

(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2006-512417

(P2006-512417A)

(43) 公表日 平成18年4月13日(2006.4.13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/185 (2006.01)	A 6 1 K 31/185	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	4 C 0 8 8
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 157 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2005-509679 (P2005-509679)	(71) 出願人	504070697
(86) (22) 出願日	平成15年12月24日 (2003.12.24)		ニューロケム (インターナショナル)
(85) 翻訳文提出日	平成17年8月18日 (2005.8.18)		リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/CA2003/002011		スイス連邦 ローザンヌ エキュブラン
(87) 国際公開番号	W02004/058258		エコール ポリテックニク フェデラー
(87) 国際公開日	平成16年7月15日 (2004.7.15)		レド ローザンヌ ピーエスイーパルク
(31) 優先権主張番号	60/436, 379		クサイエンティフィック
(32) 優先日	平成14年12月24日 (2002.12.24)	(74) 代理人	100102978
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 清水 初志
(31) 優先権主張番号	60/482, 214	(74) 代理人	100128048
(32) 優先日	平成15年6月23日 (2003.6.23)		弁理士 新見 浩一
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ジェルベ フランシーヌ
			カナダ国 ケベック州 イレ ビザール
			ベルビュー 1003
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】  $\beta$ -アミロイド関連疾患の治療のための治療用製剤

## (57) 【要約】

本発明は、アルツハイマー病を含むアミロイド- 関連疾患を治療するための方法および薬学的組成物に関する。本発明は、例えば、有効量の第1の薬剤および第2の薬剤を投与することを含む、対象の同時併用治療の方法であって、該第1の薬剤がアミロイド- 疾患、神経変性、または細胞毒性を治療し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤である方法を含む。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対して有効量の第1の薬剤および第2の薬剤を投与することを含み、該第1の薬剤がアミロイド-病、神経変性または細胞毒性を治療し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であるような方法。

## 【請求項 2】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対して有効量の第1の薬剤および第2の薬剤を投与することを含み、該第1の薬剤がアミロイド-病の進行を防止または緩徐化または阻止し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であるような方法。

10

## 【請求項 3】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド-病を治療するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド-病を治療し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であるような方法。

## 【請求項 4】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対して薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該薬学的組成物が該対象におけるアミロイド-病の進行を防止または緩徐化または阻止するような方法。

20

## 【請求項 5】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド-病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、さもなければアミロイド-病によって障害される日常生活動作が改善または安定化されるようにする方法。

## 【請求項 6】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド-病を治療または予防するための該薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド-原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、該薬学的組成物がアミロイド生成性タンパク質と基底膜の糖タンパク質成分またはプロテオグリカン成分との間の相互作用を阻害し、それによってアミロイド沈着を防止または抑制するようにする方法。

30

## 【請求項 7】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド-病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、該対象のCSF中のアミロイド-またはタウの濃度が未治療対象に比して変化するようにする方法。

40

## 【請求項 8】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド-病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および少なくとも2種類の第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド-原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ該第2の薬剤のそれぞれが治療薬または栄養補助剤であるような方法。

## 【請求項 9】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド-病

50

を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド- と結合し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、該対象におけるアミロイド- 原線維形成、神経変性または細胞毒性が防止または抑制されるようにする方法。

【請求項10】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド- 病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド- と結合し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、該対象における認知機能が安定化されるかまたは認知機能のさらなる悪化が防止、緩徐化もしくは阻止されるようにする方法。

10

【請求項11】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド- 病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド- と結合し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、該対象における、さもなければ該アミロイド- 病によって障害される日常生活動作が改善または安定化されるようにする方法。

【請求項12】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド- 病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド- と結合し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、該薬学的組成物がアミロイド生成性タンパク質と基底膜の糖タンパク質成分またはプロテオグリカン成分との間の相互作用を阻害し、それによって該対象におけるアミロイド沈着を防止または抑制するようにする方法。

20

【請求項13】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド- 病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド- と結合し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、該対象のCSF中のアミロイド- またはタウの濃度が未治療対象に比して変化するようにする方法。

30

【請求項14】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド- 病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および少なくとも2種類の第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド- と結合し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、該対象におけるアミロイド- 原線維形成、神経変性または細胞毒性が防止または抑制されるようにする方法。

40

【請求項15】

第1の薬剤が -アミロイド原線維形成を防止または抑制する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項16】

第1の薬剤が、可溶性オリゴマー形態または線維性形態にある -アミロイドペプチドが細胞表面と結合または接着して細胞障害または毒性を引き起こすのを防止する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項17】

第1の薬剤が、アミロイドにより誘導される細胞毒性またはミクログリア活性化を阻止

50

する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 18】

第1の薬剤がアミロイドにより誘導される神経毒性を阻止する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 19】

第1の薬剤が -アミロイド凝集、原線維形成または沈着の速度または量を低下させる、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 20】

第1の薬剤がアミロイド - 原線維形成または沈着の速度を低下させる、前記の請求項のいずれか記載の方法。

10

【請求項 21】

第1の薬剤がアミロイド - 沈着の程度を軽減する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 22】

第1の薬剤がアミロイド - 原線維形成を抑制、軽減または防止する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 23】

第1の薬剤がアミロイド - により誘導される炎症を抑制する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 24】

第1の薬剤が脳からのアミロイド - の排除を増大させる、前記の請求項のいずれか記載の方法。

20

【請求項 25】

第1の薬剤がCSFまたは脳と血漿との間のアミロイド - の平衡を変化させ、未治療対象における平衡分布に比して脳内のアミロイド - の量を減少させる、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 26】

第1の薬剤が、アミロイド沈着物を有する対象におけるアミロイドの沈着を逆行させる、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 27】

第1の薬剤が、アミロイド沈着物を有する対象におけるアミロイドの沈着に有利に働く、前記の請求項のいずれか記載の方法。

30

【請求項 28】

第1の薬剤が、アミロイド沈着物を有する対象における斑の排除に有利に働く、または沈着を遅延させる、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 29】

第1の薬剤が、対象の脳内でのアミロイド - 濃度を未治療対象に比して低下させる、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 30】

第1の薬剤が脳内に浸透する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

40

【請求項 31】

第1の薬剤が可溶性アミロイドを非線維性形態に保たせる、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 32】

第1の薬剤が、対象の脳からの可溶性アミロイドの排除の速度を未治療対象に比して高める、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 33】

第1の薬剤が、アミロイド - と細胞表面成分との間の相互作用を阻害または低下させる、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 34】

50

細胞表面成分が基底膜のグリコサミノグリカン成分またはプロテオグリカン成分である、前記の請求項記載の方法。

【請求項 35】

アミロイド- が39~43アミノ酸を有するペプチドである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 36】

アミロイド- が APPから生成されるアミロイド生成性ペプチドである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 37】

アミロイド- 病が軽度認知障害または軽度ないし中等度の認知障害である、前記の請求項のいずれか記載の方法。 10

【請求項 38】

アミロイド- 病が血管性痴呆である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 39】

アミロイド- 病がアルツハイマー病である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 40】

アルツハイマー病が孤発性（非遺伝性）アルツハイマー病である、請求項39記載の方法。

【請求項 41】

アルツハイマー病が家族性（遺伝性）アルツハイマー病である、請求項39記載の方法。 20

【請求項 42】

アミロイド- 病が脳アミロイドアンギオパチーまたは遺伝性脳出血である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 43】

アミロイド- 病が老年性痴呆である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 44】

アミロイド- 病がダウン症候群、封入体筋炎または加齢性黄斑変性症である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 45】

薬学的組成物が対象に対して治療的または予防的に投与される、前記の請求項のいずれか記載の方法。 30

【請求項 46】

薬学的組成物が対象に対して経口投与される、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 47】

第1の薬剤および第2の薬剤が対象に対して同時に投与される、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 48】

第1の薬剤が、第2の薬剤が入れられる容器とは異なる、消費者に対する販売または配送のための容器に入れられる、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 49】

第2またはそれ以上の薬剤が、第1の薬剤が入れられる容器とは異なる、消費者に対する販売または配送のための容器に入れられる、前記の請求項のいずれか記載の方法。 40

【請求項 50】

第1の薬剤および第2の薬剤が異なる標的に対して作用する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 51】

第1の薬剤および第2の薬剤が、アルツハイマー病の病態における異なる生物学的プロセスを調節する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 52】

第1の薬剤および第2の薬剤が、アルツハイマー病の病態に関与するペプチド、タンパク 50

質または酵素に対して異なる結合親和性または特異性を有する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 5 3】

第1の薬剤および第2の薬剤が、対象において同時に存在した場合に、アルツハイマー病の症状または病態を軽減、抑制または改善するように相乗的に作用する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 5 4】

対象がヒトである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 5 5】

対象が40歳以上のヒトである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

10

【請求項 5 6】

対象が50歳以上のヒトである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 5 7】

対象が60歳以上のヒトである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 5 8】

対象が70歳以上のヒトである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 5 9】

対象がヒトの女性である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 6 0】

対象がヒトの閉経後女性である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

20

【請求項 6 1】

対象がホルモン補充療法を受けている、前記の請求項記載の方法。

【請求項 6 2】

対象がヒトの男性である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 6 3】

対象がアルツハイマー病を有するか、アルツハイマー病を発症する遺伝的素因を有する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 6 4】

対象が血管性痴呆を有する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 6 5】

対象が老年性痴呆を有する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

30

【請求項 6 6】

対象が軽度認知障害を有する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 6 7】

対象がAPP遺伝子にゲノム性変異を有する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 6 8】

対象がApoE遺伝子にゲノム性変異を有する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 6 9】

対象がプレセニン遺伝子にゲノム性変異を有する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

40

【請求項 7 0】

対象が家族性、孤発性もしくは特発性のアルツハイマー病または脳アミロイドアンギオパチーを有する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 7 1】

対象がアミロイド沈着物を有する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 7 2】

対象が脳にアミロイド- アミロイド沈着物を有する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 7 3】

第1の薬学的に許容される担体中にある第1の薬剤および第2の薬学的に許容される担体

50

中にある第2の薬剤を含む薬学的組成物であって、該第1の薬学的に許容される担体が該第2の薬学的に許容される担体とは異なる薬学的組成物。

【請求項74】

第1の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む第1の薬学的組成物、および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む第2の薬学的組成物を含むキットであって、該第1の薬学的組成物が該第2の薬学的組成物とは異なるキット。

【請求項75】

第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド- 病の治療のための薬学的組成物であって、該第1の薬剤がアミロイド- 原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であるような薬学的組成物。 10

【請求項76】

第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド- 病の治療のための薬学的組成物であって、該第1の薬剤がアミロイド- 原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、認知機能が安定化されるかまたは認知機能のさらなる悪化が防止、緩徐化もしくは阻止されるようにする薬学的組成物。

【請求項77】

第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド- 病の治療のための薬学的組成物であって、該第1の薬剤がアミロイド- 原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、さもなければアミロイド- 病によって障害される日常生活動作が改善または安定化されるようにする薬学的組成物。 20

【請求項78】

第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド- 病の治療のための薬学的組成物であって、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド- 原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、該薬学的組成物がアミロイド生成性タンパク質と基底膜の糖タンパク質成分またはプロテオグリカン成分との間の相互作用を阻害し、それによってアミロイド沈着を防止または抑制するようにする、薬学的組成物。 30

【請求項79】

第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド- 病の治療のための薬学的組成物であって、該第1の薬剤がアミロイド原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、該対象のCSF中のアミロイド- またはタウの濃度が未治療対象に比して変化するようにする薬学的組成物。

【請求項80】

第1の薬剤および少なくとも2種類の第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド- 病の治療のための薬学的組成物であって、該第1の薬剤がアミロイド- 原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ該第2の薬剤のそれぞれが治療薬または栄養補助剤であるような薬学的組成物。 40

【請求項81】

第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド- 病の治療のための薬学的組成物であって、該第1の薬剤がアミロイド- と結合し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、該対象におけるアミロイド- 原線維形成、神経変性または細胞毒性が防止または抑制されるようにする薬学的組成物。

【請求項82】

第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド- 病の治療のための薬学的組成物であって、該第1の薬剤がアミロイド- と結合し；かつ該第2の 50

薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、該対象における認知機能が安定化されるかまたは認知機能のさらなる悪化が防止、緩徐化もしくは阻止されるようにする薬学的組成物。

【請求項 8 3】

第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド病の治療のための薬学的組成物であって、該第1の薬剤がアミロイドと結合し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、該対象における、さもなければ該アミロイド病によって障害される日常生活動作が改善または安定化されるようにする薬学的組成物。

【請求項 8 4】

第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド病の治療のための薬学的組成物であって、該第1の薬剤がアミロイドと結合し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、該薬学的組成物がアミロイド生成性タンパク質と基底膜の糖タンパク質成分またはプロテオグリカン成分との間の相互作用を阻害し、それによって該対象におけるアミロイド沈着を防止または抑制するようにする、薬学的組成物。

【請求項 8 5】

第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド病の治療のための薬学的組成物であって、該第1の薬剤がアミロイドと結合し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、該対象のCSF中のアミロイドまたはタウの濃度が未治療対象に比して変化するようにする薬学的組成物。

【請求項 8 6】

第1の薬剤および少なくとも2種類の第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド病の治療のための薬学的組成物であって、該第1の薬剤がアミロイドと結合し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、該対象におけるアミロイド原線維形成、神経変性または細胞毒性が防止または抑制されるようにする薬学的組成物。

【請求項 8 7】

第1の薬剤がアミロイド原線維形成を防止または抑制する、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 8 8】

第1の薬剤が、可溶性オリゴマー形態または線維性形態にあるアミロイドペプチドが細胞表面と結合または接着して細胞障害または毒性を引き起こすのを防止する、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 8 9】

第1の薬剤が、アミロイドにより誘導される細胞毒性またはミクログリア活性化を阻止する、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 9 0】

第1の薬剤がアミロイドにより誘導される神経毒性を阻止する、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 9 1】

第1の薬剤がアミロイド凝集、原線維形成または沈着の速度または量を低下させる、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 9 2】

第1の薬剤がアミロイド原線維形成または沈着の速度を低下させる、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 9 3】

第1の薬剤がアミロイド沈着の程度を軽減する、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 9 4】

10

20

30

40

50

第1の薬剤がアミロイド- 原線維形成を抑制、軽減または防止する、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項95】

第1の薬剤がアミロイド- により誘導される炎症を抑制する、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項96】

第1の薬剤が脳からのアミロイド- の排除を増大させる、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項97】

第1の薬剤が脳と血漿との間のアミロイド- の平衡を変化させ、未治療対象における平衡分布に比して脳内のアミロイド- の量を減少させる、前記の請求項のいずれか記載の方法。 10

【請求項98】

第1の薬剤が、アミロイド沈着物を有する対象におけるアミロイドの沈着を逆行させる、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項99】

第1の薬剤が、アミロイド沈着物を有する対象における斑の排除に有利に働く、または沈着を遅延させる、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項100】

第1の薬剤が、対象の脳内でのアミロイド- 濃度を未治療対象に比して低下させる、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。 20

【請求項101】

第1の薬剤が脳内に浸透する、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項102】

第1の薬剤が可溶性アミロイドを非線維性形態に保たせる、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項103】

第1の薬剤が、対象のCSFまたは脳からの可溶性アミロイドの排除の速度を未治療対象に比して高める、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項104】

第1の薬剤が、アミロイド- と細胞表面成分との間の相互作用を阻害または低下させる、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。 30

【請求項105】

細胞表面成分が基底膜のグリコサミノグリカン成分またはプロテオグリカン成分である、前記の請求項記載の薬学的組成物。

【請求項106】

第1の薬剤および第2の薬剤が、消費者に対する販売または配送のための別個の容器に入れられる、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項107】

第1の薬剤および第2の薬剤が、薬学的に許容される液体担体中に溶解されている、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。 40

【請求項108】

第1の薬剤および第2の薬剤が、カプセル剤または丸剤中に均一な混合物として存在する、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項109】

薬学的組成物が、薬学的に許容される酸、塩基、緩衝剤、無機塩、溶媒または保存料をさらに含む、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項110】

第1の薬剤または第2の薬剤の脳での生物学的利用能を高める化合物をさらに含む、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。 50

## 【請求項 1 1 1】

第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド- 病の治療または予防のための薬学的組成物の調製における第1の薬剤および第2の薬剤の使用であって、該第1の薬剤がアミロイド原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であるような使用。

## 【請求項 1 1 2】

アミロイド- が39~43アミノ酸を有するペプチドである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 1 1 3】

アミロイド- が APPから生成されるアミロイド生成性ペプチドである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。 10

## 【請求項 1 1 4】

アミロイド- 病が軽度認知障害または軽度ないし中等度の認知障害である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 1 1 5】

アミロイド- 病が血管性痴呆である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 1 1 6】

アミロイド- 病がアルツハイマー病である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 1 1 7】

アルツハイマー病が孤発性（非遺伝性）アルツハイマー病である、請求項116記載の薬学的組成物。 20

## 【請求項 1 1 8】

アルツハイマー病が家族性（遺伝性）アルツハイマー病である、請求項116記載の薬学的組成物。

## 【請求項 1 1 9】

アミロイド- 病が脳アミロイドアンギオパチーまたは遺伝性脳出血である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 1 2 0】

アミロイド- 病が老年性痴呆である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。 30

## 【請求項 1 2 1】

アミロイド- 病がダウン症候群、軽度認知障害、封入体筋炎または加齢性黄斑変性症である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 1 2 2】

第1の薬剤が、置換型または非置換型のアルカンスルホン酸、置換型または非置換型のアルカン硫酸、置換型または非置換型のアルキルチオスルホン酸、置換型または非置換型のアルキルチオ硫酸、またはそれらのエステルもしくはアミドである（それらの薬学的に許容される塩を含む）、前記の請求項のいずれか記載の方法。

## 【請求項 1 2 3】

第1の薬剤が、置換型または非置換型のアルカンスルホン酸、またはそれらのエステルもしくはアミドである（それらの薬学的に許容される塩を含む）、前記の請求項のいずれか記載の方法。 40

## 【請求項 1 2 4】

第1の薬剤が、置換型または非置換型の低級アルカンスルホン酸、またはそれらのエステルもしくはアミドである（それらの薬学的に許容される塩を含む）、前記の請求項のいずれか記載の方法。

## 【請求項 1 2 5】

第1の薬剤が（置換型または非置換型のアミノ）置換型アルカンスルホン酸、またはそれらのエステルもしくはアミドである（それらの薬学的に許容される塩を含む）、前記の請求項のいずれか記載の方法。 50

## 【請求項 1 2 6】

第1の薬剤が（置換型または非置換型のアミノ）置換型低級アルカンスルホン酸、またはそれらのエステルもしくはアミドである（それらの薬学的に許容される塩を含む）、前記の請求項のいずれか記載の方法。

## 【請求項 1 2 7】

置換型または非置換型のアルカンスルホン酸が、置換型または非置換型の直鎖状アルカンスルホン酸、置換型または非置換型のシクロアルカンスルホン酸、置換型または非置換型の分枝鎖状アルカンスルホン酸である、請求項122～126のいずれか記載の方法。

## 【請求項 1 2 8】

アミノ置換基が、式  $-NR^a R^b$ （式中、 $R^a$  および  $R^b$  はそれぞれ独立に水素、アルキル基、アリール基もしくは複素環基である、または  $R^a$  および  $R^b$  はそれらに結合した窒素原子とともに、環内に3～8個の原子を有する複素環部分を形成する）である、請求項122～126のいずれか記載の方法。 10

## 【請求項 1 2 9】

複素環部分がピペリジニル基またはピロリジニル基である、前記の請求項記載の方法。

## 【請求項 1 3 0】

アミノ置換基がアルキルアミノ基またはジアルキルアミノ基である、請求項125、126および128のいずれか記載の方法。

## 【請求項 1 3 1】

アルカンスルホン酸が、少なくとも式  $-SO_3 H$  または  $-SO_3^- X^+$ （式中、 $X^+$  は生理的pHではカチオン基である）の基によって置換されたアルキル基である、請求項125、126および128のいずれか記載の方法。 20

## 【請求項 1 3 2】

カチオン基が水素原子またはナトリウム原子である、請求項131記載の方法。

## 【請求項 1 3 3】

カチオン基がアミノ基である、請求項131記載の方法。

## 【請求項 1 3 4】

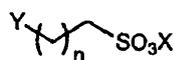
アルカンスルホン酸が、直鎖状もしくは分枝状のアルキル基もしくはシクロアルキル基、または式  $-NH_2$ 、 $-SO_3 H$ 、 $-OSO_3 H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CH_2 OCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-OH$ もしくは $-CO_2 H$ の基によって置換されている、請求項123～133のいずれか記載の方法。 30

## 【請求項 1 3 5】

アルカンスルホン酸が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、 $C_1 - C_6$  アルキル基、 $C_2 - C_6$  アルケニル基、 $C_2 - C_6$  アルキニル基、 $C_1 - C_6$  アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、 $C_1 - C_6$  アルコキシカルボニルオキシ基、アリールオキシカルボニルオキシ基、 $C_1 - C_6$  アルキルカルボニル基、 $C_1 - C_6$  アルコキシカルボニル基、 $C_1 - C_6$  アルコキシ基、 $C_1 - C_6$  アルキルチオ基、アリールチオ基、複素環基、アラルキル基およびアリール基からなる群より選択される置換基によって置換されている、請求項123～133のいずれか記載の方法。

## 【請求項 1 3 6】

第1の薬剤が、以下の構造



（式中、Yは  $-NR^a R^b$  または  $-SO_3^- X^+$  であり、nは1から5までの整数であり、 $X^+$  は水素またはカチオン基である）

を有する1つの化合物または化合物の混合物である、前記の請求項のいずれか記載の方法

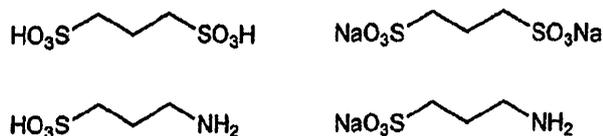
。

## 【請求項 1 3 7】

第1の薬剤が、以下の構造

40

50



のいずれかを有する1つの化合物または化合物の混合物、およびそれらの薬学的に許容される塩である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項138】

第1の薬剤が3-アミノ-1-プロパンスルホン酸およびそれらの薬学的に許容される塩である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

10

【請求項139】

第2の薬剤が、アルツハイマー病の治療薬またはその症状の姑息的緩和薬である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項140】

第2の薬剤が、アルツハイマー病またはアルツハイマー病に付随する状態の治療に有用な治療薬である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項141】

第2の薬剤が神経保護性または神経栄養性である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項142】

第2の薬剤が、末梢神経系と中枢神経系との間でのアミロイド生成性ペプチドの生体内分布を変化させる、前記の請求項のいずれか記載の方法。

20

【請求項143】

第2の薬剤が、モノマー性アミロイド-、可溶性オリゴマー性アミロイド-、不溶性プロトフィブリル、びまん性アミロイド、密なアミロイドおよび神経突起アミロイドからの、凝集形態のアミロイド-の生体内分布および平衡量の両方を未治療対象に比して変化させる、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項144】

第2の薬剤が、凝集形態のアミロイド-の平衡量を未治療対象に比して変化させ、該形態がモノマー性アミロイド-、可溶性オリゴマー性アミロイド-、不溶性プロトフィブリル、びまん性アミロイド、密なアミロイドおよび神経突起アミロイドを含む、前記の請求項のいずれか記載の方法。

30

【請求項145】

第2の薬剤がアミロイド-のオリゴマーまたはプロトフィブリルの神経毒性を変化・低下させる、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項146】

第2の薬剤が認知機能または記憶を向上させる、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項147】

第2の薬剤がコリン作動性神経伝達を増強する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項148】

第2の薬剤がアセチルコリンエステラーゼを阻害する、またはコリンアセチルトランスフェラーゼを増強する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

40

【請求項149】

第2の薬剤がコリンエステラーゼ阻害薬である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項150】

第2の薬剤がアセチルコリンエステラーゼ阻害薬である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項151】

第2の薬剤がブチリルコリンエステラーゼ阻害薬である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

50

## 【請求項 1 5 2】

第2の薬剤がフェンセリンである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

## 【請求項 1 5 3】

第2の薬剤が、タクリン (Cognex (商標)、1,2,3,4-テトラヒドロ-9-アクリジンアミン)、ドネペジル (Aricept (商標)、2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシ-2-((1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル)メチル)-1H-インデン-1-オン)、リバスチグミン (Exelon (商標)、エチルメチルカルバミン酸3-((1S)-1-(ジメチルアミノ)エチル)フェニルエステル)、またはガラントミン (Reminyl (商標)、(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-ヘキサヒドロ-3-メトキシ-11-メチル-6H-ベンゾフロ(3a,3,2-ef)(2)ベンズアゼピン-6-オール)である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

10

## 【請求項 1 5 4】

第2の薬剤がステロイド系性ホルモンである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

## 【請求項 1 5 5】

第2の薬剤がエストロゲンであってプロゲステンを併う、または併わない、前記の請求項記載の方法。

## 【請求項 1 5 6】

第2の薬剤が置換型インドールである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

## 【請求項 1 5 7】

第2の薬剤が3,3'-二置換型-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[2,3-b]ヘテロサイクリック-2-オンである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

20

## 【請求項 1 5 8】

薬剤がN0-フルルピプロフェンである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

## 【請求項 1 5 9】

薬剤がフルルピプロフェンである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

## 【請求項 1 6 0】

第2の薬剤がニューロンを刺激してアセチルコリンを放出させる、前記の請求項のいずれか記載の方法。

## 【請求項 1 6 1】

第2の薬剤がインドール-3-プロピオン酸である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

## 【請求項 1 6 2】

第2の薬剤がムスカリン性アセチルコリン受容体アゴニストである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

30

## 【請求項 1 6 3】

第2の薬剤がキサノメリンである、前記の請求項記載の方法。

## 【請求項 1 6 4】

第2の薬剤が麦角アルカロイドまたはピンカアルカロイドである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

## 【請求項 1 6 5】

薬剤がインピボで加水分解されて、抗コリンエステラーゼ活性を有する化合物が生成される、前記の請求項のいずれか記載の方法。

40

## 【請求項 1 6 6】

第2の薬剤がフィゾスチグミンのカルバミン酸誘導体である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

## 【請求項 1 6 7】

第2の薬剤がNMDA受容体アンタゴニストである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

## 【請求項 1 6 8】

第2の薬剤がメマンチン (Ebixa (商標) または Axura (商標)、3,5-ジメチル-1-アダマンタナミン) である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

## 【請求項 1 6 9】

NMDAアゴニスト性障害を防止する神経保護薬をさらに含む、前記の請求項のいずれか記

50

載の方法。

【請求項 170】

第2の薬剤がアミロイド- の生合成を阻害する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 171】

第2の薬剤が、アミロイド- の生合成を阻害するプロテアーゼ阻害薬である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 172】

第2の薬剤が -セクレターゼ阻害薬または -セクレターゼ阻害薬である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 173】

第2の薬剤が -セクレターゼのアゴニストである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 174】

第2の薬剤が金属キレート性化合物である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 175】

第2の薬剤が二価金属イオンと安定なキレートを形成する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 176】

第2の薬剤が銅または亜鉛をキレート化する化合物である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 177】

