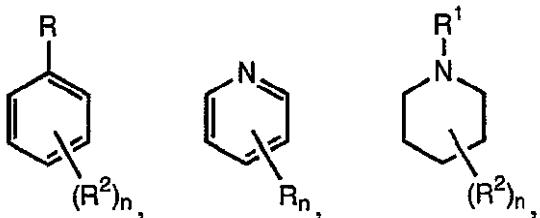
## 【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

高い正味の分極をもちそして下記より成る群から選択される構造：

## 【化1】



少なくともヘテロ原子を含む5員環、少なくとも1つの原子により架橋された少なくとも2つの環、相互に直接結合された少なくとも2つの環、少なくとも1つのカルボニルを含む環、およびアルキル鎖；

ここでRおよびR<sup>2</sup>は、同じであっても、違ってもよく、また、それぞれは有機基の置換基または塩素であり、nは0より大きいかまたは等しくかつ6以下の整数であり、そして各Rは同じでも異なってもよく、そして各R<sup>2</sup>は同じでも異なってもよい；R<sup>1</sup>は有機基の置換基または水素である；いずれの環構造も少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を場合により含む；いずれの環構造もカルボニル、窒素、酸素、および硫黄より成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を場合により含む；各置換基は当該構造中に極性を生じるように配置される；

を含む化合物；および、

凝集体形成により起される疾患の治療のための当該化合物の使用についての指示を含むキット。

## 【請求項2】

疾患が神経変性疾患である、請求項1のキット。

## 【請求項3】

構造が疎水性部分および親水性部分を含む、請求項1のキット。

## 【請求項4】

薬剤がDNA塩基または塩基誘導体を含む、請求項1のキット。

## 【請求項5】

塩基誘導体が糖または糖誘導体に結合された窒素原子を含む、請求項4のキット。

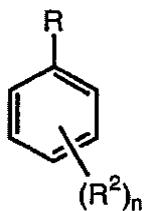
## 【請求項6】

糖誘導体が少なくとも2つのリン酸塩の鎖を含む、請求項5のキット。

## 【請求項7】

薬剤が芳香族構造：

## 【化2】



R および  $R^2$  は、第一級アミン、第二級アミン、ヒドロキシル、アミド、アルキルアミド、カルボキシル、カルボン酸、カルボン酸塩、エステル、スルホン酸塩、塩素原子または窒素原子により場合により中断または終結された  $C_1 - C_6$  アルコキシドおよび塩素原子または窒素原子により場合により中断または終結された  $C_1 - C_6$  アルキル、より成る群から選択される；

を含む請求項1のキット。

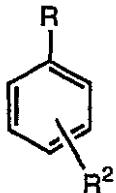
【請求項 8】

$n$  がゼロであり、そして当該薬剤が 1 - フェニルビグアニドである、請求項7のキット。

【請求項 9】

当該薬剤が下記の構造：

【化 3】



を含む、請求項7のキット。

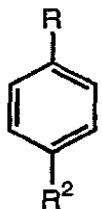
【請求項 10】

薬剤がフェニルエフリン塩酸塩およびアレコリン臭化水素酸塩より成る群から選択される、請求項9のキット。

【請求項 11】

薬剤が構造：

【化 4】



ここで R および  $R^2$  は異なる；

を含む請求項9のキット。

【請求項 12】

R が水素より大きい電気陰性度をもち、および  $R^2$  が水素より小さい電気陰性度をもつ、請求項11のキット。

【請求項 13】

薬剤が、S(-)-アテノロール、R(-)-アテノロール、テトラカイン塩酸塩、オクトパミン塩酸塩およびプロカインアミド塩酸塩より成る群から選択される、請求項11のキット。

【請求項 14】

$n$  が少なくとも 2 であり、そして当該構造が少なくとも三置換アリール環を含む、請求

項7のキット。

【請求項15】

当該薬剤が、(±)-スルピリド、(±)-バニリルマンデル酸、(-)-メチルノルエピネフリン、ノルメタネフリン塩酸塩、MHPZピペラジンおよびエルブスタチン類似体より成る群から選択される、請求項14のキット。

【請求項16】

R<sup>2</sup>が窒素により場合により中断されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシドを含む、請求項14のキット。

【請求項17】

Rが窒素により場合により中断されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシドを含む、請求項16のキット。

