

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4726304号
(P4726304)

(45) 発行日 平成23年7月20日 (2011. 7. 20)

(24) 登録日 平成23年4月22日 (2011. 4. 22)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/195 (2006. 01)
 A 6 1 K 31/196 (2006. 01)
 A 6 1 K 31/197 (2006. 01)
 A 6 1 K 31/198 (2006. 01)
 A 6 1 K 31/4035 (2006. 01)

A 6 1 K 31/195
 A 6 1 K 31/196
 A 6 1 K 31/197
 A 6 1 K 31/198
 A 6 1 K 31/4035

請求項の数 32 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-613411 (P2000-613411)
 (86) (22) 出願日 平成12年4月28日 (2000. 4. 28)
 (65) 公表番号 特表2003-517458 (P2003-517458A)
 (43) 公表日 平成15年5月27日 (2003. 5. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/CA2000/000494
 (87) 国際公開番号 W02000/064420
 (87) 国際公開日 平成12年11月2日 (2000. 11. 2)
 審査請求日 平成19年5月1日 (2007. 5. 1)
 (31) 優先権主張番号 60/131, 464
 (32) 優先日 平成11年4月28日 (1999. 4. 28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/135, 545
 (32) 優先日 平成11年5月24日 (1999. 5. 24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 506365038
 ベルス ヘルス (インターナショナル)
 リミティッド
 スイス連邦 ローザンヌ エキュブラン
 ビーエスイーパルク サイエンティフィ
 ック スール ル シテ ド レコール
 ポリテクニク フェデラーレ ド ロー
 ザンヌ
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊
 (74) 代理人 100128048
 弁理士 新見 浩一

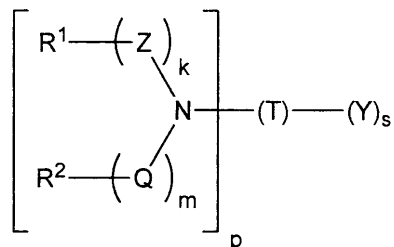
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミロイドーシスを治療するための組成物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療化合物が以下の式を有する、アミロイドーシスを処置または予防するための医用薬剤の製造における、治療化合物またはその薬学的に許容される塩の使用：



式中、

R¹ は、

直鎖または分岐鎖の C₁₋₂₂ アルキル基、直鎖または分岐鎖の C₁₋₂₂ アルケニル基、または直鎖または分岐鎖の C₁₋₂₂ アルキニル基であり、そのそれぞれが、1つまたはそれ以上の炭素上で、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルコキシ、アルキルカルボキシ、アルキルチオ、またはニトロ基によって置換されていてもよく、または

シクロプロパン、シクロペンタン、シクロオレフィンおよび縮合環構造から選択される脂環式環基であり、脂環式環基のそれぞれが、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ

、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボキシル、ニトロ、ヒドロキシル、 $-CF_3$ 、および $-CN$ から選択される1つまたはそれ以上の置換基によって置換されていてもよく、または

飽和または不飽和の複素環基であって、縮合環構造を含むことができ、かつ、1つまたはそれ以上の構成原子にて、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボキシル、ニトロ、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 、または $-CN$ によって置換されることができる、複素環基であるか、または

ゼロから4個までのヘテロ原子を含んでもよい5員環単環基、ならびにベンゼン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジンから選択される6員環単環基から選択されるアリール基であって、該アリール基は、環における1つまたはそれ以上の位置にて、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボキシル、ニトロ、ヒドロキシル、 $-CF_3$ 、および $-CN$ から選択される置換基によって置換されていてもよく；

R^2 は、水素原子、または脂肪族もしくはアリール基であって、該脂肪族基は、1つまたはそれ以上の炭素上で、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルコキシ、アルキルカルボキシ、アルキルチオ、またはニトロ基で置換されていてもよく、かつ、該アリール基は、環における1つまたはそれ以上の位置にて、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボキシル、ニトロ、ヒドロキシル、 $-CF_3$ 、または $-CN$ によって置換されていてもよく；

ZおよびQは、それぞれ独立してカルボニル($C=O$)、チオカルボニル($C=S$)、スルホニル(SO_2)、またはスルホキシド($S=O$)であり；

kおよびmは0または1であり、但しmが1の場合、 R^2 は水素原子ではなく；

pおよびsはそれぞれ独立して1または2であり；

Tは、式 $-(CD^1D^2)_n-$ (式中nは1~25の整数であり、Cは炭素であり、ならびに D^1 および D^2 は独立して、水素もしくはハロゲン原子、脂肪族、芳香族、もしくは複素環基、アルキルアミノもしくはアリールアミノ、またはアルキルオキシもしくはアリールオキシである)の基であり；

または、

R^1 および R^2 が一緒になってアルキレン基を形成し、kおよびmがゼロであり、pおよびsがそれぞれ1であり、かつTがアルキレン基であり；ならびに

Yは $A-X$ (式中、Aは SO_3 であり、Xは水素または陽イオンである)である。

【請求項2】

アミロイドーシスが、原発性、二次性、家族性、または孤立性アミロイドーシスである、請求項1記載の使用。

【請求項3】

R^1 が、請求項1で規定されたアルキル、アルケニル、またはアリール基であり、kおよびmが0であり、pおよびsがそれぞれ1であり、ならびに R^2 が水素またはアルキル基である、請求項1記載の使用。

【請求項4】

化合物が、

3 - フェニルアミノ - 1 - プロパンスルホン酸ナトリウム塩、

3 - ベンゾイルアミノプロパンスルホン酸、

2 - デオキシ - 2 - (3 - スルホプロピル) アミノ - D - グルコース、

1 - フェニル - 2, 3, - ジメチル - 4 - メチルアミノ - ピラゾロン - 5 - N - メチルスルホン酸、

3 - [(3, 5 - ジメチル - 1 - アダマンチル) - アミノ] - 1 - プロパンスルホン酸、

3 - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ - 1 - プロパンスルホン酸、

10

20

30

40

50

3 - (3 - ヒドロキシ - 1 - プロピル) アミノ - 1 - プロパンスルホン酸、
(-) - 3 - [(R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - プロピル] アミノ - 1 - プロパンスル
ホン酸、

3 - [(d , l) - 1 - ヒドロキシ - 2 - プロピルアミノ] - 1 - プロパンスルホン
酸、

3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ブチル) アミノ - 1 - プロパンスルホン酸、

3 - (5 - ヒドロクス - 1 - ペンチル) アミノ - 1 - プロパンスルホン酸、

3 - (6 - ヒドロキシ - 1 - ヘキシル) アミノ - 1 - プロパンスルホン酸、

3 - (4 - ヒドロキシフェニル) アミノ - 1 - プロパンスルホン酸、

(+) - 3 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - プロピル] アミノ - 1 - プロパンスル
ホン酸、

(+) - 3 - [(S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - プロピル] アミノ - 1 - プロパンスル
ホン酸、

(-) - 3 - [(R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - プロピル] アミノ - 1 - プロパンスル
ホン酸、

(+) - 3 - [(S) - 1 - ヒドロキシ - 2 - ブチル] アミノ - 1 - プロパンスルホ
ン酸、

(-) - 3 - [(R) - 1 - ヒドロキシ - 2 - ブチル] アミノ - 1 - プロパンスルホ
ン酸、

3 - [(d l) - 5 - ヒドロキシ - 2 - ペンチル] アミノ - 1 - プロパンスルホン酸

、
3 - [(d l) - 6 - ヒドロキシ - 2 - ヘキシル] アミノ - 1 - プロパンスルホン酸

、
3 - (1 - ヒドロキシメチル - 1 - シクロペンチル) アミノ - 1 - プロパンスルホン
酸、

3 - ジメチルアミノ - 1 - プロパンスルホン酸、

3 - アミルアミノ - 1 - プロパンスルホン酸、

3 - ヘキシルアミノ - 1 - プロパンスルホン酸、

3 - ヘプチルアミノ - 1 - プロパンスルホン酸、

3 - オクチルアミノ - 1 - プロパンスルホン酸、

3 - ノニルアミノ - 1 - プロパンスルホン酸、

3 - デシルアミノ - 1 - プロパンスルホン酸、

3 - ウンデシルアミノ - 1 - プロパンスルホン酸、

3 - ドデシルアミノ - 1 - プロパンスルホン酸、

3 - トリデシルアミノ - 1 - プロパンスルホン酸、

3 - テトラデシルアミノ - 1 - プロパンスルホン酸、

3 - ヘキサデシルアミノ - 1 - プロパンスルホン酸、

3 - オクタデシルアミノ - 1 - プロパンスルホン酸、

およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、請求項 1 記載の使用。

【請求項 5】

R^1 がアルキル、アルケニル、またはアリール基であって、そのそれぞれが請求項 1 で
特定されたものであり、 R^2 が水素原子またはアルキル基であり、 k が 1 であり、 Z がカル
ボニル基であり、 p および s がそれぞれ 1 であり、および m がゼロである、請求項 1 記
載の使用。

【請求項 6】

化合物がモノ - N - アシル化化合物である、請求項 5 記載の使用。

【請求項 7】

化合物が、

3 - アセチルアミノ - 1 - プロパンスルホン酸、

2 - アクリルアミド - 2 - メチル - 1 - プロパンスルホン酸、

10

20

30

40

50

3 - ベンゾイルアミノ - 1 - プロパンスルホン酸、
およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、請求項 5 記載の使用。

【請求項 8】

R¹ が縮合環構造である、請求項 1 記載の使用。

【請求項 9】

化合物が 3 - [(- 3 , 5 - ジメチル - 1 - アダマンチル) - アミノ] - 1 - プロパンスルホン酸およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、請求項 8 記載の使用。

【請求項 10】

化合物が A 原線維形成を予防または阻害する、請求項 1 記載の使用。

10

【請求項 11】

化合物が、3 - [(- 3 , 5 - ジメチル - 1 - アダマンチル) - アミノ] - 1 - プロパンスルホン酸、2 - アクリルアミド - 2 - メチル - 1 - プロパンスルホン酸、およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、請求項 10 記載の使用。

【請求項 12】

化合物が、3 - アセチルアミノ - 1 - プロパンスルホン酸、3 - ベンゾイルアミノ - 1 - プロパンスルホン酸、3 - [(d l) - 5 - ヒドロキシ - 2 - ペンチル] アミノ - 1 - プロパンスルホン酸、およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、請求項 10 記載の使用。

【請求項 13】

20

アミロイドーシスが、アルツハイマー病、ダウン症候群、または遺伝性脳出血性アミロイドーシスである、前記請求項のいずれか一項記載の使用。

【請求項 14】

A 原線維形成を予防または阻害する医用薬剤の製造における、請求項 1 記載の治療化合物またはその薬学的に許容される塩の使用であって、該治療化合物が、

3 - [(- 3 , 5 - ジメチル - 1 - アダマンチル) - アミノ] - 1 - プロパンスルホン酸、

2 - アクリルアミド - 2 - メチル - 1 - プロパンスルホン酸、

3 - [2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリニル)] - 1 - プロパンスルホン酸、

30

3 - [1 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリニル)] - 1 - プロパンスルホン酸、

3 - (1 - インドリニル) - 1 - プロパンスルホン酸、

3 - [2 - (6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリニル)] - 1 - プロパンスルホン酸、

3 - アセチルアミノ - 1 - プロパンスルホン酸、

3 - ベンゾイルアミノ - 1 - プロパンスルホン酸、

(+) - 3 - [(S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - プロピル] アミノ - 1 - プロパンスルホン酸、および

その薬学的に許容される塩からなる群より選択される、使用。

40

【請求項 15】

アミロイドーシスが、アルツハイマー病、ダウン症候群、または遺伝性脳出血性アミロイドーシスである、請求項 14 記載の使用。

【請求項 16】

化合物がアミロイド凝集を予防、または阻害する、前記請求項のいずれか一項記載の使用。

【請求項 17】

化合物が進行中のアミロイドーシスを有する被験者におけるさらなるアミロイド凝集を阻害する、前記請求項のいずれか一項記載の使用。

【請求項 18】

50

疾患状態が、アルツハイマー病に関連したアミロイド凝集である、前記請求項のいずれか一項記載の使用。

【請求項 19】

化合物がアミロイド沈着を阻害、低減、または破壊する、前記請求項のいずれか一項記載の使用。

【請求項 20】

化合物が、被験者における細胞に対するアミロイド関連障害を調節する、前記請求項のいずれか一項記載の使用。

【請求項 21】

アミロイドーシスが、 β -アミロイド、アミロイド A、アミロイド L-鎖、アミロイド L-鎖、A β 2M-アミロイド、A β TTTR、A β IPP、またはアミリン、心房性ナトリウム利尿因子、プロカルシトニン、ゲルソリン、シスタチン C、A β ポ A-I、A β ポ A-II、フィブリノーゲン、ライソザイム、A β Sc r、および Pr P-27 からなる群より選択されるタンパク質に関連している、前記請求項のいずれか一項記載の使用。