第2の薬剤が -アミノ酸である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 178】

第2の薬剤がクリオキノールである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 179】

第2の薬剤が銅または亜鉛とアミロイド- ペプチドとの相互作用を低下させる、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 180】

第2の薬剤が、APP mRNAの翻訳またはプロセッシングを阻害するコリンエステラーゼ阻害薬である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 181】

第2の薬剤がフェンセリンである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 182】

第2の薬剤がウォルトマンニンである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 183】

第2の薬剤が、レテプリニム (Neotrofin (商標) またはAIT-082、4-((3-(1,6-ジヒドロ-6-オキソ-9H-プリン-9-イル)-1-オキソプロピル)アミノ)安息香酸)である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 184】

第2の薬剤が、A のオリゴマー化もしくは原線維形成を防止する、または脳からのその排除を増大させる、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 185】

第2の薬剤が抗原線維形成性低分子化合物である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 186】

第2の薬剤が、平均分子量が2,400 Daに等しいグリコサミノグリカンである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 187】

第2の薬剤がムコ多糖 (例えば、Ateroid (商標)) である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

10

20

30

40

50

- 【請求項 188】  
THT類似体を含む、前記の請求項のいずれか記載の方法。
- 【請求項 189】  
第2の薬剤が抗炎症薬である、前記の請求項のいずれか記載の方法。
- 【請求項 190】  
第2の薬剤が非ステロイド性抗炎症薬である、前記の請求項のいずれか記載の方法。
- 【請求項 191】  
第2の薬剤がシクロオキシゲナーゼの阻害薬である、前記の請求項のいずれか記載の方法。
- 【請求項 192】 10  
第2の薬剤が、イブプロフェン、インドメタシンまたはスリダクスルフィドである、前記の請求項のいずれか記載の方法。
- 【請求項 193】  
第2の薬剤が、アミロイド- の生合成を阻害する非ステロイド性抗炎症薬である、前記の請求項のいずれか記載の方法。
- 【請求項 194】  
第2の薬剤が抗酸化薬である、前記の請求項のいずれか記載の方法。
- 【請求項 195】 20  
第2の薬剤が活性酸素種によって引き起こされる酸化傷害を防止しうる、前記の請求項のいずれか記載の方法。
- 【請求項 196】  
第2の薬剤がメラトニンである、前記の請求項のいずれか記載の方法。
- 【請求項 197】  
第2の薬剤がクルクミンである、前記の請求項のいずれか記載の方法。
- 【請求項 198】  
第2の薬剤が、ビタミンE(  $\alpha$ -トコフェロール)、ビタミンC(アスコルビン酸)、ビタミンB12、ビタミンA(レチノイン酸)またはコエンザイムQである、前記の請求項のいずれか記載の方法。
- 【請求項 199】 30  
第2の薬剤がセレギリンである、前記の請求項のいずれか記載の方法。
- 【請求項 200】  
第2の薬剤がホモシステインである、前記の請求項のいずれか記載の方法。
- 【請求項 201】  
第2の薬剤が鉄キレートまたは鉄キレート性リガンドである、前記の請求項のいずれか記載の方法。
- 【請求項 202】  
第2の薬剤がデスフェリオキサミンである、前記の請求項のいずれか記載の方法。
- 【請求項 203】 40  
第2の薬剤がキナーゼ/ホスファターゼ阻害薬である、前記の請求項のいずれか記載の方法。
- 【請求項 204】  
第2の薬剤がタウの過剰リン酸化を阻害する、前記の請求項のいずれか記載の方法。
- 【請求項 205】  
第2の薬剤がGSK-3を阻害する、前記の請求項のいずれか記載の方法。
- 【請求項 206】  
第2の薬剤がリチウムである、前記の請求項のいずれか記載の方法。
- 【請求項 207】  
第2の薬剤がポリ(Q)アタキシンのリン酸化を阻害する、前記の請求項のいずれか記載の方法。
- 【請求項 208】 50

第2の薬剤がAktキナーゼを阻害する、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項209】

第2の薬剤が高コレステロール血症治療薬である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項210】

第2の薬剤がスタチンである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項211】

第2の薬剤がスクアレンオキシドシンターゼ（HMG-CoAレダクターゼ）の阻害薬である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項212】

第2の薬剤がアボルスタチンまたは別のスタチンである、請求項207記載の方法。

【請求項213】

アルツハイマー病に付随する状態が、アルツハイマー病に特徴的な症状である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項214】

アルツハイマー病に付随する状態が甲状腺機能低下症である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項215】

アルツハイマー病に付随する状態が脳血管疾患または心血管疾患である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項216】

アルツハイマー病に付随する状態が、記憶障害、不安または行動機能障害である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項217】

行動機能障害が、感情鈍麻、攻撃性または失禁である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項218】

アルツハイマー病に付随する状態が心理学的状態である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項219】

アルツハイマー病に付随する状態が神経学的状態である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項220】

神経学的状態が、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、後天性免疫不全、パーキンソン病、失語症、失行症、認識不能症、ピック病、レヴィ小体を伴う痴呆、筋緊張異常、痙攣発作、感覚消失、視野欠損、協調運動障害、歩行障害、一過性の虚血発作もしくは脳卒中、一過性覚醒、注意欠陥、頻回転倒、失神、神経遮断薬過敏性、正常圧水頭症、硬膜下血腫、脳腫瘍、外傷後脳損傷または低酸素後障害である、請求項219記載の方法。

【請求項221】

心理学的状態が、抑うつ、妄想、錯覚、幻覚、性障害、体重減少、精神病、不眠などの睡眠障害、脱抑制行動、洞察力低下、希死念慮、抑うつ気分もしくは易刺激性、快感消失、社会的引きこもり、または過度の罪悪感である、請求項218記載の方法。

【請求項222】

治療薬が向精神薬である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項223】

治療薬が抗うつ薬である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項224】

治療薬が選択的セロトニン再取り込み阻害薬である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項225】

10

20

30

40

50

治療薬が非定型抗うつ薬である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 2 2 6】

治療薬が抗精神病薬である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 2 2 7】

治療薬が食欲増進薬である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 2 2 8】

治療薬が、アルツハイマー病に付随する状態を治療するために用いられる薬剤である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 2 2 9】

栄養補助剤がアセチルコリンの前駆体である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

10

【請求項 2 3 0】

栄養補助剤がレシチンまたはコリンである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 2 3 1】

栄養補助剤がイチヨウ葉エキスである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 2 3 2】

栄養補助剤がアセチル-L-カルニチンである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 2 3 3】

栄養補助剤がイデベノンである、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 2 3 4】

栄養補助剤がプロペントフィリンまたはキサントニン誘導体である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

20

【請求項 2 3 5】

第1の薬剤が、置換型または非置換型のアルカンスルホン酸、置換型または非置換型のアルカン硫酸、置換型または非置換型のアルキルチオスルホン酸、置換型または非置換型のアルキルチオ硫酸、またはそれらのエステルもしくはアミドである（それらの薬学的に許容される塩を含む）、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 2 3 6】

第1の薬剤が、置換型または非置換型のアルカンスルホン酸、またはそれらのエステルもしくはアミドである（それらの薬学的に許容される塩を含む）、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

30

【請求項 2 3 7】

第1の薬剤が、置換型または非置換型の低級アルカンスルホン酸、またはそれらのエステルもしくはアミドである（それらの薬学的に許容される塩を含む）、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 2 3 8】

第1の薬剤が（置換型または非置換型のアミノ）置換型アルカンスルホン酸、またはそれらのエステルもしくはアミドである（それらの薬学的に許容される塩を含む）、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 2 3 9】

第1の薬剤が（置換型または非置換型のアミノ）置換型低級アルカンスルホン酸、またはそれらのエステルもしくはアミドである（それらの薬学的に許容される塩を含む）、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

40

【請求項 2 4 0】

置換型または非置換型のアルカンスルホン酸が、置換型または非置換型の直鎖状アルカンスルホン酸、置換型または非置換型のシクロアルカンスルホン酸、置換型または非置換型の分枝鎖状アルカンスルホン酸である、請求項 235 ~ 239 のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 2 4 1】

アミノ置換基が、式  $-NR^a R^b$ （式中、 $R^a$  および  $R^b$  はそれぞれ独立に水素、アルキル基、アリール基もしくは複素環基である、または  $R^a$  および  $R^b$  はそれらに結合した窒素原子

50

とともに、環内に3~8個の原子を有する複素環部分を形成する)である、請求項235~239のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項242】

複素環部分がピペリジニル基またはピロリジニル基である、前記の請求項記載の薬学的組成物。

【請求項243】

アミノ置換基がアルキルアミノ基またはジアルキルアミノ基である、請求項238、239および241のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項244】

アルカンスルホン酸が、少なくとも式 $-SO_3H$ または $-SO_3^-X^+$ (式中、 $X^+$ は生理的pHではカチオン基である)の基によって置換されたアルキル基である、請求項238、239および241のいずれか記載の薬学的組成物。 10

【請求項245】

カチオン基が水素原子またはナトリウム原子である、請求項244記載の薬学的組成物。

【請求項246】

カチオン基がアミノ基である、請求項244記載の薬学的組成物。

【請求項247】

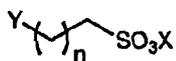
アルカンスルホン酸が、直鎖状もしくは分枝状のアルキル基もしくはシクロアルキル基、または式 $-NH_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-OH$ もしくは $-CO_2H$ の基によって置換されている、請求項236~246のいずれか記載の薬学的組成物。 20

【請求項248】

アルカンスルホン酸が、ハロゲン基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_2-C_6$ アルケニル基、 $C_2-C_6$ アルキニル基、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニルオキシ基、アリールオキシカルボニルオキシ基、 $C_1-C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、アリールチオ基、複素環基、アラルキル基およびアリール基からなる群より選択される置換基によって置換されている、請求項236~246のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項249】 30

第1の薬剤が、以下の構造

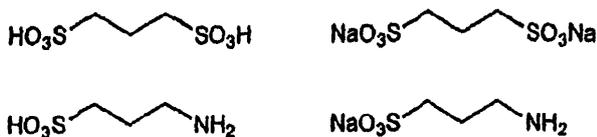


(式中、Yは $-NR^aR^b$ または $-SO_3^-X^+$ であり、nは1から5までの整数であり、 $X^+$ は水素またはカチオン基である)

を有する1つの化合物または化合物の混合物である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項250】 40

第1の薬剤が、以下の構造



のいずれかを有する1つの化合物または化合物の混合物、およびそれらの薬学的に許容される塩である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項251】

第1の薬剤が3-アミノ-1-プロパンスルホン酸およびそれらの薬学的に許容される塩である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。 50

## 【請求項 2 5 2】

第2の薬剤が、アルツハイマー病の治癒薬またはその症状の姑息的緩和薬である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 2 5 3】

第2の薬剤が、アルツハイマー病またはアルツハイマー病に付随する状態の治療に有用な治療薬である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 2 5 4】

第2の薬剤が神経保護性または神経栄養性である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 2 5 5】

第2の薬剤が、末梢神経系と中枢神経系との間でのアミロイド生成性ペプチドの生体内分布を変化させる、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 2 5 6】

第2の薬剤が、モノマー性アミロイド-、可溶性オリゴマー性アミロイド-、不溶性プロトフィブリル、びまん性アミロイド、密なアミロイドおよび神経突起アミロイドからの、凝集形態のアミロイド-の生体内分布および平衡量の両方を未治療対象に比して変化させる、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 2 5 7】

第2の薬剤が、凝集形態のアミロイド-の平衡量を未治療対象に比して変化させ、該形態がモノマー性アミロイド-、可溶性オリゴマー性アミロイド-、不溶性プロトフィブリル、びまん性アミロイド、密なアミロイドおよび神経突起アミロイドを含む、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 2 5 8】

第2の薬剤がアミロイド-のオリゴマーまたはプロトフィブリルの神経毒性を変化・低下させる、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 2 5 9】

第2の薬剤が認知機能または記憶を向上させる、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 2 6 0】

第2の薬剤がコリン作動性神経伝達を増強する、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 2 6 1】

第2の薬剤がアセチルコリンエステラーゼを阻害する、またはコリンアセチルトランスフェラーゼを増強する、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 2 6 2】

第2の薬剤がコリンエステラーゼ阻害薬である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 2 6 3】

第2の薬剤がアセチルコリンエステラーゼ阻害薬である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 2 6 4】

第2の薬剤がブチリルコリンエステラーゼ阻害薬である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 2 6 5】

第2の薬剤がフェンセリンである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 2 6 6】

第2の薬剤が、タクリン (Cognex (商標))、1,2,3,4-テトラヒドロ-9-アクリジンアミン)、ドネペジル (Aricept (商標))、2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシ-2-((1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル)メチル)-1H-インデン-1-オン)、リバスチグミン (Exelon (商標))、エチルメチルカルバミン酸3-((1S)-1-(ジメチルアミノ)エチル)フェニルエステル

10

20

30

40

50

)、またはガランタミン (Reminyl (商標)、(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-ヘキサヒドロ-3-メトキシ-11-メチル-6H-ベンゾフロ(3a,3,2-ef)(2)ベンズアゼピン-6-オール)である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 267】

第2の薬剤がステロイド系性ホルモンである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 268】

第2の薬剤がエストロゲンであってプロゲステンを伴う、または併わない、前記の請求項記載の薬学的組成物。

【請求項 269】

第2の薬剤が置換型インドールである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 270】

第2の薬剤が3,3'-二置換型-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[2,3-b]ヘテロサイクリック-2-オンである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 271】

第2の薬剤がニューロンを刺激してアセチルコリンを放出させる、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 272】

第2の薬剤がインドール-3-プロピオン酸である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 273】

第2の薬剤がムスカリン性アセチルコリン受容体アゴニストである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 274】

第2の薬剤がキサノメリンである、前記の請求項記載の薬学的組成物。

【請求項 275】

第2の薬剤が麦角アルカロイドまたはピンカアルカロイドである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 276】

薬剤がインピボで加水分解されて、抗コリンエステラーゼ活性を有する化合物が生成される、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 277】

第2の薬剤がフィゾスチグミンのカルバミン酸誘導体である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 278】

第2の薬剤がNMDA受容体アンタゴニストである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 279】

第2の薬剤がメマンチン (Ebixa (商標) または Axura (商標)、3,5-ジメチル-1-アダマンタナミン) である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 280】

NMDAアゴニスト性障害を防止する神経保護薬をさらに含む、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 281】

第2の薬剤がアミロイド- の生合成を阻害する、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 282】

第2の薬剤が、アミロイド- の生合成を阻害するプロテアーゼ阻害薬である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 283】

10

20

30

40

50

第2の薬剤が -セクレターゼ阻害薬または -セクレターゼ阻害薬である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 2 8 4】

第2の薬剤が -セクレターゼのアゴニストである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 2 8 5】

第2の薬剤が金属キレート性化合物である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 2 8 6】

第2の薬剤が二価金属イオンと安定なキレートを形成する、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。 10

【請求項 2 8 7】

第2の薬剤が銅または亜鉛をキレート化する化合物である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 2 8 8】

第2の薬剤が -アミノ酸である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 2 8 9】

第2の薬剤がクリオキノールである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 2 9 0】

第2の薬剤が銅または亜鉛とアミロイド- ペプチドとの相互作用を低下させる、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。 20

【請求項 2 9 1】

第2の薬剤が、APP mRNAの翻訳またはプロセッシングを阻害するコリンエステラーゼ阻害薬である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 2 9 2】

第2の薬剤がフェンセリンである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 2 9 3】

第2の薬剤がウォルトマンニンである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 2 9 4】

第2の薬剤が、レテプリニム (Neotrofin (商標) またはAIT-082、4-((3-(1,6-ジヒドロ -6-オキソ-9H-プリン-9-イル)-1-オキソプロピル)アミノ)安息香酸) である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。 30

【請求項 2 9 5】

第2の薬剤が、A のオリゴマー化もしくは原線維形成を防止する、または脳からのその排除を増大させる、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 2 9 6】

第2の薬剤が抗原線維形成性低分子化合物である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 2 9 7】

第2の薬剤が、平均分子量が2,400 Daに等しいグリコサミノグリカンである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。 40

【請求項 2 9 8】

第2の薬剤がムコ多糖 (例えば、Ateroid (商標) ) である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 2 9 9】

THT類似体を含む、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 3 0 0】

第2の薬剤が抗炎症薬である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 3 0 1】

第2の薬剤が非ステロイド性抗炎症薬である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組 50

成物。

【請求項 3 0 2】

第2の薬剤がシクロオキシゲナーゼの阻害薬である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 3 0 3】

第2の薬剤が、イブプロフェン、インドメタシンまたはスリダクスルフィドである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 3 0 4】

第2の薬剤が、アミロイド- の生合成を阻害する非ステロイド性抗炎症薬である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

10

【請求項 3 0 5】

第2の薬剤が抗酸化薬である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 3 0 6】

第2の薬剤が活性酸素種によって引き起こされる酸化傷害を防止しうる、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 3 0 7】

第2の薬剤がメラトニンである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 3 0 8】

第2の薬剤がクルクミンである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 3 0 9】

第2の薬剤が、ビタミンE(  $\alpha$ -トコフェロール)、ビタミンC(アスコルビン酸)、ビタミンB12、ビタミンA(レチノイン酸)またはコエンザイムQである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

20

【請求項 3 1 0】

第2の薬剤がセレギリンである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 3 1 1】

第2の薬剤がホモシステインである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 3 1 2】

第2の薬剤が鉄キレートまたは鉄キレート性リガンドである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

30

【請求項 3 1 3】

第2の薬剤がデスフェリオキサミンである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 3 1 4】

第2の薬剤がキナーゼ/ホスファターゼ阻害薬である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 3 1 5】

第2の薬剤がタウの過剰リン酸化を阻害する、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 3 1 6】

第2の薬剤がGSK-3を阻害する、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

40

【請求項 3 1 7】

第2の薬剤がリチウムである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 3 1 8】

第2の薬剤がポリ(Q)アタキシンのリン酸化を阻害する、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 3 1 9】

第2の薬剤がAktキナーゼを阻害する、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 3 2 0】

第2の薬剤が高コレステロール血症治療薬である、前記の請求項のいずれか記載の薬学

50

的組成物。

【請求項 3 2 1】

第2の薬剤がスタチンである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 3 2 2】

第2の薬剤がスクアレンオキシドシンターゼ (HMG-CoAレダクターゼ) の阻害薬である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 3 2 3】

第2の薬剤がアボルスタチンまたは別のスタチンである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 3 2 4】

第2の薬剤が -セクレターゼのアゴニストである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 3 2 5】

アルツハイマー病に付随する状態がアルツハイマー病に特徴的な症状である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 3 2 6】

アルツハイマー病に付随する状態が甲状腺機能低下症である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 3 2 7】

アルツハイマー病に付随する状態が脳血管疾患または心血管疾患である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 3 2 8】

アルツハイマー病に付随する状態が、記憶障害、不安または行動機能障害である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 3 2 9】

行動機能障害が、感情鈍麻、攻撃性または失禁である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 3 3 0】

アルツハイマー病に付随する状態が心理学的状態である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 3 3 1】

アルツハイマー病に付随する状態が神経学的状態である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 3 3 2】

神経学的状態が、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、後天性免疫不全、パーキンソン病、失語症、失行症、認識不能症、ピック病、レビイ小体を伴う痴呆、筋緊張異常、痙攣発作、感覚消失、視野欠損、協調運動障害、歩行障害、一過性の虚血発作もしくは脳卒中、一過性覚醒、注意欠陥、頻回転倒、失神、神経遮断薬過敏性、正常圧水頭症、硬膜下血腫、脳腫瘍、外傷後脳損傷、または低酸素後障害である、請求項331記載の方法。

【請求項 3 3 3】

心理学的状態が、抑うつ、妄想、錯覚、幻覚、性障害、体重減少、精神病、不眠などの睡眠障害、脱抑制行動、洞察力低下、希死念慮、抑うつ気分もしくは易刺激性、快感消失、社会的引きこもり、または過度の罪悪感である、請求項330記載の方法。

【請求項 3 3 4】

治療薬が向精神薬である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 3 3 5】

治療薬が抗うつ薬である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

【請求項 3 3 6】

治療薬が選択的セロトニン再取り込み阻害薬である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 3 3 7】

治療薬が非定型抗うつ薬である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 3 8】

治療薬が抗精神病薬である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 3 9】

治療薬が食欲増進薬である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 4 0】

治療薬が、アルツハイマー病に付随する状態を治療するために用いられる薬剤である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 4 1】

栄養補助剤がアセチルコリンの前駆体である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 4 2】

栄養補助剤がレシチンまたはコリンである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 4 3】

栄養補助剤がイチョウ葉エキスである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 4 4】

栄養補助剤がアセチル-L-カルニチンである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 4 5】

栄養補助剤がイデベノンである、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 4 6】

栄養補助剤がプロペントフィリンまたはキササンチン誘導体である、前記の請求項のいずれか記載の薬学的組成物。

## 【請求項 3 4 7】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド病を治療または予防するための有効量の第1の薬剤および第2の薬剤を投与することを含み、該第1の薬剤がアミロイド原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であるような方法。

## 【請求項 3 4 8】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド病を治療または予防するための有効量の第1の薬剤および第2の薬剤を投与することを含み、該第1の薬剤がアミロイド原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、認知機能が安定化されるかまたは認知機能のさらなる悪化が防止、緩徐化もしくは阻止されるようにする方法。

## 【請求項 3 4 9】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であるような方法。

## 【請求項 3 5 0】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、認知機能が安定化されるかまたは認知機能のさらなる悪化が防止、緩徐化もしくは阻止されるようにする方法。

## 【請求項 3 5 1】

10

20

30

40

50

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド-病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド-関連疾患を予防または治療し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、さもなければアミロイド-病によって障害される日常生活動作が改善または安定化されるようにする方法。

【請求項352】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド-病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド-関連疾患を予防または治療し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、該薬学的組成物がアミロイド生成性タンパク質と基底膜の糖タンパク質成分またはプロテオグリカン成分との間の相互作用を阻害し、それによってアミロイド沈着を防止または抑制するようにする方法。

10

【請求項353】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド-病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド-関連疾患を治療し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、該対象のCSF中のアミロイド-またはタウの濃度が未治療対象に比して変化するようにする方法。

20

【請求項354】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド-病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および少なくとも2種類の第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド-関連疾患を予防または治療し；かつ該第2の薬剤のそれぞれが治療薬または栄養補助剤であるような方法。

【請求項355】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド-病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド-関連疾患を予防または治療し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、該対象におけるアミロイド-原線維形成、神経変性または細胞毒性が防止または抑制されるようにする方法。

30

【請求項356】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド-病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド-関連疾患を予防または治療し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、該対象における認知機能が安定化されるかまたは認知機能のさらなる悪化が防止、緩徐化もしくは阻止されるようにする方法。

40

【請求項357】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド-病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド-関連疾患を予防または治療し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、該対象における、さもなければアミロイド-病によって障害される日常生活動作が改善または安定化されるようにする方法。

【請求項358】

50

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド-病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド-関連疾患を予防または治療し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、薬学的組成物がアミロイド生成性タンパク質と基底膜の糖タンパク質成分またはプロテオグリカン成分との間の相互作用を阻害し、それによって該対象におけるアミロイド沈着を防止または抑制するようにする方法。

【請求項359】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド-病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド-関連疾患を予防または治療し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、該対象のCSF中のアミロイド-またはタウの濃度が未治療対象に比して変化するようにする方法。

10

【請求項360】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド-病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および少なくとも2種類の第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド-関連疾患を予防または治療し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、該対象におけるアミロイド-原線維形成、神経変性または細胞毒性が防止または抑制されるようにする方法。

20

【請求項361】

第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド-病の治療のための薬学的組成物であって、該第1の薬剤がアミロイド-関連疾患を予防または治療し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であるような薬学的組成物。

【請求項362】

第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド-病の治療のための薬学的組成物であって、該第1の薬剤がアミロイド-関連疾患を予防または治療し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、認知機能が安定化されるかまたは認知機能のさらなる悪化が防止、緩徐化もしくは阻止されるようにする薬学的組成物。

30

【請求項363】

第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド-病の治療のための薬学的組成物であって、該第1の薬剤がアミロイド-関連疾患を予防または治療し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、さもなければ該アミロイド-病によって障害される日常生活動作が改善または安定化されるようにする薬学的組成物。

【請求項364】

第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド-病の治療のための薬学的組成物であって、該第1の薬剤がアミロイド-関連疾患を予防または治療し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、該薬学的組成物がアミロイド生成性タンパク質と基底膜の糖タンパク質成分またはプロテオグリカン成分との間の相互作用を阻害し、それによってアミロイド沈着を防止または抑制するようにする、薬学的組成物。

40

【請求項365】

第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド-病の治療のための薬学的組成物であって、該第1の薬剤がアミロイド-関連疾患を予防または治療し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、該対象のCSF中のアミロイド-またはタウの濃度が未治療対象に比して変化するようにする薬学的組成物。

50

## 【請求項366】

第1の薬剤および少なくとも2種類の第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド- 病の治療のための薬学的組成物であって、該第1の薬剤がアミロイド- 関連疾患を予防または治療し；かつ該第2の薬剤のそれぞれが治療薬または栄養補助剤であるような薬学的組成物。

## 【請求項367】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド- 病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド- 関連疾患を予防または治療し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、対象のCSF中のアミロイド- またはタウの濃度が未治療対象に比して変化するようにする方法。

10

## 【請求項368】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド- 病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド- 関連疾患を予防または治療し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、対象のCSF中または血漿中のアミロイド- のレベルが未治療対象に比して低下するようにする方法。

## 【請求項369】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド- 病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤がアミロイド- 関連疾患を予防または治療し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、対象の血漿中のアミロイド- のレベルが未治療対象に比して調節されるようにする方法。

20

## 【請求項370】

第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド- 病の治療のための薬学的組成物であって、該第1の薬剤がアミロイド- 関連疾患を予防または治療し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、対象のCSF中または血漿中のアミロイド- のレベルが未治療対象に比して低下するまたは調節されるようにする薬学的組成物。

30

## 【請求項371】

対象におけるアミロイド- 関連疾患の予防または治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド- 関連疾患を予防または治療する有効量の第1の薬剤、および治療薬または栄養補助剤である第2の薬剤を投与することを含む方法。

## 【請求項372】

第1の薬剤がアミロイド- 原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制する、請求項371記載の方法。

## 【請求項373】

対象におけるアルツハイマー病を予防または治療する方法であって、それを必要とする対象に対してアルツハイマー病を予防または治療する有効量の第1の薬剤、および治療薬または栄養補助剤である第2の薬剤を投与することを含む方法。

40

## 【請求項374】

第1の薬剤がアミロイド- 原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制する、請求項373記載の方法。

## 【請求項375】

第1の薬剤が3-アミノ-1-プロパンスルホン酸またはその薬学的に許容される塩である、請求項373記載の方法。

## 【請求項376】

50

アミロイド - 関連疾患がアルツハイマー病である、前記の請求項のいずれか記載の方法。

【請求項 377】

アルツハイマー病の予防または治療の方法であって、それを必要とする対象に対して該対象におけるアルツハイマー病を予防または治療するのに有効な有効量の第1の薬剤および第2の薬剤を同時併用投与することを含み、該第1の薬剤が3-アミノ-1-プロパンスルホン酸またはその薬学的に許容される塩を含むような方法。

