

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-517834
(P2007-517834A)

(43) 公表日 平成19年7月5日(2007.7.5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	4 C O 8 6
C O 7 D 223/16 (2006.01)	C O 7 D 223/16	A
A 6 1 K 31/661 (2006.01)	A 6 1 K 31/661	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2006-548311 (P2006-548311)
 (86) (22) 出願日 平成17年1月10日 (2005. 1. 10)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年7月7日 (2006. 7. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/050075
 (87) 国際公開番号 W02005/067937
 (87) 国際公開日 平成17年7月28日 (2005. 7. 28)
 (31) 優先権主張番号 60/535, 538
 (32) 優先日 平成16年1月12日 (2004. 1. 12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 04100067.0
 (32) 優先日 平成16年1月12日 (2004. 1. 12)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

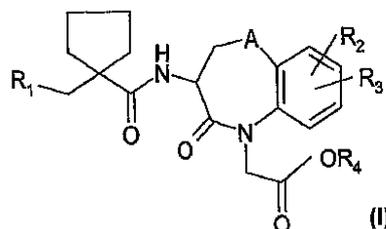
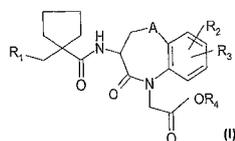
(71) 出願人 501439149
 ソルベイ・ファーマシユーチカルズ・ベー
 ・ブイ
 オランダ・エヌエルー 1 3 8 1 シーピー
 ウェースプ・シージェイバンハウテンラー
 ン36
 (74) 代理人 100060782
 弁理士 小田島 平吉
 (72) 発明者 ウエスケ, ミヒヤエル
 オランダ・エヌエルー 1 3 8 1 シーピー
 ウェースプ・シージェイバンハウテンラー
 ン36・アイピーエスアイデパートメント

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経変性障害の予防及び処置のための中性エンドペプチダーゼ (NEP) 及びヒト可溶性エンドペプチダーゼ (HSE P) 阻害剤

(57) 【要約】

【化1】



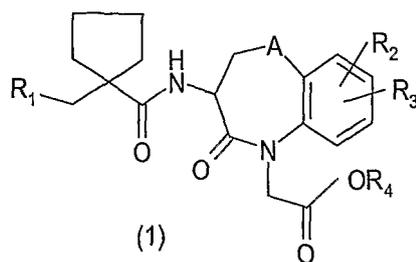
本発明は、中性エンドペプチダーゼ (NEP) 及び / 又はヒト可溶性エンドペプチダーゼ (hSE P) 阻害活性を有する既知のベンズアゼピン、ベンズオキサゼピン、ベンゾチアゼピン - N - 酢酸及びホスホノ - 置換ベンズアゼピノン誘導体の新規な使用に関する。本発明の化合物は、神経変性障害の予防及び処置用の製薬学的組成物の調製に有用である。本発明の化合物は欧州特許第 0 7 3 3 6 4 2 号明細書及び欧州特許第 0 9 1 6 6 7 9 号明細書から既知であり、且つ一般式 (1) により記述され得、式中、記号は上記記述中で示された通りの意味を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

神経変性障害の予防及び処置用の製薬学的組成物の調製のための一般式(1)

【化 1】

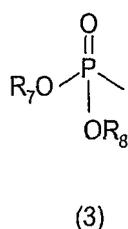
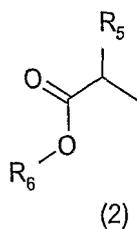


10

[式中:]

R₁ は式(2)又は(3):

【化 2】



20

を有する基を示し、

A は CH₂、O 又は S を示し、

R₂ 及び R₃ は独立して水素又はハロゲンを示し、

R₄ 及び R₆ は独立して水素又は生体不安定性 (biolabile) カルボン酸エステル形成基を示し;

30

R₅ は (C₁ - C₆) アルコキシにより置換されていてもよい (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、フェニル基が (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) - アルコキシ又はハロゲンで置換されていてもよいフェニル - (C₁ - C₆) - アルキル及びフェニルオキシ - (C₁ - C₆) - アルキルならびにナフチル - (C₁ - C₆) - アルキルより成る群から選ばれ、

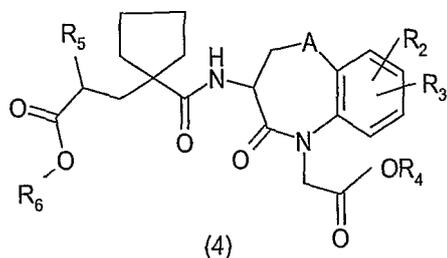
R₇ 及び R₈ は独立して水素又は生体不安定性ホスホン酸エステルを形成する基を示す] の化合物、すべての立体異性体ならびにその薬理的に許容され得る塩及びプロドラッグの使用。

【請求項 2】

該製薬学的組成物が少なくとも 1 種の一般式(4)

40

【化 3】



50

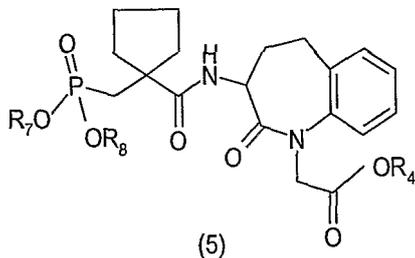
[式中、記号は請求項 1 で示された意味を有する]

の化合物、すべての立体異性体ならびにその薬理的に許容され得る塩及びプロドラッグを含有することを特徴とする請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

該製薬学的組成物が少なくとも 1 種の一般式 (5)