10

【請求項 22】

アミロイドーシスが、アルツハイマー病、ダウン症候群、遺伝性脳出血、反応性〔二次性〕アミロイドーシス、家族性地中海熱、蕁麻疹および難聴を伴う家族性アミロイド腎症〔マッケル-ウェルズ症候群〕、特発性〔原発性〕、骨髄腫関連、マクログロブリン血症関連、家族性アミロイド多発ニューロパシー、家族性アミロイド心筋症、孤立性心アミロイドーシス、全身性老人性アミロイドーシス、成人発症型糖尿病、インスリノーマ、孤立性心房性アミロイドーシス、甲状腺髄様癌、家族性アミロイドーシス、アミロイドーシスを伴う脳出血、家族性アミロイド性多発ニューロパシー、マウスにおける加速性老衰、フィブリノーゲン関連アミロイドーシス、ライソザイム関連アミロイドーシス、スクレイピー、クロイツフェルト-ヤコブ病、ゲルストマン-ストロイスラー-シャインカー症候群、およびウシ海綿状脳炎、および伝播性海綿状脳炎(TSE)からなる群より選択される、請求項 1~12、14、16、17、および 19~21 のいずれか一項記載の使用。

20

【請求項 23】

アミロイドーシスが アミロイド、アミロイド A、および IAPP からなる群より選択されるタンパク質に関連している、前記請求項のいずれか一項記載の使用。

【請求項 24】

30

医用薬剤が経口または静脈内投与のために適合される、前記請求項のいずれか一項記載の使用。

【請求項 25】

医用薬剤が薬学的に許容される媒体をさらに含む、前記請求項のいずれか一項記載の使用。

【請求項 26】

R¹ が C₁₋₆ アルキル基であり、R² が C₁₋₆ アルキル基であり、および T が C₁₋₆ アルキレン基である、請求項 1 記載の使用。

【請求項 27】

R¹ がメチル、エチル、またはプロピル基であり、R² が、メチル、エチル、またはプロピル基であり、および T がエチレン、プロピレン、またはブチレン基である、請求項 26 記載の使用。

40

【請求項 28】

化合物が、3-ジメチルアミノ-1-プロパンスルホン酸およびその薬学的に許容される塩からなる群より選択される、請求項 26 または 27 記載の使用。

【請求項 29】

化合物が 3-ジメチルアミノ-1-プロパンスルホン酸である、請求項 28 記載の使用。

【請求項 30】

化合物が IAPP 関連原線維形成を予防または阻害する、請求項 26 ~ 29 のいずれか

50

一項記載の使用。

【請求項 3 1】

アミロイドーシスが成人発症型糖尿病である、請求項 2 6 ~ 3 0 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 3 2】

4 - フェニル - 1 - (3 ' - スルホプロピル) - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン、および 2 - (3 - スルホブチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [3 , 4 - b] インドールから選択される、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

10

関連出願

本出願は、その全文が参照として本明細書に組み入れられる、同時継続出願である1999年4月28日に提出された米国仮特許出願第60/131,464号、1999年5月24日に提出された米国仮特許出願第60/135,545号、および1999年7月9日に提出された米国仮特許出願第60/143,123号の優先権の恩典を主張するものである。本出願はまた、その全文が参照として本明細書に組み入れられる、1999年10月26日に公開された米国特許第5972328号にも関連する。

【 0 0 0 2 】

発明の背景

アミロイドーシスは、アミロイドの存在を特徴とする病態を指す。「アミロイド」とは、多くの異なる疾患に認められる、多様な群の、しかし特異的細胞外蛋白質沈着を意味する遺伝子用語である。その発生は多様であるが、アミロイド凝集体は全て、共通の形態学的特徴を有し、特異的色素（例えば、コンゴアレッド）によって染色され、染色後偏光において特徴的な赤緑複屈折外観を有する。それらはまた、共通の高次構造特徴および共通のx線回折と赤外線スペクトルを有する。

20

【 0 0 0 3 】

アミロイドーシスは原発性、二次性、家族性および/または孤立性として臨床的に分類することができる。原発性アミロイドーシスは、これに先立ついかなる障害もなく新しく出現する。二次性アミロイドーシスは、既に存在する障害の合併症として現れる型である。家族性アミロイドーシスは特定の地理的集団に認められる遺伝的遺伝型である。孤立型アミロイドーシスは単一の臓器系が罹患する傾向がある型である。異なるアミロイドーシスも同様に、凝集して存在する蛋白質の型を特徴とする。例えば、スクレイピー、ウシ海綿状脳症、クロイツフェルト・ヤコブ病、伝播性海綿状脳症（「TSE」）等のような神経変性疾患は、中枢神経系にプリオン蛋白質（AScrまたはPrP-27と呼ばれる）のプロテアーゼ抵抗型が出現して蓄積することを特徴とする。

30

【 0 0 0 4 】

同様に、もう一つの神経変性障害であるアルツハイマー病は、コンゴアレッド親和性の血管炎、神経炎性斑、および神経原繊維濃縮体を特徴とし、これらは全てアミロイドーシスの特徴を有する。この場合、斑および血管アミロイドーシスは蛋白質によって形成される。成人発症型糖尿病、長期血液透析の合併症および長期炎症またはプラズマ細胞疾患の後遺症のような他の全身疾患は、全身性のアミロイドの蓄積を特徴とする。これらの場合のいずれにおいても、異なるアミロイド原性蛋白質が関係している。

40

【 0 0 0 5 】

アミロイドーシスのその他の有害な作用には、インビボでアミロイドが正常レベル以上存在することによる細胞への毒性が含まれる。一度アミロイド原繊維が集合して繊維化、例えば、アミロイドが凝集すると、この繊維は、神経細胞に対して毒性を示し、神経細胞の生存にリスクを示すことが知られていることが認められている。そのため、インビボでアミロイド斑について認められた有害な作用の他に、アミロイド自体の存在が臓器にとって有害となりうる。

【 0 0 0 6 】

50

発明の概要

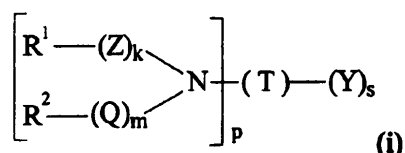
本発明は、アミロイドーシスの治療において有用な方法および組成物を提供する。特に、一つの態様において、治療すべきアミロイド凝集体が、例えば少なくとも何らかのシート構造を有する島アミロイドポリペプチド（IAPP）関連アミロイド凝集体である、例えば膵島におけるアミロイド凝集を阻害、予防、および治療する方法および組成物を開示する。したがって、本発明の組成物および方法は、そのようなアミロイド凝集が起こる障害においてアミロイドーシスを阻害するために有用である。

【0007】

一つの態様において、本発明の方法は、以下の式（i）を有する治療化合物、または薬学的に許容される塩もしくはエステルの有効量を、アミロイド凝集の調節が起こるように、インビボまたはエクスピボで投与する段階を含む。

10

【化7】



R¹およびR²はそれぞれ、独立して水素原子または置換もしくは非置換脂肪族もしくはアリアル基である。ZおよびQはそれぞれ、独立してカルボニル（C=O）、チオカルボニル（C=S）、スルホニル（SO₂）、またはスルホキシド（S=O）基である。「k」および「m」は0または1であるが、但し、kが1であれば、R¹は水素原子でなく、およびmが1であれば、R²は水素原子でない。一つの態様において、kまたはmの少なくとも1つは1に等しくなければならない。「p」および「s」は、治療化合物の活性を維持しながら、意図する標的部位に関する治療化合物の生体内分布が阻害されないように、それぞれ独立して選択される正の整数である。Tは連結基であり、Yは式 - AXの基であり、式中、Aは、生理的pHで陰イオン基であり、且つXは陽イオン基である。連結基Tは場合によっては式 - (CD¹D²)_n - であることが都合がよく、式中nは1～25の整数であり、Cは炭素であり、ならびにD¹およびD²は、独立して、水素もしくはハロゲン原子；脂肪族、芳香族、もしくは複素環基；アルキルアミノもしくはアリアルアミノ；またはアルキルオキシもしくはアリアルオキシである。好ましい態様において、本明細書に記載の治療化合物は、アミロイド凝集を予防または阻害する。

20

30

【0008】

本発明の方法は、一つの態様において、アミロイド沈着物、例えば、IAPP関連アミロイド沈着物を阻害、減少、または破壊する治療化合物を被験者に投与する段階を含む。

【0009】

好ましい態様において、本発明の開示に従う治療化合物には、R¹がアルキル、アルケニル、またはアリアル基であり、kが1であり、Zがカルボニル基であり、R²が水素原子またはアルキル基であり、mがゼロであり、pおよびsが1であり、Tがアルキレン基であり、ならびにYがSO₃Xであって、式中、XがH⁺またはアルカリ金属陽イオンのような他の陽イオンである化合物が含まれる。もう一つの態様において、治療化合物の群には、R¹およびR²がアルキル、アルケニル、もしくはアリアル基であり、またはR¹およびR²が共にアルキレン基を形成し、kおよびmがそれぞれ1であり、ZおよびQがカルボニル基であり、pおよびsが1であり、Tがアルキレン基であり、ならびにYがSO₃Xであって、式中、XがH⁺またはアルカリ金属陽イオンのような他の陽イオンである化合物が含まれる。

40

【0010】

もう一つの好ましい態様において、本発明の開示に従う治療化合物には、R¹がアルキル、アルケニル、もしくはアリアル基であり、kおよびmがゼロであり、R²が水素もしくはアルキル基であり、pおよびsがそれぞれ1であり、Tがアルキレン基であり、およびYがSO₃Xで

50

あって、式中、XがH⁺またはアルカリ金属陽イオンのような他の陽イオンである化合物が含まれる。もう一つの態様において、治療化合物には、R¹およびR²がアルキル、アルケニル、もしくはアリール基であり、またはR¹およびR²が共にアルキレン基を形成し、kおよびmがゼロであり、pおよびsがそれぞれ1であり、Tがアルキレン基であり、ならびにYがSO₃Xであって、式中、XがH⁺またはアルカリ金属陽イオンのような他の陽イオンである化合物が含まれる。

【0011】

本明細書に記載の治療化合物は、アミロイド凝集の調節にとって有効である経路によって被験者に投与される。適した投与経路には、皮下、静脈内、および腹腔内注射が含まれる。本発明の治療化合物は、経口投与した場合に限って有効であることが判明した。したがって、好ましい投与経路は経口投与である。治療化合物は、薬学的に許容される溶媒と共に投与することができる。

10

【0012】

本明細書において、アミロイドーシスに関連した病態が治療されるように、上記の式を有する治療化合物の有効量を被験者に投与することによってアミロイドーシスに関連した病態を治療する方法を開示する。

【0013】

本発明はさらに、アミロイドーシスを治療するための薬学的組成物を提供する。薬学的組成物には、アミロイドの凝集を調節するために有効な量の本発明の治療化合物および薬学的に許容される溶媒が含まれる。

20

【0014】

本発明はまた、アミロイドーシスを治療するための包装された薬学的組成物を提供する。包装された薬学的組成物には、本発明の治療化合物と、アミロイドーシスを治療するための薬学的組成物の使用説明書とが含まれる。

【0015】

発明の詳細な説明

本開示は、アミロイドーシスを治療するために有用な方法および組成物に関する。開示の方法は、アミロイド凝集を調節する治療化合物を被験者に投与することを含む。「アミロイド凝集の調節」は、アミロイド形成の予防または停止、アミロイドーシスを発症しつつある、例えば、既にアミロイド凝集体を有する被験者におけるさらなるアミロイド凝集の阻害または遅延、およびアミロイドーシスを発症しつつある被験者におけるアミロイド凝集体の減少または逆転を含むと解釈される。アミロイド凝集の調節は、無処置被験者または治療前の治療被験者と比較して決定される。「アミロイド」には、実質的にIAPPサブユニットから集合したシートアミロイドを含むがこれらに限定しないIAPP関連アミロイドと共に、アルツハイマー病および全身アミロイド障害のような他のタイプのアミロイド関連疾患が含まれる。

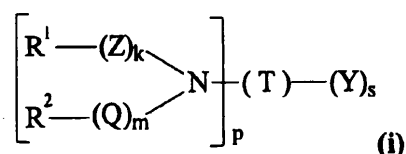
30

【0016】

一つの態様において、本発明の方法には、連結基に共有結合した少なくとも1つの陰イオン基を有する治療化合物の有効量を被験者に投与する段階が含まれる。治療化合物は以下の式(i)を有する、またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルである。

40

【化8】



R¹およびR²はそれぞれ、独立して水素原子または置換もしくは非置換脂肪族もしくはアリール基である。ZおよびQはそれぞれ、独立してカルボニル(C=O)、チオカルボニル(C=S)、スルホニル(SO₂)、またはスルホキシド(S=O)基である。「k」および「m」は0ま

50

たは1であるが、但し、 k が1であれば、 R^1 は水素原子でなく、および m が1であれば、 R^2 は水素原子でない。一つの態様において、 k または m の少なくとも1つは1に等しくなければならない。「 p 」および「 s 」は、治療化合物の活性を維持しながら、意図する標的部位に関する治療化合物の生体内分布が阻害されないように、それぞれ独立して選択される正の整数である。 T は連結基であり、 Y は式 $-AX$ の基であり、式中、 A は、生理的pHで陰イオン基であり、且つ X は陽イオン基である。連結基 T は場合によっては式 $-(CD^1D^2)_n-$ であることが都合がよく、式中 n は1~25の整数であり、 C は炭素であり、ならびに D^1 および D^2 は独立して、水素もしくはハロゲン原子；脂肪族、芳香族、もしくは複素環基；アルキルアミノもしくはアリアルアミノ；またはアルキルオキシもしくはアリアルオキシである。好ましい態様において、本明細書に開示の治療化合物は、インビボで様々な臓器に沈着する、アミロイド蛋白質が不溶性繊維へと凝集することを予防または阻害する。化合物はまた、可溶性型または不溶性型のいずれかによらず、アミロイド蛋白質の細胞表面への結合または接着を妨害して、そして細胞障害および毒性を引き起こさないと考えられるが、これらに限定されることはない。