【請求項 378】

軽度認知障害の予防または治療の方法であって、それを必要とする対象に対して該対象における軽度認知障害を予防または治療するのに有効な有効量の第1の薬剤および第2の薬剤を同時併用投与することを含み、該第1の薬剤が3-アミノ-1-プロパンスルホン酸またはその薬学的に許容される塩を含むような方法。

10

【請求項 379】

アルツハイマー病の予防または治療の方法であって、それを必要とする対象に対して該対象におけるアルツハイマー病を予防または治療するのに有効な有効量の第1の薬剤および第2の薬剤を同時併用投与することを含み、該第1の薬剤が3-アミノ-1-プロパンスルホン酸であるような方法。

【請求項 380】

軽度認知障害の予防または治療の方法であって、それを必要とする対象に対して該対象における軽度認知障害を予防または治療するのに有効な有効量の第1の薬剤および第2の薬剤を同時併用投与することを含み、該第1の薬剤が3-アミノ-1-プロパンスルホン酸であるような方法。

20

【請求項 381】

第2の薬剤がコリンエステラーゼ阻害薬である、請求項377または380記載の方法。

【請求項 382】

第2の薬剤がスタチンである、請求項377または380記載の方法。

【請求項 383】

第2の薬剤がメマンチンである、請求項377または380記載の方法。

【請求項 384】

アルツハイマー病を予防または治療するための薬学的組成物であって、該対象におけるアルツハイマー病を予防または治療するのに有効な有効量の第1の薬剤および第2の薬剤を含み、該第1の薬剤が3-アミノ-1-プロパンスルホン酸またはその薬学的に許容される塩を含むような薬学的組成物。

30

【請求項 385】

軽度認知障害を予防または治療するための薬学的組成物であって、該対象における軽度認知障害を予防または治療するのに有効な有効量の第1の薬剤および第2の薬剤を含み、該第1の薬剤が3-アミノ-1-プロパンスルホン酸またはその薬学的に許容される塩を含むような薬学的組成物。

【請求項 386】

アルツハイマー病を予防または治療するための薬学的組成物であって、該対象におけるアルツハイマー病を予防または治療するのに有効な有効量の第1の薬剤および第2の薬剤を含み、該第1の薬剤が3-アミノ-1-プロパンスルホン酸であるような薬学的組成物。

40

【請求項 387】

軽度認知障害を予防または治療するための薬学的組成物であって、該対象における軽度認知障害を予防または治療するのに有効な有効量の第1の薬剤および第2の薬剤を含み、該第1の薬剤が3-アミノ-1-プロパンスルホン酸であるような薬学的組成物。

【請求項 388】

第2の薬剤がコリンエステラーゼ阻害薬である、請求項384～387記載の薬学的組成物。

【請求項 389】

第2の薬剤が -スタチンである、請求項384～387記載の薬学的組成物。

50

## 【請求項 390】

第2の薬剤がメマンチンである、請求項384～387記載の薬学的組成物。

## 【請求項 391】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、該薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、該第1の薬剤が血漿中またはCSF中のアミロイドレベルを調節し；かつ該第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であるような方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願

本出願は、「アルツハイマー病の治療のための併用療法 (Combination Therapy for The Treatment of Alzheimer's Disease)」と題する2002年12月24日に提出された米国仮特許出願第60/436,379号に対する優先権；および「 $\beta$ -アミロイド関連疾患の治療のための治療用製剤 (Therapeutic Formulations for The Treatment of Beta-Amyloid Related Diseases)」と題する2003年6月23日に提出された米国仮特許出願第60/482,214号の優先権を主張する。本出願はまた、「アミロイド関連疾患を治療するための方法および組成物 (Methods and Compositions for Treating Amyloid-Related Diseases)」と題する2003年6月23日に提出された米国仮特許出願第60/480,906号；および「アミロイドおよびてんかん発生に関連した疾患の治療のための方法および組成物 (Methods and Compositions for The Treatment of Amyloid- and Epileptogenesis-Associated Diseases)」と題する同じく2003年6月23日に提出された米国仮特許出願第60/480,928号；さらには「アミロイドーシスを治療するための方法 (Method for Treating Amyloidosis)」、米国特許出願第08/463,548号 (現在は米国特許第5,972,328号)にも関する。前記のそれぞれの特許出願および特許のすべての内容は、それらの明細書、特許請求の範囲および要約書、さらにはあらゆる図、表または図面を非制限的に含むその全体が、参照として明示的に組み入れられる。

## 【背景技術】

## 【0002】

背景

アルツハイマー病は脳の廃疾性疾患であり、痴呆に至る進行性の記憶障害、身体能力障害および死亡が比較的長い期間をかけて起こる。先進国では人口の高齢化に伴い、アルツハイマー患者の数が流行病の割合に近づきつつある。

## 【0003】

アルツハイマー病に罹患した人々は成人期に進行性痴呆を発症するが、これに伴って脳内では主に以下の3種類の構造変化が起こっている：脳の多くの部分でのニューロンのびまん性喪失；神経原線維変化と呼ばれる細胞内タンパク質沈着物の蓄積；および、形の崩れた神経終末 (変性神経突起) によって囲まれたアミロイドまたは老人斑と呼ばれる細胞外タンパク質沈着物の蓄積。これらのアミロイド斑の主な成分はアミロイドペプチド (A $\beta$ ) であり、これは  $\beta$ -アミロイド前駆体タンパク質 (APP) の切断によって生成される39～43アミノ酸のタンパク質である。アルツハイマー病におけるA $\beta$ 沈着物の関与については詳細な研究が行われており、例えば、Selkoe, Trends in Cell Biology 8, 447-453 (1998)を参照されたい。A $\beta$ は自然下では小胞体 (「ER」)、ゴルジ装置またはエンドソーム-リソソーム経路におけるアミロイド前駆体タンパク質 (「APP」) の代謝プロセッシングによって生じ、そのほとんどは通常、40 (「A $\beta$ 1-40」) または42 (「A $\beta$ 1-42」) アミノ酸のペプチドとして分泌される (Selkoe, Annu. Rev. Cell Biol. 10, 373-403 (1994))。アルツハイマー病の主因としてのA $\beta$ の役割は、アルツハイマー病 (「アルツハイマー病」) の老人斑における細胞外アミロイドペプチド (「A $\beta$ 」) 沈着物の存在、変異型アルツハイマー病関連遺伝子、例えば、アミロイド前駆体タンパク質、プレセニリン

10

20

30

40

50

IおよびプレセニリンIIを有する細胞におけるA $\beta$ の産生増加；ならびに培養下の細胞に対する細胞外の可溶性（オリゴマー性）または線維性A $\beta$ の毒性によって裏づけられている。例えば、Gervais, Eur. Biopharm. Review, 40-42 (Autumn 2001)；May, DDT 6, 459-62 (2001)を参照されたい。アルツハイマー病に対する対症療法は存在するが、本疾患は現時点では予防することも治癒させることもできない。

#### 【0004】

アルツハイマー病は、びまん性神経突起斑、脳アンギオパチーおよび神経原線維変化によって特徴づけられる。斑および血管アミロイドは不溶性A $\beta$ アミロイドタンパク質（びまん性または線維性と呼ばれることもある）の沈着によって形成されると考えられている。可溶性オリゴマー性A $\beta$ および線維性A $\beta$ はいずれも神経毒性および炎症性でもあると考えられている。アミロイド原線維（fibril）は、ひとたび沈着すると周囲の細胞に対して毒性となる恐れがある。例えば、老人斑として組織化されたA $\beta$ 原線維はアルツハイマー病の患者における神経細胞死およびミクログリオースとの関連性があることが示されている。インビトロでの検査では、A $\beta$ ペプチドがミクログリア（脳マクロファージ）の活性化プロセスを誘発しうることが示されており、これはアルツハイマー病の患者の脳内に認められるミクログリオースおよび脳炎症の存在の説明になると考えられる。ひとたびこれらのアミロイドが形成されれば、アミロイド沈着物を著しく溶解させる、または沈着物のその場での形成を防ぐ、広く受け入れられた既知の治療法も治療も存在しない。アミロイド疾患の治療のために現在利用しうる製剤技術はほぼすべて対症療法的であり、臨床的有用性は一時的または部分的に過ぎない。ある種の医薬品は症状をある程度緩和すると記載されているが、アルツハイマー病の治療のための総合的な薬物療法は現時点では得られていない。

10

20

#### 【発明の開示】

#### 【0005】

##### 発明の概要

本発明は、対象の同時併用治療（concomitant therapeutic treatment）の方法を提供する。本方法は一般に、それを必要とする対象に対してアミロイド病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を、さもなければ前記アミロイド病によって障害される日常生活動作が改善または安定化されるように、投与することを含む。1つの態様において、薬学的組成物は第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含み、この際、前記第1の薬剤はアミロイド病に関連疾患を予防または治療し、前記第2の薬剤は治療薬または栄養補助剤（nutritive supplement）である。

30

#### 【0006】

もう1つの態様において、本発明は、アルツハイマー病の予防または治療の方法であって、それを必要とする対象に対して前記対象におけるアルツハイマー病を予防または予防するのに有効な有効量の第1の薬剤、および第2の薬剤を併用投与することを含み、前記第1の薬剤が3-アミノ-1-プロパンスルホン酸またはその薬学的に許容される塩を含むような方法を提供する。

#### 【0007】

もう1つの態様において、本発明は、軽度認知障害の予防または治療の方法であって、それを必要とする対象に対して前記対象における軽度認知障害を予防または治療するのに有効な有効量の第1の薬剤、および第2の薬剤を併用投与することを含み、前記第1の薬剤が3-アミノ-1-プロパンスルホン酸またはその薬学的に許容される塩を含むような方法を提供する。

40

#### 【0008】

さらにもう1つの態様において、本発明は、予防または治療の方法であって、それを必要とする対象に対して前記対象における軽度認知障害を予防または治療するのに有効な有効量の第1の薬剤、および第2の薬剤を併用投与することを含み、前記第1の薬剤が3-アミノ-1-プロパンスルホン酸またはその薬学的に許容される塩を含むような方法を提供する。

50

## 【0009】

さらにもう1つの態様において、本発明は、軽度認知障害の予防または治療の方法であって、それを必要とする対象に対して前記対象における軽度認知障害を予防または治療するのに有効な有効量の第1の薬剤、および第2の薬剤を併用投与することを含み、前記第1の薬剤が3-アミノ-1-プロパンスルホン酸であるような方法を提供する。

## 【0010】

さらにもう1つの態様において、本発明は、予防または治療の方法であって、それを必要とする対象に対して前記対象における軽度認知障害を予防または治療するのに有効な有効量の第1の薬剤、および第2の薬剤を併用投与することを含み、前記第1の薬剤が3-アミノ-1-プロパンスルホン酸であるような方法を提供する。第2の薬剤はコリンエステラーゼ阻害薬、スタチンまたはメマンチンでありうる。 10

## 【0011】

発明の詳細な説明

「アミロイドーシス」または「アミロイド病」とは、アミロイド線維の存在を特徴とする病的状態のことを指す。アミロイドとは、多数のさまざまな疾患で認められる、多様ではあるが特異な一群のタンパク質沈着物（細胞内または細胞外）を指す総称である。その出現様式は多様であるが、すべてのアミロイド沈物は、特定の色素（例えば、コンゴアレッド）で染色されるといふ共通の形態学的特徴を有し、染色後に偏光下で特徴的な赤色-緑色の複屈折像を示す。また、それらは共通の超微細的特徴ならびに共通のX線回折スペクトルおよび赤外スペクトルも有する。「アミロイド-病」という用語には、このような疾患、状態、病態のほか、原因物質アミロイドであるような脳（その構成要素を含む）の構造または機能のその他の異常が含まれる。アミロイド-病で冒される脳の領域は、血管系を含む間質であることも、機能領域もしくは解剖学的領域を含む実質であることも、またはニューロン自体であることもある。対象は、明確に認識されているアミロイド-病の1つであるとの確定診断を受けている必要はない。 20

## 【0012】

アミロイドの局所沈着は脳内、特に高齢者の脳内には一般的にみられる。脳内にある最も多いタイプのアミロイドは主としてA $\beta$ ペプチド原線維から構成されており、これは孤発性（非遺伝性）アルツハイマー病に伴う痴呆の原因となる。実際に、孤発性アルツハイマー病の発生率は、遺伝性であることが示された型を大きく上回る。しかし、斑を形成する原線維ペプチドはいずれのタイプも非常に類似している。 30

## 【0013】

APPはほとんどの細胞で発現され、恒常的に異化されている。主な異化経路は、 $\beta$ -セクレターゼと暫定的に呼ばれている酵素によるA $\beta$ 配列内部でのAPPの切断であると思われ、これはAPPsとして知られる可溶性細胞外ドメイン断片の遊離をもたらす。この非アミロイド生成性経路とは異なり、APPはA $\beta$ のN末端およびC末端でそれぞれ $\alpha$ -および $\gamma$ -セクレターゼとして知られる酵素によっても切断可能であり、この場合はその後細胞外空間にA $\beta$ の遊離が起こる。現時点では、BACEが $\gamma$ -セクレターゼとして同定されており（Vassar, et al., Science 286 735-741, 1999）、プレセニリンが $\alpha$ -セクレターゼ活性と関連づけられている（De Strooper, et al., Nature 391, 387-90 (1998)）。 40

## 【0014】

39~43アミノ酸のA $\beta$ ペプチドが、酵素 $\alpha$ および $\beta$ セクレターゼによるアミロイド前駆体タンパク質（APP）の連続的タンパク分解切断によって生成される。生成される主な型はA $\beta$ 40であるが、全A $\beta$ の5~7%はA $\beta$ 42として存在する（Cappai et al., Int. J. Biochem. Cell Biol. 31, 885-89 (1999)）。A $\beta$ ペプチドの長さはその生化学的/生物物理学的特性を顕著に変化させるように思われる。詳細には、A $\beta$ 42のC末端に付加された2アミノ酸は疎水性が非常に高く、これはおそらくA $\beta$ 42が凝集する性質を高めると考えられる。例えば、Jarrett, et al.は、A $\beta$ 42がインビトロでA $\beta$ 40よりも極めて急速に凝集することを示しており、このことは長い方の型のA $\beta$ がアルツハイマー病における神経突起斑の初期播種に關与する重要な病的タンパク質であることを示している（Jarrett, et al., 50

Biochemistry 32, 4693-97 (1993); Jarrett, et al., Ann. N.Y. Acad. Sci. 695, 144-48 (1993)。

【0015】

この仮説は、遺伝性の家族型アルツハイマー病（「FAD」）の症例における特定の型のAの寄与に関する最近の分析によってさらに裏づけられている。例えば、FADとの関連性がある「London」変異型APP（APPV717I）は、A<sub>42</sub>/A<sub>43</sub>型の産生をA<sub>40</sub>に比して選択的に増加させ（Suzuki, et al., Science 264, 1336-40 (1994)）、一方、「Swedish」変異型APP（APPK670N/M671L）はA<sub>40</sub>およびA<sub>42</sub>/A<sub>43</sub>の両方のレベルを高める（Citron, et al., Nature 360, 672-674 (1992); Cai, et al., Science 259, 514-16 (1993)）。また、プレセニン-1（「PS1」）遺伝子またはプレセニン-2（「PS2」）遺伝子におけるFAD関連変異は、A<sub>40</sub>ではなく、A<sub>42</sub>/A<sub>43</sub>産生を選択的に増加させると考えられることが観察されている（Borchelt, et al., Neuron 17, 1005-13 (1996)）。この所見は、PS変異体を発現し、脳内A<sub>42</sub>の選択的増加を示すトランスジェニックマウスモデルによって裏づけられた（Borchelt, op cit.; Duff, et al., Neurodegeneration 5(4), 293-98 (1996)）。このように、アルツハイマー病の原因に関する有力な仮説は、A<sub>42</sub>の産生または遊離の増加が、疾患の病態における原因イベントであるというものである。

【0016】

疫学研究により、コレステロール値の高い対象はアルツハイマー病のリスクが高いことが示されている（Notkola, et al., Neuroepidemiology 17(1), 14-20 (1998); Jarvik, et al., Neurology 45(6), 1092-96 (1995)）。A<sub>42</sub>レベルが高いことがアルツハイマー病と関連していることを示唆するデータに加えて、その他の環境的および遺伝的な危険因子も同定されている。例えば、血清コレステロール値とアルツハイマー病の罹患率および病態生理との間には関係がある。これらの中で最も詳細に研究されているものは、アポリポタンパク質E（「ApoE」）遺伝子の多型である：ApoEの4アイソフォーム（apoE4）に関してホモ接合性である対象はアルツハイマー病のリスクが高いことが一貫して示されている（Strittmatter, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 90: 1977-81 (1993)）。ApoEはコレステロール輸送タンパク質であるため、複数のグループが、アルツハイマー病を発症するリスクとコレステロールの流血中レベルとの間の相関を観察している（Mahley, Science 240, 622-30 (1998); Saunders, et al., Neurology 43, 1467-72 (1993); Corder, et al., Science 261, 921-23 (1993); Jarvik, et al., Ann. N.Y. Acad. Sci. 826, 128-46 (1997)）。さらに、インビトロでは、コレステロールの添加によってA<sub>42</sub>タンパク質の産生が増加し（Simons, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95, 6460-64 (1998)）、HMG CoAレダクターゼ阻害薬シンバスタチンによってコレステロールを薬理的に低下させるとA<sub>40</sub>およびA<sub>42</sub>の両方のレベルが低下する（Fassbender, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 98, 5856-61 (2001)）。これらのデータと一致するものに、ヒトにおいてコレステロールレベルを正常化するために一般に用いられているある種のHMG CoAレダクターゼ阻害薬の投与によってアルツハイマー病の有病率が低下することを示した疫学研究がある（Wolozin, et al., Arch. Neurol. 57, 1439-43 (2000); Jick, et al., Lancet 356, 1627-31 (2000)）。以上を総合すると、これらのデータはコレステロールレベルの調節とアルツハイマー病との間に関連性があることを示唆している。さらに、冠疾患との関係も示されている（以下でさらに考察する）。

【0017】

アミロイド-βペプチド（A<sub>β</sub>）は、アミロイド前駆体タンパク質（「APP」）として知られる大きなタンパク質からタンパク分解によって生じる、39~43アミノ酸のペプチドである。APPにおける変異は、A<sub>β</sub>原線維および他の成分（以下でさらに詳細に説明する）から構成される斑の脳内沈着を特徴とする、家族型アルツハイマー病、ダウン症候群、脳アミロイドアンギオパチーおよび老年性痴呆を引き起こす。アルツハイマー病と関連性のあるAPPにおける既知の変異は、E693K-セクレターゼまたはE693K-セクレターゼの切断部位よりも近位、またはA<sub>β</sub>内部に存在する。例えば、717位はAPPがA<sub>β</sub>へとプロセシングされるE693K-セクレターゼ切断部位に対して近位にあり、670/671位はE693K-セクレターゼ切断部

位に対して近位にある。これらの残基のいずれかにおける変異はアルツハイマー病を引き起こす可能性があるが、これはおそらくAPPから生成される42/43アミノ酸型のA<sub>42</sub>の量の増加を引き起こすためと考えられる。家族型アルツハイマー病はこの疾患集団の中の10%に過ぎない。アルツハイマー病の発生例のほとんどは、APPおよびA<sub>42</sub>に変異のない孤発例である。

#### 【0018】

種々の長さのA<sub>n</sub>ペプチドの構造および配列は当技術分野で周知である。このようなペプチドは当技術分野で知られた方法に従って作製することができ、または既知の方法に従って脳から抽出することができる(例えば、Glennner and Wong, Biochem. Biophys. Res. Comm. 129, 885-90 (1984); Glennner and Wong, Biochem. Biophys. Res. Comm. 122, 131-35 (1984))。さらに、種々の型のペプチドが市販されてもいる。

#### 【0019】

本明細書で用いる場合、「アミロイド」「アミロイド-」などの用語は、別に特記する場合をのぞき、アミロイドタンパク質またはペプチド、アミロイド前駆体タンパク質またはペプチド、中間体、ならびにそれらの修飾物および断片のことを指す。詳細には、「A<sub>n</sub>」は、APP遺伝子産物のタンパク分解プロセスによって生成される任意のペプチド、特に、A<sub>1-39</sub>、A<sub>1-40</sub>、A<sub>1-41</sub>、A<sub>1-42</sub>およびA<sub>1-43</sub>を含む、アミロイド病態と関連性のあるペプチドのことを指す。命名の便宜上、「A<sub>1-42</sub>」を、本明細書では「A<sub>42</sub>(1-42)」または単に「A<sub>42</sub>」または「A<sub>42</sub>」と称することがある(本明細書で考察する他の任意のアミロイドペプチドについても同様)。本明細書で用いる場合、「アミロイド」「アミロイド-」および「A<sub>n</sub>」は同義である。別に指定する場合を除き、「アミロイド」という用語は、アミロイド生成性のタンパク質、ペプチドまたはそれらの断片のことを指し、これらは可溶性(例えば、モノマー性またはオリゴマー性)であっても不溶性(例えば、線維性構造を有する、またはアミロイド斑の中にある)であってもよい。例えば、MP Lambert, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95, 6448-53 (1998)を参照されたい。

#### 【0020】

本発明のある特定の面によれば、アミロイド-は39~43アミノ酸を有するペプチドである、またはアミロイド-はAPPから生成されるアミロイド生成性ペプチドである。本発明の対象となるアミロイド-病には、加齢性認知能力低下、軽度認知障害(「MCI」)において認められる早期アルツハイマー病、血管性痴呆、またはアルツハイマー病(「AD」)(これは孤発性(非遺伝性)アルツハイマー病でも家族性(遺伝性)アルツハイマー病でもよい)が含まれる。また、アミロイド-病が脳アミロイドアンギオパチー(「CAA」)または遺伝性脳出血であってもよい。アミロイド-病が老年性痴呆、ダウン症候群、封入体筋炎(「IBM」)または加齢性黄斑変性症(「ARMD」)であってもよい。

#### 【0021】

本発明は、「第1の薬剤」と命名されるある種の化合物(その代表例には置換型および非置換型のアルカンスルホン酸が含まれる)の、アルツハイマー病および脳アミロイドアンギオパチーを含むアミロイド-病の治療または予防のための生物活性を有する第2の薬剤と組み合わせての使用に関する。本発明はまた、このような疾患の予防または治療のための薬学的組成物、ならびにこれらの組成物の調製および使用の方法にも関する。

#### 【0022】

本発明は、アミロイド-病の治療のための薬学的組成物およびその使用方法に関する。薬学的組成物は、例えばアミロイド原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制することによってアミロイド-病を治療または予防する、第1の薬剤を含む。薬学的組成物はまた、有効薬剤成分(active pharmaceutical ingredient)である第2の薬剤も含む;すなわち、第2の薬剤は治療効果があり、その機能は薬剤担体(または媒体)、保存料、希釈剤または緩衝剤などの不活性成分のものを上回る。第2の薬剤はアミロイド-病または別の神経疾患を治療または予防するのに有用であってもよい。第1および第2の薬剤はそれらの生物学的効果を類似した作用機序もしくは無関係な作用機序によって発揮して

もよい；または第1および第2の薬剤の一方もしくは両方がそれらの生物学的効果を複数の作用機序によって発揮してもよい。また、薬学的組成物が第3の化合物またはさらにそれ以上を含み、第3（および第4など）の化合物が第2の薬剤と同じ特性を有してもよい。

【0023】

記載される各々の態様に関して、本明細書に記載の薬学的組成物は、第1および第2、第3またはさらに別の薬剤を薬学的に許容される同一の担体中に有してもよく、または薬学的に許容される異なる担体中に有してもよいことが理解される必要がある。さらに、記載される態様の中で、第1、第2、第3およびさらに別の薬剤を同時に投与しても連続的に投与してもよいことも理解される必要がある。または、第1および第2の薬剤を同時に投与し、第3またはさらに別の薬剤を最初の2つの薬剤の前または後に投与してもよい。

10

【0024】

「第1の薬剤と第2の薬剤との併用」という語句における「併用（combination）」という用語は、第1の薬剤および第2の薬剤の共投与（co-administration）（これは例えば、薬学的に許容される同一の担体中に溶解もしくは混合された状態であってよい）、または第1の薬剤の投与の後の第2の薬剤の投与、または第2の薬剤の投与の後の第1の薬剤の投与を含む。本発明はしたがって、併用治療の方法および併用される薬学的組成物に関する。

【0025】

「同時併用治療」という語句における「同時併用（concomitant）」という用語は、ある薬剤を第2の薬剤の存在下で投与することを含む。同時併用治療の方法には、第1、第2、第3またはさらに別の薬剤を同時投与する方法が含まれる。同時併用治療の方法にはまた、方法も含まれる。第1のまたはさらに別の薬剤を、第2のまたはさらに別の薬剤の存在下で投与する方法も含まれ、この際、第2のまたはさらに別の薬剤は例えば以前に投与されていてもよい。同時併用治療の方法は、異なる行為者（actor）によって段階的に行われてもよい。例えば、第1の行為者が対象に対して第1の薬剤を投与して第2の行為者がその対象に対して第2の薬剤を投与してもよく、投与の段階は同時もしくはほぼ同時でもよく、または、第1の薬剤（およびさらに別の薬剤）が第2の薬剤（およびさらに別の薬剤）の存在下で投与される限りは異なる時点であってもよい。行為者および対象は同じ実体（例えば、ヒト）であってよい。

20

【0026】

本明細書に記載の方法および薬学的組成物において用いられる薬剤の組み合わせが、治療の標的となる状態または疾患に対して相加的または相乗的な治療効果を有してもよい。また、本明細書に記載の方法または薬学的組成物において用いられる薬剤の組み合わせが、特定の薬学的組成物を単独でまたは他の薬剤を伴わずに投与した場合に薬剤の少なくとも1つに付随する有害作用を軽減してもよい。例えば、一方の薬剤の副作用の毒性がもう一方の薬剤によって緩和され、それによってより高用量を投与すること、患者のコンプライアンスを改善すること、および治療の成果を改善することが可能になってもよい。医師は、より低い用量レベルを用いながら、以前より認識されている薬剤の臨床的有用性を達成し、それによって有害な副作用を最小限に抑えることができると考えられる。組成物の相加的または相乗的な効果、有益性および利点は、治療薬のクラス（構造的クラスまたは機能的クラス）または個々の化合物それ自体に対して適用される。

30

40

【0027】

本方法および組成物は、アミロイド- 性の疾患および状態の治療に関する。本明細書の別の箇所で説明したように、これらの種々の疾患および状態は、臨床的に認識されている疾患または状態を生じさせるいくつかの生物学的プロセスを伴う。本発明者らは、本明細書に記載の同時併用法によってこれらの生物学的プロセスの複数を同時に標的とすることにより、個々の薬剤の治療的有用性が強化されると考えている。例えば、残存するコリン作動性ニューロンによって分泌されるアセチルコリンの活性をコリンエステラーゼ阻害薬を投与することによって増強し、それと同時に脳からのA $\beta$ の排除を増大させることによってさらなるニューロン喪失を防ぐことは、個々の単一の治療法のみを用いることに比べて明らかに望ましい。本明細書に概要を述べた治療標的は独立してはいるものの相互に