【化 4】



10

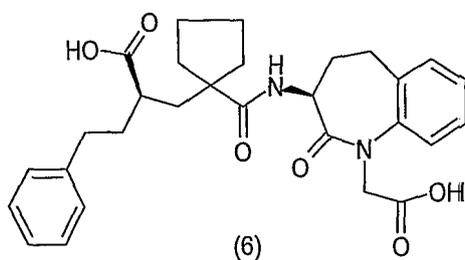
[式中、記号は請求項 1 で示された意味を有する]

の化合物、すべての立体異性体ならびにその薬理的に許容され得る塩及びプロドラッグを含有することを特徴とする請求項 1 に記載の使用。

【請求項 4】

該化合物が式 (6) :

【化 5】



20

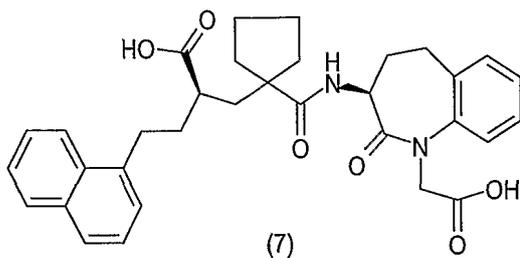
30

を有する (2 R) - 2 - { [1 - ({ [(3 S) - 1 - (カルボキシメチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 3 - イル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] メチル } - 4 - フェニルブタン酸ならびにその薬理的に許容され得る塩及びプロドラッグであることを特徴とする請求項 1 に記載の使用。

【請求項 5】

該化合物が式 (7) :

【化 6】



40

を有する (2 R) - 2 - { [1 - ({ [(3 S) - 1 - (カルボキシメチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 3 - イル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] メチル } - 4 - (1 - ナフチル) フェニルブタン酸ならびにその薬理的に許容され得る塩及びプロドラッグであることを特徴とする請求項 1 に記載

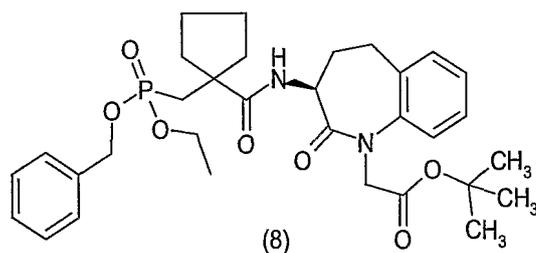
50

の使用。

【請求項 6】

該化合物が式 (8) :

【化 7】



10

を有する tert - ブチル - ((3 S) - 3 - { [(1 - { [(ベンジルオキシ) (エトキシ) ホスホリル] メチル } シクロペンチル) カルボニル] アミノ } - 2 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル) アセテートならびにその薬理的に許容され得る塩及びプロドラッグであることを特徴とする請求項 1 に記載の使用。

【請求項 7】

薬理的に許容され得る塩がリチウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩及び亜鉛塩より成る群から選ばれること、ならびに薬理的に許容され得る塩が好ましくはカルシウム塩であることを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

20

【請求項 8】

該神経変性障害が虚血性発作、外傷性脳損傷、急性播種性脳脊髄炎、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、色素性網膜炎、穏性認知障害 (mild cognitive impairment)、アルツハイマー病、ピック病、老年痴呆、進行性核上性麻痺、皮質下痴呆、ウィルソン病、多発性梗塞病、動脈硬化痴呆、AIDS 関連痴呆、小脳変性、旧小脳変性症候群、フリーライヒ運動失調、毛細管拡張性運動失調、てんかん関連脳損傷、脊髄損傷、不穏下肢症候群、ハンチントン病及びパーキンソン病、線条体黒質変性、大脳脈管炎、ミトコンドリア性脳 - ミオパシー、ニューロンセロイド脂褐素沈着症、脊髄筋萎縮、中枢神経系を含むリソソーム貯蔵障害、白質萎縮症、尿素サイクル欠陥障害、肝性脳障害、腎性脳障害、代謝性脳障害、ポルフィリン症、バクテリア性もしくはウイルス性髄膜炎及び髄膜脳炎、プリオン病、神経毒性化合物による中毒、ギヤン - バレー症候群、慢性炎症性ニューロパシー、多発性筋炎、皮膚筋炎及び放射線 - 誘導脳損傷であることを特徴とする請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の使用。

30

【請求項 9】

該神経変性障害が虚血性発作であることを特徴とする請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

該神経変性障害が外傷性脳損傷であることを特徴とする請求項 8 に記載の使用。

【請求項 11】

該神経変性障害が老年痴呆であることを特徴とする請求項 8 に記載の使用。

40

【請求項 12】

該神経変性障害がアルツハイマー病であることを特徴とする請求項 8 に記載の使用。

【請求項 13】

該神経変性障害が脊髄損傷であることを特徴とする請求項 8 に記載の使用。

【請求項 14】

該神経変性障害が不穏下肢症候群であることを特徴とする請求項 8 に記載の使用。

【請求項 15】

該神経変性障害がパーキンソン病であることを特徴とする請求項 8 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、中性エンドペプチダーゼ（NEP）及びノ又はヒト可溶性エンドペプチダーゼ（hSEPP）阻害活性を有する既知のベンズアゼピン、ベンズオキサゼピン、ベンゾチアゼピン - N - 酢酸及びホスホノ - 置換ベンズアゼピノン誘導体の新規な使用に関する。本発明の化合物は、神経変性障害の予防及び処置用の製薬学的組成物の調製に有用である。