【0017】

アミノまたはアミド基および陰イオン基の数（すなわち、「 p 」および「 s 」によって決定される）は、それぞれ独立して、意図する標的に関する化合物の生体内分布が、化合物の活性を維持しながら妨害されないように選択される。さらに、 p および s は、疾患または病態を治療するために Z 、 Q 、 T および/または Y 基の十分数が示されるように選択される。例えば、そのような特性が望ましい状況では、陰イオン基の数は、細胞膜のような解剖学的障壁または血液脳関門のような生理的障壁の横断を阻害するほど多くない。 p および s の整数は好ましくは約1~約10である。記載した中間の値、例えば約1~9、約1~8、約1~7、約1~6、約1~5、約1~4、約1~3、および約1~2も同様に、本発明の一部であると解釈される。例えば、上限および/または下限として引用した上記の値のいかなる組み合わせも用いる p および s の範囲が含まれると解釈される。一つの態様において、 p および s は、1~5までを含む整数である。もう一つの態様において、 p および s は3~8までを含む整数である。連結基 T は、場合によっては式 $-(CD^1D^2)_n-$ であることが都合がよく、式中 n は1~25の整数であり、 C は炭素であり、ならびに D^1 および D^2 は独立して、水素もしくはハロゲン原子；脂肪族、芳香族、もしくは複素環基；アルキルアミノもしくはアリアルアミノ；またはアルキルオキシもしくはアリアルオキシである。

【0018】

一つの態様において、治療化合物の群には、 R^1 がアルキル、アルケニル、またはアリアル基であり、 k が1であり、 Z がカルボニル基であり、 R^2 が水素原子またはアルキル基であり、 m がゼロであり、 p および s が1であり、 T がアルキレン基であり、ならびに Y が SO_3X であって、式中、 X が H^+ またはアルカリ金属陽イオンのような他の陽イオンである化合物が含まれる。もう一つの態様において、治療化合物の群には、 R^1 および R^2 がアルキル、アルケニル、もしくはアリアル基であり、または R^1 および R^2 が共にアルキレン基を形成し、 k および m がそれぞれ1であり、 Z および Q がカルボニル基であり、 p および s が1であり、 T がアルキレン基であり、ならびに Y が SO_3X であって、式中、 X が H^+ またはアルカリ金属陽イオンのような他の陽イオンである化合物が含まれる。

【0019】

もう一つの好ましい態様において、治療化合物の群には、 R^1 がアルキル、アルケニル、もしくはアリアル基であり、 k および m がゼロであり、 R^2 が水素もしくはアルキル基であり、 p および s がそれぞれ1であり、 T がアルキレン基であり、および Y が SO_3X であって、式中、 X が H^+ またはアルカリ金属陽イオンのような他の陽イオンである化合物が含まれる。もう一つの態様において、治療化合物には、 R^1 および R^2 がアルキル、アルケニル、もしくはアリアル基であり、または R^1 および R^2 が共にアルキレン基を形成し、 k および m がゼロであり、 p および s がそれぞれ1であり、 T がアルキレン基であり、ならびに Y が SO_3X であって、式中、 X が H^+ またはアルカリ金属陽イオンのような他の陽イオンである化合物が含まれる。

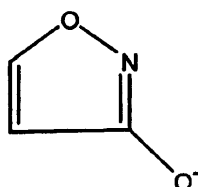
【0020】

理論に拘束されたくはないが、生理的条件では、治療化合物の窒素は、アンモニウム塩に変換されることが好ましいと考えられる。この理論によれば、アセチル化窒素は、通常の生理的条件下で酵素によって加水分解され、陽性荷電アンモニウム基に変換されと考えられる。同様に、アミン窒素がジアルキル化される場合には、窒素は酵素活性によってアンモニウム基に変換されと考えられる。さらに、これらの変換によって、インビボの生理的条件下で、本発明の治療化合物は、アミロイド凝集体および/またはアミロイド前駆体と相互作用する、例えば、血液脳関門を通過する、膜を通過する、可溶化する等が可能となる。

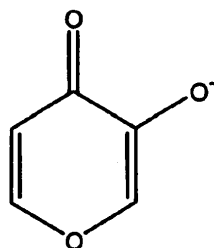
【0021】

本開示の目的に関して、陰イオン基は、生理的pHで陰性荷電している。好ましくは陰イオン基は、スルホネート基またはその機能的同等物である。スルホン酸基の「機能的同等物」とは、生体同配体と共にスルファメートのような化合物が含まれると解釈される。生体同配体は、古典的な生体同配体同等物および非古典的な生体同配体同等物の双方を含む。スルフェートおよびスルホネート基の古典的および非古典的生体同配体は、当技術分野で既知である（例えば、シルバーマン（Silverman, R.B.）、「薬物デザインおよび薬物作用の有機化学（The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action）」、アカデミックプレスインク、サンジエゴ、カリフォルニア州、1992、19～23ページ）。したがって、本発明の治療化合物は、スルホネート、スルフェート、スルファメート、ホスホネート、ホスフェート、カルボキシレート、および以下の式の複素環基を含む少なくとも1つの陰イオン基を含みうる：

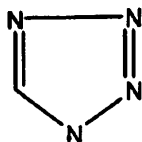
【化9】



【化10】



【化11】



【0022】

本発明の治療化合物は典型的に、さらに対イオン（すなわち、式(i)のX⁺）を含む。陽イオン基には、陽性荷電原子および部分が含まれる。陽イオン基が水素、H⁺である場合、化合物は酸、例えば3-アセチルアミノ-1-プロパンスルホン酸であると考えられる。水素を金属またはその同等物に置換すると、化合物は酸の塩となる。治療化合物の薬学的に許容される塩は、本発明の範囲内に含まれる。例えば、X⁺は、薬学的に許容されるアルカリまたはアルカリ土類金属、多価陽イオン対イオンまたはアンモニウムとなりうる。好ましい薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩であるが、他の塩も同様に、薬学的に許容される範囲内であると考えられる。

【0023】

10

20

30

40

50

治療化合物において、Y基は、連結基Tに共有結合している。連結基Tは、式 $-(CD^1D^2)_n-$ であることが都合がよく、式中nは1～25の整数であり、Cは炭素であり、ならびにD¹およびD²は独立して、水素もしくはハロゲン原子；脂肪族、芳香族、もしくは複素環基；アルキルアミノもしくはアリールアミノ；またはアルキルオキシもしくはアリールオキシである。そのため、Tは炭化水素、ポリマー、ペプチドもしくはペプチド誘導体、脂肪族基、脂環基、複素環基、芳香族基、またはその組み合わせであってもよく、例えば、1つまたはそれ以上のアミノ、ニトロ、ハロゲン、チオールまたはヒドロキシ基によってさらに置換されてもよい。

【0024】

本発明において用いられるように、「糖質」という用語は、置換および非置換のモノ、オリゴ、および多糖類が含まれると解釈される。単糖類は通常、式 $C_6H_{12}O_6$ の単純な糖であり、結合してオリゴ糖または多糖類を形成することができる。単糖類には、エナンチオマーならびに単糖類のd立体異性体およびl立体異性体の双方が含まれる。糖質は、それぞれの単糖類部分に結合した多数の陰イオン基を有しうる。例えば、蔗糖の八硫酸塩では、スルフェート基4個が2つの単糖類部分のそれぞれに結合している。

【0025】

本明細書において用いられるように、「ポリマー」という用語は、単量体と呼ばれる2つまたはそれ以上の組み合わせサブユニットの化学結合によって形成される。単量体は、通常、炭素を含む分子または化合物であり、比較的低分子量で単純な構造である。単量体は自身の組み合わせまたは他の類似の分子もしくは化合物の組み合わせによってポリマーに変換しうる。ポリマーは、単純な同一の反復サブユニットまたは多数の異なる反復サブユニット（コポリマー）で構成してもよい。

【0026】

「ペプチド」という用語には、アミド結合によって共有結合した2つまたはそれ以上のアミノ酸が含まれる。アミノ酸には、グリシン、アラニン、バリン、システイン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、メチオニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、アスパラギン、リジン、アルギニン、プロリン、ヒスチジン、フェニルアラニン、チロシン、およびトリプトファンのような、蛋白質に認められる天然に存在するアミノ酸が含まれる。アミノ酸という用語には、その1つまたはそれ以上がペプチド誘導体において存在しうる、天然に存在するアミノ酸の類似体、誘導体、およびコンジナーが含まれる。例えば、アミノ酸類似体は、より長い側鎖もしくはより短い側鎖、または適当な官能基を有する変種側鎖を有しうる。同様に、アミノ酸の構造が立体異性体型を容認する場合には、D立体異性体およびL立体異性体も含まれる。「ペプチド誘導体」という用語には、さらに、ベンゾジアゼピン分子（例えば、ジェームス（James, G. L.）ら、（1993）、Science 260: 1937～1942を参照のこと）のような、ペプチド骨格を模倣するがアミノ酸ではない（いわゆるペプチド模倣体）化学的断片を含む化合物が含まれる。陰イオン基は、特定のアミノ酸の側鎖上の官能基または他の適した官能基によってペプチドまたはペプチド誘導体に結合することができる。例えば、スルフェートまたはスルホネート基は、セリン残基の側鎖のヒドロキシ基によって結合することができる。ペプチドは、アミロイド原性蛋白質（上記のように）における基底膜構成成分（例えば、HSPG）の結合部位と相互作用するようにデザインすることができる。

【0027】

「脂肪族基」という用語は、直鎖または分岐鎖を特徴とし、典型的に炭素原子1～22個を有する有機基を含むと解釈される。脂肪族基には、アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基が含まれる。複雑な構造では、鎖は分岐またはクロスリンクしうる。アルキル基には、直鎖アルキル基および分岐鎖アルキル基を含む、1つまたはそれ以上の炭素原子を有する飽和炭化水素が含まれる。そのような炭化水素部分は、1つまたはそれ以上の炭素上で、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アルコキシ、アルキルカルボキシ、アルキルチオ、またはニトロ基によって置換されていてもよい。炭素数が特に明記されていない限り、本明細書において用いられる「低級脂肪族」は、上記の通りであるが（例

えば、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル)、炭素原子1~6個を有する脂肪族基を意味する。そのような低級脂肪族基の代表、例えば低級アルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、2-クロロプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、2-アミノブチル、イソブチル、tert-ブチル、3-チオペンチル等である。本明細書において用いられるように、「アミノ」という用語は-NH₂を意味する；「ニトロ」という用語は、-NO₂を意味する；「ハロゲン」という用語は-F、-Cl、-Br、または-Iを意味する；「チオール」という用語は、-SHを意味する；そして「ヒドロキシ」という用語は-OHを意味する。このように、本明細書において用いられる「アルキルアミノ」という用語は、Rが上記のアルキル基である-NHRを意味する。「アルキルチオ」という用語は、Rが上記のアルキル基である-SRを意味する。「アルキルカルボキシル」という用語は、Rが上記のアルキル基である-CO₂Rを意味する。本明細書において用いられる「アルコキシ」という用語は、Rが上記のアルキル基である-ORを意味する。代表的なアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシ等が含まれる。「アルケニル」および「アルキニル」という用語は、アルキルと類似の不飽和脂肪族基であるが、それぞれ、少なくとも1つの二重または三重結合を含む基を意味する。

【0028】

「脂環式基」という用語は、3つまたはそれ以上の炭素原子の閉鎖環構造を含むと解釈される。脂環式基には、飽和環状炭化水素であるシクロパラフィンまたはナフタレン、2つまたはそれ以上の二重結合によって不飽和であるシクロオレフィン、および三重結合を有するシクロアセチレンが含まれる。それらには芳香族基を含まない。シクロパラフィンの例には、シクロプロパン、シクロヘキサン、およびシクロペンタンが含まれる。シクロオレフィンの例には、シクロペンタジエンおよびシクロオクタテトラエンが含まれる。脂環式基にはまた、縮合環構造およびアルキル置換脂環式基のような置換脂環式基が含まれる。脂環式基の例において、そのような置換基は、さらに、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボキシル、ニトロ、ヒドロキシル、-CF₃、-CN等を含みうる。

【0029】

「複素環基」という用語は、環における原子の1つまたはそれ以上が炭素以外の元素、例えば、窒素または酸素である、閉鎖環構造を含むと解釈される。複素環基は、飽和または非飽和となりえて、ピロールおよびフランのような複素環基は、芳香族特性を有しうる。それらには、キノリンおよびイソキノリンのような縮合環構造が含まれる。複素環基の他の例には、ピリジンおよびプリンが含まれる。複素環基はまた、例えば、一つまたはそれ以上の構成原子にて、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボキシル、ニトロ、ヒドロキシ、-CF₃、-CN等によって置換されることができる。

【0030】

「芳香族基」という用語は、一つまたはそれ以上の環を含む不飽和環状炭化水素を含むと解釈される。芳香族基には、ゼロから4個までのヘテロ原子を含んでもよい5員環または6員環の単環基、例えば、ベンゼン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジン等が含まれる。芳香環は、環における1つまたはそれ以上の位置にて、例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボキシル、ニトロ、ヒドロキシル、-CF₃、-CN等によって置換されていてもよい。

【0031】

本発明の治療化合物は、薬学的に許容される媒体中で投与することができる。本明細書において用いられるように、「薬学的に許容される媒体」には、化合物の活性と適合性であり、被験者に対して生理的に許容される、いかなるおよび全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤等が含まれる。薬学的に許容される媒体の例は、緩衝生理食塩液(0.15モル濃度NaCl)である。薬学的に活性な物質にそ