50

接続しているため、複数の標的に対して同時に作用を及ぼすことが望ましい。同時に投与されて異なる標的に対して作用する2つの薬剤は、疾患の進行または症状を是正または改善するように相乗的に作用する可能性がある。したがって、本発明の1つの態様は、本明細書に記載の薬学的組成物を用いる同時併用療法である。もう1つの態様において、本発明の第1の薬剤と第2の（治療用）薬剤との併用は、治療特性の強化、例えば、各薬剤を個別に用いた治療による利益の合計を上回る特性をもたらす。

【0028】

さらに、アルツハイマー病患者はしばしば、抑うつ、妄想および精神病、または睡眠障害などの二次的な状態に冒される。製造の容易さ、患者コンプライアンスおよび投与の容易さの観点からは、アルツハイマー患者が自己投与する多数の医薬品を1つの配合医薬品として配合することが有利である。認知障害のため、アルツハイマー病患者における患者コンプライアンスは極めて低く、このため本発明の方法および薬学的組成物は、医薬品のこの配合は投薬忘れを起こす可能性が低く、コンプライアンスの向上をもたらすと思われることから、この対象集団の治療に特に有益なものとして適用される。本発明の化合物（すなわち、以下に考察する組成物の第1の薬剤）と他の緩和医療（これはアルツハイマー以外の疾患に対するものでもよい）との併用は、本発明のもう1つの有益な用途である。

【0029】

1つの態様において、本明細書に開示する薬学的組成物は、アミロイドタンパク質の不溶性原線維（これはインビボで種々の臓器に沈着する）への集合を防止もしくは抑制する、またはすでに沈着物を有する対象において沈着を逆行させる（reverse）、もしくは沈着に有利に働く（favor）。もう1つの態様において、化合物が、可溶性オリゴマー形態または線維性形態にあるアミロイドタンパク質が細胞表面と結合または接着して細胞障害または毒性を引き起こすのを防止してもよい。さらにもう1つの態様において、組成物は、アミロイドにより誘導される細胞毒性またはミクログリア活性化を阻止しうる。もう1つの態様において、化合物は、アミロイドにより誘導される神経毒性を阻止しうる。

【0030】

本発明の薬学的組成物は、アミロイド原線維形成、凝集または沈着を伴う疾患を治療する目的で治療的または予防的に投与することができる。本発明の薬学的組成物は、以下の機序のいずれかを利用して、アミロイド- 関連疾患の経過を改善させるように作用することができる（このリストは例示を意図しており、限定的ではない）：アミロイド- 原線維形成もしくは沈着の速度を遅らせる；アミロイド- 沈着の程度を軽減する；アミロイド- 原線維形成を抑制、軽減もしくは防止する；アミロイド- により誘導される神経変性もしくは細胞毒性を抑制する；アミロイドにより誘導される炎症を抑制する；または脳からのアミロイド- の排除を増大させる。

【0031】

本発明は、第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド- 病の治療のための薬学的組成物であって、第1の薬剤がアミロイド- 原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であるような薬学的組成物に関する。

【0032】

同様に、本発明は、第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド- 病の治療のための薬学的組成物であって、第1の薬剤がアミロイド- 原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、認知機能が安定化されるかまたは認知機能のさらなる悪化が防止、緩徐化もしくは阻止されるようにする薬学的組成物も含む。

【0033】

もう1つの態様において、本発明は、第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド- 病の治療のための薬学的組成物であって、第1の薬剤がアミロイド- 原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、さもなければアミロイド- 病によって障害

10

20

30

40

50

される日常生活動作が改善または安定化されるようにする薬学的組成物である。

【0034】

さらにもう1つの態様において、本発明は、第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド- 病の治療のための薬学的組成物であって、第1の薬剤がアミロイド- 原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、薬学的組成物がアミロイド生成性タンパク質と基底膜の糖タンパク質成分またはプロテオグリカン成分との間の相互作用を阻害し、それによってアミロイド沈着を防止または抑制するようにする薬学的組成物である。

【0035】

本発明のさらなる面は、第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド- 病の治療のための薬学的組成物であって、第1の薬剤がアミロイド- 原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、対象のCSF中のアミロイド- またはタウの濃度が未治療対象に比して変化するようにする薬学的組成物である。 10

【0036】

第1の薬剤および少なくとも2種類の第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に有する、アミロイド- 病の治療のための薬学的組成物であって、組成物が第1の薬剤がアミロイド- 原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ第2の薬剤のそれぞれが治療薬または栄養補助剤であるような薬学的組成物も、本発明の範囲に含まれる。

【0037】

第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド- 病の治療のための薬学的組成物であって、第1の薬剤がアミロイド- と結合し；かつ第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、対象におけるアミロイド- 原線維形成、神経変性または細胞毒性が防止または抑制されるようにする薬学的組成物も同じく含まれる。 20

【0038】

本発明のもう1つの例は、第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド- 病の治療のための薬学的組成物であって、第1の薬剤がアミロイド- と結合し；かつ第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、対象における認知機能が安定化されるかまたは認知機能のさらなる悪化が防止、緩徐化もしくは阻止されるようにする薬学的組成物である。 30

【0039】

もう1つの面において、本発明は、第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド- 病の治療のための薬学的組成物であって、第1の薬剤がアミロイド- と結合し；かつ第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、対象における、さもなければアミロイド- 病によって障害される日常生活動作が改善または安定化されるようにする薬学的組成物に関する。

【0040】

本発明はまた、第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド- 病の治療のための薬学的組成物であって、第1の薬剤がアミロイド- と結合し；かつ第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、薬学的組成物がアミロイド生成性タンパク質と基底膜の糖タンパク質成分またはプロテオグリカン成分との間の相互作用を阻害し、それによって対象におけるアミロイド沈着を防止または抑制するようにする薬学的組成物も含む。 40

【0041】

さらに、本発明は、第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド- 病の治療のための薬学的組成物であって、第1の薬剤がアミロイド- と結合し；かつ第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、対象のCSF中のアミロイド- またはタウの濃度が未治療対象に比して変化するようにする薬学的組成物であってもよい。 50

## 【0042】

もう1つの表現において、本発明は、第1の薬剤および少なくとも2種類の第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド- 病の治療のための薬学的組成物であって、第1の薬剤がアミロイド- と結合し；かつ第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、対象におけるアミロイド- 原線維形成、神経変性または細胞毒性が防止または抑制されるようにする薬学的組成物である。

## 【0043】

本発明はまた、本明細書に記載の治療的および予防的な方法に用いるための薬学的組成物の製造方法にも関する。第1の薬剤および第2の薬剤は医薬品として供給され、それらは消費者に対する販売または配送のために別個の容器に入れることができる。第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される液体担体中に溶解することもでき、またはそれらを固体製剤として、例えば、カプセル剤または丸剤中にある均一な混合物として提供することもできる。薬学的組成物はさらに、薬学的に許容される酸、塩基、緩衝剤、無機塩、溶媒または保存料を含んでもよい。さらに、本発明の薬学的組成物は、第1の薬剤または第2の薬剤のいずれかの、脳での生物学的利用能 (cerebral bioavailability) を高める化合物も含みうる。本発明はまた、第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む、アミロイド- 病の治療または予防のための薬学的組成物の調製における第1の薬剤および第2の薬剤の使用であって、第1の薬剤がアミロイド原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であるような使用にも関する。

## 【0044】

本発明の薬学的組成物は、脳内に入った後 (血液脳関門の通過後) に、または末梢から、アミロイド- 沈着を抑制するのに有効であってよい。末梢から作用する場合には、薬学的組成物の化合物は、脳からのA の排出に有利に働くように、脳と血漿との間のA の平衡を変化させてもよい。脳からのA の排出の増加はA の脳内濃度の低下をもたらし、それ故にA 沈着の減少に有利に働くと考えられる。または、脳へと浸透した化合物は、A に対して直接作用することにより、例えばそれを非線維性形態に保つこと、もしくは脳からのその排出に有利に働くことにより、または脳細胞をA の有害作用から防御することにより、沈着を抑制しうると考えられる。これらの化合物がまた、脳内のA が細胞表面と相互作用することを防ぎ、それによって神経毒性または炎症を防止しうることにも考えられる。

## 【0045】

いくつかの面において、本発明の薬学的組成物は、脳もしくは目的の他の臓器において (局所性に作用)、または全身を通じて (全身性に作用)、 -アミロイド原線維形成を防止または抑制する、第1の薬剤を含む。理論に拘束されることは望まないが、本発明者らは、本明細書に記載した第1の薬剤は、アミロイド- と細胞表面成分、例えば、基底膜のグリコサミノグリカン成分またはプロテオグリカン成分との間の相互作用を阻害または低下させることができ、この相互作用の阻害または低下が、観察される神経保護効果の主な原因になると考えている。例えば、第1の薬剤が、細胞障害または毒性を引き起こすことが知られたプロセスである、細胞表面に対するアミロイド- ペプチドの結合または接着を防止してもよい。同様に、第1の薬剤は、アミロイドにより誘導される細胞毒性もしくはミクログリア活性化またはアミロイドにより誘導される神経毒性を阻止してもよく、またはアミロイド- により誘導される炎症を抑制してもよい。また、第1の薬剤が -アミロイド凝集、原線維形成もしくは沈着の速度もしくは量を低下させてもよく、または第1の薬剤がアミロイド- 沈着の程度を軽減してもよい。また、第1の薬剤がアミロイド- 原線維形成を抑制、軽減または防止してもよい。

## 【0046】

さらに、第1の薬剤が、脳からのアミロイド- の排除を増大させてもよい；または、第1の薬剤が、脳内のアミロイド- の量が減少するように、脳と血漿との間のアミロイド- の平衡に対して有利なように作用してもよい。第1の薬剤が、アミロイド ペプチドの

10

20

30

40

50

レベル、例えば、CSF中および血漿中のA<sub>40</sub>およびA<sub>42</sub>のレベルをいずれも低下させてもよく、または、第1の薬剤が、アミロイドペプチドのレベル、例えば、CSF中のA<sub>40</sub>およびA<sub>42</sub>のレベルを低下させ、血漿中のそれを上昇させてもよい。

【0047】

第1の薬剤がその生物学的効果を及ぼす具体的な機序にかかわらず、第1の薬剤はアミロイド病（例えば、アルツハイマー病など）を予防または治療する。第1の薬剤が、アミロイド沈着物を有する対象におけるアミロイドの沈着を逆行させるか、もしくは沈着に対して有利に働いてもよく、または、第1の薬剤が、アミロイド沈着物を有する対象における斑の排除に有利に働くか、もしくは沈着を遅延させてもよい。例えば、第1の薬剤は、対象の脳内でのアミロイド濃度を未治療対象に比して低下させ、しかも第1の薬剤は脳内に浸透する、すなわち、それは血液脳関門（「BBB」）を通過してそこでその生物学的効果を発揮する。このため、この第1の薬剤は可溶性アミロイドを非線維性形態に保つことができる。したがって、この第1の薬剤は、対象の脳からの可溶性アミロイドの排除の速度を未治療対象に比して高めることができる。

【0048】

本発明はまた、対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、前記薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、前記第1の薬剤がアミロイド原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ前記第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であるような方法も含む。

【0049】

対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、前記薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、前記第1の薬剤がアミロイド原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ前記第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、認知機能が安定化されるかまたは認知機能のさらなる悪化が防止、緩徐化もしくは阻止されるようにする方法も、同じく本発明の範囲に含まれる。

【0050】

同様に、本発明は、対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、前記第1の薬剤がアミロイド原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ前記第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、前記薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、さもなければ前記アミロイド病によって障害される日常生活動作が改善または安定化されるようにする方法である。

【0051】

もう1つの態様において、本発明は、対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、前記薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、前記第1の薬剤がアミロイド原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ前記第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、前記薬学的組成物がアミロイド生成性タンパク質と基底膜の糖タンパク質成分またはプロテオグリカン成分との間の相互作用を阻害し、それによってアミロイド沈着を防止または抑制するようにする方法である。

【0052】

さらにもう1つの態様において、本発明は、対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、前記薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、前記第1の薬剤がアミロイド原線維形成、神経変性ま

10

20

30

40

50

たは細胞毒性を防止または抑制し；かつ前記第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり、これにより、前記対象のCSF中のアミロイド- またはタウの濃度が未治療対象に比して変化するようにする方法であってもよい。

【0053】

本発明はまた、対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド- 病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、前記薬学的組成物が第1の薬剤および少なくとも2種類の第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、前記第1の薬剤がアミロイド- 原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制し；かつ前記第2の薬剤のそれぞれが治療薬または栄養補助剤であるような方法にも関する。

10

【0054】

また別の面において、本発明は、対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド- 病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、前記薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、前記第1の薬剤がアミロイド- と結合し；かつ前記第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、前記対象におけるアミロイド- 原線維形成、神経変性または細胞毒性が防止または抑制されるようにする方法である。

【0055】

さらなる面において、本発明は、対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド- 病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、前記薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、前記第1の薬剤がアミロイド- と結合し；かつ前記第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、前記対象における認知機能が安定化されるかまたは認知機能のさらなる悪化が防止、緩徐化もしくは阻止されるようにする方法である。

20

【0056】

本発明の対象の同時併用治療のもう1つの方法は、それを必要とする対象に対してアミロイド- 病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、前記薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、前記第1の薬剤がアミロイド- と結合し；かつ前記第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、対象における、さもなければアミロイド- 病によって障害される日常生活動作が改善または安定化されるようにする方法である。

30

【0057】

さらに、本発明は、対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド- 病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、前記薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、前記第1の薬剤がアミロイド- と結合し；かつ前記第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、薬学的組成物がアミロイド生成性タンパク質と基底膜の糖タンパク質成分またはプロテオグリカン成分との間の相互作用を阻害し、それによって前記対象におけるアミロイド沈着を防止または抑制するようにする方法に関する。

40

【0058】

本発明のさらにもう1つの例は、対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド- 病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量を投与することを含み、前記薬学的組成物が第1の薬剤および第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、前記第1の薬剤がアミロイド- と結合し；かつ前記第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、対象のCSF中のアミロイド- またはタウの濃度が未治療対象に比して変化するようにする方法である。

【0059】

もう1つの態様において、本発明は、対象の同時併用治療の方法であって、それを必要とする対象に対してアミロイド- 病を治療または予防するための薬学的組成物の有効量

50

を投与することを含み、前記薬学的組成物が第1の薬剤および少なくとも2種類の第2の薬剤を薬学的に許容される担体中に含んでおり、前記第1の薬剤がアミロイド- と結合し；かつ前記第2の薬剤が治療薬または栄養補助剤であり；これにより、前記対象におけるアミロイド- 原線維形成、神経変性または細胞毒性が防止または抑制されるようにする方法である。

**【0060】**

本明細書で用いる場合、「併用療法」または「治療的併用 (therapeutic combination)」とは、2つもしくはそれ以上の「第1の薬剤」、例えば式 (I-X) によって表される化合物の投与のこと、または1つもしくは複数の第1の薬剤、例えば式 (I-X) によって表される化合物と、以下に考察するような、第1の薬剤とは異なる他のアルツハイマー病治療薬 (例えば、1つまたは複数のアミロイド ペプチドのレベルを低下させること、アミロイド ペプチドの産生を調節すること、または血流中もしくは脳内のApoEアイソフォーム4のレベルを調節することによって、アルツハイマー病を予防または治療するための、コレステロール合成阻害薬または脂質低下薬など) との投与のことを意味する。このような投与には、実質的に同時な様式での、例えば、固定比率の有効成分を有する単一の錠剤もしくはカプセル剤による、またはそれぞれの治療薬用の複数の別々のカプセル剤による、これらの治療薬の共投与が含まれる。また、このような投与には、各種の治療薬を逐次的な様式で用いることも含まれる。いずれの場合にも、併用療法を用いる治療法はその状態の治療に有益な効果をもたらすと考えられる。本明細書に開示する併用療法の潜在的な利点は、状態を治療するのに有効な個々の治療用化合物の必要量または治療用化合物の総量を減らせる可能性があることである。治療薬の組み合わせを用いることにより、個々の化合物の副作用を単剤療法よりも軽減することができ、それは対象のコンプライアンスを向上させる。また、治療薬を、より広範囲にわたる補完的効果または補完的な作用機序が得られるように選択することもできる。

10

20

**【0061】**

本発明によれば、「併用療法」には、第1の薬剤 (例えば、アルカンスルホン酸) および第2の薬剤の同時共投与も含まれる；この用語にはまた、第1の薬剤の投与の後に第2の薬剤の投与を行う段階、または第2の薬剤による治療および投与の後に第1の薬剤の投与を行う段階を含む方法も含まれる。

**【0062】**

本発明による第2の薬剤として用いる化合物のいくつかの一般的な例には、神経伝達促進物質；精神治療薬；アセチルコリンエステラーゼ阻害薬；カルシウムチャンネル遮断薬；生体アミン；ベンゾジアゼピン系精神安定薬；アセチルコリンの合成、貯蔵または放出の促進物質；アセチルコリンシナプス後受容体アゴニスト；モノアミンオキシダーゼA阻害薬またはモノアミンオキシダーゼB阻害薬；N-メチル-D-アスパラギン酸グルタミン酸受容体アンタゴニスト；非ステロイド性抗炎症薬；抗酸化薬；およびセロトニン作動性受容体アンタゴニストが含まれる。

30

**【0063】**

本発明による第2の薬剤として用いる化合物のそのほかの例には、以下のものが含まれる：アセチルコリンの合成、貯蔵または放出を促進する物質、例えばホスファチジルコリン、4-アミノピリジン、ピフェメラン、3,4-ジアミノピリジン、コリン、ベサミコール、セコベリン、ピフェメラン、テトラフェニル尿素およびニコチンアミド；シナプス後受容体アゴニスト、例えば、アレコリン、オキソトレモリン、ベタネコール、ニペコチン酸エチルおよびレバセカルニン (levacecarnine)；N-メチル-D-アスパラギン酸グルタミン酸受容体アンタゴニスト、例えばミラセミドおよびメマンチン；特異的モノアミンオキシダーゼA阻害薬、例えばモクロベミド；モノアミンオキシダーゼB阻害薬、例えばセレギリン；チアミンおよびスルブチアミン (sulbutiamine)；D-シクロセリン；アンファシン (anfaccine)；リノピルジン (linopirdine)；デフェロキサミンおよび非ステロイド性抗炎症薬；セロトニン作動性受容体アンタゴニスト、例えばケタンセリンおよびミアンセリン；血管拡張薬または他の直接的な脳機能改善薬・脳代謝改善薬、例えばイデベノン、ブ

40

50

ロペントフィリン、ペントキシフィリン、シチコリン、ピラセタム、オキシラセタム、アニラセタム、プラミラセタム、ピログルタミン酸、テニルセタム、ロルジラセタム (rolziracetam)、エチラセタム (etiracetam)、デュプラセタム (dupracetam)、ピンポセチン (Cavinton (商標), Chemical Works of Gedeon Richter, Ltd., Budapest, Hungary)、エピラチド、 $\alpha$ -カルボリン、ナロキソン、メシル酸エルゴロイド (例えば、Hydergine)、シ克蘭デレート、イソクスプレン (isoxsuprene)、ナフロニル、パパベリン、スロクチジル、ピンブルニン、ピンカニン、ビンデブモール、フルナリジン、ニモジピン、ニセルゴリン、ラゾパザム (razobazam)、エキシフォン、ロリプラム、サベルゾール、ホスファチジルセリンおよびイフェンプロジル; 神経伝達促進物質、例えばアマンタジン、ホパンテン酸カルシウム、リスリド、ピフェメランおよびインデロキサジン; チアブリド、選択的D<sub>2</sub>アンタゴニスト; 精神治療薬、例えばハロペリドール、プロムペリドール、チオリダジン、チオチキセン、フルフェナジン、ベルフェナジンおよびモリンドン; 抗酸化薬、例えばトコフェロール、アスコルビン酸およびデフェロキサミン; アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、例えばフィゾスチグミン (レシチンを伴ってもよい)、ヘプチルフィゾスチグミン、テトラヒドロアミノアクリジン (タクリン) および関連化合物である9-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-1-オール、メトリホナート、マレイン酸ベルナクリン、スルホニルフルオリド (例えば、メタンスルホニルフルオリドおよびフェニルメタンスルホニルフルオリド)、フベルジンAおよびフベルジンB、エドロフォニウムおよびミオチン (miotine) およびそれらの誘導体; カルシウムチャンネル遮断薬、例えばジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、ニカルジピン、イスラジピン、アムロジピンおよびフェロジピン; 生体アミンおよび関連化合物、例えばクロニジン (ノルアドレナリン  $\alpha_2$ 受容体アゴニスト)、グアンファシン (アドレナリン作動薬)、アラプロクラート、フィペキシド (fipexide)、ジメルジンおよびシタロプラム; 怒り緩和薬 (anti-rage drug)、例えばプロプラノロール、カルバマゼピンおよびフルオキサチン; マイナートランクライザー、例えばベンゾジアゼピン系薬剤; ならびにアンジオテンシン変換酵素阻害薬、例えばカプトプリル (Capoten (商標) およびCapozide (商標)) (Bristol-Myers Squibb Co., New York, New York)。例えば、以下を参照されたい:

R. Anand, *et al.*, *Adv. Neurol.* 51, 261-68 (1990); W.G. Bradley, *Muscle & Nerve* 13, 833-42 (1990); V. Chan-Palay, *Psychopharmacology* 106, S137-S139 (1992); J.K. Cooper, *et al.*, *Arch. Intern. Med.* 151, 245-49 (1991); N.R. Cutler, *et al.*, *Ann. Pharmacother.* 26, 1118-22 (1992); P. Davies, *Clin. Neuropharmacol.* 14(Suppl. 1), S24-S33 (1991); M.W. Dysken, *et al.*, *J. Am. Geriatr. Soc.* 40, 503-06 (1992); S.H. Ferris, *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 129, 23-26 (1990); P.T. Francis, *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 640, 184-88 (1991); D. Groo, *et al.*, *Drug Dev. Res.* 11, 29-36 (1987); A.L. Harvey, *Adv. Neurol.* 51, 227-33 (1990); P.L. McGeer, *et al.*, *Neurology* 42, 447-49 (1992); L. Parnetti, *et al.*, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 42, 89-93 (1992); M. Shimizu, *et al.*, *Alzheimer's Dis. Assoc. Disord.* 5(Suppl. 1), S13-S24 (1991); J.E. Sweeney, *et al.*, *Psychopharmacology* 102, 191-200 (1990); P.J. Whitehouse, *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 5(Suppl. 1), S32-S36 (1991); and R.J. Wurtman, *et al.*, *Adv. Neurol.* 51, 117-25 (1990)

。

#### 【0064】

本発明のもう1つの面において、アミロイド-ペプチドは39~43アミノ酸を有するペプチドであり、これはAPPから生成されるアミロイド生成性ペプチドである。

#### 【0065】

「アミロイド-病」(または「アミロイド-関連疾患」。本明細書で用いる場合、これらの用語は同義である)は以下のものであってよい: 軽度認知障害; 血管性痴呆; 孤発性(非遺伝性)アルツハイマー病および家族性(遺伝性)アルツハイマー病を含むアルツハイマー病; 脳アミロイドアンギオパチーまたは遺伝性脳出血; 老年性痴呆; ダウン症候群; 封入体筋炎; または加齢性黄斑変性症。

#### 【0066】

10

20

30

40

50

もう1つの態様において、本方法は、アルツハイマー病（例えば、孤発性または家族性アルツハイマー病）を治療するために用いられる。本方法をまた、ダウン症候群の個体および脳アミロイドアンギオパチー（「CAA」）または遺伝性脳出血を有する対象などにおける、アミロイド- 沈着のその他の臨床的発現（clinical occurrence）を予防的または治療的に治療するために用いることもできる。

【0067】

脳アミロイドアンギオパチー（「CAA」）とは、脳軟膜動脈および皮質動脈、細動脈ならびに毛細血管および静脈の壁における、アミロイド原線維の特異的沈着のことを指す。これはアルツハイマー病、ダウン症候群および正常老化のほか、脳卒中または痴呆と関係のある種々の家族性疾患に高頻度に伴ってみられる（Frangione, et al., *Amyloid: J. Protein Folding Disord.* 8, Suppl. 1, 36-42 (2001)）。CAAは孤発性に起こる場合も遺伝性の場合もある。A またはAPP遺伝子における複数の変異部位が同定されており、これらは痴呆または脳出血と臨床的な関連性がある。CAA障害の例には、アイスランド型のアミロイド-シスを伴う遺伝性脳出血（HCHWA-I）；オランダ型のHCHWA（HCHWA-D；A における変異）；A のフレミッシュ変異；A の北極地方（Arctic）変異；A のイタリア変異；A のアイオワ変異；家族性英国型痴呆（familial British dementia）；および家族デンマーク型痴呆（familial Danish dementia）が非制限的に含まれる。

【0068】

さらに、筋線維におけるAPPおよびアミロイド-タンパク質の異常な蓄積は、孤発性封入体筋炎（「IBM」）の病態と関連づけられている（Askanas, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 1314-19 (1996)；Askanas, et al., *Current Opinion in Rheumatology* 7, 486-96 (1995)）。したがって、本発明の化合物は、アミロイド-タンパク質が非神経性の位置に異常に沈着している障害の治療に、例えば化合物の筋線維への送達によるIBMの治療などに、予防的または治療的に用いることができる。

【0069】

さらに、A は、加齢性黄斑変性症（ARMD）の個体で網膜色素上皮の基底面に沿って蓄積する、ドルーゼンとして知られる異常な細胞外沈着物とも関連性があることが示されている。ARMDは高齢者における非可逆的な失明の原因の1つである。A 沈着は、網膜色素上皮の萎縮、ドルーゼンの生成およびARMDの発生の原因となる局所炎症イベントの重要な要素である可能性があると考えられている（Johnson, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99(18), 11830-5 (2002)）。したがって、本発明は、加齢性黄斑変性症の治療または予防にも関する。

【0070】

本発明は、アミロイド-病の治療のための薬学的組成物およびその使用方法に関する。薬学的組成物は、例えばアミロイド-原線維形成、神経変性または細胞毒性を防止または抑制する、第1の薬剤を含む。薬学的組成物はまた、有効薬剤成分である第2の薬剤も含む；すなわち、第2の薬剤は治療効果があり、その機能は薬剤担体、保存料、希釈剤または緩衝剤などの不活性成分のものを上回る。第2の薬剤はアミロイド-病または別の神経疾患を治療または予防するのに有用であってよい。第1および第2の薬剤はそれらの生物学的効果を類似した作用機序もしくは無関係な作用機序によって発揮してもよい；または第1および第2の薬剤の一方もしくは両方がそれらの生物学的効果を複数の作用機序によって発揮してもよい。また、薬学的組成物が第3の化合物またはさらにそれ以上を含み、第3（および第4など）の化合物が第2の薬剤と同じ特性を有してもよい。「第2の薬剤」は以下の治療的原理に従って選択される。

【0071】

アルツハイマー病およびその他のアミロイド-病の薬物治療

アルツハイマー病の病態には、びまん性斑および老人斑などの -アミロイド沈着物；過剰リン酸化タウおよびペアードヘリカルフィラメントなどの細胞骨格病変；皮質および中隔における基礎的なコリン作動性ニューロン喪失およびChAT減少などのコリン作働系変性；グリオーシスなどの炎症；ならびに認知能力低下、感情鈍麻および攻撃性などの認知