【0002】

本発明は、有益な効果を与える薬剤の製造のためのここに開示される化合物の使用に関する。有益な効果は、ここに開示されるかあるいは本明細書（specification）及び当該技術分野における一般的知識から当業者に明らかである。本発明は、また、疾患又は状態の処置もしくは予防用の薬剤の製造のための本発明の化合物の使用にも関する。さらに特定の、本発明は、ここに開示されるかあるいは本明細書及び当該技術分野における一般的知識から当業者に明らかな疾患もしくは状態の処置のための新規な使用に関する。本発明の態様において、ここに開示される特定の化合物は、薬剤の製造のために用いられる。

10

【背景技術】

【0003】

特許出願である特許文献1には、マトリックス - メタロプロテアーゼ阻害剤が神経変性障害の処置に有用であることが記載されている。その発明に伴う問題は、第1にマトリックス - メタロプロテアーゼ阻害剤がプロテアーゼ阻害剤の広い群を含んでなること、ならびに第2に該出願に従うと、メタロプロテアーゼをN - NOS阻害剤も含有する製薬学的組成物中で用いねばならないことである。

20

【特許文献1】米国特許第20030045449号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、モノセラピー（monotherapy）として施される場合に治療的価値のある特定のメタロプロテアーゼ阻害剤を同定することであった。

【課題を解決するための手段】

30

【0005】

驚くべきことに、今回、中性エンドペプチダーゼ（NEP）及びノ又はヒト可溶性エンドペプチダーゼ（hSEPP）阻害活性を有するベンズアゼピン、ベンズオキサゼピン、ベンゾチアゼピン - N - 酢酸及びホスホノ - 置換ベンズアゼピノン誘導体が、動物の外傷性脳損傷モデルにおいて保護的であることが見出された。この性質は、神経変性障害の予防及び処置用の製薬学的組成物の調製のためにそれらを有用なものとする。

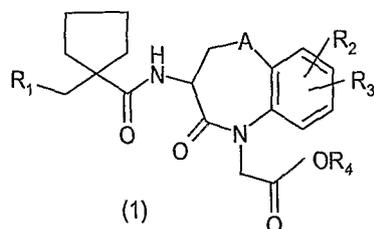
【0006】

本発明の化合物は、詳細な合成を含む欧州特許第0733642、0916679及び1468010号明細書から既知であり、一般式（1）：

【0007】

40

【化1】



(1)

50

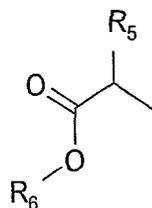
【 0 0 0 8 】

[式 中 :

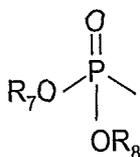
R₁ は式 (2) 又は (3) :

【 0 0 0 9 】

【 化 2 】



(2)



(3)

10

【 0 0 1 0 】

を有する基を示し、

A は C H₂、O 又は S を示し、R₂ 及び R₃ は独立して水素又はハロゲンを示し、R₄ 及び R₆ は独立して水素又は生体不安定性 (b i o l a b i l e) カルボン酸エステル形成基を示し、

20

R₅ は (C₁ - C₆) アルコキシにより置換されていてもよい (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、フェニル基が (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) - アルコキシ又はハロゲンで置換されていてもよいフェニル - (C₁ - C₆) - アルキル及びフェニルオキシ - (C₁ - C₆) - アルキルならびにナフチル - (C₁ - C₆) - アルキルより成る群から選ばれ、

R₇ 及び R₈ は独立して水素又は生体不安定性ホスホン酸エステルを形成する基を示す] により記載され得る。

【 0 0 1 1 】

式 (1) を有するすべての化合物、ラセミ体、ジアステレオマーの混合物及び個々の立体異性体が本発明に属し、それらの薬理的に許容され得る塩も含まれる。かくして不整であり得る炭素原子上の置換基が R - 立体配置又は S - 立体配置にある化合物は本発明に属する。

30

【 0 0 1 2 】

プロドラッグは、それ自体不活性であるが、1種もしくはそれより多い活性な代謝産物に変換される治療薬である。プロドラッグは、親となる薬剤分子の利用性に対するいくつかの障壁を克服するために用いられる、薬剤分子の生体可逆的 (b i o r e v e r s i b l e) 誘導体である。これらの障壁には溶解性、透過性、安定性、前全身性代謝 (p r e s y s t e m i c m e t a b o l i s m) 及び標的化制限 (t a r g e t i n g l i m i t a t i o n s) が含まれるが、これらに限られない (M e d i c a l C h e m i s t r y : P r i n c i p l e s a n d P r a c t i c e , 1 9 9 4 , I S B N 0 - 8 5 1 8 6 - 4 9 4 - 5 , E d . : F . D . K i n g , p . 2 1 5 ; J . S t e l l a 著 , " P r o d r u g s a s t h e r a p e u t i c s " , Expert Opin . Ther . Patents , 1 4 (3) , 2 7 7 - 2 8 0 , 2 0 0 4 ; P . E t t m a y e r e t a l . 著 , " L e s s o n s l e a r n e d f r o m m a r k e t e d a n d i n v e s t i g a t i o n a l p r o d r u g s " , J . M e d . C h e m . , 4 7 , 2 3 9 3 - 2 4 0 4 , 2 0 0 4) 。プロ - ドラッグ、すなわち既知の経路により人間に投与されると式 (1) を有する化合物に代謝される化合物は本発明に属する。特に、これはヒドロキシ基を有する化合物に関する。そのような化合物を有機酸と反応させ、投与後に容易に除去される追加の基、例えばこれらに限られないが、アミジン、