10

20

30

40

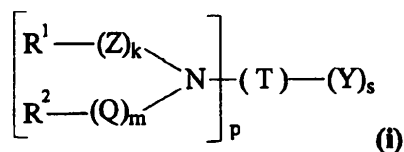
50

のような媒体および物質を用いることは、当技術分野で周知である。従来の媒体または物質は、治療化合物と不適合性である場合を除いて、薬学的投与に適した組成物におけるその使用が予想される。補助的な活性化合物も同様に、組成物に組み入れることができる。

【0032】

本発明の方法の好ましい態様において、被験者に投与される治療化合物は、以下の式(i)、またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルである。

【化12】



10

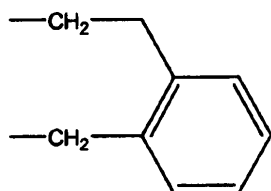
R^1 および R^2 はそれぞれ、独立して水素原子または置換もしくは非置換脂肪族もしくはアール基である。 Z および Q はそれぞれ、独立してカルボニル($C=O$)、チオカルボニル($C=S$)、スルホニル(SO_2)、またはスルホキシド($S=O$)基である。「 k 」および「 m 」は0または1であるが、但し、 k が1であれば、 R^1 は水素原子でなく、および m が1であれば、 R^2 は水素原子でない。一つの態様において、 k または m の少なくとも1つは1に等しくなければならない。「 p 」および「 s 」は、治療化合物の活性を維持しながら、意図する標的部位に関する治療化合物の生体内分布が阻害されないように、それぞれ独立して選択される正の整数である。 T は連結基であり、 Y は式-AXの基であり、式中、 A は、生理的pHで陰イオン基であり、且つ X は陽イオン基である。

20

【0033】

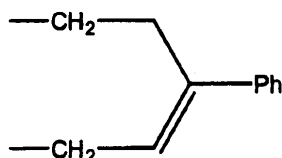
一つの態様において、「 k 」および「 m 」は、いずれも0であり、 R^1 と R^2 はそれらが結合する窒素原子と共に非置換または置換複素環を形成し、好ましい基には、以下が含まれる：

【化13】

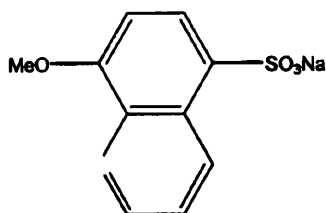


30

【化14】



【化15】



40

【0034】

好ましい治療化合物には、3-(3-ヒドロキシ-1-プロピル)アミノ-1-プロパンスルホン酸(LVX)；DL-2-アミノ-5-ホスホ吉草酸(LVII)；1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩(LVIX)；4-フェニル-1-(3'-スルホプロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(LVXV)；シクロヘキシルスルファミン酸(LVXI)；0-ホスホ-L-セリン(LVXII)；8-メトキシキノリン-5-スルホン酸(LVXIV)；3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパンスルホン酸；およ

50

び3-ジメチルアミノ-1-プロパンスルホン酸 (LVXVII)、ならびにその薬学的に許容される塩が含まれる。

【0035】

一つの態様において、治療化合物には、 R^1 がアルキル、アルケニル、またはアリール基であり、 k が1であり、 Z がカルボニル基であり、 R^2 が水素原子またはアルキレン基であり、 m がゼロであり、 p および s が1であり、 T がアルキレン基であり、および Y が SO_3X であって、式中、 X が H^+ またはアルカリ金属陽イオンのような他の陽イオンである化合物が含まれる。特定の例には、3-アセチルアミノ-1-プロパンスルホン酸 (VIII)、2-アクリルアミド-2-メチル-1-プロパンスルホン酸 (XXI)、および3-ベンゾイルアミノ-1-プロパンスルホン酸 (X) のような、モノ-N-アセチル化合物（例えば、 R^1 がアルキル、アルケニル、またはアリール基であり、 R^2 が水素原子またはアルキレン基である）が含まれる。もう一つの態様において、治療化合物の群には、 R^1 および R^2 がアルキル、アルケニル、もしくはアリール基であり、または R^1 および R^2 が共にアルキレン基を形成し、 k および m がそれぞれ1であり、 Z および Q がそれぞれ独立してカルボニル基もしくはスルホニル基であり、 p および s は1であり、 T がアルキレン基であり、ならびに Y が SO_3X であって、式中、 X が H^+ またはアルカリ金属陽イオンのような他の陽イオンである化合物が含まれる。特定の例には、3-フタルイミド-1-プロパンスルホン酸 (XXIII)、N-(3-スルホプロピル)サッカリンナトリウム塩 (XXV)、および4-フタルイミド-1-ブタンスルホン酸 (XIX) のようなジ-N-アセチル化合物（例えば、 R^1 および R^2 が共にアルキレン基を形成する、複素環化合物を含む）が含まれる。有利な態様において、 T はプロピレンまたはブチレンである。

【0036】

一つの態様において、治療化合物の群には、 R^1 がアルキル、アルケニル、もしくはアリール基であり、 k および m がゼロであり、 R^2 が、水素もしくはアルキレン基であり、または R^1 および R^2 が共にアルキレン基を形成し、 p および s がそれぞれ1であり、 T がアルキレン基であり、ならびに Y が SO_3X であって、式中、 X が H^+ またはアルカリ金属陽イオンのような他の陽イオンである化合物が含まれる。特定の例には、3-フェニルアミノ-1-プロパンスルホン酸ナトリウム塩 (XIII)、3-(4-ピリジルアミノ)-1-プロパンスルホン酸 (XII)、3-(ベンジルアミノ)-1-プロパンスルホン酸 (XV)、2-デオキシ-2-(3-スルホプロピル)アミノ-D-グルコース (XX)、1-フェニル-2,3-ジメチル-4-メチルアミノ-ピラゾロン-5-N-メチルスルホン酸 (XXVII)、3-[(3,5-ジメチル-1-アダマンチル)-アミノ]-1-プロパンスルホン酸 (XXIV)、3-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-1-プロパンスルホン酸 (XXX)、3-(3-ヒドロキシ-1-プロピル)アミノ-1-プロパンスルホン酸 (XXXII)、(-)-3-[(R)-2-ヒドロキシ-1-プロピル]アミノ-1-プロパンスルホン酸 (XXXIV)、3-[(d,l)-2-ヒドロキシ-1-プロピル]-1-プロパンスルホン酸 (XXXV)、3-(4-ヒドロキシ-1-ブチル)アミノ-1-プロパンスルホン酸 (XXXVI)、3-(5-ヒドロキシ-1-ペンチル)アミノ-1-プロパンスルホン酸 (XXXI)、3-(6-ヒドロキシ-1-ヘキシル)アミノ-1-プロパンスルホン酸 (XXXIII)、3-(4-ヒドロキシフェニル)アミノ-1-プロパンスルホン酸 (XXXV)、(+)-3-[(S)-2-ヒドロキシ-1-プロピル]アミノ-1-プロパンスルホン酸 (XXXVII)、(+)-3-[(S)-1-ヒドロキシ-2-プロピル]アミノ-1-プロパンスルホン酸 (XXXIX)、(-)-3-[(R)-1-ヒドロキシ-2-プロピル]アミノ-1-プロパンスルホン酸 (XL)、(+)-3-[(S)-1-ヒドロキシ-2-ブチル]アミノ-1-プロパンスルホン酸 (XLI)、(-)-3-[(R)-1-ヒドロキシ-2-ブチル]アミノ-1-プロパンスルホン酸 (XLIV)、3-[(d,l)-5-ヒドロキシ-2-ペンチル]アミノ-1-プロパンスルホン酸 (XXXVIII)、3-[(d,l)-6-ヒドロキシ-2-ヘキシル]アミノ-1-プロパンスルホン酸 (XLI)、3-(1-ヒドロキシメチル-1-シクロペンチル)アミノ-1-プロパンスルホン酸 (XLII)、3-アミルアミノ-1-プロパンスルホン酸 (XLV)、3-ヘキシルアミノ-1-プロパンスルホン酸 (XLVII)、3-ヘプチルアミノ-1-プロパンスルホン酸 (XLVIII)、3-オクチルアミノ-1-プロパンスルホン酸 (XLIX)、3-ノニルアミノ-1-プロパンスルホン酸 (L)、3-デシルアミノ-1-プロパンスルホン酸 (LI)、3-ウンデシルアミノ-1-プロパンスルホン酸 (LII)、3-ドデシルアミノ-1-プロパンスルホン酸 (LIII)、3-トリデシルアミノ-1-プロパンスルホン酸 (LIV)、3-テトラデシルアミノ-1-プロパンスルホン酸 (LV)、3-ヘキサデシルアミノ-1-

プロパンスルホン酸 (LVI)、3-オクタデシルアミノ-1-プロパンスルホン酸 (LVII)、ジメチル(3-スルホプロピル)-テトラデシルアンモニウム水酸化物分子内塩 (LVXVIII)、および2-(3-スルホブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール、ナトリウム塩 (LVXIX) のようなモノ-N-アルキル化またはアリール化化合物が含まれる。もう一つの態様において、治療化合物の群には、 R^1 および R^2 がアルキル、アルケニル、もしくはアリール基であり、または R^1 および R^2 が共にアルキレン基を形成し、 k および m がそれぞれゼロであり、 p および s がそれぞれ1であり、 T がアルキレン基であり、ならびに Y が SO_3X であって、式中、 X が H^+ またはアルカリ金属陽イオンのような他の陽イオンである化合物が含まれる。特定の例には、3-ジメチルアミノ-1-プロパンスルホン酸 (XI)、4-(1-ピペリジニル)-1-エタンスルホン酸 (XIV)、3-[1-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジル)]-1-プロパンスルホン酸 (XVI)、3-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル)]-1-プロパンスルホン酸 (XVII)、3-[2-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル)]-1-プロパンスルホン酸 (I)、3-[1-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル)]-1-プロパンスルホン酸 (II)、2-(3-スルホプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドールナトリウム塩 (V)、3-(1-インドリル)-1-プロパンスルホン酸 (VII)、3-[2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル)]-1-プロパンスルホン酸 (IX)、3-(2-イソインドリニル)-1-プロパンスルホン酸 (II)、2-(3-スルホプロピル)-(S)-ニコチニウム水酸化物分子内塩 (IV)、3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-1-プロパンスルホン酸 (VI)、3-[2-(1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロイソキノリニル)]-1-プロパンスルホン酸 (XVIII)、チアゾールイエロー-G (XXVIII)、3-スルホニルメチルフェニルアラニン (XXII)、シカゴスカイブルー-6B (XXIX)、4-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル)]-1-ブタンスルホン酸 (XXVI)、および3-スルホメチル-L-フェニルアラニン (LVXIII) のようなジ-N-アルキル化合物 (例えば R^1 および R^2 がアルキレンである複素環化合物を含む) が含まれる。

【0037】

R^1 は、低級アルキル基、 R^2 は低級アルキル基、および T は低級アルキレン基であってもよい。好ましくは R^1 はメチル、エチル、プロピル基であり、 R^2 は、メチル、エチル、またはプロピル基、且つ T はエチレン、プロピレン、またはブチレン基である。

【0038】

好ましい態様において、連結基 T は、低級脂肪族部分 (例えば、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレン) である。連結基は、1つまたはそれ以上のアミノ、ニトロ、ハロゲン、チオール、またはヒドロキシ基によって置換してもよい。

【0039】

本発明のさらなる局面には、アミロイドーシスを治療するための薬学的組成物が含まれる。本発明の方法における治療化合物は、本明細書においてこれまでに記述したように、薬学的に許容される媒体においてアミロイドーシスを調節するために有効な量で薬学的組成物に組み入れることができる。

【0040】

本発明はさらに、インビボで本発明の治療化合物に変換されるプロドラッグを用いることを予想している (例えば、シルバーマン (R.B. Silverman, 1992, 「薬物デザインと薬物作用の有機化学 (The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action)」、アカデミックプレス、第8章を参照のこと)。そのようなプロドラッグは、治療化合物の生体内分布 (例えば、典型的に血液脳関門を通過しない成分の血液脳関門の通過を可能にする) または薬物動態を変化させるために用いることができる。例えば、陰イオン基、例えば、スルフェートまたはスルホネートを、例えばメチル基またはフェニル基によってエステル化して、スルフェートまたはスルホネートエステルを生成することができる。スルフェートまたはスルホネートエステルを被験者に投与する場合、エステルを酵素的または非酵素的に、還元的または加水分解的に切断して、陰イオン基を暴露する。そのようなエステルは、環状、例えば、環状スルフェートまたはスルトンであってもよく、または2つもしくはそれ以上の陰イオン部分を連結基によってエステル化してもよい。好ましい態様において、プロドラッグは環状スルフェートまたはスルトンである。陰イオン基は、切断されて

10

20

30

40

50

中間化合物を暴露する部分（例えば、アシルオキシメチルエステル）によってエステル化することができ、その後、これを分解すると活性化化合物を生じる。もう一つの態様において、プロドラッグは、スルフェートまたはスルホネートの還元型、例えばチオールであり、これがインビボで酸化されて治療化合物となる。さらに、陰イオン部分は、インビボで能動的に輸送される、または標的臓器によって選択的に取り込まれる基にエステル化することができる。エステルは、下記により詳細に説明するように、特定の臓器への治療部分の特異的ターゲティングを可能にするように選択することができる。