機能障害および行動機能障害を非制限的に含む、数多くの特徴的な要素が含まれる。この疾患の多様な特徴を反映して、さまざまな治療アプローチがこの疾患に対して行われてきた。現時点では、アルツハイマー病に対する臨床的に確認された治療法は、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、アセチル/ブチルコリンエステラーゼ阻害薬またはNMDA受容体アンタゴニストなどの認知機能改善薬の投与による対症的介入に限られている。対象における認知機能低下の速度を遅らせることが判明している治療法は存在しない。

#### 【0072】

疾患を是正する薬剤に関するいくつかの幅広い治療戦略が現在取り組まれている。これらには、例えば以下のものが含まれる：APPからA を生成する  $\beta$ -セクレターゼおよび  $\gamma$ -セクレターゼ酵素を阻害すること；例えば、A を用いた能動的もしくは受動的な免疫処 10  
置により、抗原線維形成性 (anti-fibrillogenic) 低分子化合物もしくはペプチドを投与することにより、または金属キレート化により、A のオリゴマー化もしくは原線維形成を防止すること、または脳からのその排除を増大させること；A により誘導される炎症および神経変性を阻止または抑制すること；神経原線維変化の内部でのリン酸化タウタンパク質の形成を減少させること；ならびにコレステロールのホメオスタシスを調節すること。抗酸化特性、神経保護特性または神経栄養特性を有するある一定範囲の化合物が、アルツハイマー病の治療用に想定されている；これらおよびその他のものなどのさまざまなアプローチは、本発明の範囲に含まれるものとする。例えば、J. Hardy, et al., Science 297, 353-56 (2002)を参照されたい。

#### 【0073】

これらの治療アプローチがアルツハイマー病を治療すると考えられる機序には多くのさまざまなものがある。例えば、ワクチン接種療法はA ペプチドに対する免疫応答を誘発し、体内からのペプチドの排除をもたらすと考えられる。  $\beta$ -セクレターゼ阻害薬および  $\gamma$ -セクレターゼ阻害薬はA ペプチドの生成を減少させると考えられる。クリオキノールなどの銅/亜鉛キレート剤は銅および亜鉛とA ペプチドとの相互作用を低下させ、アミロイド斑の排除をもたらすと考えられる。A 内部を切断する  $\beta$ -セクレターゼの活性化はA の生成を減少させると考えられ、このためもう1つの標的である。

#### 【0074】

神経変性またはアポトーシスに関する経路も、治療的介入の標的である。例えば、AktキナーゼによるポリQアタキシンのリン酸化が神経変性には必要であり、このことはAkt 30  
キナーゼが標的となりうることを示唆する。Orr, et al., Neuron 38(3), 375-87 (2003)；Zoghbi, et al., Cell 113(4), 457-68 (2003)。タウは神経原線維変化の内部に過剰リン酸化された状態で認められることから、そのリン酸化に関するキナーゼ、例えばGSK-3の阻害も標的となる。例えば、WO 96/35,126号を参照のこと。

#### 【0075】

アミロイドを標的とする多くの戦略の中には、特に以下のものが含まれる：抗酸化薬（例えば、メラトニン、クルクミン）により酸化傷害を防止すること；抗凝集物質（例えば、ペプチド、金属キレート剤、グリコサミノグリカン模倣物）によりアミロイドの形成または沈着を抑制すること；APP代謝を改変すること（例えば、ウォルトマンニンまたはセクレターゼ阻害薬による）；末梢神経系および中枢神経系におけるアミロイド生成性ペ 40  
プチドのレベル間の平衡を移動させること（例えば、抗体、ワクチン、ゲルゾリン、GM1、IGF-1による）、および炎症をもたらすミクログリア活性化を低下させること（例えば、Fc、TGF- $\beta$ 1）。

#### 【0076】

治療戦略が抗原線維形成性物質を用いるものであってもよい。例えば、治療薬がA と結合し、その原線維形成を防止または抑制してもよい。例えば、A ペプチドの16~21領域であるKLVFFAは、原線維形成過程における  $\beta$ -シート形成およびA の分子間相互作用を担っている。この領域からのペプチドは抗原線維形成活性に関して詳細に検討されている（Tjernberg L0, et al., J. Biol. Chem. 272, 12601-05 (1997)；Findeis, et al., Biochemistry 38, 6791-6800 (1999)；Findeis, et al., Amyloid, 231-41 (Dec 2001)） 50

。非ペプチド性物質を含む本発明の薬剤を、このようにして抗原線維形成性物質として用いることもできる。この非アミロイド生成性経路はリン酸化プロセスによって調節しうる。PKCのレベルおよび活性の変化は、アルツハイマー病脳組織において最も一貫して認められる所見の1つである。さらに、シグナル伝達機構、特にPKCの変化はアルツハイマー病の対象の末梢組織に一貫して認められ、このことは、これらの変化がニューロン喪失に続発するものではなく、アルツハイマー病の成因に直接関与していることを示唆する。APP代謝の変化は、アミロイドカスケード仮説における主要なイベントである。調節的なAPPプロセッシングにおけるPKCの役割に関する検討から、A $\beta$ を形成するアミロイド生成経路および $\gamma$ -セクレターゼ非アミロイド生成性経路が均衡下にあると思われることが確認されている。PKCリン酸化の標的はAPP分子それ自体ではなく、PKCが $\gamma$ -セクレターゼ、またはAPPもしくは $\gamma$ -セクレターゼの小胞輸送と関係すると思われる他の重要な細胞因子を直接標的とする可能性についても決着がついていない。M. Racchi, et al., *Experimental Gerontology* 38, 145-57 (2003)。神経原線維変化は過剰リン酸化されたタウタンパク質から構成される。インビボでのタウの過剰リン酸化の開始は主として1つまたは複数のキナーゼが原因となって起こり、このために外見上これは微小管から解離し、不溶性のペアードヘリカルフィラメントとして凝集する。タウの過剰リン酸化は、アルツハイマー病におけるタンブル形成の基礎をなしている可能性がある。カルパインはp35の切断の原因となり、細胞をA $\beta$ 凝集物で処理するとp35活性化を誘発し、その後タウおよびおそらくは他の細胞質基質のcdk5媒介リン酸化を誘発することができる。D. Selkoe, *Physiol. Rev.* 81(2), 741-66 (2001)。本発明に用いるのに適した薬剤は、これらの生物学的プロセスのいずれかを標的とするものであってよい。

#### 【0077】

場合によっては、一方の薬剤が複数の治療アプローチを標的としてもよい。例えば、複数の研究により、コリンエステラーゼ酵素の活性を阻害するブチリルコリンエステラーゼ阻害薬が、A $\beta$ とも関連性があることが示唆されている(Darvesh, et al., *Cell. Mol. Neurobiol.* 21, 285-96 (2001))。アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の1つであるフェンセリンは、アセチルコリンエステラーゼ酵素の活性およびAPP mRNAのプロセッシングまたは翻訳をいずれも阻害すると思われる。スタチン系薬剤(例えばアボルスタチン(avorstatin))などのコレステロール低下剤は、 $\gamma$ -セクレターゼによるアミロイド前駆体タンパク質のプロセッシングを増加させ、A $\beta$ ペプチドの生成の減少をもたらすと考えられる。イブuproフェン、フルルピプロフェン、インドメタシンおよびスリダグスルフィドなどの非ステロイド性抗炎症薬は、A $\beta$ によって誘導される炎症を抑制することに加えて、A $\beta$ 42ペプチドの生成も選択的に阻害しうると考えられる。Ansaid(商標)(Upjohn, 現在はPfizer, New York, New York)として販売され、第II相ヒト臨床試験が行われている(Myriad Genetics, Inc. (Salt Lake City, Utah))フルルピプロフェン(fluribuprofen)をトランスジェニックマウスに投与した際に起こるA $\beta$ 42ペプチドの減少は、記憶および空間学習の改善と相関づけられている。

#### 【0078】

本方法は、少なくとも2つの薬剤を投与することによってアミロイド- $\tau$ 関連疾患を治療または予防するための方法であって、それらの薬剤のそれぞれがそのように投与された場合に治療効果を発揮する化合物であり、神経学的または心理学的な状態または疾患の治療または予防に有用であるような方法に関する。本発明の第1の化合物は、以下にさらに述べるように、アミロイド- $\tau$ 関連疾患の治療または予防のために有用なアルカンシルホン酸であってよい。第2の化合物は治療効果がある、すなわち、その機能は薬剤担体、保存料、希釈剤または緩衝剤などの不活性成分のものを上回る。第2の薬剤はアミロイド- $\tau$ 病または別の神経疾患を治療または予防するのに有用であってよい。第2の化合物はまた、アルツハイマー病の特徴である特定の症状(例えば、記憶障害、不安など)を軽減するのに有用であってよい。第1および第2の薬剤はそれらの生物学的効果を類似した作用機序もしくは無関係な作用機序によって発揮してもよい;または第1および第2の薬剤の一方もしくは両方がそれらの生物学的効果を複数の作用機序によって発揮してもよい。また、第

3の化合物またはさらにそれ以上も同様に本発明の方法に用いることができ、第3(および第4など)の化合物は第2の薬剤と同じ特性を有してもよい。

【0079】

1つの態様において、本発明の薬学的組成物は、対象に対して経口投与されるように製剤化される。第1の薬剤および前記第2の薬剤を同時に投与してもよい。第1の薬剤および第2の薬剤は、アルツハイマー病の病態における複数の生物学的プロセスを調節してもよい。第1の薬剤および第2の薬剤は異なる標的に作用してもよい。例えば、第1の薬剤がアルツハイマー病の治療に治療的に有用であり、第2の薬剤がCAAの治療に治療的に有用であってもよい。第1の薬剤および第2の薬剤は、アルツハイマー病の病態に關与するペプチド、タンパク質または酵素に対して異なる結合親和性または特異性を有してもよい。第1の薬剤および第2の薬剤は、対象内部に同時に存在する場合には、症状またはアルツハイマー病の症状または病態を軽減、抑制または改善するように相乗的に作用する。

10

【0080】

「対象(subject)」という用語には、アミロイドーシスが起こりうる、またはアルツハイマー病などのアミロイド病に対して易罹病性である、生きた生物が含まれる。対象の例には、ヒト、サル、ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラットおよびそれらのトランスジェニック種が含まれる。治療しようとする対象に対する本発明の組成物の投与は、本明細書にさらに述べるような、アミロイド凝集またはアミロイドにより誘導される神経毒性を調節するのに有効な投与量および期間で、既知の手順を用いて行われる。治療効果を得るために必要な治療用化合物の有効量は、対象の臨床部位にすでに沈着したアミロイドの量、対象の年齢、性別および体重、ならびに治療用化合物が対象におけるアミロイド凝集を調節する能力といった要因に応じて異なると考えられる。投薬レジメンは、最適な治療反応が得られるように調整することができる。例えば、いくつかに分けた用量を毎日投与してもよく、治療状況の必要性によって指定される通りに調整して用量を減らしてもよい。

20

【0081】

本発明の1つの例示的な面において、対象はヒトである。例えば、対象は40歳以上のヒト、または50歳以上のヒト、または60歳以上のヒトであってよく、または70歳以上のヒトであってよい。対象は、ヒトの閉経後女性を含む、ヒトの女性であってよく、ホルモン(エストロゲン)補充療法を受けていてもよい。対象がヒトの男性であってよい。

30

【0082】

対象が、アルツハイマー病のリスクのあるヒト、例えば、年齢が40歳以上である、またはアルツハイマー病に対する素因を有するヒトであってよい。科学文献で同定または提唱されているアルツハイマー病の素因には、特に以下のものが含まれる：対象がアルツハイマー病になりやすくなる素因となる遺伝子型；対象をアルツハイマー病になりやすくなる素因となる環境要因；対象がアルツハイマー病になりやすくなる素因となるウイルス性および細菌性病原体による感染の既往歴；ならびに対象がアルツハイマー病になりやすくなる素因となる血管因子。また、対象が、心血管疾患(例えば、冠動脈のアテローム性動脈硬化、狭心症および心筋梗塞)または脳血管疾患(例えば、頭蓋内または頭蓋外動脈のアテローム性動脈硬化、脳卒中、失神および一過性虚血発作)に対する1つまたは複数の危険因子、例えば、高コレステロール血症、高血圧、糖尿病、喫煙、ならびに冠動脈疾患、脳血管疾患および心血管疾患の家族歴または既往歴を有してもよい。高コレステロール血症は一般に、血清総コレステロール濃度が約5.2mmol/L(約200mg/dL)を上回るものとして定義される。

40

【0083】

いくつかの遺伝子型は、対象がアルツハイマー病になりやすくなる素因となると考えられている。これらには、家族性アルツハイマー病と関連性のあるプレセニリン-1、プレセニリン-2およびアミロイド前駆体タンパク質(APP)のミスセンス変異、ならびに孤発性(晩発性)アルツハイマー病になるリスクを高めると考えられている -2-マクログロブリンおよびLRP-1の遺伝子型などの遺伝子型が含まれる。E.van Uden, et al., J. Neuros

50

ci. 22(21), 9298-304 (2002); J.J.Goto, et al., J. Mol. Neurosci. 19(1-2), 37-41 (2002)。アルツハイマー病の発症に対するもう1つの遺伝的な危険因子は、低比重リポタンパク質粒子の成分であるアポリポタンパク質Eをコードする遺伝子であるApoEのバリエーション(特にapoE4遺伝子型)である。WJ Strittmatter, et al., Annu. Rev. Neurosci. 19, 53-77 (1996)。種々のApoEアレルによってアルツハイマー病を発症する可能性が変化する分子的機序は不明であるが、コレステロール代謝におけるApoEの役割は、コレステロール代謝をアルツハイマー病と結びつける、蓄積されつつある一連の証拠との整合性がある。例えば、最近、スタチン系薬剤などのコレステロール低下薬の長期的使用はアルツハイマー病の発生率の低さと関連づけられており、コレステロール低下薬はAPPトランスジェニックマウスにおける病変を軽減することが示されている。上記およびその他の研究は、コレステロールがAPPプロセッシングに影響を及ぼす可能性があることを示唆している。アルミニウムに対する曝露を含む環境要因は、対象がアルツハイマー病になりやすくなる素因となることが提唱されているが、疫学的証拠は明確ではない。また、単純ヘルペスウイルスおよびクラミジア肺炎病原体を含むある種のウイルス性または細菌性病原体による感染の既往歴も、対象がアルツハイマー病になりやすくなる素因となる可能性がある。さらに、アルツハイマー病に対するその他の素因には、喫煙、高血圧および糖尿病を含む、心血管疾患または脳血管疾患に対する危険因子が含まれる。「アルツハイマー病に対するリスクがあること」には、以上に挙げていない、またはまだ同定されていない任意の他の素因も含まれ、これには頭部損傷、薬物療法、食事内容または生活様式に起因するアルツハイマー病のリスク増加が含まれる。

#### 【0084】

本発明の方法は、以下の1つまたは複数を目的として用いることができる：アルツハイマー病を予防もしくは治療するため、またはアルツハイマー病の症状を改善するため、アミロイド(A $\beta$ )ペプチドの産生またはレベルを調節するため、または対象の血流中もしくは脳内のApoEアイソフォーム4の量を調節するため。1つの代替的な態様において、ヒト個体は、 $\beta$ -アミロイド前駆体タンパク質、プレセニリン-1またはプレセニリン-2をコードする遺伝子に1つまたは複数の変異を有する。もう1つの代替的な態様において、ヒト個体は、アポリポタンパク質E4遺伝子を有する。もう1つの代替的な態様において、ヒト個体は、アルツハイマー病または痴呆性疾患の家族歴を有する。もう1つの代替的な態様において、ヒト個体は、トリソミー21(ダウン症候群)を有する。もう1つの代替的な態様において、対象の血中総コレステロールレベルは正常または低値である。もう1つの態様において、血清総コレステロールレベルは約200mg/dL未満または約180mg/dL未満であり、約150~約200mg/dLの範囲でありうる。もう1つの態様において、総LDLコレステロールレベルは約100mg/dL未満または約90mg/dL未満であり、約30~約100mg/dLの範囲でありうる。血清総コレステロールおよび総LDLコレステロールを測定する方法は当業者に周知であり、これには例えば、WO 99/38498号のp.11(これは参照として本明細書に組み入れられる)に開示されているものが含まれる。血清中の他のステロールのレベルを決定する方法は、H. Gylling, et al., 「軽度高コレステロール血症集団におけるスタノールエステル摂取時の血清ステロール(Serum Sterols During Stanol Ester Feeding in a Mildly Hypercholesterolemic Population)」、J. Lipid Res. 40: 593-600 (1999)に開示されている。

#### 【0085】

もう1つの代替的な態様において、対象の血清総コレステロールレベルは高値である。もう1つの態様において、血清総コレステロールレベルは少なくとも約200mg/dL、または少なくとも約220mg/dLであり、約200~約1000mg/dLの範囲でありうる。もう1つの代替的な態様において、対象の総LDLコレステロールレベルは高値である。もう1つの態様において、総LDLコレステロールレベルは約100mg/dLを上回る、またはさらに約110mg/dLを上回り、約100~約1000mg/dLの範囲でありうる。

#### 【0086】

もう1つの代替的な態様において、ヒト個体は少なくとも約40歳である。もう1つの代替

的な態様において、ヒト個体は少なくとも約60歳である。もう1つの態様において、ヒト個体は少なくとも約70歳である。1つの態様において、ヒト個体は約60歳から100歳までの間である。

【0087】

さらにもう1つの態様において、対象は、脳画像診断法（例えば脳活動、斑沈着または脳萎縮を測定するもの）により、リスクがあることが示されている。

【0088】

もう1つの態様において、対象はアルツハイマー病の症状を呈していない。もう1つの態様において、対象は、少なくとも40歳であってアルツハイマー病の症状を呈していないヒトである。もう1つの態様において、対象は、少なくとも40歳であってアルツハイマー病の1つまたは複数の症状を呈しているヒトである。

10

【0089】

本発明の方法を用いることにより、対象の脳内または血液中のアミロイド ペプチドのレベルを、治療前のレベルよりも約10～約100パーセント、またはさらには約50～約100パーセント低下させることができる。

【0090】

1つの代替的な態様において、本方法による治療の前の、対象の血液中およびCSF中のアミロイドA<sub>40</sub> およびA<sub>42</sub> ペプチドのレベルは、約10pg/mLを上回る、または約20pg/mLを上回る、または約35pg/mLを上回る、またはさらには約40pg/mLを上回る高値でありうる。もう1つの態様において、アミロイドA<sub>42</sub> ペプチドのレベルは、約30pg/mL～約200pg/mL、またはさらには約500pg/mLまでの範囲にわたる高値でありうる。当業者は、アルツハイマー病が進行するに伴い、CSF中のアミロイド ペプチドの測定レベルが、疾患の発症前にみられた高いレベルよりも幾分低下する可能性があることを理解していると考えられる。この作用は、沈着の亢進、すなわち、A<sub>42</sub> ペプチドが脳からCSF中に正常に排出される代わりに脳内に捕捉されることに起因するものとされている。

20

【0091】

1つの代替的な態様において、本方法による治療の前の、対象の血液中およびCSF中のアミロイドA<sub>40</sub> ペプチドのレベルは、約5pg/mLを上回る、または約50pg/mLを上回る、または約400pg/mLを上回る高値である。もう1つの態様において、アミロイドA<sub>40</sub> ペプチドのレベルは約200pg/mL～約800pg/mL、さらには約1000pg/mLまでの範囲にわたる高値でありうる。

30

【0092】

もう1つの態様において、本方法による治療の前の、対象のCSF中のアミロイドA<sub>42</sub> ペプチドのレベルは、約5pg/mLを上回る、または約10pg/mLを上回る、または約200pg/mLを上回る、または約500pg/mLを上回る高値である。もう1つの態様において、アミロイド ペプチドのレベルは約10pg/mL～約1,000pg/mL、さらには約100pg/mL～約1,000pg/mLまでの範囲にわたる高値でありうる。

【0093】

もう1つの態様において、本方法による治療の前の、対象のCSF中のアミロイドA<sub>40</sub> ペプチドのレベルは、約10pg/mLを上回る、または約50pg/mLを上回る、またはさらには約100pg/mLを上回る高値である。もう1つの態様において、アミロイド ペプチドのレベルは、約10pg/mL～約1,000pg/mLの範囲にわたる高値でありうる。

40

【0094】

対象の脳内または血液中のアミロイド ペプチドの量は、当業者に周知の、固相酵素免疫アッセイ（「ELISA」）もしくは定量的イムノプロット検査法によって、または定量的SELDI-TOFによって評価することができ、これらは例えば、Zhang, et al., J. Biol. Chem. 274, 8966-72 (1999)およびZhang, et al., Biochemistry 40, 5049-55 (2001)に開示されている。また、A.K.Vehmas, et al., DNA Cell Biol. 20(11), 713-21 (2001)、P.Lewczuk, et al., Rapid Commun. Mass Spectrom. 17(12), 1291-96 (2003); B.M.Austen, et al., J. Peptide Sci. 6, 459-69 (2000); およびH.Davies, et al., BioTechniques

50

27, 1258-62 (1999)も参照されたい。これらの検査法は、当業者に周知の様式で調製された脳または血液の試料に対して行われる。アミロイド ペプチドのレベルを測定するために有用な方法のもう1つの例は、ユーロピウムイムノアッセイ (EIA) によるものである。例えば、WO 99 / 38498号のp.11を参照されたい。

【0095】

もう1つの態様においては、対象の血流中または脳内の総ApoEの量を、治療前のレベルよりも約5~約75パーセント、またはもう1つの例においては約5~約50パーセント低下させることができる。総ApoEの量は、当業者に周知の様式で、例えばOrganon Technica社から入手可能なApoTek ApoE検査キットなどのELISA検査キットを用いて、測定することができる。

10

【0096】

本発明の方法は、アルツハイマー病もしくは痴呆を有する対象に対する治療法として適用することもでき、または本発明の方法を、アルツハイマー病もしくは痴呆に対する予防法として、例えばAPP遺伝子、ApoE遺伝子またはプレセニリン遺伝子にゲノム性変異を有する対象などのようにこの種の素因を有する対象に対して適用することもできる。対象は血管性痴呆または老年性痴呆または軽度認知障害を有してもよい(またはそれらを発症する素因を有してもよく、もしくはそれらを有する疑いがあってもよい)。アルツハイマー病に加えて、対象が脳アミロイドアンギオパチーなどの別のアミロイド- 関連疾患を有してもよく、または対象が、対象の脳内にアミロイド沈着物、特にアミロイド- アミロイド沈着物を有してもよい。

20

【0097】

痴呆の定義

痴呆の本質的な特徴は複合的な認知障害であり、これには記憶障害および以下の少なくとも1つが含まれる：失語、失行症、認識不能症、または遂行機能(抽象的に思考する能力、ならびに複合的な行動を計画し、開始し、順序立て、観測し、終了する能力)の障害。認知障害の発現の順序および相対的な顕著さ、ならびに随伴症状は、以下に考察するように、痴呆の具体的なタイプによってさまざまである。

【0098】

記憶障害は一般に目立った初期症状である。痴呆の個体は、新たな題材を学習することが困難になり、財布および鍵などの貴重品をなくしたり、食べ物を調理器で調理していたことを忘れていたりする。より重度の痴呆では、個体は、大切な人の名前を含む、以前に学習していた題材も忘れる。痴呆の個体は、自宅やすぐ近くを案内することのような空間的作業も困難になることがある(これには記憶障害が関与している可能性は低い)。判断力低下および洞察力低下もよくみられる。個体が記憶障害または他の認知異常をほとんどまたは全く自覚していないこともある。彼らは自らの能力に関して現実に則さない評価を下し、自らの障害および予後に適合しない計画を立てることがある(例えば、新たな事業を開始する計画を立てる)。彼らは行為(例えば、運転)に伴うリスクを過小評価していることもある。

30

【0099】

痴呆の診断を下すためには、認知障害が職業的または社会的な機能の障害を引き起こす程度に十分に高度でなければならず、しかも以前の機能のレベルよりも低下が認められなければならない。障害の性質および程度はさまざまであり、個体の特有の社会的状況に依存することもしばしばである。例えば、軽度認知障害は、個体が複雑な仕事を遂行する能力は著しく障害させるが、それほど困難でない仕事についてはそうでないことがある。

40

【0100】

脳の認知障害または変性障害は、臨床的には記憶、認知、推論、判断および情緒的安定性の進行性低下を特徴とし、これは徐々に重大な精神衰退を招き、最終的には死に至る。一般に考えられている。本疾患は何年も経った後に初めて、アルツハイマー病の初期徴候である軽度の認知変化として発現すると考えられている。「アルツハイマー型痴呆」は徐々に始まり、通常は他の個別の原因が除外された後に診断される。アルツハイマー型痴呆

50

の診断基準には、記憶障害（前行性または逆行性、すなわち、新たな情報を学習する能力または以前に学習した情報を思い出す能力の障害）；および以下の認知障害の1つまたは複数の両方として発現される複合的な認知障害の発症が含まれる：失語（言語障害）、失行症（運動機能は正常であるにもかかわらず運動活動を行う能力が障害される）、認識不能症（感覚機能は正常であるにもかかわらず物体を認識または同定することができない）、遂行機能（すなわち、計画、体系化、順序立ておよび抽象化）の障害；これらの認知障害はそれぞれ、社会的または職業的な機能における重大な障害を引き起こし、以前の機能のレベルよりも大きな低下をもたらす。その経過は認知機能低下が徐々に発生して継続することを特徴とし、認知障害は記憶および認知の進行性障害の原因となる別の状態（例えば、脳血管疾患、脳腫瘍、甲状腺機能低下症、ビタミンB欠乏症もしくは葉酸欠乏症、ナイアシン欠乏症、高カルシウム血症、神経梅毒、HIV感染症または化学物質曝露）によるものではない。認知障害に、徘徊、攻撃性もしくは不穏などの行動障害、または抑うつもしくは精神病などの心理学的障害が随伴することもある。「精神障害の診断統計マニュアル（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders）」、4th Ed., Text Revision, American Psychiatric Association (2000)を参照されたい。例えば、National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)の基準をアルツハイマー病の診断に用いることができる（McKhann et al., 1984, Neurology 34 : 939-944）。患者の認知機能はアルツハイマー病評価スケール 認知サブスケール（ADAS-cog ; Rosen, et al., 1984, Am. J. Psychiatry 141 : 1356-1364）によって評価可能である。

#### 【0101】

アルツハイマー病は皮質変性疾患のプロトタイプである。発現される症状の主な要素は通常、記憶障害、言語障害、統合運動障害の主観的な愁訴であり、その時点での診断は主として、痴呆の考えられる他の原因を除外することに基づく。身体所見または臨床検査評価ではアルツハイマー型痴呆に特有な特徴は認められない。いくつかの研究では、EEG、MRIおよびSPECTなどの技法を用いることによって、アルツハイマー病痴呆の患者が他の原因による痴呆の患者および正常対照と明らかに識別されているが、これらの研究を一貫して再現することは困難であり、現時点では脳画像検査は特定可能な他の原因を除外するために用いるのがせいぜいである。