【請求項18】

薬剤がガラミントリエチオダイドである、請求項17のキット。

【請求項19】

芳香族構造が第1環であり、RはR<sup>2</sup>の少なくとも1つと隣接炭素原子上に位置し、隣接R<sup>2</sup>およびRは薬剤が融合環構造を含むように、第1環に融合した第2環を形成する、請求項7のキット。

【請求項20】

薬剤が、メタゾン、IC111,551塩酸塩およびインダトラリン塩酸塩より成る群から選択される、請求項19のキット。

【請求項21】

融合環構造が3融合環を含む、請求項19のキット。

【請求項22】

薬剤が、(-)-フィゾスチグミン、テレンゼピンニ塩酸塩、ロキサピンコハク酸塩、チオリダジン塩酸塩、(+/-)オクトクロテピンマレイン酸塩、ルフェナジンニ塩酸塩およびCGS-12066Aニマレイン酸塩より成る群から選択される、請求項21のキット。

【請求項23】

融合環構造が4融合環を含む。請求項21のキット。

【請求項24】

薬剤が、ボドフィロトキシンおよびスピロノラクトンより成る群から選択される、請求項23のキット。

【請求項25】

第2環構造が少なくとも1つの窒素原子を含む、請求項19のキット。

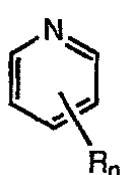
【請求項26】

薬剤がピンドロールである、請求項25のキット。

【請求項27】

構造が：

【化5】



Rは、第一級アミン、第二級アミン、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシド、カルボキシル、カルボン酸塩、カルボン酸およびアミドより成る群から選択される；

である、請求項1のキット。

【請求項28】

薬剤が4-アミノピリジンである、請求項27のキット。

【請求項29】

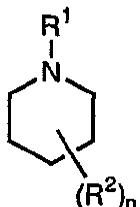
2つのR置換基が、薬剤が融合環構造を含むように環を形成する、請求項27のキット。

。

【請求項30】

薬剤が下記の構造：

【化6】



ここで当該環は場合により第2窒素を含み、そして場合により少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む；

を含む、請求項1のキット。

【請求項31】

環が少なくとも1つのカルボニルを含む、請求項30のキット。

【請求項32】

薬剤がクロメザノンである、請求項30のキット。

【請求項33】

2つのR<sup>2</sup>基が、当該薬剤が融合環構造を含むように環を形成する、請求項30のキット。

【請求項34】

薬剤がデブリソキン硫酸塩である、請求項33のキット。

【請求項35】

環が2つの窒素原子を含む、請求項30のキット。

【請求項36】

薬剤が、ウラシル、5-トリフルオロメチル-5、6-ジヒドロ、プリミドンおよびウラピジル-5-メチルより成る群から選択される、請求項35のキット。

【請求項37】

薬剤が融合環構造を含む、請求項35のキット。

【請求項38】

薬剤が、8-シクロペンチル-1,3-ジメチルキサンチン、1-アリル-3,7-ジメチル-8-p-スルフォフェニル-キサンチン、トラカゾレートおよびアルファ、ベータ-メチレンアデノシン5'三リン酸二リチウムより成る群から選択される、請求項37のキット。

【請求項39】

薬剤がDNA塩基またはDNA塩基誘導体を含む、請求項35のキット。

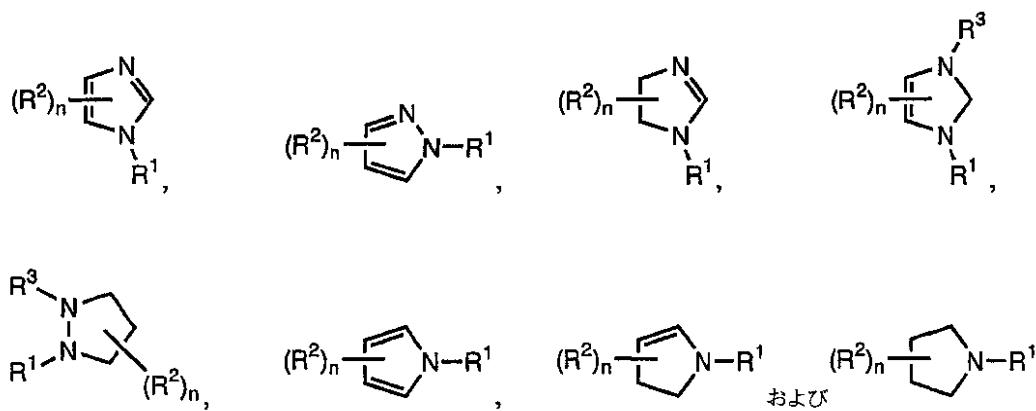
【請求項40】

薬剤が、酸素、窒素、硫黄およびケイ素より成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む5員環を含む、請求項1のキット。