【0041】

治療化合物において、Y基は、連結基Tに共有結合させることができる。連結基Tは、式-(C^{D1}D²)_n-であることが都合がよく、式中nは1～25の整数であり、Cは炭素であり、ならびにD¹およびD²は独立して、水素もしくはハロゲン原子；脂肪族、芳香族、もしくは複素環基；アルキルアミノもしくはアリールアミノ；またはアルキルオキシもしくはアリールオキシである。そのため、Tは炭化水素、ポリマー、ペプチドもしくはペプチド誘導体、脂肪族基、脂環式基、複素環基、芳香族基、またはその組み合わせであってもよく、例えば、1つまたはそれ以上のアミノ、ニトロ、ハロゲン、チオールまたはヒドロキシ基によってさらに置換してもよい。適したポリマーには、置換もしくは非置換ビニル、アクリル、スチレンおよび炭化水素由来ポリマーおよびコポリマー、ならびにその塩が含まれる。好ましいT連結基には、低級アルキレン基、複素環基、二糖類、ポリマーまたはペプチドもしくはペプチド誘導体が含まれる。

【0042】

連結基Tはまた、治療化合物を標的臓器または複数の臓器に選択的に輸送させる部分を含んでもよい。例えば、治療化合物を脳に輸送することが望ましい場合、（「ターゲティング部分」の）能動または受動輸送のいずれかによって、治療化合物を脳にターゲティングすることができる部分を含んでもよい。説明すると、Tは例えば、いずれもボドー（Bodor）に対する米国特許第4,540,564号および第5,389,623号に記載されるように、酸化還元部分を含んでもよい。これらの特許は、脳に入ることができるジヒドロピリジン部分に結合した薬剤を開示しており、脳において、それらは酸化されて荷電ピリジニウム種となり、脳において捕獲される。このように、薬剤は脳に蓄積する。他のそのような部分には、インビボで受動的または能動的に輸送することができるアミノ酸、またはチロキシンのような化合物が含まれる。そのような部分は、インビボで代謝によって除去することができ、または活性化化合物の一部として無傷のまま残りうる。アミノ酸の構造的模倣体（および他の能動的輸送部分）、例えば1-(アミノメチル)-1-(スルホメチル)-シクロヘキサンも同様に、本発明において有用である。多くのターゲティング部分が既知であり、これらには例えば、アシアロ糖蛋白質（例えば、ウ（Wu）の米国特許第5,166,320号を参照のこと）、および受容体媒介エンドサイトーシスによって細胞に輸送される他のリガンドが含まれる（担体分子に共有結合または非共有結合してもよいターゲティング部分のさらなる例に関しては下記を参照のこと）。さらに、本発明の治療化合物は、循環中のアミロイド原性蛋白質に結合させて、作用部位に輸送してもよい。

【0043】

上記のターゲティングおよびプロドラッグ戦略を組み合わせ、所望の活性部位にプロドラッグとして輸送して、その後活性化化合物を出現させるように暴露することができる化合物を生じることができる。

【0044】

本発明の方法において、被験者におけるアミロイド凝集は、本発明の治療化合物を被験者に投与することによって、すなわちインビボで調節してもよい。「被験者」という用語には、アミロイドーシスが起こりうる生きた生物が含まれる。被験者の例には、ヒト、サル、ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、およびそのトランスジェニック種が含まれる。治療すべき被験者への本発明の組成物の投与は、既知の技法によって、被験者においてアミロイド凝集を調節するために有効な用量および投与期間で行うことができる。治療効果を得るために必要な治療化合物の有効量は、被験者において臨床部位で既に

沈着したアミロイドの量、被験者の年齢、性別、および体重、ならびに治療化合物の被験者におけるアミロイド凝集調節能、のような要因に応じて変化してもよい。投与レジメは、最適な治療反応を提供するように調節することができる。例えば、いくつかの分割用量を毎日投与してもよく、または治療状況の緊急性によって示されるように、用量を比例して減少してもよい。本発明の治療化合物（例えば、3-アセチルアミノ-1-プロピルスルホン酸、ナトリウム塩）に関する有効量範囲の非制限的な例は、1日に体重1 kgあたり5～500 mgである。水溶性組成物では、活性化合物の好ましい濃度（すなわち、アミロイド凝集を調節することができる治療化合物）は、5～500 mMのあいだであり、より好ましくは10～100 mM、さらにより好ましくは20～50 mMである。N-アセチル化ホモタウリン誘導体に関しては、特に好ましい水性濃度は10～20 mMである。

10

【0045】

本発明の治療化合物は、経口投与した場合に有効である。したがって、好ましい投与経路は経口投与である。または、活性化合物は、皮下、静脈内、腹腔内投与等（例えば、注射）のような他の適した経路によって投与してもよい。投与経路に応じて、活性化合物を、化合物を不活化する可能性がある酸の作用または他の天然の条件から化合物を保護する材料でコーティングしてもよい。

【0046】

本発明の化合物は、インピボで確実に適切に分布するように製剤化することができる。例えば、血液脳関門（BBB）は、多くの非常に親水性の化合物を排除する。本発明の治療化合物が確実にBBBを通過するようにするためには、それらは、例えばリポソーム中に製剤化することができる。リポソームを製造する方法に関しては、例えば、米国特許第4,522,811号；第5,374,548号；および第5,399,331号を参照のこと。リポソームは、特定の細胞または臓器に選択的に輸送され、このように標的化薬剤輸送を提供する1つまたはそれ以上の部分（「ターゲティング部分」）を含んでもよい（例えば、ラナデ（V.V. Ranade）、（1989）、*J. Clin. Pharmacol.* 29:685を参照のこと）。ターゲティング部分の例には、葉酸塩またはビオチン（例えば、ロウ（Low）らに対する米国特許第5,416,016号を参照のこと）；マンノシド（ウメザワ（Umezawa）ら、1988、*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 153:1038）；抗体（ブローマン（P.G. Bloeman）ら、（1995）、*FEBS Lett.* 357:140；オワイス（M. Owais）ら、（1995）、*Antimicrob. Agents Chemother.* 39:180）；界面活性剤プロテインA受容体（ブリスコウ（Briscoe）ら、（1995）、*Am. J. Physiol.* 1233:134）；gp120（シュライアー（Schreier）ら、（1994）、*J. Biol. Chem.* 269:9090）が含まれる；同様に、カイナネン、ラウカネン（K. Keinänen, M.L. Laukkanen、（1994）、*FEBS Lett.* 346:123）；キリオン、フィドラー（J.J. Killion, I.J. Fidler、（1994）、*Immunomethods* 4:273）も参照のこと。好ましい態様において、本発明の治療化合物は、リポソームに製剤化され、より好ましい態様において、リポソームはターゲティング部分を含む。

20

30

【0047】

輸送およびインピボ分布はまた、本発明の化合物の陰イオン基の改変によって行うことができる。例えば、カルボキシレートまたはテトラゾールのような陰イオン基は、所望の薬物動態、薬力学、生体内分布、または他の特性を有する化合物を提供するために、スルフェートもしくはスルホネート部分の代わりに、またはそれに加えて用いることができる。

40

【0048】

非経口投与以外によって治療化合物を投与するために、化合物をその不活化を防止する材料によってコーティングする、またはその材料と化合物と同時投与することが必要であるかもしれない。例えば、治療化合物は、適当な担体、例えばリポソームまたは希釈剤中で被験者に投与してもよい。薬学的に許容される希釈剤には、生理食塩液および水溶性緩衝液が含まれる。リポソームには、従来のリポソームと共に水中油中水型CGF乳剤が含まれる（ストレヤン（Strejan）ら、（1984）、*J. Neuroimmunol.* 7:27）。

【0049】

治療化合物はまた、非経口投与、腹腔内、鼻腔内、または脳内投与することができる。分

50

散剤をグリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびその混合物ならびに油中で調製することができる。通常の保存および使用条件において、これらの調製物は微生物の増殖を防止するための保存剤を含んでもよい。

【0050】

注射可能な使用に適した薬学的組成物には、滅菌水溶液（水溶性の場合）または滅菌注射用溶液または分散液の即時調合用滅菌粉末が含まれる。全ての場合において、組成物は滅菌でなければならず、容易なシリンジ操作性が存在する程度に流動性でなければならない。組成物は製造および保存条件で安定でなければならず、細菌または真菌のような微生物の混入作用に対して保護されなければならない。溶媒は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール等）、その適した混合物、および植物油を含む溶媒または分散媒体となりうる。適当な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティングを用いることによって、分散剤の場合には必要な粒子サイズの維持によって、および界面活性剤を用いることによって維持することができる。微生物の作用に対する保護は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロラムフェニコール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサル等によって得ることができる。多くの場合、組成物に等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウム、またはマンニトールおよびソルビトールのような多価アルコールを含むことが好ましいであろう。注射可能組成物の持続的な吸収は、吸収を遅らせる物質、例えば、モノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを組成物に含めることによって得ることができる。

【0051】

滅菌注射可能液は、適当な溶媒において治療化合物の必要な量を先に述べた成分の1つまたは組み合わせと共に組み入れることによって、必要に応じてその後濾過滅菌することによって調製することができる。一般的に、分散剤は、基礎分散媒体と、先に述べた成分からの必要な他の成分とを含む滅菌溶媒に治療化合物を組み入れることによって調製される、滅菌注射用溶液の調製用滅菌粉末の場合には、好ましい調製方法は、活性成分の粉末（すなわち、治療化合物）プラス先に滅菌濾過したその溶液からのさらなる所望の成分を生じる真空乾燥および凍結乾燥である。

【0052】

治療化合物は、例えば、不活性希釈剤または同化性の食用担体と共に経口投与することができる。治療化合物およびその他の成分も同様に、硬もしくは軟ゼラチンカプセルに封入してもよく、錠剤に圧縮してもよく、または被験者の食事に直接組み入れてもよい。治療物質を経口投与する場合、治療化合物を賦形剤と共に組み入れて、摂取可能な錠剤、経頬錠剤、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、ウェーハ等の形で用いてもよい。組成物および調製物における治療化合物の割合は、当然のこととして変化してもよい。そのような治療的に有用な組成物における治療化合物の量は、適した用量が得られるような量である。

【0053】

投与を容易にするため、および用量を均一にするために、非経口投与組成物を単位投与剤形に調製することは特に都合がよい。本明細書において用いられる単位投与剤形は、治療される被験者にとって単位用量として適した物理的に個別の単位を意味し；各単位は必要な薬学的媒体に関連して所望の治療効果を生じるように計算された治療化合物の既定量を含む。本発明の単位投与剤形の明細は、（a）治療化合物の独自の特徴と得られる特定の治療効果、および（b）被験者においてアミロイド凝集の治療のためにそのような治療化合物を生成する技術分野における固有の制限によって、左右され、直接依存する。

【0054】

活性化合物は、被験者におけるアミロイド凝集を調節するために十分な治療的に有効量で投与する。「治療の有効量」とは、好ましくは、無処置被験者と比較して、アミロイド凝集を少なくとも約20%、より好ましくは少なくとも約40%、さらにより好ましくは少なくとも約60%、および最も好ましくは少なくとも約80%調節する。化合物のアミロイド凝集の調節能は、当技術分野で既知の動物モデル系のような、ヒト疾患におけるアミロイド溶

解性と凝集を調節する有効性を予測する可能性があるモデル系、またはチオフラビンTアッセイ法、円偏光二色性、および電子顕微鏡を含むインビトロ方法によって評価することができる。平衡透析法、NMR、および可溶化アッセイ法のような、他のインビトロ方法を用いて、化合物が可溶性アミロイド原性蛋白質に結合してそれを可溶性のまま維持することができるか否かを決定することができる。可溶性または非可溶性（例えば繊維様）アミロイド蛋白質の細胞表面への接着をモニターまたは決定する方法には、細胞表面での蛋白質の免疫的検出、光学顕微鏡、電子顕微鏡、およびフローサイトメトリーが含まれる。

【0055】

本発明の方法は、アミロイド凝集が起こるいかなる疾患にも関連したアミロイドーシスを治療するために有用である。臨床的に、アミロイドーシスは原発性、二次性、家族性または孤立性となりうる。アミロイドは、アミロイド内に含まれるアミロイド原性蛋白質のタイプによって分類されている。そのアミロイド原性蛋白質によって同定されるように、調節することができるアミロイドの非制限的な例は、以下の通りである（アミロイド原性蛋白質の後の括弧内に、関連する疾患を示す）： -アミロイド（アルツハイマー病、ダウン症候群、遺伝性脳出血アミロイドーシス[オランダ人]）、アミロイドA（反応性[二次性]アミロイドーシス、家族性地中海熱、蕁麻疹と難聴を伴う家族性アミロイドニューロパシー[マックル・ウェルズ症候群]）；アミロイド L-鎖またはアミロイド L-鎖（特発性[原発性]骨髄腫またはマクログロブリン血症関連）；Ab2M（慢性血液透析）；ATTR（家族性アミロイドポリニューロパシー[ポルトガル人、日本人、スウェーデン人]）、孤立心アミロイド、全身性老人性アミロイドーシス）；AIAPPまたはアミリン（成人発症型糖尿病、インスリノーマ）；心房ナトリウム利尿因子（孤立心房アミロイド）；プロカルシトニン（甲状腺の髄様癌）；ゲルソリン（家族性アミロイドーシス[フィンランド人]）；シスタチンC（アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血[アイスランド人]）；AApoA-I（家族性アミロイド性ポリニューロパシー[アイオワ]）；AApoA-II（マウスにおける老化の加速）；フィブリノーゲン関連アミロイド；ライソザイム関連アミロイド；およびAScrまたはPrP-27（スクレイピー、クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・ストラウスラー・シェインカー症候群、ウシ海綿状脳症、およびTSE）。