#### 【0102】

アルツハイマー病に対してはさまざまな診断検査が開発されている。臨床的基準は前向き手法により剖検試験で検証され、特異性は高いものの感受性はそれほど高くないことが判明している。基準を実施に移すためには、情報提供者による既往歴、神経学的検査、神経心理学的検査ならびに臨床検査データおよび神経画像処理データを含む、広範囲にわたる評価が必要である。アルツハイマー病は病理学的には、大脳皮質の全体的萎縮ならびに神経原線維変化、神経突起（アミロイド）斑および顆粒空胞変性を特徴とする。斑および原線維変化はアルツハイマー病でない高齢者の脳にも検出されるが、痴呆の患者の方が数が多い。アルツハイマー病でない個体での斑を伴う脳が「正常なばらつき」であるのか、それとも初期段階にある疾患の早期病的徴候であるのかに関しては未だに議論がある。確定診断には最終的には、生存中の特徴的な痴呆および死後の特徴的な病理所見が必要である。

#### 【0103】

アルツハイマー病の自然経過は、臨床症状の増悪および進行である。MRIなどのインビボ画像検査法によって計測される脳変性は、臨床的疾患の状態とはそれほど相関しないことがわかっている。その最終的な臨床像は一般に、寝返りさえも含め、基本的なすべての機能を他人に完全に依存している寝たきり患者のそれである。栄養は経鼻胃管または胃腸管のみによって供給されることがしばしばである。

#### 【0104】

アルツハイマー病の病態生理の研究により、家族性症例と関連性のある少なくとも4つ

の染色体座位；中枢神経化学系統、特にアセチルコリンを介した神経伝達に関係する前脳基底部構造の変性；斑および原線維変化の形成に関連する因子；および孤発例の発症の原因となる可能性のある外因性（例えば、感染性および毒性）プロセスが同定されている。アミロイドそれ自体は正常な脳生成物であるが、過剰量のオリゴマー性または線維性形態のA $\beta$ は神経毒性を有するように思われる。

#### 【0105】

アルツハイマー病に関しては、高齢であることおよび本疾患の家族歴が最も重要な危険因子である。ダウン症候群、または白血病、骨髄リンパ腫もしくはホジキン病などの血液悪性腫瘍の家族歴も、アルツハイマー病に対するリスクの高さと関連性がある。アルツハイマー病に関して最近暫定的に同定されている他の危険因子には、女性であること、頭部外傷の既往、および教育程度の低さが含まれる。血管性痴呆は脳血管疾患の危険因子として関連性が高い。このような因子には、高血圧（特に収縮期血圧が160mmHgを上回るもの）、心疾患、一過性虚血発作、糖尿病、頸動脈雑音および鎌状赤血球症が含まれる。肥満、座りがちな生活習慣、喫煙、飲酒、ならびに血清コレステロールレベルおよび脂質レベルが高値であることも脳血管疾患の危険因子である。

10

#### 【0106】

一般的な身体所見の診察は、アルツハイマー病の一連の検査のルーチン的な要素の1つである。これにより、肝肥大および肝性脳症などのように脳機能不全の原因となる全身性疾患の所見が判明することもある。特定のCNSプロセスに関係する全身性疾患が示されることもある。非対称性反射亢進または筋力低下などの限局的な神経学的所見は、変性疾患よりも血管性疾患の方により高い頻度で認められる。前頭解放徴候および原始反射は前頭葉の病状を示唆するが、これは多くの障害でみられ、しばしば進行の程度が大きいことを示す。アルツハイマー病の診断における最初の段階は、譫妄を除外することであり、これはその基本的な特徴である意識障害によって痴呆とは鑑別しうる。確信を持ってアルツハイマー病の診断を下す前には、意識レベルまたは覚醒レベルが安定であることを明らかにしておくべきである。これはまた、失語性または健忘性の患者に認められるような限局性または特異的な認知障害とも鑑別すべきである。気分障害は認知症状を伴うことがあり、特に抑うつによる痴呆または偽痴呆の場合にそうである。気分障害の既往または現症として植物神経機能障害があることは大うつ病性障害の可能性を示す。

20

#### 【0107】

痴呆症候群の経過および予後はその原因に応じてさまざまである。アルツハイマー病は必ずしも進行性悪化と同じではないが、痴呆の基礎をなす病理生物学的プロセスの多くは変性性である。進行速度は家族の中でもさまざまであり、個人毎にも異なる。発症時の年齢は、米国における痴呆の最大の原因であるアルツハイマー病の重要な特徴である。発症は通常60歳以後になって起こり、有病率は10歳毎に指数的に増加するが、30歳という若い患者も報告されている。家族性のアルツハイマー病痴呆の方が発症年齢が若いように思われる。アルツハイマー病の二番目に多い原因である脳血管疾患は全体的にみて発症時の年齢が比較的若い。

30

#### 【0108】

一般的に言って、痴呆はある程度、その経過により、特に疾患プロセスの初期におけるそれによって鑑別することができる。変性痴呆は発症が潜行性であり、徐々に進行する。アルツハイマー病痴呆は絶えず進行する経過をとるという臨床的原則にもかかわらず、個体によっては全体的な機能障害がプラトーに達して数年間そのままであり、その後進行が再開して死に至るまで続くという場合もある。血管性痴呆は、新たな病変が突然出現することに伴って段階的なパターンをたどることがあり、新たな血管イベントと関連してみられるが、血管性痴呆が潜行性に発症し、緩徐ではあるが絶え間なく進行する経過をたどることも往々にしてある。痴呆の治療における第一段階は診断の確認である。予防的な薬剤には、降圧薬、抗凝固薬または抗血小板薬が含まれる。血圧コントロールは血管性痴呆の患者における認知機能を改善することが示されているが、降圧用遮断薬には認知障害の悪化を伴う場合があることに注意が必要である。アンジオテンシン変換酵素（「ACE」

40

50

）阻害薬および利尿薬では認知障害の悪化との関連性はみられておらず、脳血流に影響を及ぼすことなく血圧を低下させる（脳血流は認知機能と相関すると推測されている）。慎重に選ばれた患者では、頸動脈プラークの外科的切除がその後の血管イベントを防ぐ可能性がある。

#### 【0109】

痴呆では、アセチルコリン、ドーパミン、ノルエピネフリン、GABAおよびセロトニンを含むさまざまな神経伝達物質、ならびにソマトスタチンおよびサブスタンスPを含むいくつかの神経ペプチドが減少している。欠乏した神経伝達物質を補充することを目指して多数の神経薬理学的戦略が考案されている。アセチルコリンの補充療法は最も一般的であり、幅広く発表されている戦略である。補充の取り組みには、アセチルコリン前駆体、例えば、サリチル酸コリン（Arthropan（商標）、Purdue Pharma, L.P., Stamford, Connecticut）およびポリエニルホスファチジルコリンからのレシチン（Phoschol（商標）、Nutrasal LLC, Oxford, Connecticut）；コリン作動性アゴニスト、例えば、アレコリン（メチル-N-メチルテトラヒドロニコチン酸、および本明細書に記載したようなコリンエステラーゼ阻害薬の使用が含まれる。神経伝達物質の欠乏を標的とする代わりに、別の戦略では神経の保護および再生を目標とする。モノアミンオキシダーゼ（「MAO」）B型（「MAO-B」）阻害薬の1つであるセレギリン（Eldepryl（商標）、Somerset, Tampa, Florida）は、パーキンソン病の進行を遅らせるが、これはおそらく障害作用のある酸化産物の内因性生成を制限することによると思われる、同じ効果をアルツハイマー患者の治療に治療的に利用しうる可能性がある。類似した抗酸化薬による治療法が、ハンチントン病および血管性痴呆を含む他の痴呆で実験的に用いられている。オピエート拮抗薬の1つであるナロキソン（Narcan）は、脳虚血の後遺症を軽減することが示された動物試験によれば、血管性痴呆に適用しうる可能性がある。例えば、C.Stowe, et al., Ann. Pharmacother. 27, 447-48 (1993)を参照されたい。神経成長因子は神経の再生または出芽を促進する手段として検討されている。

10

20

#### 【0110】

本明細書で用いる場合、対象の「治療（treatment）」には、疾患もしくは状態を、疾患もしくは状態の症状を、または疾患もしくは状態に対するリスク（もしくは易罹病性）を、治癒させる、治す、緩和する、軽減する、変化させる、矯正する、回復させる、改善する、または影響を及ぼすことを目的とした、アミロイド- 関連性の疾患もしくは状態を有する、このような疾患もしくは状態の症状を有する、またはこのような疾患もしくは状態に対するリスクがある（もしくは易罹病性がある）対象に対する、本発明の組成物の適用もしくは投与、またはこのような対象からの細胞もしくは組織に対する、本発明の組成物の適用もしくは投与が含まれる。「治療すること（treating）」という用語は、損傷、病態または状態の治療または改善における成功の任意の表示のことを指し、これには以下のような任意の客観的なまたは主観的なパラメーターが含まれる：寛解；緩解；症状の軽減、または損傷、病態もしくは状態を対象にとってより忍容しうるものにする；変性もしくは退行の速度を緩徐にすること；変性の最終点での廃疾の度合いを軽減すること；対象の身体的もしくは精神的な満足度を向上させること；または、状況によっては、痴呆の発症を防止すること。症状の治療または改善は、客観的または主観的なパラメーターに基づることができる；これには身体診察または精神医学的評価の結果も含まれる。例えば、本発明の方法は、認知機能低下の速度または程度を遅らせることによって対象の痴呆を首尾よく治療する。

30

40

#### 【0111】

また、本発明は、対象におけるアミロイド生成を防止または抑制するための方法にも関する。例えば、このような方法は、アミロイドの生成または蓄積が防止または抑制されるように、A の濃度を低下させうる本発明の薬学的組成物の治療的有効量を対象に投与することを含む。

#### 【0112】

もう1つの面において、本発明は、少なくとも第1の化合物が対象におけるアミロイド生

50

成を防止、軽減または抑制するためのものであるような方法に関する。例えば、このような方法は、A アミロイドーシスが防止、軽減または抑制されるように、A 蓄積を抑制しうる薬学的組成物の治療的有効量を対象に投与することを含む。

【0113】

アミロイド沈着の「抑制 (inhibition)」は、アミロイド形成、例えば原線維形成を防止または阻止すること、アミロイドーシスを有する (例えば、すでにアミロイド沈着物を有する) 対象における脳からの可溶性ADの排除、それ以上のアミロイド沈着を抑制または遅らせること、およびアミロイドーシスが進行中の対象におけるアミロイド原線維形成または沈着を軽減または逆行させることを含む。アミロイド沈着の抑制は、未治療対象と比較して、もしくは治療前の治療対象と比較して決定される、または例えば、臨床的に意味のある改善、例えば、脳アミロイドーシスの対象、例えばアルツハイマーもしくは脳アミロイドアンギオパチーの対象の場合には、認知機能の安定化もしくは認知機能のそれ以上の低下の予防 (すなわち、疾患の進行の防止、緩徐化もしくは阻止)、またはCSF中のAもしくはタウの濃度といったパラメーターの改善によって決定される。

10

【0114】

アミロイド沈着の「調節 (modulation)」には、以上に定義した抑制とともに、アミロイド沈着または原線維形成の増強も含まれる。したがって、「調節すること (modulating)」という用語は、アミロイド形成または蓄積の防止または阻止、アミロイドーシスが進行中の (例えば、すでにアミロイド凝集物を有する) 対象におけるそれ以上のアミロイド凝集の抑制または緩徐化、およびアミロイドーシスが進行中の対象におけるアミロイド凝集を軽減または逆行させること; ならびに、アミロイド沈着を増強すること、例えば、インピボまたはインピトロでのアミロイド沈着の速度または量を増大させること、を含むものとする。アミロイド増強性化合物は、アミロイドーシスの動物モデルにおいて、例えば動物におけるアミロイド沈着物の発生をより短期間で可能にするため、または指定された期間におけるアミロイド沈着物を増やすために、有用な可能性がある。アミロイド増強性化合物は、インピボでアミロイドーシスを抑制する化合物に関するスクリーニングアッセイ、例えば、アミロイドーシスに関する動物モデル、細胞アッセイおよびインピトロアッセイにおいて有用な可能性がある。このような化合物は、例えば、化合物に対するより迅速またはより高感度なアッセイを提供するために用いることができる。場合によっては、アミロイド増強性化合物を、例えば、CAAを予防するために脳血管壁ではなく内腔へのアミロイドの沈着を増強するために、治療目的で投与することも考えられる。アミロイド凝集の調節は、未治療対象と比較して、または治療前の治療対象と比較して決定される。

20

30

【0115】

1つの態様において、本方法は、アルツハイマー病 (例えば、孤発性または家族性アルツハイマー病) を治療するために用いられる。また、本方法を、例えばダウン症候群の個体、および脳出血 (または出血性脳卒中) を引き起こす遺伝性または孤発性の脳アミロイドアンギオパチー (「CAA」) の対象のような、アミロイド- 沈着のその他の臨床的発現に対して、予防的または治療的に用いることもできる。

【0116】

さらに、筋線維におけるAPPおよびアミロイド- タンパク質の異常な蓄積は、孤発性封入体筋炎 (「IBM」) の病態と関連づけられている (Askanas, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 1314-19 (1996); Askanas, et al., Current Opinion in Rheumatology 7, 486-96 (1995))。したがって、本発明の化合物は、アミロイド- タンパク質が非神経性の位置に異常に沈着している障害の治療に、例えば化合物の筋線維への送達によるIBMの治療などに、予防的または治療的に用いることができる。

40

【0117】

さらに、A は、加齢性黄斑変性症 (ARMD) の個体で網膜色素上皮の基底面に沿って蓄積する、ドルーゼンとして知られる異常な細胞外沈着物とも関連性があることが示されている。ARMDは高齢者における非可逆的な失明の原因の1つである。A 沈着は、網膜色素上皮の萎縮、ドルーゼンの生成およびARMDの発生の原因となる局所炎症イベントの重要な要

50

素である可能性があると考えられている (Johnson, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. US A 99(18), 11830-5 (2002))。

【0118】

したがって、本発明は、特にアルツハイマー病、脳アミロイドアンギオパチー、封入体筋炎、ダウン症候群、軽度認知障害および黄斑変性症を含むアミロイド- 関連疾患の予防または治療に、第1の薬剤、例えばアルカンスルホン酸化合物を、第2の治療薬と組み合わせて用いることに関する。

【0119】

したがって、本発明は、置換型または非置換型の直鎖状アルカンスルホン酸、置換型または非置換型のシクロアルカンスルホン酸、置換型または非置換型の分枝鎖状アルカンスルホン酸である、置換型または非置換型のアルカンスルホン酸を用いる方法、およびそれを含む組成物に関する。本明細書で用いる「アルキルスルホン酸」という用語が、「アルカンスルホン酸」という用語と同義であると解釈されることにも注意が必要である。

【0120】

もう1つの態様において、対象は軽度認知障害 (MCI) を有する。これは思考能力に軽度ではあるが計測可能な障害のある状態を特徴とする状態であるが、必ずしも痴呆の存在を伴うわけではない。MCIは高い頻度で (必然的にではないが) アルツハイマー病に先立って生じる。これは軽度の記憶障害と結びつけられることが最も多い診断名であるが、これはまた、言語または計画の能力といった他の思考能力における軽度障害も特徴とする。しかし一般的に、MCIの個体はその年齢または教育背景から予想されるよりも顕著に記憶力が衰えている。この状態が進行するに伴い、医師は診断名を軽度ないし中等度の認知障害に変更することがあるが、これは当技術分野では十分に理解されている。

【0121】

1つの態様において、本明細書に開示する薬学的組成物は、アミロイドタンパク質の不溶性原線維 (これはインビボでさまざまな臓器に沈着する) への集合を防止もしくは抑制する、またはこれはすでに沈着物を有する対象における沈着を逆行させる、もしくは有利に働く。もう1つの態様において、本薬剤は、可溶性オリゴマー形態または線維性形態にある -アミロイドペプチドが、細胞表面と結合または接着して細胞障害または毒性を引き起こすのを防止しうる。さらにもう1つの態様において、本薬剤は、アミロイドにより誘導される細胞毒性またはミクログリア活性化を阻止しうる。もう1つの態様において、本薬剤はアミロイドにより誘導される神経毒性を阻止しうる。

【0122】

本発明の薬学的組成物は、アミロイド- 原線維形成、凝集または沈着に伴う疾患を治療するために治療的または予防的に投与することができる。本発明の薬学的組成物は、以下の機構のいずれかを利用して、アミロイド- 関連疾患の経過を改善させるように作用することができる (このリストは例示を意図しており、限定的ではない) : アミロイド- 原線維形成もしくは沈着の速度を遅らせる ; アミロイド- 沈着の程度を軽減する ; アミロイド- 原線維形成を抑制、軽減もしくは防止する ; アミロイド- により誘導される神経変性もしくは細胞毒性を抑制する ; アミロイドにより誘導される炎症を抑制する ; または脳からのアミロイド- の排除を増大させる ; またはCSF中のアミロイド- のレベルを低下させる ; または血漿中のアミロイド- のレベルを調節する。A を減少させるもう1つの手法は、これらの化合物が、A レベルが低下するようにセクレターゼに対して作用することであると考えられる (プロテオグリカンを用いた場合に認められるように)。

【0123】

本発明の薬学的組成物は、脳内に入った後 (血液脳関門の通過後) に、または末梢から、アミロイド- 沈着を抑制するのに有効であってよい。末梢から作用する場合には、薬学的組成物の薬剤は、脳からのA の排出に有利に働くように、脳と血漿との間のA の平衡を変化させてもよい。脳からのA の排出の増加はA の脳内濃度の低下をもたらす、それ故にA 沈着の減少に有利に働くと考えられる。または、脳へと浸透した薬剤は、A に対して直接作用することにより、例えばそれを非線維性形態に保つこと、もしくは脳から

10

20

30

40

50

のその排出に有利に働くこと、または脳もしくは末梢臓器におけるその分解速度を高めることにより、沈着を抑制しうると考えられる。これらの薬剤がまた、脳内のA が細胞表面と相互作用することを防ぎ、それによって神経毒性または炎症を防止しうることとも考えられる。

#### 【0124】

本発明の組成物は、アミロイド- 原線維形成、凝集または沈着に伴う疾患を治療するために治療的または予防的に投与することができる。本発明の組成物は、さまざまな機序により、アミロイド- 関連疾患の経過を改善させるように作用することができる。1つの態様において、本明細書に開示する薬学的組成物は、アミロイドタンパク質の不溶性原線維（これはインビボでさまざまな臓器に沈着する）への集合を防止もしくは抑制する、またはこれはすでに沈着物を有する対象における斑の排除に有利に働く、もしくは沈着を緩徐にする。もう1つの態様において、薬学的組成物は、可溶性オリゴマー形態または線維性形態にある -アミロイドペプチドが、細胞表面と結合または接着して細胞障害または毒性を引き起こすことも防止しうる。さらにもう1つの態様において、薬学的組成物は、アミロイド毒性を阻止しうる。また別の態様において、本薬剤はアミロイド- 沈着の程度を軽減しうる。さらに他の例には、アミロイド原線維形成を抑制、軽減もしくは防止すること；アミロイド- により誘導される神経変性または細胞毒性を抑制すること；アミロイド- により誘導される炎症を抑制すること；または脳からのアミロイド- の排除を増大させること、または脳もしくは末梢臓器におけるその分解速度を高めること、が含まれる。

10

20

#### 【0125】

本発明の治療薬の少なくとも1つは、脳内に入った後（血液脳関門の通過後）に、または末梢から、アミロイド- 沈着を抑制するのに有効であってよい。末梢から作用する場合には、薬剤は、脳からのA の排出に有利に働くように、脳と血漿との間のA の平衡を変化させてもよい。脳からのA の排出の増加はA の脳内濃度の低下をもたらし、それ故にA 沈着の減少に有利に働くと考えられる。または、脳へと浸透した薬剤は、A に対して直接作用することにより、例えばそれを非線維性形態に保つこと、もしくは脳からのその排出に有利に働くことにより、または異化作用に有利に働くこと、もしくはA 生成が低下するようにセクレターゼに対して作用することにより、沈着を抑制しうると考えられる。

30

#### 【0126】

1つの面において、本発明は、2つの薬剤を含む薬学的組成物であって、それらの薬剤のそれぞれがそれを必要とする対象に対して投与された場合に治療効果を発揮し、神経疾患の治療または予防に有用であるような薬学的組成物に関する。本発明の薬学的組成物の第1の薬剤は、アミロイド- 関連疾患の治療または予防のために有用な置換型および非置換型のアルカンスルホン酸およびアルカン硫酸から選択される。第2の薬剤は治療効果がある、すなわち、その機能は薬剤担体、保存料、希釈剤または緩衝剤などの不活性成分のものを上回る。第2の薬剤は、アミロイド- 関連疾患または別の神経疾患の治療または予防に有用であってよい。第1および第2の薬剤はそれらの生物学的効果を類似した作用機序もしくは無関係な作用機序によって発揮してもよい；または第1および第2の薬剤の一方もしくは両方がそれらの生物学的効果を複数の作用機序によって発揮してもよい。また、薬学的組成物が第3の化合物またはさらにそれ以上を含み、第3（および第4など）の化合物が第2の薬剤と同じ特性を有してもよい。

40

#### 【0127】

本発明はまた、2つの薬剤を含むパッケージ化された医薬品であって、それらの薬剤のそれぞれがそれを必要とする対象に対して投与された場合に治療効果を発揮し、神経疾患の治療または予防に有用であるような薬学的組成物に関する。本発明の薬学的組成物の第1の薬剤は、アミロイド- 関連疾患の治療または予防のために有用な置換型および非置換型のアルカンスルホン酸およびアルカン硫酸から選択される。第2の薬剤は治療効果がある、すなわち、その機能は薬剤担体、保存料、希釈剤または緩衝剤などの不活性成分のも

50

のを上回る。第2の薬剤は、アミロイド- 関連疾患または別の神経疾患の治療または予防に有用であってよい。第1および第2の薬剤はそれらの生物学的効果を類似した作用機序もしくはは無関係な作用機序によって発揮してもよい；または第1および第2の薬剤の一方もしくはは両方がそれらの生物学的効果を複数の作用機序によって発揮してもよい。また、薬学的組成物が第3の化合物またはさらにそれ以上を含み、第3（および第4など）の化合物が第2の薬剤と同じ特性を有してもよい。場合によっては、個々の薬剤を、消費者に対する販売または配送のために別々の容器に入れてもよい。本発明の薬剤は、適切な溶媒との溶液として供給してもよく、溶媒を含まない形態（例えば、凍結乾燥）として供給してもよい。そのほかの成分には、酸、塩基、緩衝剤、無機塩、溶媒、抗酸化薬、保存料または金属キレート剤が含まれる。補足的なキット成分は、純粋な組成物として、または1つまたは複数の補足的なキット成分が混入された水性もしくはは有機性溶液として存在する。キット成分のいずれかまたはすべてが任意にさらに緩衝剤を含んでもよい。

10

**【0128】**

本発明はまた、第2の薬剤と組み合わせられた（例えば、混合された）第1の薬剤を含む、パッケージ化された医薬品も含む。本発明はまた、第1の薬剤が、第1の薬剤を第2の薬剤の存在下で用いるための指示書、または本発明の方法に第1の薬剤を用いるための指示書とともにパッケージ化されたものを含む医薬品も含む。本発明はまた、第2またはさらに別の薬剤が、第2もしくははさらに別の薬剤を第1の薬剤の存在下で用いるための指示書、または第2もしくははまたさらに別の薬剤を本発明の方法に用いるための指示書とともにパッケージ化されたものを含む医薬品も含む。または、パッケージ化された医薬品が薬剤のうち少なくとも1つを含んでおり、その医薬品を第2の薬剤とともに用いるように推奨してもよい。

20

**【0129】**

アミロイド沈着の「抑制」は、アミロイド形成、例えば原線維形成を防止または阻止すること、脳からの可溶性ADの排除、アミロイドーシスを有する（例えば、すでにアミロイド沈着物を有する）対象におけるそれ以上のアミロイド沈着を抑制または遅らせること、およびアミロイドーシスが進行中の対象におけるアミロイド原線維形成または沈着を軽減または逆行させることを含む。アミロイド沈着の抑制は、未治療対象と比較して、もしくは治療前の治療対象と比較して決定される、または例えば、脳アミロイドーシスの対象、例えばアルツハイマーもしくはは脳アミロイドアンギオパチーの対象の場合には、認知機能の安定化または認知機能のそれ以上の低下の予防（すなわち、疾患の進行の防止、緩徐化もしくはは阻止）によって決定される。

30

**【0130】**

「調節すること（modulating）」という用語は、アミロイド形成または蓄積の防止または阻止、アミロイドーシスが進行中の（例えば、すでにアミロイド凝集物を有する）対象におけるそれ以上のアミロイド凝集の抑制または緩徐化、およびアミロイドーシスが進行中の対象におけるアミロイド凝集を軽減または逆行させること；ならびに、アミロイド沈着を増強すること、例えば、インビボまたはインビトロでのアミロイド沈着の速度または量を増大させること、を含むものとする。アミロイド増強性化合物は、アミロイドーシスの動物モデルにおいて、例えば動物におけるアミロイド沈着物の発生をより短期間で可能にするため、または指定された期間におけるアミロイド沈着物を増やすために、有用な可能性がある。アミロイド増強性化合物は、インビボでアミロイドーシスを抑制する化合物に関するスクリーニングアッセイ、例えば、アミロイドーシスに関する動物モデル、細胞アッセイおよびインビトロアッセイにおいて有用な可能性がある。このような化合物は、例えば、化合物に対するより迅速またはより高感度なアッセイを提供するために用いることができる。場合によっては、アミロイド増強性化合物を、例えば、CAAを予防するために脳血管壁ではなく内腔へのアミロイドの沈着を増強するために、治療目的で投与することも考えられる。アミロイド凝集の調節は、未治療対象と比較して、または治療前の治療対象と比較して決定される。

40

**【0131】**

50

本明細書で用いる場合、対象の「治療 (treatment)」には、疾患もしくは状態を、疾患もしくは状態の症状を、または疾患もしくは状態に対するリスク (もしくは易罹病性) を、治癒させる、治す、緩和する、軽減する、変化させる、矯正する、回復させる、改善する、または影響を及ぼすことを目的とした、アミロイド- 関連性の疾患もしくは状態を有する、このような疾患もしくは状態の症状を有する、またはこのような疾患もしくは状態に対するリスクがある (もしくは易罹病性がある) 対象に対する、本発明の組成物の適用もしくは投与、またはこのような対象からの細胞もしくは組織に対する、本発明の組成物の適用もしくは投与が含まれる。

#### 【0132】

本発明はまた、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬を含む、ヒトにおける精神遅滞、発達障害、破壊的行動障害、器質性精神障害 (痴呆および精神活性物質誘発性の器質性精神障害を含む)、精神活性物質乱用障害、気分障害、不安障害、身体表現性障害、解離性障害、注意欠陥障害、統合失調症および人格障害からなる群より選択される状態の治療のための薬学的組成物にも関する。第2の薬剤が神経伝達物質放出促進物質であってもよく、すなわちそれらがヒトにおけるアセチルコリン、ドーパミンおよびセロトニンなどの神経伝達物質の放出を促進または誘発する能力を有してもよい。したがって、それらは、その治療または予防がアセチルコリン、ドーパミンまたはセロトニンの放出の促進または誘発によって遂行または助長されるような、ヒトにおける種々の状態の治療における治療薬として機能しうる。このような状態には、アルツハイマー病、加齢性の記憶障害および軽度認知障害ならびにパーキンソン病が含まれる。それらには、精神遅滞、発達障害、破壊的行動障害、器質性精神障害 (痴呆および精神活性物質誘発性の器質性精神障害を含む)、精神活性物質乱用障害、気分障害、不安障害、身体表現性障害、解離性障害、注意欠陥障害、統合失調症および人格障害も含まれる。