【請求項41】

ヘテロ原子は窒素であり、当該環が下記より成る群：

【化7】



ここで  $R^2$  は有機基および塩素より成る群から選択され、各  $R^2$  は同じでも、違ってもよく、 $n$  は 4 以下の整数である；  $R^1$  および  $R^3$  は同じでも、違ってもよく、そしてそれは有機基および水素より成る群から選択される； 隣接炭素原子上の任意の 2 つの  $R^2$  基は当該薬剤が融合環構造を含むように環を形成できる； から選択される、請求項 4\_0 のキット。

【請求項 4\_2】

$R^1$  および  $R^3$  は水素、糖、糖誘導体、窒素により場合により中断または終結された  $C_1$  -  $C_6$  アルキル、およびアリールよりなる群から選択される、請求項 4\_1 のキット。

【請求項 4\_3】

薬剤が、ヒスタミン -  $R(-)-\cdots$  メチルニ塩酸塩、ヒスタミン - 1 - メチル塩酸塩およびシメチジンより成る群から選択される、請求項 4\_2 のキット。

【請求項 4\_4】

5員環がカルボニルを含む、請求項 4\_2 のキット。

【請求項 4\_5】

薬剤が、フェニルブタゾンおよびオキソトレモリンメチオダイドより成る群から選択される、請求項 4\_4 のキット。

【請求項 4\_6】

5員環が 6 員環に融合されている、請求項 4\_1 のキット。

【請求項 4\_7】

6員環が芳香族である、請求項 4\_6 のキット。

【請求項 4\_8】

薬剤が 1,3 - ジヒドロ - 1 - [2 - ヒドロキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 2H - ベンジミダゾール - 2 - オンである、請求項 4\_7 のキット。

【請求項 4\_9】

6員環が 2 つの窒素原子を含む、請求項 4\_7 のキット。

【請求項 5\_0】

薬剤が N6 - シクロペンチル 9 - メチルアデニンである、請求項 4\_9 のキット。

【請求項 5\_1】

$R^1$  が糖を含む、請求項 4\_9 のキット。

【請求項 5\_2】

薬剤が、S - (4 - ニトロベンジル) - 6 - チオイノシン、S - (4 - ニトロベンジル) - 6 - チオグアノシン、N6 - メチルアデノシン、2 - フェニルアミンアデノシンおよびアルファ, ベータ - メチレンアデノシン 5' 三リン酸ニリチウムより成る群から選択される、請求項 5\_1 のキット。

【請求項 5\_3】

糖が、少なくとも 2 つのリン酸塩の鎖に結合されている、請求項 5\_1 のキット。

【請求項 5\_4】

薬剤が  $p$  ,  $p$  - ジ (アデノシン - 5') - 四リン酸三アンモニウムである、請求項 5\_3 のキット。

【請求項 5\_5】

融合環が、プリンおよびプリン誘導体より成る群から選択される構造を含む、請求項 4\_9 のキット。

【請求項 5\_6】

ヘテロ原子が酸素である、請求項 4\_0 のキット。

【請求項 5\_7】

薬剤が (+) - シス - ジオキソランである、請求項 5\_6 のキット。

【請求項 5\_8】

薬剤が、炭素、窒素、ケイ素および硫黄より成る群から選択されるすくなくとも 1 つにより架橋される少なくとも 2 つの環を含む構造を含む、請求項 1 のキット。

【請求項 5\_9】

少なくとも 2 つの環が、窒素原子、-N(R)-, -C(O)N(R)-, -N=N-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、-C(S)N(R)-, -C(O)R- および -S(O)<sub>2</sub>N(R)- より成る群から選択される架橋ユニットにより架橋されており、ここで R は、アリール、アリールラジカル、アミンにより場合により終結された C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルラジカルおよび水素である、請求項 5\_8 のキット。

【請求項 6\_0】

薬剤が、ジクロフェナックナトリウム、4 - [ [ 4 - ホルミル - 5 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 3 - [ (ホスホノオキシ) メチル ] - 2 - ピリジニル ] アゾ ] - 1 , 3 - ベンゼンジスルホン酸四ナトリウム塩、フェントールアミンメシレート、3 , 3' , 4 , 4' - テトラメトキシ - N - メチル - ジフェニチルアミン塩酸塩、チオペラミドマレイン酸塩および B R L 3 7 3 4 4 ナトリウムより成る群から選択される、請求項 5\_9 のキット。