【0056】

化合物のアミロイド凝集調節能は、ヒト疾患におけるアミロイド凝集を阻害する有効性を予測する可能性がある動物モデル系において評価することができる。化合物のアミロイド凝集阻害能はまた、例えばELISAアッセイ法を用いてインビトロまたはエキスピボで、化合物のアミロイド凝集阻害能を調べることによって評価することができる。アミロイドの二次構造に及ぼす化合物の作用は、円偏光二色性（CD）、赤外線（IR）分光法、および電子顕微鏡によってさらに決定することができる。

【0057】

CDおよびIR分光法は、得られる情報が、アミロイド蛋白質の折り畳みおよび/または原繊維形成に及ぼす化合物の構造的影響を決定することによって、試験化合物がアミロイド蛋白質を可溶性の非シート型に維持できるか否かの直接測定であることから、特に有用な技術である。これは、可能性があるアミロイド阻害活性に関する間接的な証拠を提供するに過ぎない、アミロイド蛋白質前駆物質の細胞内通行またはアミロイドと細胞外マトリクス蛋白質との間の相互作用を測定する既知の方法とは対照をなす。CDおよびIR分光法はまた、アミロイド蛋白質のシート折り畳みの増加を引き起こし、それによってアミロイド原繊維の形成を安定化させる化合物を検出できることにさらに注意しなければならない。電子顕微鏡は、化合物が、アミロイド蛋白質を溶解性の非繊維状態に維持することができるか否かを直接可視化することができる。

【0058】

アミロイドの凝集は、多段階プロセスである。従って、アミロイドーシスを治療するために有用な物質は、多くの作用機序を有する。アミロイド凝集、および関連する細胞毒性作用を阻害する物質は、説明するためであって制限するために示されるのではない、以下の1つまたはそれ以上のように作用しうる。

10

20

30

40

50

1. 溶液中での蛋白質凝集またはオリゴマー化を阻害または遅らせる。
2. アミロイド集合体またはオリゴマーの不溶性シート構造および/または集合体への凝集を阻害または遅らせる。
3. 不溶性アミロイド原繊維および/または凝集体の破壊/解離/改変。
4. 細胞活性化または毒性に至る、可溶性または細繊維アミロイド蛋白質の細胞表面への結合。

【0059】

分類1および2は、アミロイド凝集体形成の予防に対応し（アミロイド凝集を遅らせるまたは停止させる）、分類3は、既に形成された凝集体の除去または改変に対応する（存在するアミロイド凝集体の除去または減少）。分類4は細胞表面でのアミロイド蛋白質相互作用の阻害に重点を置く。

10

【0060】

本発明は、さらに以下の実施例によって説明するが、それらは本発明をさらに制限すると解釈されない。本出願を通じて引用された全ての参考文献、公表された特許、および公開された特許出願は、参照として本明細書に組み入れられる。

【0061】

実施例1

ブラッドフォード検出を用いる溶解性アッセイ法は、本開示に従ってA 細繊維形成を予防または阻害するために特定の治療化合物の活性を証明するために実施した。A ペプチドは、トロント大学バイオテクノロジーセンターと共同で実施した標準的なFMOC化学を用いて合成して、HPLCによって精製した。または、ペプチドは多くの市販の起源から得ることが可能である（例えば、カリフォルニア州のパケム&ペニン斯拉ボラトリーズ）。

20

【0062】

アッセイ法は以下のように実施した。A 42またはA 40ペプチドの5 mg/ml蒸留水溶液、pH 7の保存液、および各試験化合物の2 mg/mlの蒸留水溶液、pH 7の保存液を調製した。

【0063】

1. A 保存液5 μ l (25 μ g) および試験化合物保存液12.5 μ l (25 μ g) を、10 mM 磷酸緩衝液、pH 7.0、1000 μ lに混和する。これは試験化合物に関して全般的な分子量400ダルトンを想定してほぼ1:10[ペプチド:化合物]のモル比を提供する。対照試料は、ペプチドと化合物の双方に関して調製した。これらは、各試験に関して標準曲線を提供するために、25 μ g (A 保存液5 μ l) および50 μ g (A 保存液10 μ l) の双方を用いてA のみを含んだ。試験化合物の対照は、25 μ gの物質を含んだ(保存液12.5 μ l)。試料は全て、10 mM磷酸緩衝液、pH 7.0 1000 μ l中で混合して最終容量を1017.5 μ lとした。

30

2. 全ての試料を混合せずに室温で一晩インキュベートする。
3. 卓上型エッペンドルフ微量遠心機において14,000 rpmで10分遠心する。
4. 上清800 μ lを採取する。
5. ブラッドフォード試薬(バイオラド社から購入)200 μ lを加える。
6. ボルテックスミキサーによって十分に攪拌する。
7. OD595 nmで読みとる。

【0064】

40

化合物は、A 42の25~50%が上清に残っていれば、「中等度に活性」であるとされ、A 42の50~75%が残っていれば、「活性」、および>75%が残っていれば「非常に活性」とであるとされた。

活性	非常に活性
XVII	XXII
	XXIX

【0065】

50

実施例 2

ELISA溶解性アッセイ法は、本開示に従って、A 細繊維形成を予防または阻害する特定の治療化合物の活性を示すために実施した。

【 0 0 6 6 】

アッセイ法は以下のように実施した。A 42ペプチドの 5 mg/ml蒸留水溶液、pH 7の保存液、および各試験化合物の 1 mg/mlの蒸留水溶液、pH 7の保存液を調製した。

【 0 0 6 7 】

- 1 . ペプチドの試料10 μ gを化合物とモル比 1 : 10で10 mM燐酸緩衝液500 μ lにおいて混合した。対照試料はペプチドのみを含んだ。
- 2 . 混合物を攪拌しないで室温で一晩インキュベートした。
- 3 . インキュベートした混合物を14,000 rpmで5分遠心して（エッペンドルフ微量遠心機）、可溶性ペプチドを分離した。
- 4 . 上清のアリコット400 μ lをELISAアッセイ法のために除去した。

10

【 0 0 6 8 】ELISA

- 1 . 調製した試料100 μ lを96ウェルNUNCマイクロプレートにコーティングした（各試料は3本ずつ試験した）。
- 2 . プレートを37 で3時間インキュベートして、4 で一晩インキュベートした。
- 3 . ウェルを0.05%ツイーン20の燐酸緩衝生理食塩液溶液で2回洗浄した。
- 4 . 3%スキムミルク粉末のPBS溶液250 μ lを用いて、ウェルに対する非特異的結合を遮断した（37 で1.5時間）。
- 5 . ウェルを0.05%ツイーン20/PBSで2回洗浄した。
- 6 . 希釈した（PBSで最終希釈100倍）マウスモノクローナル抗A 抗体（ダコ社から購入、N末端残基1～10位を認識）の100 μ lを各ウェルに加えた。次に、抗体を37 で2時間インキュベートした。
- 7 . ウェルを0.05%ツイーン20/PBSで6回洗浄した（5分/洗浄）。
- 8 . 希釈したアルカリフォスファターゼ結合ヤギ抗マウスIgG（H+L）（バイオラド社から購入）100 μ lを各ウェルに加えて可視化を行った。プレートを37 で1時間インキュベートした、。
- 9 . ウェルを0.05%ツイーン20/PBSで6回洗浄した（5分/洗浄）。
- 10 . 各ウェルに加えたアルカリフォスファターゼ基質（バイオラド社から購入）100 μ lを用いて色反応を発色させた。
- 11 . 標準的なELISAプレートリーダーを用いて、試料の405 nmでのODを測定することによってA の相対量を得た。

20

30

【 0 0 6 9 】

化合物は、A 42の40～50%が上清に残っていれば、「活性」と特徴付けされた。

活性
XXIV
XXVIII
XXI

40

【 0 0 7 0 】実施例 3

円偏光二色性分析は、シート構造の有無を決定することによって、本開示に従ってA 40原繊維形成の予防または阻害における特定の治療化合物の活性を示すために実施した。

【 0 0 7 1 】

アッセイ法は以下のように実施する：

50

機器とパラメータ

機器：ジャスコJ-715分光偏光計

セル／キュベット：光路1.0 mmのヘルマンクオート（QS）

室温

波長の間隔：250 nm～190 nm

解像度：0.1 nm

バンド幅：1.0 nm

反応時間：1 秒

スキャン速度：20 nm/分

蓄積／スペクトル数：5

10

【0072】

ブレインキュベーションアッセイ法

1. 新鮮なA（1～40）の0.02 Mトリス、pH 7.4溶液40 μlを調製する。
2. 試験化合物の0.02 Mトリス、pH 7.4の1 mM溶液を調製する。
3. A（1～40）と試験化合物溶液の等量を合わせる。
4. 混合物を19時間インキュベートする。
5. 上記のパラメータを用いてCDスペクトルを得る。
6. 混合物をインキュベータに戻して、43時間インキュベートする。
7. 上記のパラメータを用いてCDスペクトルを得る。

20

【0073】

A 40集合体／凝集体の阻害は、各時点で対照試料および試験試料において得られたシート構造（ $\lambda = 218$ nmで出現）の量を比較することによって決定する。

【0074】

化合物	インキュベーション時間		
	0h	19h	43h
XVII	^{1,2}	+	++
III	-	+	++
VII	+	++	++
IX	+	+++	++
VIII	+	++++	+++
X	+	++	++
XXII	+	++++	++
LVXIII	-	++++	-
LVXV	+	++++	++
LVXVI	+	+++	++
XXXVIII	-	+++	++

30

40

¹ A 単独と比較して作用なし

² キー：A 単独と比較した相対的阻害：+：0～25%；++：25～50%；+++：50～75%；++++：75～100%

【0075】

50

実施例 4

CD分析は、IAPP原繊維形成の予防または阻害における特定の治療化合物の活性を示すために上記のように実施した。

化合物	活性
XLIII	-
XXXVIII	活性
XLII	活性

10

【 0 0 7 6 】

実施例 5

二次性アミロイドーシスのインビボの結果

インビボスクリーニングは、急性AEF-AgNO₃誘発アミロイドーシスマウスモデルに基づく。試験は、全体で6日間実施し、各化合物を5日間飲料水と共に5日間投与した。

【 0 0 7 7 】

CBA/J系の雌性マウスを個々に識別して、体重を測定し、馴化期間の後に1群5匹ずつ割付した。アミロイドーシスは、AEF（アミロイド増強因子）100 μgをAgNO₃の2%溶液0.5 mlの皮下注射と共に静脈内注射することによって誘導する。対照群の動物には、生理食塩液のみを注射する。

20

【 0 0 7 8 】

アミロイドーシスを誘導後24時間、化合物を1%蔗糖溶液（溶媒）に加えて、飲料水に加えて動物に5日間投与した。陽性対照群の動物には溶媒のみを与えた。飲料水は、各群の動物に対して自由に摂取させ、使用前後の容量を測定して各溶液の消費量を計算する。血液試料は、血漿血清アミロイドAレベルのインビトロ測定のために採取する。

【 0 0 7 9 】

6日目、マウスを屠殺して、体重を測定し、脾臓のような臓器を切除して酸アルコール中で固定する。脾臓試料を処理して、パラフィンロウに抱埋して切片にする。各動物からの脾臓切片をコンゴレッド染色溶液で染色して、脾臓のアミロイドA原繊維凝集を画像分析によって評価する。結果は脾臓の小胞周囲領域に沈着したAA原繊維の%として表記する。未加工データを分析する。

30

【 0 0 8 0 】

マウス体重の平均値および飲料溶液の平均消費量（ml）を編集する。誘導前とアッセイ終了時での体重の変動を計算する（%）。消費した化合物の容量レベル（mg/kg/日）についても計算する。

【 0 0 8 1 】

群を陽性対照群と比較してスチューデントのt検定およびマン・ホイットニー検定に関するP値を、グラフパッドプリズム・コンピューターソフトウェアを用いて計算する。

【 0 0 8 2 】

ある群の脾臓の画像分析の読みとり値の平均値を、陽性対照群の画像分析読みとり値の平均値の百分率として表記する（%PC）。

40

化合物	濃度 (mg/ml)	%PC	活性
I	6.25 12.5 25.0	87 76%, 68% 69%	中等度
III	3.5 6.25 12.5 25.0	113% 87% 54%, 67%, 56% 82%, 77%	中等度
VII	6.25 12.5 25.0	94%, 91% 83% 71%, 97%	中等度
IX	6.25 12.5	74%, 40% 64%, 38%	活性
XVIII	3.13 6.25	74% 86%	中等度
XX	6.25 12.5	94% 69%	中等度

10

20

【0083】

本発明の化合物、XXVIIおよびXVIIの有効性を図11および図12に示し、これは上記の動物モデルを用いた結果を示すヒストグラムである。

【0084】

実施例 6

チオフラビンT分光法によるアミロイド原繊維形成速度の決定

チオフラビンT (ThT) は、シート型のアミロイド蛋白質に結合して、インビトロで組織切片および原繊維から黄色の蛍光を示す。ThT蛍光の検出は、異なる条件でのアミロイド原繊維形成の感度のよいアッセイ法として用いることができる。このアッセイ法は、アミロイド原繊維形成に及ぼす本化合物の作用を決定する実験において用いられている。