40

50

エナミン、マンニッヒ塩基、ヒドロキシル-メチレン誘導体、O-(アシルオキシメチレンカルバメート)誘導体、カルバメート、エステル、アミド又はエナミノンが存在する式(1)を有する化合物を与えることができる。

【0013】

製薬学的に許容され得る塩は、当該技術分野において周知の標準的な方法を用いて、例えば、本発明の化合物を適した金属カチオン又は有機塩基、例えばアミンと混合することにより得ることができる。

【0014】

上記の一般式(1)を有する化合物の金属塩を製造することによりこの目的を達成することができ、ここで金属イオンはリチウムイオン又は2価の金属イオンである。好ましい2価金属塩はカルシウム、マグネシウム及び亜鉛塩である。最も好ましいのはカルシウム塩である。

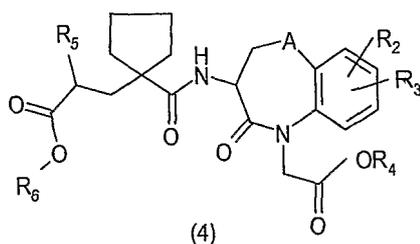
10

【0015】

本発明は、特に、一般式(4)：

【0016】

【化3】



20

【0017】

[式中、記号は上記で示した意味を有する]を有する化合物に関する。

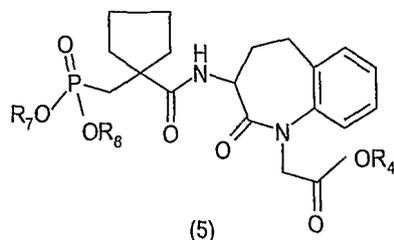
【0018】

さらに特定の、本発明は一般式(5)：

30

【0019】

【化4】



40

【0020】

[式中、記号は上記で示した意味を有する]を有する化合物に関する。

【0021】

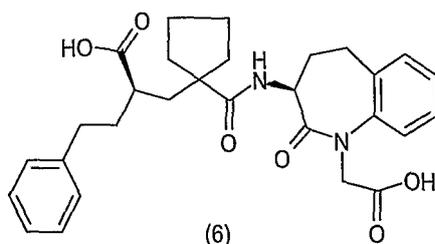
最も好ましい本発明に従う活性物質は：

・(2R)-2-{[1-(3S)-1-(カルボキシメチル)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-3-イル]アミノ}カルボニルシクロペンチル]メチル}-4-フェニルブタン酸(6)：

【0022】

50

【化5】



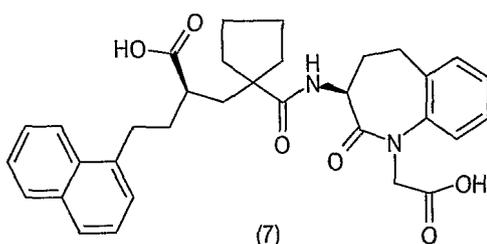
10

【0023】

・ (2R) - 2 - { [1 - ({ [(3S) - 1 - (カルボキシメチル) - 2 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 3 - イル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] メチル } - 4 - (1 - ナフチル) フェニルブタン酸 (7) :

【0024】

【化6】



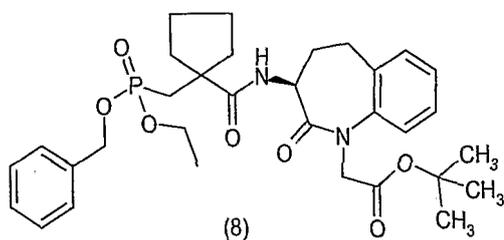
20

【0025】

・ tert - ブチル - ((3S) - 3 - { [(1 - { [(ベンジルオキシ) (エトキシ) ホスホリル] メチル } シクロペンチル) カルボニル] アミノ } - 2 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル) アセテート (8) :

【0026】

【化7】



30

40

【0027】

である。

【0028】

製薬学的組成物

液体又は固体担体材料のような通常の助剤物質を用い、通常の方法により、本発明の化合物を投与に適した形態にすることができる。本発明の製薬学的組成物を腸的、経口的、非経口的（筋肉内もしくは静脈内）、直腸的又は局所的（locally）（局所的（topically））に投与することができる。溶液、粉剤、錠剤、カプセル（マイクロカプセルを含む）、軟膏（クリームもしくはジェル）又は座薬の形態でそれらを投与することができる。そのような調剤に適した賦形剤は、製薬学的に通常の液体もしくは固体充

50

増剤及び伸展剤、溶媒、乳化剤、滑沢剤、風味剤、着色剤及び/又は緩衝物質である。挙げることができるしばしば用いられる助剤物質は炭酸マグネシウム、二酸化チタン、ラクトース、マンニトール及び他の糖類、タルク、ラクトプロテイン、ゼラチン、デンプン、セルロース及びその誘導体、動物及び植物油、例えば魚肝油 (fish liver oil)、ヒマワリ、落花生もしくはゴマ油、ポリエチレングリコールならびに溶媒、例えば無菌水及び一 - もしくは多価アルコール、例えばグリセロールである。

【0029】

本発明の化合物は一般に製薬学的組成物として投与される。用いられ得る製薬学的組成物の型には錠剤、チュワブル錠、カプセル、溶液、非経口用溶液、座薬、懸濁剤ならびにここに開示されるか又は本明細書及び当該技術分野における一般的知識から当業者に明らかかな他の型が含まれるが、これらに限られない。