【請求項 6\_1】

薬剤が、p - フルオロヘキサヒドロ - シラ - ジフェニドール塩酸塩、4 - D A M P メチオダイド、ヘキサヒドロ - シラ - ジフェニドール塩酸塩より成る群から選択される、請求項 5\_8 のキット。

【請求項 6\_2】

薬剤が、少なくとも 1 つのカルボニル基を含み、そして少なくとも 1 つの窒素原子を含む環を含む構造を含む、請求項 1 のキット。

【請求項 6\_3】

環が 2 つの窒素原子を含む、請求項 6\_2 のキット。

【請求項 6\_4】

薬剤が D N A 塩基または塩基誘導体を含む、請求項 6\_3 のキット。

【請求項 6\_5】

薬剤がアルキル鎖を含み、そしてカルボン酸塩、カルボン酸、ホスホン酸塩、リン酸、第一級アミンおよび第二級アミンより成る群から選択されるユニットをさらに含む、請求項 1 のキット。

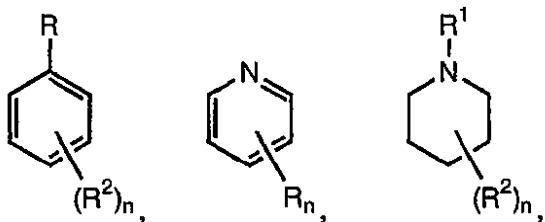
【請求項 6\_6】

薬剤がバルプロン酸ナトリウムである、請求項 6\_5 のキット。

【請求項 6\_7】

高い正味の分極をもち、そして下記より成る群から選択される構造：

【化 8】



少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 5 員環、少なくとも 1 つの原子により架橋された少なくとも 2 つの環、相互に直接結合された少なくとも 2 つの環、少なくとも 1 つのカルボニルを含む環、およびアルキル鎖；

ここで R および R<sup>2</sup> は、同じであっても、違ってもよく、また、それぞれは有機基の置換基または塩素であり、n は 0 より大きいかまたは等しくかつ 6 以下の整数であり、そして各 R は同じでも異なってもよく、そして各 R<sup>2</sup> は同じでも異なってもよい； R<sup>1</sup> は有機基の置換基または水素である；いずれの環構造も少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を場合により含む；いずれの環構造もカルボニル、窒素、酸素、および硫黄より成る群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を場合により含む；各置換基は当該構造中に極性を生じるように配置される；

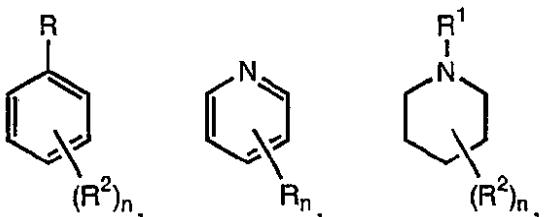
を含む化合物、および、

疾患の治療のための当該化合物の使用についての指示を含むキット。

【請求項 6 8】

高い正味の分極をもち、そして下記より成る群から選択される構造：

【化 9】



少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 5 員環、少なくとも 1 つの原子により架橋された少なくとも 2 つの環、相互に直接結合された少なくとも 2 つの環、少なくとも 1 つのカルボニルを含む環、およびアルキル鎖；

ここで R および R<sup>2</sup> は、同じであっても、違ってもよく、また、それぞれは有機基の置換基または塩素であり、n は 0 より大きいかまたは等しくかつ 6 以下の整数であり、そして各 R は同じでも異なってもよく、そして各 R<sup>2</sup> は同じでも異なってもよい； R<sup>1</sup> は有機基の置換基または水素である；いずれの環構造も少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を場合により含む；いずれの環構造もカルボニル、窒素、酸素、および硫黄より成る群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を場合により含む；各置換基は当該構造中に極性を生じるように配置される；

を含む化合物を提供すること；

上記構造の複数の化合物をもたらすコンビナトリアル合成を実施すること；および、

神経変性疾患を阻止するそれらの有効性を決定するため、複数の当該化合物を含む検定を実施すること

を含む方法。

【請求項 6 9】

薬剤が、アテノロール、ピンドロール、ヒスタミン、メチルニ塩酸塩、アテノロール、4 - アミノピリジン、フィソスチグミン、およびテトラカイン塩酸塩より成る群から選択される、請求項 1 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載のようなキット、方法、または化合物。