30

【0085】

方法

ヒトIAPPを40%トリフルオロエタノールに溶解して、都合のよい量に凍結乾燥する。ペプチドをヘリックス構造に維持して可溶性に維持するために、IAPPを、40%1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール (HFIP) を水に溶解することによって、測定直前に調製した。ThTの保存液 (2.5 mM) は、7.9 mgを10 mLトリス塩酸、pH 7.0に溶解して調製し、濾過した (0.22 μm)。溶液は使用するまで暗所で保存した。蛍光は、攪拌しながら440 nmでの励起 (スリット 5 nm) および482 nmでの放出 (スリット10 nm) で調べた。ThT保存液 (最終濃度62.5 μM) 25 mlをペプチド試料に加えて、キュベット中で1 mlとした。試料を5分間攪拌してから値を読みとった。測定は最初の時点 (試料の調製から5分後) 、その後4～6時間のあいだをあけて、および室温で一晩インキュベーション後に行った。

40

【0086】

本明細書に開示した特定の化合物、すなわち、3-(3-ヒドロキシ-1-プロピル)アミノ-1-プロパンスルホン酸; DL-2-アミノ-5-ホスホ吉草酸; 4-フェニル-1-(3'-スルホプロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン; シクロヘキシルスルファミン酸; O-ホスホ-L-セリン; 8-メトキシキノリン-5-スルホン酸; 3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパンスルホン酸; および3-ジメチルアミノ-1-プロパンスルホン酸、および1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンは、IAPP関連原繊維集合体を阻害または防止することが判明した。

【0087】

50

実施例 7

シート構造の有無を決定することによって、本開示に従うIAPP関連原繊維形成の予防または阻害における特定の治療化合物の活性を確認するために、円偏光二色性分析を実施した。

【0088】

アッセイ法は以下のように実施する：

機器とパラメータ

機器：ジャスコJ-715分光偏光計

セル/キュベット：光路1.0 mmのヘルマンクオーツ（QS）

室温

波長の間隔：250 nm～190 nm

解像度：0.1 nm

バンド幅：1.0 nm

反応時間：1 秒

スキャン速度：20 nm/分

スペクトル数：5

【0089】

アッセイ法、同時インキュベーション技法は、化合物または物質が、アミロイド原繊維の集合体を阻害するか否かを調べる、例えば可溶性IAPPの存在下でのアミロイド性シート形成の有無を調べる。試料を緩衝剤の存在下および非存在下（すなわち、水のみ）で実施するが、これは、競合的作用がイオン緩衝液（通常、磷酸塩）について認めらるか否かを決定するために実施する。

【0090】

A. 水のみでの測定

モル比 1：10[ペプチド：化合物]で用いて化合物を加える；10 mg/ml IAPP保存溶液10 μ lを化合物を含む水溶液に加えて、最終容積を400 μ lとする。変動がないことを確認するために最終アッセイ溶液のpHを測定して、上記に示すパラメータを用いてスペクトルを蓄積する。

【0091】

B. 磷酸緩衝液での測定

所望の量の化合物を、10 mM磷酸緩衝液、pH 7においてモル比が1：10となるように加える。10 mg/ml IAPP保存液10 μ l（最終ペプチド100 μ g）を、化合物を含む磷酸緩衝液に加えて、最終容量を400 μ lとする。変動がないことを確認するために最終アッセイ溶液のpHを測定して、上記に示すパラメータを用いてスペクトルを蓄積する。

【0092】

双方の測定において、対照試料を各試験群に関して実施する。この対照は、類似の最終容積400 μ lで水または緩衝液中にペプチドのみを含む。対照のスペクトルを最初（最初の測定）、および試験終了時（最終測定）に収集して、ペプチドが測定の過程において、広範囲に凝集していないことを確認する。対照のスペクトルを用いて、処置した試料について得られた測定値と比較する。

【0093】

同時インキュベーション

IAPPの新鮮な1 mg/ml保存液を10 mM磷酸緩衝液、pH 7中で調製する。化合物の所望の量を10 mM磷酸緩衝液、pH 7にモル比1：10となるように加える。室温で3日間インキュベートする。10 mM磷酸緩衝液、pH 7によって最終容積を400 μ lにする。変動がないことを確認するために最終アッセイ溶液のpHを測定して、上記に示すパラメータを用いてスペクトルを蓄積する。

【0094】

類似の対照を比較目的のために実験する。

【0095】

データ分析

スペクトルのプロット（対照および処置）を個々に集合させて、218 nmでの楕円率の変化を調べる。この最小値は試料中に存在する シートの量に直接相関している。陽性または陰性方向への変化に注目し、活性測定値として化合物に相対値（「活性」または「非活性」）を割付する。化合物をモル比 1 : 5 [ペプチド : 化合物] で用いるその後の実験では、ある程度の無作為性を認め、これは化合物がアミロイド凝集を防止できることを示している。正の数が大きくなれば、 シート形成が少なくなることを示している。凝集していないアミロイド原繊維は、可溶性型として排泄されるため、化合物が シート形成を少なくとも24時間防止できることが重要である。下記の対照において、CDの減少（mdeg）は、ペプチドのいくつかがこの条件下で凝集することを示す可能性がある。

【 0 0 9 6 】

化合物	活性	T ₀	24時間	48時間
対照IAPP	-	ランダム	β (-2)	β (-1.5)
3-(3-ヒドロキシ-1-プロピル)アミノ-1-プロパンスルホン酸(LVX)	活性	ランダム	ランダム	β (-1.7)
DL-2-アミノ-5-ホスホ吉草酸(LVIII)	活性	ランダム	ランダム	β (-3.5)
1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(LVIX)	活性	ランダム	β (-1.5)	β (-1.3)
シクロヘキシルスルファミン酸(LVXI)	活性	ランダム	β (-1.1)	β (-0.8)
O-ホスホ-L-セリン(LVXII)	活性	ランダム	ランダム	β (-2.0)
8-メトキシキノリン-5-スルホン酸(LVXIV)	活性	ランダム	β (-1.3)	β (-0.8)
4-フェニル-1-(3'-スルホプロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、ナトリウム塩(LVXV)	活性	ランダム	ランダム	β (-1.8)
3-アミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパンスルホン酸(LVXVI)	活性	-	-	-
3-ジメチルアミノ-1-プロパンスルホン酸(LVXVII)	活性	ランダム	β (-1.7)	β (-1.5)

【 0 0 9 7 】

実施例 8

本発明の化合物、4-フェニル-1-(3'-スルホプロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンの合成を下記に記述する。

【 0 0 9 8 】

4-フェニルピリジン（15.5 g、0.1 mol）のアセトン（100 ml）溶液に、1,3-プロパンスルホン（12.2 g、0.1 mol）を室温に加えた。次に、混合物を一晩還流温度で加熱した。得られた懸濁液を室温まで冷却した。固体を濾過によって収集して、アセトンで洗浄した。固体（31 g）のメタノール（500 ml）溶液に、ホウ化水素ナトリウム（10 g、260 mmol）を少しずつ加えて、混合物を室温で2時間攪拌した。蒸留水（50 ml）を加えて、過剰量のホウ化水素ナトリウムを分解した。混合物をメタノール（200 ml）で希釈して、アンバーライトIR-120イオン交換樹脂（H⁺型、300 g）によって中和した。白色の沈殿物が形成された。沈殿物および樹脂を濾過によって除去して、～100 の蒸留水（400 ml）で処理した。混合物を濾過して残留樹脂を熱蒸留水によって洗浄した（2 × 200 ml）。濾液と洗浄液を合わせて、濃縮堅固した。残渣をメタノール（3 × 200 ml）と共に蒸発させ、エ

タノール・水{ 8 : 2 (v/v) }から再結晶させると、4-フェニル-1-(3'-スルホプロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンが白色結晶(26 g、93%)として得られた。¹Hおよび¹³C NMRスペクトルは構造と一致した。

【0099】

上記で得られた4-フェニル-1-(3'-スルホプロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(5.6 g、20 mmol)のエタノール溶液(180 ml)に、水酸化ナトリウム(1.2 g、30 mmol)を加えた。懸濁液を還流温度で30分間加熱した。次に混合物を室温まで冷却した。最初に得られた産物(3.9 g、64%)を濾過によって回収した。濾液を濃縮堅固させて、残渣をエタノールから再結晶させると、第二の産物が得られた(2.0 g、32%)。

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 1.85 (5重線, 2 H, J 8.7, 7.7 Hz, 2 H-2'), 2.39–2.45 (m, 4 H, 2 H-3' 及び 2 H-3), 2.59 (t, 2 H, J 5.6 Hz, 2 H-2), 2.80 (t, 2 H, J 7.7 Hz, 2 H-1'), 3.00 (br s, 2 H, 2 H-6), 6.00 (br s, 1H, H-5), 7.18–7.36 (m, 5 H, Ar). ¹³C NMR (100.6 MHz, D₂O): δ 23.90 (C-2'), 29.01 (C-3), 51.69, 51.76 (C-2, C-3'), 54.45 (C-6), 58.12 (C-1'), 123.75 (C-5), 127.31, 130.01, 131.24 (Ar), 136.89 (C-4), 142.47 (Ar).

【0100】

実施例 9

本発明の化合物、8-メトキシ-5-キノリンスルホン酸のナトリウム塩の合成を下記に記述する。

【0101】

8-メトキシ-5-キノリン(3.8 g、昇華物)を冷クロロスルホン酸(2 で30 ml)に30分かけて加えた。反応混合物を室温(約20)で1時間攪拌した。TLCは、この時点で開始材料の完全な消費を示した。反応混合物を氷(200 g)中に注いで、炭酸ナトリウム(70 g)を加えた。固体材料を濾過によって回収して、酢酸エチル(250 ml)に溶解し、これを水で洗浄した。有機層を分離して、(Na₂CO₃)。有機層を濾過して、溶媒を真空中で蒸発させると、8-メトキシ-5-キノリンスルホン酸塩化物が白色固体として得られた。

【0102】

8-メトキシ-5-キノリンスルホニル塩化物(773 mg、上記参照)を水酸化ナトリウム(120 mg)水溶液で50 で12時間処理した。得られたナトリウム塩(700 mg)をH₂Oから再結晶すると、タイトルの化合物が黄色の粉末(300 mg)として得られた。8-メトキシ-5-キノリンスルホニルクロライド、ナトリウム塩(重水素化DMSO)のNMRスペクトルを図10に示す。

【0103】

同等物

当業者は、単なる一般的な実験を用いて本明細書に記載の特定の技法に対する無数の同等物を認識する、または確認することができるであろう。そのような同等物は、本発明の範囲内に含まれると見なされ、特許請求の範囲に含まれる。本出願において引用した全ての参考文献、公表された特許、および出版された特許出願の内容物は、参照として本明細書に組み入れられる。

【図面の簡単な説明】

【図1～9】 明細書に記載した化合物の一例としての化学構造を示す。

【図10】 実施例9において調製した8-メトキシ-5-キノリンスルホン酸、ナトリウム塩(DMSO-d₆中)の¹H NMRスペクトルである。

【図11および12】 実施例5に従って、二次性アミロイドーシスの急性動物モデルにおける、本発明の化合物XXVIIおよびXVIIのそれぞれの有効性を示すヒストグラムである。