10

【0030】

本発明の態様において、本発明の製薬学的組成物の成分の1種もしくはそれより多くで満たされた1個もしくはそれより多い容器を含んでなる製薬学的パックもしくはキットを提供する。そのような容器に種々の説明資料、例えば使用のための指示又は医薬品の製造、使用もしくは販売を規制する政府機関により規定される形式における注意が付随していることができ、そのような注意は人間への又は獣医学的投与のための製造、使用もしくは販売の機関による認可を反映している。

【0031】

本発明の化合物に適した非常に特定の調剤は、特許出願、国際公開第03/068266号パンフレット及び国際公開第04/062692号パンフレットに記載されている。

20

【0032】

上記の特定の化合物は、さらに本発明をより詳細に例示するためのものであり、従っていかようにも本発明の範囲を制限することを目的としていない。本発明の他の態様は、本明細書の考慮及びここに開示される本発明の実施から、当業者に明らかとなるであろう。かくして、本明細書及び実施例は単に例示として考えられ、本発明の真の範囲及び精神は請求項により示されることが意図されている。

【0033】

外傷性脳損傷：ニューロン死の遅れ

30

方法

挫傷装置。挫傷装置は、長さが40cmのステンレススチール管から成り、管中での空気圧縮を妨げるために1cm間隔で穴があげられている。抱水クロラール、400mg/kgを腹腔内で用いてWistarラット、230~270gを麻酔し、右半球上で開頭を行ない、硬膜の表面上にあるあぶみ骨底上への落下重量を導く装置を頭蓋の表面に垂直に置き、脳挫傷を与えるために20gの重りにより作られる380g×cmの力を選んだ。頭蓋の機械的穿孔を避けるために、最大で2.5mmの脳表面の陥没が許された。あぶみ骨底の中心はプレグマの1.5mm後且つ2.5mm横に定位的に位置した。ラットは脳損傷から後の3日間、リン酸塩緩衝液中に4%パラホルムアルデヒドを含有する溶液を用いる灌流固定を受けた。

40

脳室内(i.c.v.)注入：Hamiltonシリンジにより5~15µlの体積で化合物を脳室内に投与した。注入は以下の定位座標を用いて外傷から15分~8時間後に5分間かけて行なった：プレグマに関してAP = -0.5mm, L = -2mm及びV = -5.5 (Swanson, L.W. (1992) Brain Maps: Structure of the Rat Brain, Elsevier, Amsterdam)。

静脈内注入：26ゲージの針に付けられた1mlのシリンジを用い、化合物を静脈内に投与した。小さい皮膚切開の後、針を左大腿静脈内に挿入した。化合物を体重のkg当たり1mlの体積で30秒間かけて投与した。

海馬における体型測定分析。外傷的損傷から3日後、海馬CA3下野(subfield)における損傷を、10.21から11.21mmまで及ぶ5種の吻尾レベル(roset

50

rocaudal level)において(Swanson, L.W. (1992) Brain Maps: Structure of the Rat Brain, Elsevier, Amsterdam)且つその中外軸全体を通じて立体解析的に決定した。海馬におけるニューロン損失を定量的に評価するために、立体解析的ディセクター(stereological disector)法(Cruz-Orive, L.M. & Weibel, E.R. (1990) Am. J. Physiol. 258, L148-L156)を用い、錐体ニューロン(pyramidal neurons)の数的密度(N_v)を見積もった。サンプリングのために、不偏カウンティングフレーム(unbiased counting frame)($0.05\text{mm} \times 0.05\text{mm}$; ディセクター高 0.01mm)及び高-開口対物レンズ(high-aperture objective)($\times 40$)を用いた。ニッスル物質を含有する細胞質により囲まれた透明な核質及び明確な核小体を有する典型的な核の存在により、正常なニューロンを同定した。CA2及びCA3下野の間の境界を、大きな錐体細胞の比較的ゆるい配置が下野CA3の密に充填された錐体細胞になる点と考えた。歯状顆粒細胞層(dentate granule cell layers)の側端を結ぶ任意の線を下野CA3及びCA4の間の連結部と考えた。

【0034】

本発明の化合物は神経変性障害、例えば虚血性発作、外傷性脳損傷、急性播種性脳脊髄炎、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、色素性網膜炎、穏性認知障害(mild cognitive impairment)、アルツハイマー病、ピック病、老年痴呆、進行性核上性麻痺、皮質下痴呆、ウィルソン病、多発性梗塞病、動脈硬化痴呆、AIDS関連痴呆、小脳変性、旧小脳変性症候群、フリートライヒ運動失調、毛細管拡張性運動失調、てんかん関連脳損傷、脊髄損傷、不穏下肢症候群、ハンチントン病及びパーキンソン病、線条体黒質変性、大脳脈管炎、ミトコンドリア性脳-ミオパシー、ニューロンセロイド脂褐素沈着症、脊髄筋萎縮、中枢神経系を含むリソソーム貯蔵障害、白質萎縮症、尿素サイクル欠陥障害、肝性脳障害、腎性脳障害、代謝性脳障害、ポルフィリン症、バクテリア性もしくはウイルス性髄膜炎及び髄膜脳炎、プリオン病、神経毒性化合物による中毒、ギヤン-バレー症候群、慢性炎症性ニューロパシー、多発性筋炎、皮膚筋炎及び放射線-誘導脳損傷の予防及び処置において有用である。