【請求項 7 0】

薬剤が、スルピリド、ウラシル、5-トリフルオロメチル-5,6-ジヒドロ、アテノロール、ピンドロール、B R L 3 7 3 4 4 ナトリウム、ピペラジン(1-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1,2-エタンジオールおよびジエチルジアゼン)の2:1比)、シメチジン、メチルノルエピネフリン、オキソトレモリンメチオダイド、フィソスチグミン、4-アミノピリジン、1,3-ジヒドロ-1-[2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(トリフルオロメチル)-2H-ベンズイミダゾール-2-オン、およびエルブスタチン類似体より成る群から選択される、請求項1~69のいずれか1項に記載のようなキット、方法、または化合物。

【請求項71】

原纖維形成または異常タンパク質凝集に関連する疾患の治療または予防用の薬の製造のための、スルピリド、またはその相同体、類似体、または誘導体の使用。

【請求項72】

原纖維形成または異常タンパク質凝集に関連する疾患の治療または予防用の薬の製造のための、ウラシル、5-トリフルオロメチル-5,6-ジヒドロ、またはその相同体、類似体、または誘導体の使用。

【請求項73】

原纖維形成または異常タンパク質凝集に関連する疾患の治療または予防用の薬の製造のための、B R L 3 7 3 4 4 ナトリウム、またはその相同体、類似体、または誘導体の使用。

【請求項74】

原纖維形成または異常タンパク質凝集に関連する疾患の治療または予防用の薬の製造のための、S(-)-アテノロール、またはその相同体、類似体、または誘導体の使用。

【請求項75】

原纖維形成または異常タンパク質凝集に関連する疾患の治療または予防用の薬の製造のための、ピンドロール、またはその相同体、類似体、または誘導体の使用。

【請求項76】

原纖維形成または異常タンパク質凝集に関連する疾患の治療または予防用の薬の製造のための、M H P Z ピペラジン、またはその相同体、類似体、または誘導体の使用。

【請求項77】

原纖維形成または異常タンパク質凝集に関連する疾患の治療または予防用の薬の製造のための、R(-)+アテノロール、またはその相同体、類似体、または誘導体の使用。

【請求項78】

原纖維形成または異常タンパク質凝集に関連する疾患の治療または予防用の薬の製造のための、シメチジン、またはその相同体、類似体、または誘導体の使用。

【請求項79】

原纖維形成または異常タンパク質凝集に関連する疾患の治療または予防用の薬の製造のための、(-)-メチルノルエピネフリン、またはその相同体、類似体、または誘導体の使用。

【請求項80】

原纖維形成または異常タンパク質凝集に関連する疾患の治療または予防用の薬の製造のための、オキソトレモリンメチオダイド、またはその相同体、類似体、または誘導体の使用。

【請求項81】

原纖維形成または異常タンパク質凝集に関連する疾患の治療または予防用の薬の製造のための、(-)-フィソスチグミン、またはその相同体、類似体、または誘導体の使用。

【請求項82】

原纖維形成または異常タンパク質凝集に関連する疾患の治療または予防用の薬の製造のための、4-アミノピリジン、またはその相同体、類似体、または誘導体の使用。

【請求項83】

原纖維形成または異常タンパク質凝集に関連する疾患の治療または予防用の薬の製造の

ための、NS-1619、またはその相同体、類似体、または誘導体の使用。

【請求項 8 4】

原纖維形成または異常タンパク質凝集に関連する疾患の治療または予防用の薬の製造のための、エルブスタチン類似体、またはその相同体、類似体、または誘導体の使用。

【請求項 8 5】

原纖維形成または異常タンパク質凝集に関連する疾患の治療または予防用の薬の製造のための、R(-)-メチルニ塩酸塩、またはその相同体、類似体、または誘導体の使用。

【請求項 8 6】

原纖維形成または異常タンパク質凝集に関連する疾患の治療または予防用の薬の製造のための、テトラカイン塩酸塩、またはその相同体、類似体、または誘導体の使用。

【請求項 8 7】

原纖維形成または異常タンパク質凝集に関連する疾患の治療または予防用の薬の製造のための、スピロノラクトン、またはその相同体、類似体、または誘導体の使用。

【請求項 8 8】

原纖維形成または異常タンパク質凝集に関連する疾患の治療または予防用の薬の製造のための、ウラシル、5-トリフルオロメチル-5,6-ジヒドロ、またはその相同体、類似体、または誘導体の使用。