。

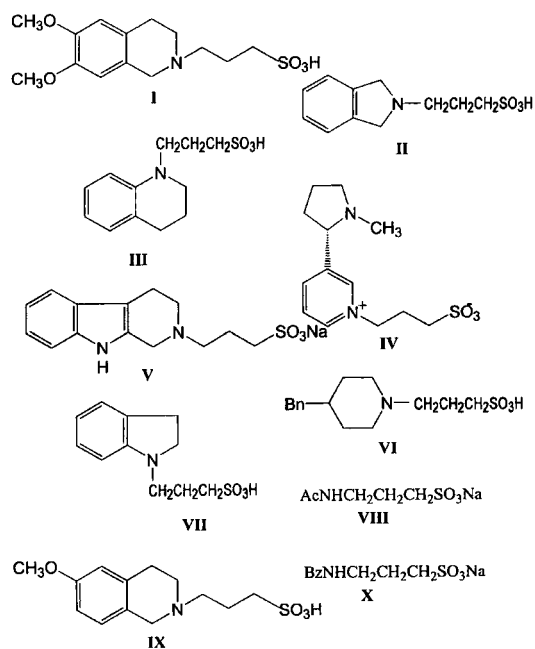
10

20

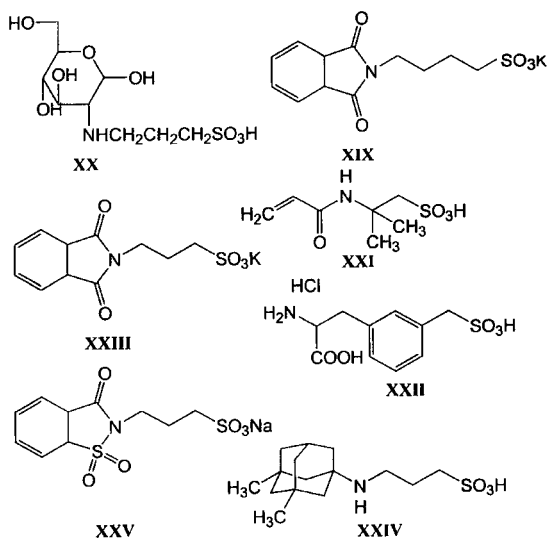
30

40

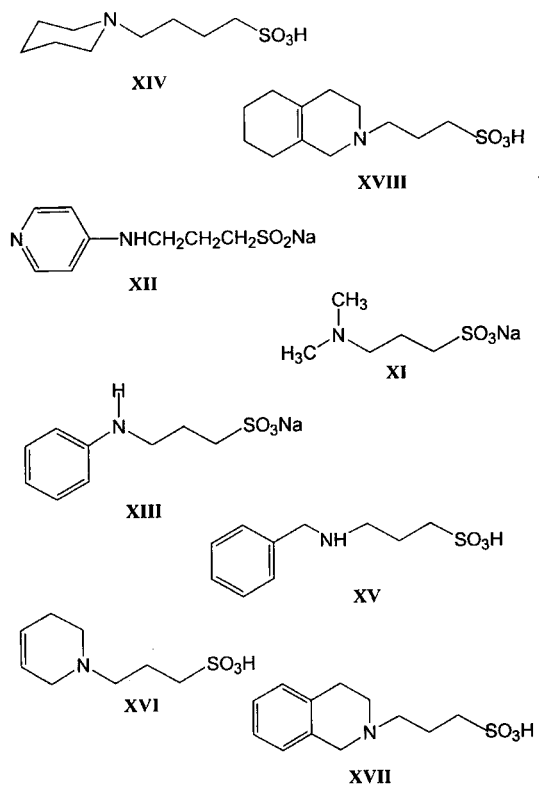
【 図 1 】



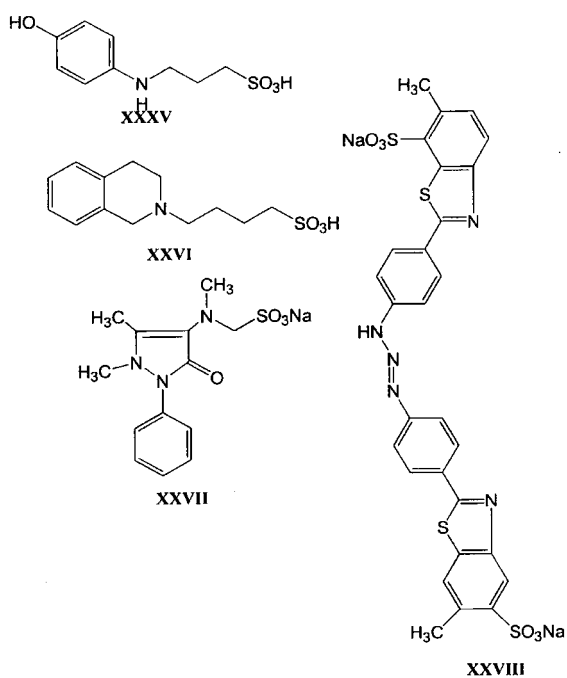
【 図 2 】



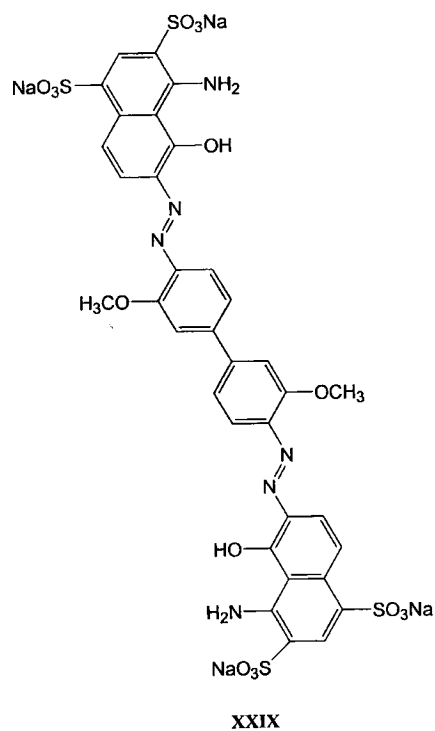
【 図 3 】



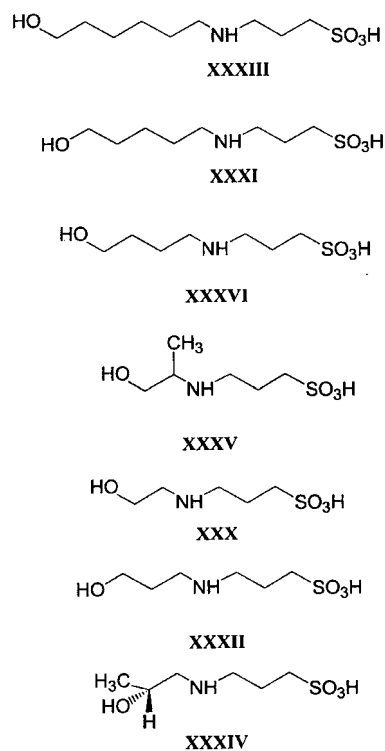
【 図 4 】



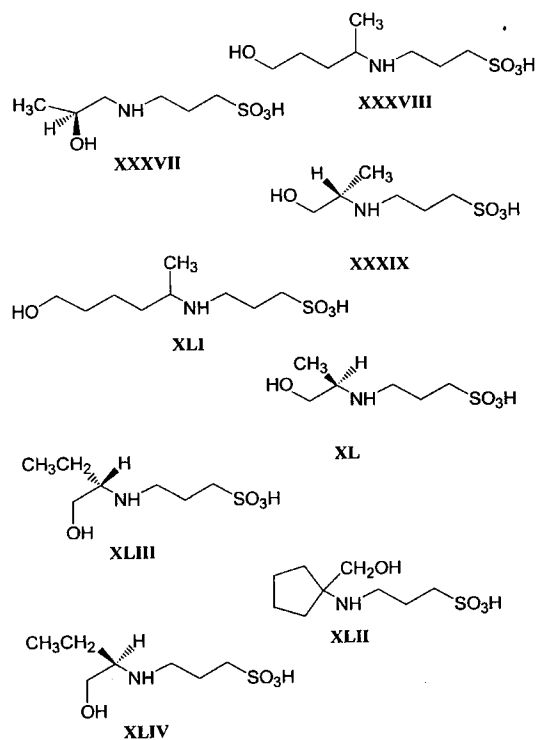
【 図 5 】



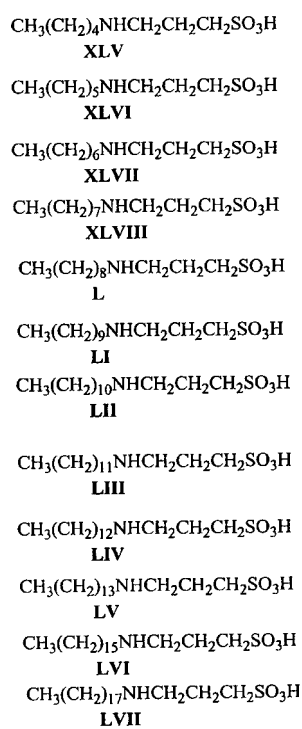
【 図 6 】



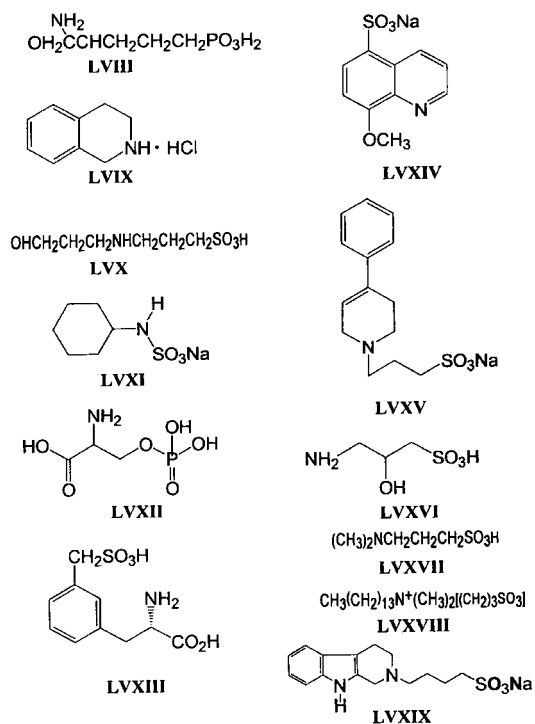
【 図 7 】



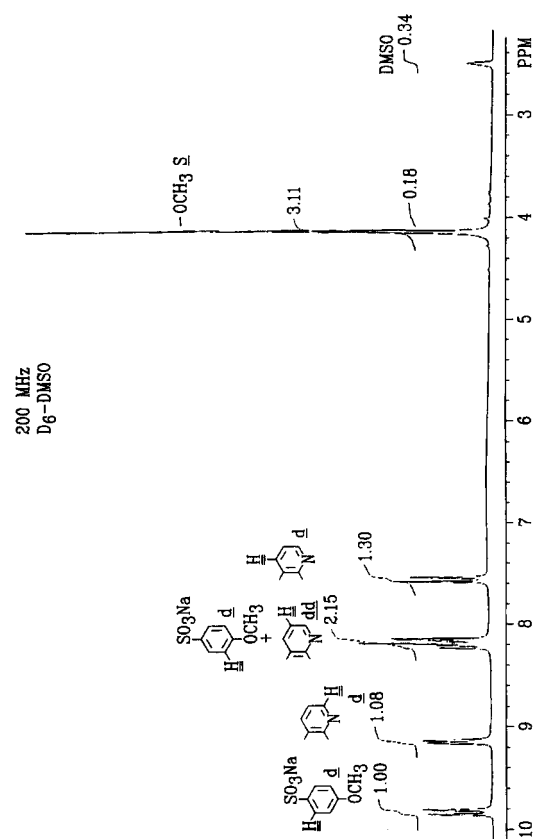
【 図 8 】



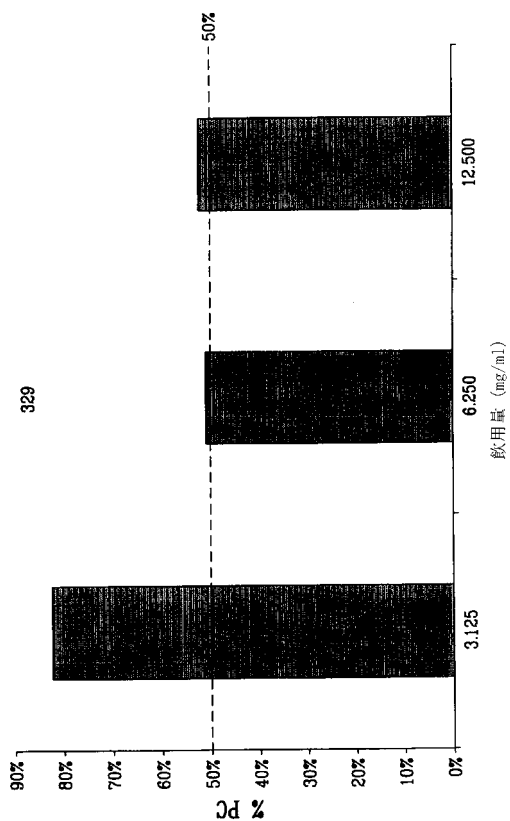
【図 9】



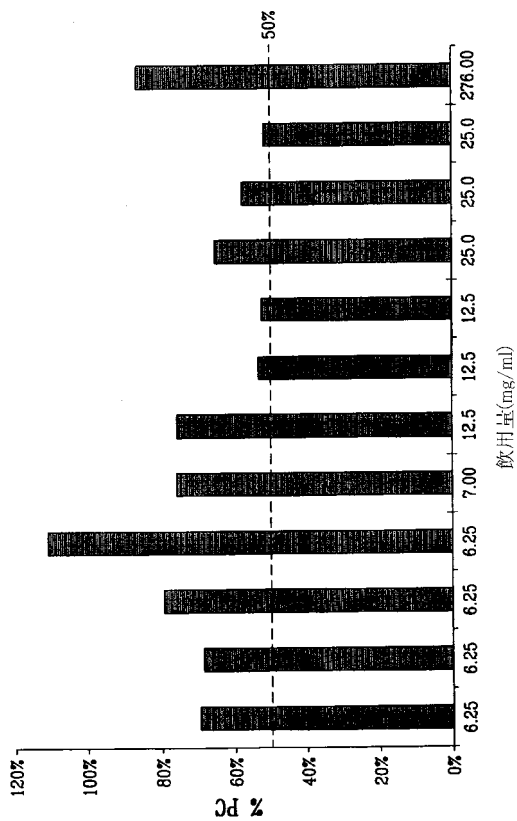
【図 10】



【図 11】



【図 12】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404
A 6 1 K 31/4152 (2006.01)	A 6 1 K 31/4152
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/4409 (2006.01)	A 6 1 K 31/4409
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/4453 (2006.01)	A 6 1 K 31/4453
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47
A 6 1 K 31/472 (2006.01)	A 6 1 K 31/472
A 6 1 K 31/661 (2006.01)	A 6 1 K 31/661
A 6 1 K 31/7028 (2006.01)	A 6 1 K 31/7028
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 5/00
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00
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
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/16
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00

(31)優先権主張番号 60/143,123

(32)優先日 平成11年7月9日(1999.7.9)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ゴードン ヘザー

カナダ国 オンタリオ州 ソロルド チャペル ストリート ノース 5

(72)発明者 スザレク ウォルター

カナダ国 オンタリオ州 キングストン スート 301 オンタリオ ストリート 165

(72)発明者 ウェバー ドナルド

カナダ国 オンタリオ州 キングストン カレッジ ビュー クレセント 27

(72)発明者 コン シャンキ

カナダ国 ドラード - デ - オミュークス パピヨン ストリート 12

審査官 清野 千秋

(56)参考文献 特表平11-501635(JP,A)

特表平08-508260(JP,A)

国際公開第99/008685(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

A61K 31/00

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)