#### 【0133】

本発明はまた、家族型または遺伝型のアルツハイマー病の治療にも理想的に適しており、その理由は例えば、治療的、予防的な薬物療法を患者の生涯のより早期に開始しうることにある。本明細書の別の箇所で説明しているように、現在販売されているすべての治療レジメンはアルツハイマー病の症状のみを治療する。しかし、本発明は、疾患それ自体の基礎をなす原因を治療し、それ故に予防的な様式で用いることができる方法および組成物を提供する。アルツハイマー病を生じさせる生物学的プロセスは、個人において、臨床的に観察しうる症状が生じるよりもしばらく前に起こっている可能性がある。通常、現在の医科学によれば、個人の生涯におけるこのような期間は検出不能であり、現在の医学による治療は有用でないと考えられる。アルツハイマー病を発症する素因が特定された人々に対して、本発明の組成物は症状の発現を遅らせる可能性がある。

#### 【0134】

さらに、本発明は、本明細書に記載した任意の新規な化学物質にも関する。すなわち、本発明は、本明細書に開示した式の範囲に含まれる化合物ならびに引用した特許および特許出願に開示されていない化合物を含む新規物質、ならびにそれらを本明細書に記載したように用いる新規な方法に関する。

#### 【0135】

#### アルツハイマー病の治療のための治療的薬剤標的の例

本発明の薬学的組成物においては、アルカンスルホン酸化合物を同じくアルツハイマー病の治療に有用な第2の薬剤と組み合わせることができる。一般に、第2の薬剤は任意の治療薬でよい。「治療薬」とは、合法的または医学的に承認された治療または診断の目的に投与される薬剤または薬品のことである。治療薬は店頭または処方によって入手することができる。治療薬の例には以下のものが含まれる：アドレナリン作働薬、抗アドレナリン作働薬、抗アンドロゲン薬、抗狭心症薬、抗不安薬、抗痙攣薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、高脂血症治療薬、高リポタンパク質血症治療薬、降圧薬、抗炎症薬、抗強迫薬、抗パーキンソン病薬、抗精神病薬、副腎皮質ステロイド、副腎皮質抑制薬、アルドステロン拮抗薬、アミノ酸、タンパク質同化ステロイド、覚醒薬；アンドロゲン；血糖調節薬、心保護

10

20

30

40

50

薬；心血管作動薬；コリン作動薬および拮抗薬、コリンエステラーゼ不活性化剤または阻害薬、認知機能賦活薬および促進薬、ドーパミン作動薬、酵素阻害薬、エストロゲンおよび関連ステロイドホルモン、酸素フリーラジカルスカベンジャー、GABA作動薬、グルタミン酸拮抗薬、ホルモン、コレステロール低下薬、脂質低下薬、降圧薬、免疫処置薬、免疫賦活薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、神経保護薬、NMDA拮抗薬、AMPA拮抗薬、競合性および非競合性NMDA拮抗薬、オピオイド拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、非ホルモン性ステロイド誘導体、脳卒中後および頭部外傷後治療薬、プロスタグランジン、向精神薬、弛緩薬、鎮静薬、鎮静性睡眠薬、選択的アデノシン拮抗薬、セロトニン拮抗薬、セロトニン阻害薬、選択的セロトニン取り込み阻害薬、セロトニン受容体拮抗薬、ナトリウムおよびカルシウムチャンネル遮断薬、ステロイド、賦活薬、甲状腺ホルモンおよび阻害薬など。

10

## 【0136】

1つの面において、本発明は、アルカンスルホン酸およびアルツハイマー病の治療または予防に有用な第2の薬剤を含む薬学的組成物に関する。第2の薬剤は治療的であってもよく、すなわちアルツハイマー病の原因物質を調節してもよく、またはそれは緩和的であってもよい、すなわち、例えば記憶を向上させることまたは認知機能を改善することにより、疾患の症状を軽減してもよい。第2の薬剤はアルツハイマー病それ自体の治療に有用な薬物でもよく、またはアルツハイマー病に付随する状態、例えば、続発性状態を治療するために用いてもよく、またはアルツハイマー病の対象に対して一般的に処方される薬物であってもよい。

20

## 【0137】

アルツハイマー病の自然経過に関する現在の理解によれば、複数の異なる薬剤標的が同定されている。本発明の薬学的組成物は、アルツハイマー病の臨床像を生じさせる生物学的プロセスのいずれか1つに対して特異的な第2の薬剤を含みうる。本発明はアルツハイマー病の原因に関するいかなる特定の理論にも拘束されないと考えられ、このため、本発明の薬学的組成物による第2の薬剤は、単独でまたはアルカンスルホン酸との併用により、アルツハイマー病の治療または予防に有効であることが経験的に観察されている任意の薬剤であってもよい。しかし、アルツハイマー病それ自体またはその症状を生じさせると考えられている生物学的プロセスの概括は、これらの生物学的プロセスのいずれか1つが本発明の薬学的組成物中の第2の薬剤によって調節される限りは有用である。

30

## 【0138】

第2の薬剤または治療と「併用して (in combination with)」という語句は、アルカンスルホン酸をまず投与した後に第2の薬剤を投与する、または第2の薬剤による治療および投与の後にアルカンスルホン酸を投与するという、アルカンスルホン酸の共投与を含む。

## 【0139】

アルツハイマー病に付随する状態は、アルツハイマー病に特徴的な症状であってもよく、これには例えば、甲状腺機能低下症、脳血管疾患もしくは心血管疾患、記憶障害、不安または行動機能障害（例えば、感情鈍麻、攻撃性または失禁 (incontinence)）；心理学的状態または神経学的状態が含まれる。神経学的状態は、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、後天性免疫不全、パーキンソン病、失語症、失行症、認識不能症、ピック病、レヴィ小体を伴う痴呆、筋緊張異常、痙攣発作、感覚消失、視野欠損、協調運動障害、歩行障害、一過性の虚血発作もしくは脳卒中、一過性覚醒、注意欠陥、頻回転倒、失神、神経遮断薬過敏性 (neuroleptic sensitivity)、正常圧水頭症、硬膜下血腫、脳腫瘍、外傷後脳損傷または低酸素後障害が含まれる。心理学的状態は、抑うつ、妄想、錯覚、幻覚、性障害、体重減少、精神病、不眠などの睡眠障害、脱抑制行動、洞察力低下、希死念慮、抑うつ気分もしくは易刺激性、快感消失、社会的引きこもり、または過度の罪悪感である。

40

## 【0140】

第2の薬剤、すなわち治療薬は、向精神薬、抗うつ薬（選択的セロトニン再取り込み阻害薬、非定型抗うつ薬）、抗精神病薬、食欲増進薬、またはアルツハイマー病に付随する状態の治療に用いられる別の薬剤、または栄養補助剤（これは、アセチルコリン前駆体（

50

レシチンまたはコリン)、イチヨウ葉エキス(Ginkgo biloba)、アセチル-L-カルニチン、イデベノン、プロペントフィリンまたはキサンチン誘導体である)であってよい。

【0141】

抗うつ薬には以下のものが含まれる：選択的セロトニン再取り込み阻害薬、例えばシタロプラム(Celexa)；エスシタロプラム(Lexapro)；フルオキセチン(Prozac(商標))；フルボキサミン(Luvox(商標))；パロキセチン(Paxil(商標))；セルトラリン(Zoloft(商標))など；混合型ノルエピネフリン/ドーパミン再取り込み阻害薬、例えばビュープロピオン(Wellbutrin(商標))；混合型セロトニン作用を有する薬剤、例えばネファゾドン(Serzone(商標))およびトラゾドン(Desyrel(商標))など；混合型セロトニン/ノルエピネフリン再取り込み阻害薬であるヴェンラファキシン(venlafaxine)(Effexor(商標))；モノアミンオキシダーゼ阻害薬、例えばフェネルジン(Nardil(商標))およびトラニルシプロミン(Parnate(商標))；ならびに、三環系抗うつ薬、例えばマプロチリン、ミルタザピン(Remeron(商標))、アミトリプチリン(Elavil(商標))、アモキサピン、クロミプラミン(Anafranil(商標))、デシプラミン(Norpramin(商標))、ドキセピン(Sinequan(商標))、イミプラミン(Tofranil(商標))、ノルトリプチリン(Aventyl(商標)、Pamelor(商標))、プロトリプチリン(Vivactil(商標))およびトリミプラミン(Surmontil(商標))。抗うつ薬：三環系および選択的セロトニン再取り込み阻害薬；フルオキセチン(Prozac(商標))；セルトラリン(Zoloft(商標))；パロキセチン(Paxil(商標))；シタロプラム(Celexa(商標))；ノルトリプチリン；モクロベミド；ミルタザピン；Nardil(商標)；Parnate(商標)；Manerix(商標)；Tofranil(商標)；Elavil(商標)；Sinequan(商標)；Surmontil(商標)；Anafranil(商標)；Norpramine(商標)；Aventyl(商標)；Effexor(商標)；Serzone(商標)；Wellbutrin(商標)；Desyrel(商標)；およびRemeron(商標)。

【0142】

抗精神病薬には以下のものが含まれる：アリピプラゾール(Abilify(商標))、クロザピン(Clozaril(商標))、オランザピン(Zyprexa(商標))、クエチアピン(Seroquel(商標))、リスペリドン(Risperdal(商標))およびジプラシドン(Geodon(商標))。抗精神病薬：従来型および非定型的；オランザピン(Zyprexa(商標))；クエチアピン(Seroquel(商標))；ハロペリドール(Haldol(商標))；リスペリドン(Risperidal(商標))；ズクロペンチキソール(Clopixol(商標))；ジプラシドン；チオリダジン(Mellaril(商標)、Sandoz Pharmaceutical Corp.、現在はNovartis, Basel, Switzerland)；クロザピン(Clozaril(商標))；オランザピン；およびリチウム。

【0143】

第2の薬剤となりうる薬品のさらに別の例には、以下のものが含まれる：コリンエステラーゼ阻害薬：フペルジンA；抗うつ薬：ベンラファキシン、デシプラミン、ネファゾドン、トラゾドン、シタロプラム、エスシタロプラム、ノルトリプチリン、パロキセチン；抗不穏/気分安定薬または痙攣発作に対する抗てんかん薬：カルバマゼピン、ガバペンチン、フェニトイン、クロナゼパム、バルプロ酸；精神遮断薬：ジプラシドン、ハロペリドール、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン；抗炎症薬/免疫調節薬：コルヒチン、ダブソン、メロキシカム、ニメスリド(nimesulide)、フルルビプロフェン、シクロホスファミド、メトトレキサート、 $\alpha$ -インターフェロン、 $\beta$ -インターフェロン、エタネルセプト、インフリキシマブ；キレート剤：ベニシラミン；ホルモン療法薬：ロイプロリド；ホモシステイン低下性ビタミン：メタフォリン；抗酸化薬：リポ酸、セレギリン；抗血栓薬：アスピリン；その他：レボドパ、葉酸；抗不安睡眠薬および鎮静薬(抗不安薬)：クロナゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、ビュープロピオン、ベンゾジアゼピン系薬剤、例えば、ジアゼパム(Valium(商標)、Roche Products, Hoffmann-La Roche Inc.(Roche), Nutley, N.J.)、クロルジアゼポキシド(Librium(商標)またはLibritabs(商標)、F. Hoffman-LaRoche Ltd., Basel, Switzerland)、ロラゼパム(Ativan(商標)、Wyeth, Madison, New Jersey)、オキサゼパム(Serax(商標)、Wyeth, Madison, New

Jersey)、ブスピロン (Buspar (商標))、ゾルピデム (Ambien (商標))、プロマゼパム (Lectopam (商標))、アルプラゾラム (Xanax (商標))、クロナゼパム (Rivotril (商標))、フルラゼパム (Dalmane (商標))、テマゼパム (Restoril (商標))、トリアゾラム (Halcion (商標))、ニトラゼパム (Mogadon (商標))；および抗パーキンソン病薬、例えばベンツヘキソール (Cogentin (商標)) およびプロシクリジン (Kernadrin (商標))；ACE阻害薬；鎮痛薬；麻酔薬；抗貧血薬およびミネラルまたはビタミンの補助剤；抗生物質；止瀉薬；抗てんかん薬；抗痛風薬；抗ヒスタミン薬；降圧薬；抗炎症薬および抗リウマチ薬；鎮痒薬；抗血栓薬；遮断薬；カルシウムチャンネル遮断薬；心臓作用性配糖体；副腎皮質ステロイド；鎮咳薬；利尿薬；糖尿病薬；消毒薬；抗感染薬；緩下剤；精神賦活薬および精神安定薬；血清脂質低下薬；性ホルモン；甲状腺ホルモン；ならびに泌尿器科用薬剤。

10

## 【0144】

## 第1の薬剤

アルカンスルホン酸およびアルカン硫酸を含む、より詳細には例えば3-アミノ-1-プロパンスルホン酸を含む、ある種のアルカンイオウ酸化物、ならびにそれらの塩の組成物は、アルツハイマー病および脳アミロイドアンギオパチーを含むアミロイド- 関連疾患の治療に有用であることが示されている。WO 96/28187号、WO 01/85093号および米国特許第5,840,294号を参照されたい。この組成物のアニオン基は、アミロイド生成性タンパク質と基底膜のグリコサミノグリカン (GAG) 成分またはプロテオグリカン成分との間の相互作用を阻害し、そのためにアミロイド沈着を抑制すると考えられている。

20

## 【0145】

本発明の治療用化合物が、アミロイド生成性タンパク質と基底膜の糖タンパク質成分またはプロテオグリカン成分との間の相互作用を阻害する能力は、本明細書または米国特許第5,164,295号に記載されたもののようなインビトロ結合アッセイによって評価することができる。手短に述べると、ポリスチレン製マイクロタイタープレートなどの固体支持体にアミロイド生成性タンパク質 (例えば、血清アミロイドAタンパク質または  $\beta$ -アミロイド前駆体タンパク質 ( $\beta$ -APP)) をコーティングし、残存する疎水性表面をブロックする。コーティングした固体支持体を、種々の濃度の基底膜成分、例えばHSPGとともに、検査しようとする化合物の存在下または非存在下でインキュベートする。非結合性の材料を除去するために固体支持体を十分に洗浄する。続いて、基底膜成分 (例えば、HSPG) とアミロイド生成性タンパク質 (例えば、 $\beta$ -APP) との結合を、基底膜成分を標的とする抗体に検出可能な物質 (例えば、酵素、アルカリホスファターゼ) を結合させたものを用い、検出可能な物質を検出することによって測定する。アミロイド生成性タンパク質と基底膜の糖タンパク質成分またはプロテオグリカン成分との間の相互作用を阻害する化合物は、検出される物質の量を減少させると考えられる (例えば、検出される酵素活性の量を抑制すると考えられる)。本発明の治療用化合物が、アミロイド生成性タンパク質における基底膜糖タンパク質またはプロテオグリカンとの結合部位と相互作用し、それによってアミロイド生成性タンパク質と基底膜成分との結合を阻害してもよい。基底膜糖タンパク質およびプロテオグリカンには、ラミニン、コラーゲンIV型、フィブロネクチンおよびヘパラン硫酸プロテオグリカン (HSPG)、パールカンおよびアグリンが含まれる。1つの類似の態様において、治療用化合物は、アミロイド生成性タンパク質とHSPGとの間の相互作用を阻害する。アミロイド生成タンパク質におけるHSPGに対するコンセンサス結合部位モチーフは記載されている (例えば、Cardin and Weintraub, Arteriosclerosis 9, 21-32 (1989) を参照されたい)。

30

40

## 【0146】

本方法はまた、少なくとも2つの薬剤を投与することによってアミロイド- 関連疾患を治療または予防するための方法であって、それらの薬剤のそれぞれがそのように投与された場合に治療効果を発揮する化合物であり、神経疾患の治療または予防に有用であるような方法に関する。本発明の第1の化合物は、アミロイド- 関連疾患の治療または予防のために有用なアルカンスルホン酸より選択される。第2の化合物は治療効果がある、すなわ

50

ち、その機能は薬剤担体、保存料、希釈剤または緩衝剤などの不活性成分のものを上回る。第2の薬剤はアミロイド病または別の神経疾患を治療または予防するのに有用であってよい。第2の化合物はまた、アルツハイマー病の特徴である特定の症状（例えば、記憶障害、不安など）を軽減するのに有用であってよい。第1および第2の薬剤はそれらの生物学的効果を類似した作用機序もしくは無関係な作用機序によって発揮してもよい；または第1および第2の薬剤の一方もしくは両方がそれらの生物学的効果を複数の作用機序によって発揮してもよい。また、第3の化合物またはさらにそれ以上も同様に本発明の方法に用いることができ、第3（および第4など）の化合物が第2の薬剤と同じ特性を有してもよい。本発明は、対象（例えば、ヒト）におけるアミロイド病関連疾患の治療または予防の方法であって、アミロイド原線維形成または沈着、神経変性または細胞毒性が軽減または抑制されるように、アルカンスルホン酸の治療量を対象に投与することを含む方法に関する。もう1つの態様において、本発明は、対象（例えば、ヒト）におけるアミロイド病関連疾患の治療または予防の方法であって、脳アミロイドーシスを有する対象、例えばアルツハイマー病または脳アミロイドアンギオパチーの対象における認知機能が安定化されるかまたは認知機能のさらなる悪化が防止、緩徐化もしくは阻止されるように、アルカンスルホン酸の治療量を対象に投与することを含む方法に関する。もう1つの態様において、本発明は、対象（例えば、ヒト）におけるアミロイド病の治療または予防の方法であって、脳アミロイドーシスを有する対象、例えば、アルツハイマー病の対象における日常生活動作が改善または安定化されるように、アルカンスルホン酸の治療量を対象に投与することを含む方法に関する。

10

20

## 【0147】

本発明による「第1の薬剤」は、アルカンスルホン酸またはアルカノール硫酸（alkanol sulfuric acid）であってよい。「アルカンスルホン酸」という用語には、置換型または非置換型のアルカンスルホン酸、および置換型または非置換型の低級アルカンスルホン酸が含まれる。アミノ置換型化合物は特に注目に値し、本発明は、置換型または非置換型のアミノ置換型アルカンスルホン酸、および置換型または非置換型のアミノ置換型低級アルカンスルホン酸に関し、その例には3-アミノ-1-プロパンスルホン酸がある。

## 【0148】

したがって、本発明の方法および薬学的組成物は、置換型または非置換型のアルカンスルホン酸、置換型または非置換型のアルカン硫酸（アルカノール硫酸としても知られる）、置換型または非置換型のアルキルチオスルホン酸、置換型または非置換型のアルキルチオ硫酸、またはそれらのエステルもしくはアミドである（それらの薬学的に許容される塩を含む）、第1の薬剤に向けられる。例えば、本発明は、置換型または非置換型のアルカンスルホン酸、またはそれらのエステルもしくはアミドである（それらの薬学的に許容される塩を含む）、第1の薬剤に関する。もう1つの態様において、本発明は、置換型または非置換型の低級アルカンスルホン酸、またはそれらのエステルもしくはアミドである（それらの薬学的に許容される塩を含む）、第1の薬剤に関する。同様に、本発明は、（置換型または非置換型のアミノ）置換型アルカンスルホン酸、またはそれらのエステルもしくはアミドである（それらの薬学的に許容される塩を含む）、第1の薬剤を含む。さらにもう1つの態様において、第1の薬剤は、（置換型または非置換型のアミノ）置換型低級アルカンスルホン酸、またはそれらのエステルもしくはアミドである（それらの薬学的に許容される塩を含む）。

30

40

## 【0149】

本明細書で用いる場合、「アルキル」基には、1つまたは複数の炭素原子を有する飽和炭化水素が含まれ、これには、直鎖状アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなど）、環状アルキル基（または「シクロアルキル」基もしくは「脂環式」基もしくは「炭素環式」基）（例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなど）、分枝鎖状アルキル基（イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチルなど）およびアルキル置換型アルキル基（例えば、アルキル置換型シクロアルキル基お

50

よびシクロアルキル置換型アルキル基)が含まれる。

【0150】

したがって、本発明は、置換型または非置換型の直鎖状アルカンスルホン酸、置換型または非置換型のシクロアルカンスルホン酸、および置換型または非置換型の分枝鎖状アルカンスルホン酸である、置換型または非置換型のアルカンスルホン酸に関する。

【0151】

本発明のいくつかの化合物の構造は、立体異性体を生じる (stereogenic) 炭素原子を含む。このような非対称性によって生じる異性体 (例えば、すべてのエナンチオマーおよびジアステレオマー) は、別に指示する場合を除き、本発明の範囲に含まれることが理解される必要がある。すなわち、別に規定する場合を除き、任意のキラル炭素中心は (R) 型または (S) 型立体化学配置でありうる。このような異性体は、古典的な分離法により、および立体化学的に制御された合成により、実質的に純粋な形態で入手しうる。さらに、本発明の化合物は、溶媒和していない形態、さらには水、THF、エタノールなどの許容される溶媒により溶媒和された形態として存在しうる。一般に、本発明においては溶媒和形態は非溶媒和形態と等しいと判断される。「溶媒和物」という用語は、化合物の1つまたは複数の分子を、水、エタノールなどの薬学的溶媒の1つまたは複数の分子とともに含む凝集物のことを表す。

10

【0152】

ある種の態様において、直鎖状または分枝鎖状アルキル基は、骨格内に30個またはそれ未満の炭素原子を有しうる、例えば、直鎖状の場合は  $C_1 - C_{30}$ 、または分枝鎖状の場合は  $C_3 - C_{30}$  であってよい。ある種の態様において、直鎖状または分枝鎖状アルキル基は、骨格内に20個またはそれ未満の炭素原子を有しうる、例えば、直鎖状の場合は  $C_1 - C_{20}$ 、または分枝鎖状の場合は  $C_3 - C_{20}$  であってよく、さらに、例えば18個またはそれ未満であってもよい。同様に、例示的なシクロアルキル基は、環構造内に炭素原子4~10個を有する、または環構造内に炭素原子4~7個を有する。

20

【0153】

「低級アルキル」という用語は、鎖内に炭素1~6個を有するアルキル基、および環構造内に炭素3~6個を有するシクロアルキル基のことを指す。炭素数を別に指定する場合を除き、「低級アルキル」における「低級」は、その部分が少なくとも1個かつ約8個未満の炭素原子を有することを意味する。ある種の態様において、直鎖状または分枝鎖状の低級アルキル基は6個またはそれ未満の炭素原子をその骨格内に有し (例えば、直鎖状の場合は  $C_1 - C_6$ 、分枝鎖状の場合は  $C_3 - C_6$ )、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチルである。同様に、シクロアルキル基が環構造内に炭素原子3~8個、例えば、環構造内に炭素5個または6個を有してもよい。「 $C_1 - C_6$  アルキル」における「 $C_1 - C_6$ 」という用語は、アルキル基が炭素原子を1~6個有することを意味する。

30

【0154】

さらに、別に指定する場合を除き、アルキルという用語には「非置換型アルキル」および「置換型アルキル」の両方が含まれ、このうち後者は、炭化水素骨格の1つまたは複数の炭素上の1つまたは複数の水素を置換した置換基を有するアルキル基のことを指す。このような置換基には、例えば、アルケニル、アルキニル、ハロゲノ、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、リン酸、ホスホナート、ホスフィナート、シアノ、アミノ (アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ (アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルカンスルフィニル、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミ

40

50

ド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、複素環、アルキルアリアルまたは芳香族（複素環式芳香族）の各基が含まれる。

【0155】

「アミン」または「アミノ」という用語は、本明細書で用いる場合、式  $-NR^a R^b$  である非置換型または置換型の部分のことを指し、式中、 $R^a$  および  $R^b$  はそれぞれ独立に水素、アルキル、アリアルまたは複素環である、または  $R^a$  および  $R^b$  はそれらに結合した窒素原子とともに、環内に3~8個の原子を有する環状部分を形成する。したがって、アミノという用語には、別に指定する場合を除き、ピペリジニル基またはピロリジニル基などの環状アミノ部分が含まれる。したがって、本明細書で用いる「アルキルアミノ」という用語は、アミノ基が結合したアルキル基のことを意味する。適したアルキルアミノ基には、1個~約12個の炭素原子、例えば、1個~約6個の炭素原子を有する基が含まれる。アミノという用語には、窒素原子が少なくとも1つの炭素またはヘテロ原子と共有結合している化合物または部分が含まれる。「ジアルキルアミノ」という用語には、窒素原子が少なくとも2つのアルキル基と結合している基が含まれる。「アリアルアミノ」および「ジアリアルアミノ」という用語には、窒素がそれぞれ少なくとも1つまたは2つのアリアル基と結合している基が含まれる。「アルキルアリアルアミノ」という用語は、少なくとも1つのアルキル基および少なくとも1つのアリアル基と結合したアミノ基のことを指す。「アルカミノアルキル」という用語は、アルキルアミノ基によって置換されたアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基のことを指す。「アミド」または「アミノカルボニル」という用語には、カルボニル基またはチオカルボニル基の炭素と結合した窒素原子を含む化合物または部分が含まれる。

10

20

【0156】

「スルホン酸」または「スルホネート」基とは、炭素原子と結合した  $-SO_3 H$  基または  $-SO_3 -X^+$  基のことであり、式中、 $X^+$  はカチオン性対イオン基である。同様に、「スルホン酸」化合物は、炭素原子と結合した  $-SO_3 H$  基または  $-SO_3 -X^+$  基を有し、式中、 $X^+$  はカチオン基である。本明細書で用いる「スルフェート」という用語は、炭素原子と結合した  $-OSO_3 H$  基または  $-OSO_3 -X^+$  基（これらは  $-SO_4 H$  または  $SO_4 -X^+$  として表してもよい）のことであり、「硫酸」化合物は炭素原子と結合した  $-SO_3 H$  基または  $-OSO_3 -X^+$  基を有し、式中、 $X^+$  はカチオン基である。本発明によれば、適したカチオン基は水素原子であってよい。いくつかの場合には、カチオン基は実際には、生理的pHで正に荷電している、治療用化合物上の別の基、例えばアミノ基であってもよい。「対イオン」は電気的中性を維持するために必要であり、これは本発明の組成物中で薬学的に許容される。アニオン基と共有結合したカチオン基を含む化合物は、「分子内塩」と呼ぶこともできる。

30

【0157】

別に指定する場合を除き、以上に考察した基を含む、本発明の化合物の化学基は「置換型または非置換型」のいずれでもよい。いくつかの態様において、「置換された」という用語は、その部分に、分子がその意図した機能を遂行しうるようにする水素以外の置換基（すなわち、ほとんどの場合には水素が置換される）が配置されて存在することを意味する。置換基の例には、直鎖状または分枝状アルキル（例えば、 $C_1 -C_5$ ）、シクロアルキル（例えば、 $C_3 -C_8$ ）、アミノ基（ $-NH_2$  を含む）、 $-SO_3 H$ 、 $-OSO_3 H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン（例えば、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$  または  $-I$ ）、 $-CH_2 OCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-OH$  および  $-CO_2 H$  が含まれる。