【0035】

好適に投与される投薬量は、患者の体重のkg当たり $0.001 \sim 1000\text{mg}$ 、好ましくは患者の体重のkg当たり $0.1 \sim 100\text{mg}$ である。

【0036】

薬理的試験結果

上記の外傷性脳損傷モデルにおいて、式6及び7を有する化合物は、用量-依存性神経保護効果を引き出した。これらの効果は、式6及び7を有する化合物を最高で外傷から8時間後に脳室内投与してもまだ明らかであった。

試験化合物の神経保護効果の用量応答

外傷から15分後に成熟Wisterラットに脳室内投与される時の、式6及び7を有する化合物の神経保護効果の用量応答を測定した。方法中に記載されている通りに、CA3海馬下野においてニューロン密度を決定した。ビヒクル処置されたラットの左の外傷を与えられていない側及びビヒクル処置されたラットの外傷を与えられた右側及び式6及び7を有する化合物で処置されたラットにおける6つの定位レベルでのCA3ニューロンの密度 \pm 標準偏差(=SEd)を測定し、結果を下記の表1に挙げる。下記の表のすべてにおいて、数字(「n」)は適宜グループ当たりのラットの数を示す。

【0037】

【表 1】

表1:ニューロン密度CA3海馬, 細胞 $\times 10^3/\text{mm}^3$

定位 レベル	ビヒクル 左; (n=8)	ビヒクル 右; (n=8)	化合物 式 (6) (N=8)	化合物 式 (7) (N=8)
10.21	148.57 \pm 2.23	90.29 \pm 5.54	112.5 \pm 11.40	107.25 \pm 15.19
10.41	154.29 \pm 3.73	84.86 \pm 7.29	103.75 \pm 11.80	100.25 \pm 14.71
10.61	158.86 \pm 3.44	77.71 \pm 5.82	101.75 \pm 14.80	93.50 \pm 16.96
10.81	155.71 \pm 4.07	76.57 \pm 13.45	98.50 \pm 10.68	93.50 \pm 12.36
11.01	150.86 \pm 1.95	85.71 \pm 10.98	96.75 \pm 13.98	101.50 \pm 18.81
11.21	148.29 \pm 1.38	92.86 \pm 8.71	101.75 \pm 15.17	107.75 \pm 16.51

10

【0038】

頭の外傷を受けたラットの右脳室中へのビヒクルの注入は、最高で標準値の48%までのCA3海馬におけるニューロン密度の減少を生じたが、10 μg の式(6)を有する化合物又は式(7)を有する化合物の注入は、海馬ニューロン損失を部分的に妨げた。分散分析(「ANOVA」)は、両方の試験物質の場合に、CA3海馬におけるニューロン損失への処置の有意な保護効果があることを明らかにした。

20

【0039】

静脈内(i.v.)投与後の活性

ビヒクルの注入は、最高で標準値の53%までのCA3海馬におけるニューロン密度の減少を生じたが、30又は300mg/kgの式(7)の試験物質の注入は、海馬ニューロン損失を部分的に妨げ、300mg/kgの用量が最も有効であった。分散分析(「ANOVA」)は、調べられた両方の用量の試験物質の場合に、CA3海馬におけるニューロン損失への処置の有意な保護効果があることを明らかにした。(P<0.001; n=グループ当たり8)。ANOVAは、300mg/kgの用量が30mg/kgの用量より有意に優れた神経保護を与えることも明らかにした。

30

【0040】

【表 2】

表2:ニューロン密度CA3海馬(細胞 $\times 10^3/\text{mm}^3$), 静脈内投与

定位 レベル	ビヒクル 左; (n=8)	ビヒクル 右; (n=8)	化合物 式 (7) 300MG/KG (N=8)	化合物 式 (7) 30 MG/KG (N=8)
10.21	150.50 \pm 1.41	97.50 \pm 7.39	126.50 \pm 5.53	107.50 \pm 6.99
10.41	154.25 \pm 1.67	90.25 \pm 5.60	117.75 \pm 4.95	102.25 \pm 7.89
10.61	157.25 \pm 2.38	84.75 \pm 7.09	110.00 \pm 7.01	100.75 \pm 9.91
10.81	154.00 \pm 1.85	88.00 \pm 7.17	106.75 \pm 7.48	101.75 \pm 9.65
11.01	149.00 \pm 1.07	94.00 \pm 5.45	116.50 \pm 9.06	111.25 \pm 7.55
11.21	146.00 \pm 1.51	99.75 \pm 8.24	125.25 \pm 5.01	117.75 \pm 10.11

40

【手続補正書】

【提出日】平成17年12月21日(2005.12.21)

【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

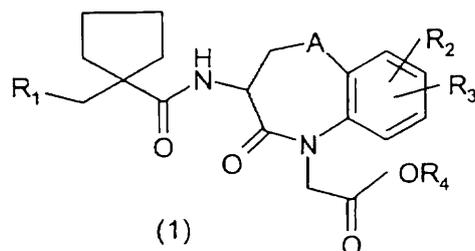
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

外傷性脳損傷、急性播種性脳脊髄炎、てんかん関連脳損傷、脊髄損傷、バクテリア性もしくはウイルス性髄膜炎及び髄膜脳炎、プリオン病、神経毒性化合物による中毒及び放射線誘導脳損傷より成る群から選ばれる状態の予防及び処置用ならびに虚血性発作及び虚血性発作誘導神経損傷の予防用の製薬学的組成物の調製のための一般式(1)

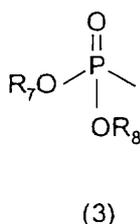
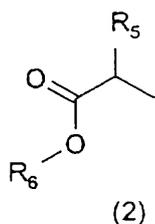
【化1】



[式中:]

R_1 は式(2)又は(3):

【化2】



を有する基を示し、

AはCH₂、O又はSを示し、

R₂及びR₃は独立して水素又はハロゲンを示し、

R₄及びR₆は独立して水素又は生体不安定性(bio labile)カルボン酸エステル形成基を示し、

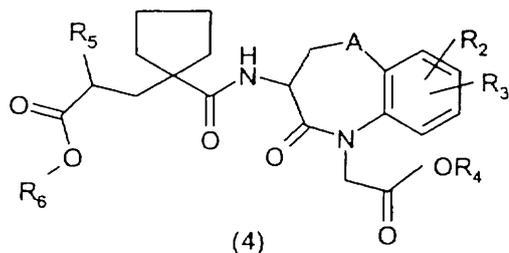
R₅は(C₁-C₆)アルコキシにより置換されていてもよい(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、フェニル基が(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)-アルコキシ又はハロゲンで置換されていてもよいフェニル-(C₁-C₆)-アルキル及びフェニルオキシ-(C₁-C₆)-アルキルならびにナフチル-(C₁-C₆)-アルキルより成る群から選ばれ、

R₇及びR₈は独立して水素又は生体不安定性ホスホン酸エステルを形成する基を示す]の化合物、すべての立体異性体ならびにその薬理的に許容され得る塩及びプロドラッグの使用。

【請求項2】

該製薬学的組成物が少なくとも1種の一般式(4)

【化 3】

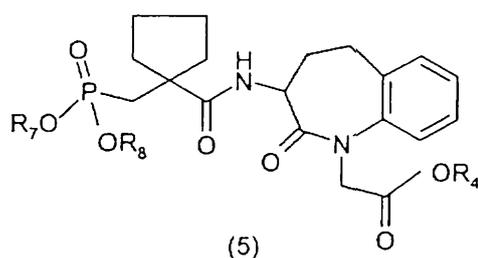


[式中、記号は請求項 1 で示された意味を有する]
 の化合物、すべての立体異性体ならびにその薬理的に許容され得る塩及びプロドラッグ
 を含有することを特徴とする請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

該製薬学的組成物が少なくとも 1 種の一般式 (5)

【化 4】

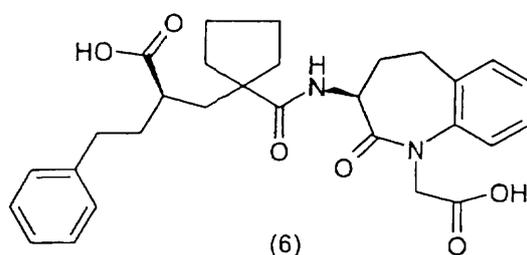


[式中、記号は請求項 1 で示された意味を有する]
 の化合物、すべての立体異性体ならびにその薬理的に許容され得る塩及びプロドラッグ
 を含有することを特徴とする請求項 1 に記載の使用。

【請求項 4】

該化合物が式 (6) :

【化 5】

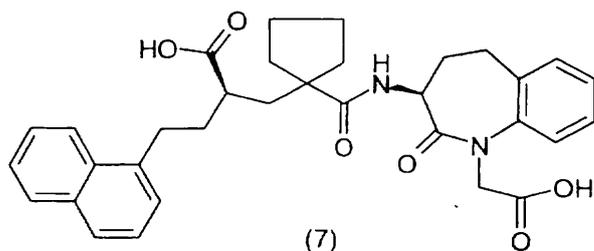


を有する (2 R) - 2 - { [1 - ({ [(3 S) - 1 - (カルボキシメチル) - 2 - オキ
 ソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 3 - イル] アミノ } カ
 ルボニル) シクロペンチル] メチル } - 4 - フェニルブタン酸ならびにその薬理的に許
 容され得る塩及びプロドラッグであることを特徴とする請求項 1 に記載の使用。

【請求項 5】

該化合物が式 (7) :

【化 6】

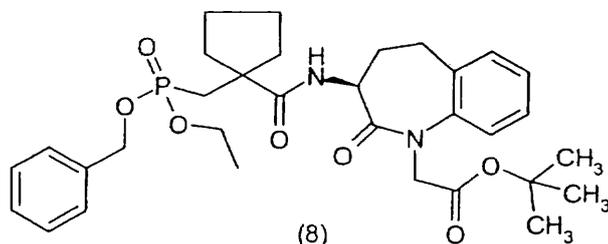


を有する (2R) - 2 - { [1 - ({ [(3S) - 1 - (カルボキシメチル) - 2 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 3 - イル] アミノ } カルボニル) シクロペンチル] メチル } - 4 - (1 - ナフチル) フェニルブタン酸ならびにその薬理的に許容され得る塩及びプロドラッグであることを特徴とする請求項 1 に記載の使用。

【請求項 6】

該化合物が式 (8) :

【化 7】



を有する tert - ブチル - ((3S) - 3 - { [(1 - { [(ベンジルオキシ) (エトキシ) ホスホリル] メチル } シクロペンチル) カルボニル] アミノ } - 2 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル) アセテートならびにその薬理的に許容され得る塩及びプロドラッグであることを特徴とする請求項 1 に記載の使用。

【請求項 7】

薬理的に許容され得る塩がリチウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩及び亜鉛塩より成る群から選ばれることならびに薬理的に許容され得る塩が好ましくはカルシウム塩であることを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 8】

該処置が外傷性脳損傷又は脊髄損傷のための処置であることを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 9】

該処置が急性播種性脳脊髄炎、てんかん関連脳損傷、細菌性もしくはウイルス性髄膜炎及び髄膜脳炎、プリオン病、神経毒性化合物による中毒及び放射線 - 誘導脳損傷のための処置であることを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 10】

該予防が虚血性発作及び虚血性発作誘導神経損傷のための予防であることを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP2005/050075
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/55 A61P25/28		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, MEDLINE, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/094176 A (SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH; BERGER, CLAUDIA; FISCHER, YVAN; HOELTJE,) 28 November 2002 (2002-11-28) claims 12-15 page 15, line 32 - page 21, line 25	1-15
Y	US 2002/013307 A1 (LAPUERTA PABLO ET AL) 31 January 2002 (2002-01-31) page 1, left-hand column, paragraphs 2,3 claims 1-5	1-15
Y	US 5 677 297 A (ANTEL JOCHEN ET AL) 14 October 1997 (1997-10-14) cited in the application the whole document	1-15
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 April 2005		Date of mailing of the international search report 29/04/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Young, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/050075

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 952 327 A (MEIL JOERG ET AL) 14 September 1999 (1999-09-14) cited in the application the whole document	1-15
A	TABRIZCHI R: "SLV-306 SLOVAY" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, PHARMAPRESS, US, vol. 4, no. 3, March 2003 (2003-03), pages 329-332, XP009029392 ISSN: 1472-4472 the whole document	1-15
X,P	WO 2004/082637 A (PHARMACIA CORPORATION; MCMAHON, ELLEN, G; RUDOLPH, AMY, E) 30 September 2004 (2004-09-30) claims 4-7	1,4,8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/050075

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 02094176	A	28-11-2002	BR 0209855 A 15-06-2004			
			CA 2447598 A1 28-11-2002			
			CN 1520299 A 11-08-2004			
			CZ 20033183 A3 14-07-2004			
			WO 02094176 A2 28-11-2002			
			EP 1397141 A2 17-03-2004			
			HU 0400988 A2 30-08-2004			
			JP 2004536063 T 02-12-2004			
			MX PA03010341 A 10-03-2004			
			SK 14102003 A3 03-08-2004			
			US 2004162345 A1 19-08-2004			
			US 2002013307	A1	31-01-2002	NONE
			US 5677297	A	14-10-1997	DE 19510566 A1 26-09-1996
AT 197801 T 15-12-2000						
AU 701271 B2 21-01-1999						
AU 4821096 A 03-10-1996						
CA 2172354 A1 24-09-1996						
CN 1147506 A ,C 16-04-1997						
CZ 9600863 A3 16-10-1996						
DE 59606160 D1 04-01-2001						
DK 733642 T3 15-01-2001						
EP 0733642 A1 25-09-1996						
ES 2152444 T3 01-02-2001						
GR 3035410 T3 31-05-2001						
HU 9600680 A2 28-01-1997						
IL 117265 A 16-07-2000						
JP 8269011 A 15-10-1996						
NO 961181 A 24-09-1996						
NZ 286224 A 22-09-1997						
PL 313433 A1 30-09-1996						
PT 733642 T 30-03-2001						
RU 2159768 C2 27-11-2000						
SK 35496 A3 05-02-1997						
ZA 9601243 A 27-08-1996						
US 5952327	A	14-09-1999				DE 19750002 A1 20-05-1999
			AT 228144 T 15-12-2002			
			AU 746907 B2 02-05-2002			
			AU 9234498 A 08-06-2000			
			BR 9804582 A 09-05-2000			
			CA 2253997 A1 12-05-1999			
			CN 1217334 A 26-05-1999			
			CZ 9803562 A3 16-06-1999			
			DE 59806345 D1 02-01-2003			
			DK 916679 T3 16-12-2002			
			EP 0916679 A1 19-05-1999			
			ES 2186961 T3 16-05-2003			
			HU 9802517 A2 28-09-1999			
			ID 21393 A 03-06-1999			
			IL 126984 A 24-07-2001			
			JP 11292886 A 26-10-1999			
			NO 985262 A 14-05-1999			
			NZ 332744 A 23-06-2000			
			PL 329635 A1 24-05-1999			
			PT 916679 T 31-03-2003			
			RU 2211219 C2 27-08-2003			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/050075

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5952327	A		SK 151698 A3 TR 9802289 A2 ZA 9810316 A	07-05-1999 21-06-1999 18-05-1999
WO 2004082637	A	30-09-2004	US 2004186083 A1 WO 2004082637 A2	23-09-2004 30-09-2004

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72) 発明者 トウルスキ, レコスラウ・エイ
オランダ・エヌエル - 1 3 8 1 シーピー ウエースブ・シージエイバンハウテンラン 3 6 ・アイ
ピーエスアイデパートメント
- (72) 発明者 イコノミドウ, リサンテイ
オランダ・エヌエル - 1 3 8 1 シーピー ウエースブ・シージエイバンハウテンラン 3 6 ・アイ
ピーエスアイデパートメント
- (72) 発明者 ツィークラー, デイター
オランダ・エヌエル - 1 3 8 1 シーピー ウエースブ・シージエイバンハウテンラン 3 6 ・アイ
ピーエスアイデパートメント

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC32 DA34 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA06 ZA15
ZA16 ZC20