40

【0158】

「置換」または「により置換された」には、置換される原子および置換基が許容される原子価の点で合致すること、および置換によって安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離などによる変換が自然に生じないものが生じることという暗黙的な条件が含まれる。本明細書で用いる場合、「置換された」という用語は、有機化合物の許容されるすべての置換基が含まれることを意味している。幅広い面において、許容される置換基には、有機化合物の環状および環状、分枝状および非分枝状、炭素環式およびヘテロサイクリック、芳香族および非芳香族性の置換基が含まれる。許容される置換基は、適切な有機化合物に関

50

して1つでも複数でもよく、同じでも異なってもよい。

【0159】

いくつかの態様において、「置換基」は、例えば、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_1 - C_6$  アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、 $C_1 - C_6$  アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、 $C_1 - C_6$  アルキルカルボニル、 $C_1 - C_6$  アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、 $C_1 - C_6$  アルキルチオ、アリールチオ、複素環、アラルキルおよびアリール（ヘテロアリールを含む）の各基からなる群より選択される。

【0160】

例のうち1つの基であるアルカンスルホン酸は、式Iに記載された以下の構造を有し（本明細書に添付の図面を参照されたい）、式中、Yはアミノ基（式- $NR^a R^b$ を有する）またはスルホン酸基（式- $SO_3 - X^+$ を有する）であり、nは1から5までの整数であり、Xは水素またはカチオン基（例えば、ナトリウム）である。アルカンスルホン酸のいくつかの例には、式IIa、式IIb、式IIcおよび式IIdが含まれる（図面を参照されたい）。

10

【0161】

本発明の1つの態様は、本明細書に記載の薬学的組成物の第1の薬剤としての3-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の使用、ならびにそれらを用いる方法である。

【0162】

「第1の薬剤」または「第2の薬剤」などにおける「薬剤（agent）」は、一般に、医薬製剤に用いるのに適した純度の化合物を記載することを意図している。場合によっては、薬剤は「低分子」、すなわち、それ自体が遺伝子の転写または翻訳の産物（例えば、タンパク質、RNAまたはDNA）ではなく、低分子量である、例えば約2500未満である化合物である。また別の場合には、薬剤は抗体または免疫原性ペプチドなどの生物製剤であってもよい。

20

【0163】

一般に、アルカンスルホン酸は、例えば、米国特許第5,643,562号；第5,972,328号；第5,728,375号；第5,840,294号；第4,657,704号；および「アミロイドーシスの治療用の化合物を調製するための合成プロセス（Synthetic Process for Preparing Compounds for Treating Amyloidosis）」と題する2003年6月23日に提出された米国仮特許出願第60/482,058号に記載されたような一般的な反応スキームに示された方法、またはそれらの改良法により、容易に入手可能な出発材料、試薬および従来の合成手順を用いて調製することができる。これらの反応において、それ自体は知られているが言及されていない変法を利用することも可能である。薬剤の本質的な性質または有用性に悪影響を及ぼさない置換基の1つまたは複数の単純な差異が加えられた、本明細書に記載した薬剤の機能のおよび構造的な等価物であって同じ一般特性を有するものを、当技術分野で知られたさまざまな方法に従って調製することができる。

30

【0164】

一般に、本発明の薬剤は、例えば以下に記載するような一般的な反応スキームに示された方法、またはそれらの改良法により、容易に入手可能な出発材料、試薬および従来の合成手順を用いて調製することができる。これらの反応において、それ自体は知られているが言及されていない変法を利用することも可能である。薬剤の本質的な性質または有用性に悪影響を及ぼさない置換基の1つまたは複数の単純な差異が加えられた、本明細書に記載した薬剤の機能のおよび構造的な等価物であって同じ一般特性を有するものを、当技術分野で知られたさまざまな方法に従って調製することができる。本発明の薬剤は、提示した具体的な手順に示されているような、本明細書に記載した合成スキームおよびプロトコールに従って容易に調製することができる。しかし、当業者は、本発明の薬剤を形成させるために他の合成経路を用いることもでき、以下のものは単に例示的に提供されるのに過ぎず、本発明を限定するものではないことを認識していると考えられる。例えば、「総合有機変換（Comprehensive Organic Transformations）」、第2版、R.C. Larock, John

40

50

Wiley & Sons, Ltd.(1999) ; 「マーチ上級有機化学 (March's Advanced Organic Chemistry)」、第5版、M.B. Smith and J. March, John Wiley & Sons, Ltd.(2000) ; および「有機合成のための試薬 (Reagents for Organic Synthesis)」、Vol.I-XX、M. Fieser and L. Fieser, John Wiley & Sons (2000)を参照されたい。さらに、当技術分野で標準的なさまざまな保護および脱保護の戦略が用いられることも認識されていると考えられる (例えば、「有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」、第3版、T.W. Greene編, John Wiley & Sons, Ltd.(1999)を参照されたい)。関連分野の当業者は、具体的な保護基 (例えば、アミン保護基およびカルボキシル保護基) の選択はその後の反応条件に対する点保護部分の安定性に依存すると考えられることを認識していると考えられ、適切な選択を理解していると考えられる。当業者の知識をさらに示したものは、広範な化学文献から抽出された以下のものがある : 「総合不斉触媒作用 (Comprehensive Asymmetric Catalysis)」、E.N. Jacobsen, et al., Springer Verlag (1999)、  
「アミノ酸化学 (Chemistry of the Amino Acids)」、J.P. Greenstein and M. Winitz, John Wiley & Sons, Inc., New York (1961) ; T.D. Ocain, et al., J. Med. Chem. 31, 2193-99 (1988) ; E.M. Gordon, et al., J. Med. Chem. 31, 2199-10 (1988) ; 「ペプチド合成の実際 (Practice of Peptide Synthesis)」、M. Bodansky and A. Bodanszky, Springer-Verlag, New York (1984) ; 「不斉合成 : アミノ酸を用いたキラル分子の構築 (Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids)」、G.M. Coppola and H.F. Schuster, John Wiley & Sons, Inc., New York (1987) ; 「ペプチドの化学合成 (The Chemical Synthesis of Peptides)」、J. Jones, Oxford University Press, New York (1991) ; および「ペプチド化学序論 (Introduction of Peptide Chemistry)」、P.D. Bailey, John Wiley & Sons, Inc., New York (1992)。

10

20

30

40

50

**【0165】**

本明細書中の化学構造は、当技術分野で知られた従来の基準に従って描かれている。このため、描写された炭素原子などの原子が飽和されていない原子価を有するように思われる場合には、水素原子が必ずしも明示的に描写されていなくても、その原子価は水素原子によって飽和されていると想定される。本発明のいくつかの化合物の構造は、立体異性体を生じる炭素原子を含む。このような非対称性によって生じる異性体 (例えば、すべてのエナンチオマーおよびジアステレオマー) は、別に指示する場合を除き、本発明の範囲に含まれることが理解される必要がある。すなわち、別に規定する場合を除き、任意のキラル炭素中心は (R) 型または (S) 型立体化学配置でありうる。このような異性体は、古典的な分離法により、および立体化学的に制御された合成により、実質的に純粋な形態で入手しうる。さらに、アルケンには E型および Z型幾何配置のいずれも適宜含まれうる。さらに、本発明の化合物は、溶媒和していない形態、さらには水、THF、エタノールなどの許容される溶媒により溶媒和された形態として存在しうる。一般に、本発明においては溶媒和形態は非溶媒和形態と等しいと判断される。

**【0166】**

本発明による第1の薬剤として用いうる化合物のさらに別の例には、「アミロイド関連疾患を治療するための方法および組成物 (Methods and Compositions for Treating Amyloid-Related Diseases)」と題する2003年6月23日に提出された米国仮特許出願第60/480,906号、および「アミロイドおよびてんかん発生に関連した疾患の治療のための方法および組成物 (Methods and Compositions for The Treatment of Amyloid- and Epileptogenesis-Associated Diseases)」と題する同じく2003年6月23日に提出された出願第60/480,928号に開示されたものが含まれる。

**【0167】**

1つの態様において、本発明は、少なくとも一部には、式I-Aの化合物 (本明細書に添付の図面シートを参照のこと) (式中、R<sup>1</sup> は置換型または非置換型のシクロアルキル基、アリール基、アリールシクロアルキル基、二環式もしくは三環式の環状基、二環式もしくは三環式の縮合環状基、または置換型もしくは非置換型のC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキル基である ; R<sup>2</sup> は水素、アルキル、メルカプトアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、

アリアル、アリアルアルキル、チアゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、ベンゾチアゾリルおよびベンゾイミダゾリルからなる群より選択される；Yは $\text{SO}_3^- \text{X}^+$ 、 $\text{OSO}_3^- \text{X}^+$ または $\text{SSO}_3^- \text{X}^+$ である； $\text{X}^+$ は水素、カチオン基またはエステル形成基（すなわち、プロドラッグなどの場合、これについては本明細書の別の箇所述べる）である；ならびに、 $\text{L}^1$ および $\text{L}^2$ のそれぞれは独立に置換型または非置換型の $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ アルキル基であるか存在しない）またはそれらの薬学的に許容される塩である第1の薬剤を有する薬学的組成物に関する（ただし、条件として、 $\text{R}^1$ がアルキルである場合には $\text{L}^1$ は存在しない）。

【0168】

もう1つの態様において、本発明は、少なくとも一部には、式II-Aの化合物（本明細書に添付の図面シートを参照のこと）（式中、 $\text{R}^1$ は置換型もしくは非置換型の環状、二環状、三環状もしくはベンゾ複素環状基、または置換型もしくは非置換型の $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ アルキル基である； $\text{R}^2$ は水素、アルキル、メルカプトアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリアル、アリアルアルキル、チアゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリルである、または $\text{R}^1$ と連結して複素環を形成する；Yは $\text{SO}_3^- \text{X}^+$ 、 $\text{OSO}_3^- \text{X}^+$ または $\text{SSO}_3^- \text{X}^+$ である； $\text{X}^+$ は水素、カチオン基またはエステル形成性部分である；mは0または1である；nは1、2、3または4である；Lは置換型または非置換型の $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ アルキル基であるか存在しない）またはそれらの薬学的に許容される塩である第1の薬剤を有する薬学的組成物に関する（ただし、条件として、 $\text{R}^1$ がアルキルである場合にはLは存在しない）。

【0169】

さらにもう1つの態様において、本発明は、少なくとも一部には、式III-Aの化合物（本明細書に添付の図面シートを参照のこと）（式中、Aは窒素または酸素である； $\text{R}^{1-1}$ は水素、塩形成性カチオン、エステル形成基、 $-(\text{CH}_2)_x-Q$ であり、またはAが窒素である場合には、Aおよび $\text{R}^{1-1}$ が一体として天然または非天然のアミノ酸またはそれらの塩もしくはエステルであってもよい；Qは水素、チアゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、ベンゾチアゾリルまたはベンゾイミダゾリルである；xは0、1、2、3または4である；nは0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である； $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{3a}$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{4a}$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^{6a}$ 、 $\text{R}^7$ および $\text{R}^{7a}$ はそれぞれ独立に水素、アルキル、メルカプトアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリアル、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アルコキシカルボニル、シアノ、ハロゲン、アミノ、アミジノ、テトラゾリルである、または隣接する環原子上の2つのR基が環原子とともに二重結合を形成する、ただし条件として、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{3a}$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{4a}$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^{6a}$ 、 $\text{R}^7$ および $\text{R}^{7a}$ の1つは図面に示されているような式IIIa-Aの部分であり、mは0、1、2、3または4である； $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ および $\text{R}^{12}$ は独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシル、ハロゲン化アルキル、メルカプトアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリアル、シアノ、アミジノ、チアゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾチアゾリルおよびベンゾイミダゾリの群より選択される）；ならびにそれらの薬学的に許容される塩およびエステルである第1の薬剤を有する薬学的組成物に関する（ただし、条件として、前記化合物は3-(4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-1-ピリジル)-1-プロパンスルホン酸ではない）。

【0170】

さらにもう1つの態様において、本発明は、少なくとも一部には、式IVの化合物（添付の図面を参照のこと）（式中、Aは窒素または酸素である； $\text{R}^{1-1}$ は水素、塩形成性カチオン、エステル形成基、 $-(\text{CH}_2)_x-Q$ であり、またはAが窒素である場合には、Aおよび $\text{R}^{1-1}$ が一体として天然または非天然のアミノ酸またはそれらの塩もしくはエステルであってもよい；Qは水素、チアゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、ベンゾチアゾリルまたはベンゾイミダゾリルである；xは0、1、2、3または4である；nは0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である； $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{4a}$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^{6a}$ 、 $\text{R}^7$ および $\text{R}^{7a}$ はそれぞれ独立に水素、アルキル、メルカプトアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリアル、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アルコキシカルボニル、シアノ

10

20

30

40

50

、ハロゲン、アミノ、アミジノ、テトラゾリルである、 $R^4$  および  $R^5$  はそれらが結合している環原子とともに二重結合を形成する、または  $R^6$  および  $R^7$  はそれらが結合している環原子とともに二重結合を形成する； $m$ は0、1、2、3または4である； $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシル、ハロゲン化アルキル、メルカプトアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、シアノ、アミジノ、チアゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾチアゾリルおよびベンゾイミダゾリルの群より選択される）ならびにそれらの薬学的に許容される塩およびエステルである第1の薬剤を有する薬学的組成物に関する。

【0171】

もう1つの態様において、本発明は、式V-Aの化合物（添付の図面を参照のこと）（式中、Aは窒素または酸素である； $R^{11}$  は水素、塩形成性カチオン、エステル形成基、 $-(CH_2)_x-Q$ であり、またはAが窒素である場合には、Aおよび $R^{11}$  が一体として天然または非天然のアミノ酸またはそれらの塩もしくはエステルであってもよい；Qは水素、チアゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、ベンゾチアゾリルまたはベンゾイミダゾリルである； $x$ は0、1、2、3または4である； $n$ は0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である； $aa$ は天然または非天然のアミノ酸残基である； $m$ は0、1、2または3である； $R^{14}$  は水素または保護基である； $R^{15}$  は水素、アルキルまたはアリールである）ならびにそれらの薬学的に許容される塩およびプロドラッグである第1の薬剤を有する薬学的組成物を含む。

【0172】

もう1つの態様において、本発明は、式VI-Aの化合物（添付の図面を参照のこと）（式中、 $n$ は1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である；Aは酸素または窒素である； $R^{11}$  は水素、塩形成性カチオン、エステル形成基、 $-(CH_2)_x-Q$ であり、またはAが窒素である場合には、Aおよび $R^{11}$  が一体として天然または非天然のアミノ酸またはそれらの塩もしくはエステルであってもよい；Qは水素、チアゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、ベンゾチアゾリルまたはベンゾイミダゾリルである； $x$ は0、1、2、3または4である； $R^{19}$  は水素、アルキルまたはアリールである； $Y^1$  は酸素、イオウまたは窒素である； $Y^2$  は炭素、窒素または酸素である； $R^{20}$  は水素、アルキル、アミノ、メルカプトアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、ベンゾチアゾリルまたはベンゾイミダゾリルである； $R^{21}$  は水素、アルキル、メルカプトアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリルであり、または $Y^2$  が酸素であれば存在しない； $R^{22}$  は水素、アルキル、メルカプトアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリルである；または $Y^1$  が窒素であれば $R^{22}$  は水素、ヒドロキシル、アルコキシもしくはアリーロキシである；または $Y^1$  が酸素もしくはイオウであれば $R^{22}$  は存在しない；または $Y^1$  が窒素であれば $R^{22}$  および $R^{21}$  は連結して環状部分を形成する）；またはそれらの薬学的に許容される塩である第1の薬剤を有する薬学的組成物を含む。

【0173】

もう1つの態様において、本発明は、式VII-Aの化合物（添付の図面を参照のこと）（式中、 $n$ は2、3または4である；Aは酸素または窒素である； $R^{11}$  は水素、塩形成性カチオン、エステル形成基、 $-(CH_2)_x-Q$ であり、またはAが窒素である場合には、Aおよび $R^{11}$  が一体として天然または非天然のアミノ酸またはそれらの塩もしくはエステルであってもよい；Qは水素、チアゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、ベンゾチアゾリルまたはベンゾイミダゾリルである； $x$ は0、1、2、3または4である；Gは直接結合または酸素、窒素またはイオウである； $z$ は0、1、2、3、4または5である； $m$ は0または1である； $R^{24}$  は、水素、アルキル、メルカプトアルキル、アルケニル、アルキニル、アロイル、アルキルカルボニル、アミノアルキルカルボニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、チアゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、ベンゾチアゾリルおよびベンゾイミダゾリルか

10

20

30

40

50

らなる群より選択される；それぞれの $R^{2,5}$ は独立に、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、チオール、アミノ、ニトロ、アルキル、アリール、炭素環式またはヘテロサイクリックより選択される）およびそれらの薬学的に許容される塩である第1の薬剤を有する薬学的組成物を含む。

【0174】

本発明のこのような化合物には、例えば、式I-Bの化合物（添付の図面を参照のこと）（式中、Xは酸素または窒素である；ZはC=O、S(O)<sub>2</sub>またはP(O)OR<sup>7</sup>である；mおよびnはそれぞれ独立に0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である；R<sup>1</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ独立に水素、金属イオン、アルキル、メルカプトアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、Xとともに天然もしくは非天然のアミノ酸残基を形成する部分、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Yである；Yは水素、またはチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、アミノ、イミダゾリル、ベンゾチアゾリルおよびベンゾイミダゾリルからなる群より選択される複素環部分である；pは0、1、2、3または4である；R<sup>2</sup>は水素、アルキル、メルカプトアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキルカルボニル、アリールカルボニルまたはアルコキシカルボニルである；R<sup>3</sup>は水素、アミノ、シアノ、アルキル、メルカプトアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロサイクリック、置換型または非置換型のアリール、ヘテロアリール、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、アミノ、イミダゾリル、ベンゾチアゾリルまたはベンゾイミダゾリルである）ならびにそれらの薬学的に許容される塩、エステルおよびプロドラッグが含まれる。

10

20

【0175】

さらにもう1つの態様において、式I-Bの化合物におけるmは0、1または2である。もう1つのさらなる態様において、nは0、1または2である。もう1つのさらなる態様において、R<sup>3</sup>はアリール、例えばヘテロアリールまたはフェニルである。さらにもう1つの態様において、ZはS(O)<sub>2</sub>である。

【0176】

もう1つの態様において、本発明の化合物は、式II-Bのもの（添付の図面を参照のこと）（式中、それぞれのR<sup>4</sup>は独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、アミノ、アミノ、シアノ、ニトロ、アルキル、アリール、炭素環式またはヘテロサイクリックからなる群より選択される；Jは存在しないか、酸素、窒素、イオウであるか、または低級アルキレン、アルキレニルオキシ、アルキレニルアミノ、アルキレニルチオ、アルキレニルオキシアルキル、アルキレニルアモニアルキル、アルキレニルチオアルキル、アルケニル、アルケニルオキシ、アルケニルアミノもしくはアルケニルチオからなる（ただしこれらには限定されない）二価結合部分である；およびqは1、2、3、4または5である）ならびにそれらの薬学的に許容される塩、エステルおよびプロドラッグである。

30

【0177】

式II-Bの化合物のさらにもう1つの態様において、R<sup>4</sup>はアリール、例えば置換型または非置換型のフェニルである。もう1つの態様において、R<sup>4</sup>はハロゲン（例えば、塩素、フッ素、臭素またはヨウ素）である。さらにもう1つの態様において、R<sup>4</sup>はアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、トリフルオロメチルなどである。もう1つの態様において、Jは存在しない、または酸素である。さらにもう1つの態様において、mは1、またはnは1である。もう1つのさらなる態様において、化合物はR異性体またはS異性体である。

40

【0178】

なおもう1つの態様において、化合物は、表Xまたは表Yのいずれかに示された化合物（添付の図面を参照のこと）ならびにそれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグおよびエステルからなる群より選択される。

【0179】

さらにまたもう1つの態様において、化合物は、表Z-1または表Z-2のいずれかに示された化合物（添付の図面を参照のこと）ならびにそれらの薬学的に許容される塩、プロドラ

50

ッグおよびエステルからなる群より選択される。

【0180】

さらにもう1つの態様において、本発明の化合物は、式III-Bのもの（添付の図面を参照のこと）（式中、Xは酸素または窒素である；mおよびnはそれぞれ独立に0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である；qは1、2、3、4または5である；R<sup>1</sup>は水素、金属イオン、アルキル、メルカプトアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、またはXとともに天然もしくは非天然のアミノ酸残基を形成する部分、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Yである；Yは水素であるか、またはチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、アミジノ、イミダゾリル、ベンゾチアゾリルおよびベンゾイミダゾリルからなる群より選択される複素環部分である；pは0、1、2、3または4である；R<sup>2</sup>は水素、アルキル、メルカプトアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルキルカルボニル、アリールカルボニルまたはアルコキシカルボニルである；R<sup>5</sup>は水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、カルボニル、チオール、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アルキルアミノ、アシルアミノからなる群より選択される；qは1~5から選択される整数である；Jは存在しないか、酸素、窒素、イオウであるか、または低級アルキレン、アルキレニルオキシ、アルキレニルアミノ、アルキレニルチオ、アルキレニルオキシアルキル、アルキレニルアモニアルキル、アルキレニルチオアルキル、アルケニル、アルケニルオキシ、アルケニルアミノもしくはアルケニルチオからなる（ただしこれらには限定されない）二価結合部分である）；ならびにこれらの薬学的に許容される塩、エステルおよびプロドラッグである。

10

20

【0181】

さらにまたなおもう1つの態様において、本発明の化合物は式IV-Bの化合物であってもよい（添付の図面を参照のこと）。関連した態様において、mは0である。

【0182】

本発明の化合物の例には、表Wに示された化合物（添付の図面を参照のこと）ならびにそれらの薬学的に許容される塩、エステルおよびプロドラッグが含まれる。

【0183】

本発明の化合物のさらなる例には、表3の化合物（添付の図面を参照のこと）が含まれる。

【0184】

もう1つの態様において、本発明は、式V-Bの化合物（添付の図面を参照のこと）（式中、R<sup>6</sup>は置換型または非置換型の複素環部分である）に関する。さらにもう1つの態様において、mは0または1である。もう1つの態様において、nは0または1である。もう1つのさらなる態様において、R<sup>6</sup>はチアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、インドリル、ピリジニル、チアジニル、チオフエニル、ベンゾチオフエニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロチアゾリル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロピリミジニルまたはオキサジニルである。さらにもう1つの態様において、ZはS(0)<sub>2</sub>である。

30

【0185】

さらにもう1つの態様において、本発明は、表Vに示された以下の化合物（添付の図面を参照のこと）ならびにそれらの薬学的に許容される塩、エステルおよびプロドラッグに関する。

40

【0186】

ナトリウムイオンチャンネルまたはカルシウムイオンチャンネルの活性の遮断薬は当技術分野で周知であり、これらは本発明の化合物および方法におけるA部分として用いることができる。同様に、カリウムイオンチャンネルまたは塩素イオンチャンネルを開口させる任意の化合物を、本発明の化合物および方法におけるA部分として用いることができる。NMDA受容体のアンタゴニストおよび内因性GABA抑制の増強薬も当業者に知られており、本発明の方法および化合物に用いることができる。例えば、2,3-キノキサリンジオンはNMDA受容体拮抗活性を有することが報告されている（例えば、米国特許第5,721,234号を参照のこと）。カルシウムおよび亜鉛のキレート剤の例には、（前記のものに加えて）エチ

50

レンジアミン四酢酸 (EDTA)、エチレングリコールビス( -アミノエチルエーテル)-N,N,N',N'-四酢酸などを含む、二価カチオンのキレート化のための当技術分野で知られた部分が含まれる。鉄キレート剤の例には、エンテロバクチン、ピリドキサルイソニコチニルヒドラゾン、N,N'-ビス(2-ヒドロキシベンゾイル)-エチレンジアミン-N,N'-二酢酸 (HBED)、1-置換-2-アルキル-3-ヒドロキシ-4-ピリドン (1-(2'-カルボキシエチル)-2-メチル-3-ヒドロキシ-4-ピリドンを含む) および鉄をキレート化することが当技術分野で知られている他の部分が含まれる。NOシターゼ活性を阻害する化合物は当技術分野で知られており、これには例えば、L-N -ニトロ-アルギニン (脳NOシターゼの特異的阻害薬)、L-N -アミノ-アルギニンおよびL-N -アルキル-アルギニンを含むN 置換型アルギニン類似体 (特にL型立体配置のもの) ; またはそれらのエステル (例えば、メチルエステル) 10  
が含まれる。抗酸化薬の例には、アスコルビン酸、トコフェロール ( -トコフェロールを含む) などが含まれる。

#### 【0187】

もう1つの面において、本発明は、第1の薬剤 (例えば、アルカンスルホン酸)、ならびに行動障害および情緒障害といったアルツハイマー病の続発症状を標的とする別の薬剤を含む、薬学的組成物に関する。例えば、記憶および認知を改善させるように思われるが基礎をなす病態の対処は行わない、承認された医薬品がいくつか存在するが、これについては本明細書の別の箇所ですらに詳細に考察する。

#### 【0188】

以下の考察では、アルツハイマー病に対するさまざまな治療アプローチおよび医薬品の種類についてさらに詳細に説明する。 20

#### 【0189】

##### 認知機能改善薬 コリンエステラーゼ阻害薬

アルツハイマー病には、記憶を含む認知機能において基本的な役割を果たす、前脳基底部のコリン作動性ニューロンの変性が伴ってみられる。アルツハイマー病患者はアセチルコリンエステラーゼ活性およびコリン取り込みの顕著な低下を示す。Becker, et al., Drug Development Research 12, 163-95 (1988)。1つの面において、本発明は、コリンエステラーゼ (例えば、アセチルコリンエステラーゼまたはブチリルコリンエステラーゼ) の阻害薬の投与により、アセチルコリンのレベルを上昇させることに関する。コリン作動性ニューロンは中枢神経系および末梢神経系の主要なニューロン系統を構成している。コリン作動性ニューロンは神経伝達物質アセチルコリンを産生する。中枢神経系においてアセチルコリンは神経伝達物質の1つであり、コリン作動性ニューロンによって放出されるが、これは特に脳の海馬および前頭皮質でそうである。脳の海馬領域、特にアセチルコリンが放出される領域は、認知、学習および記憶に関連する機能を有すると考えられている。認知、学習および記憶の機能低下などの症状を伴う変性疾患は、コリン作動性ニューロンの消失と関連づけられている。前脳基底部におけるコリン性神経支配の顕著な変性、ならびにコリンアセチルトランスフェラーゼ、アセチルコリンエステラーゼおよびニコチン性およびムスカリン性受容体の減少を特徴とするコリン機能障害は、アルツハイマー病の極めて早期の特徴であることが知られている。グルタミン酸作動性、セロトニン作動性およびドーパミン作動性といった他の神経伝達物質系もアルツハイマー病では障害されるが、これは本疾患のより後期になってからである。 30  
40

#### 【0190】

本発明はまた、認知機能改善をもたらすニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストまたはムスカリン性アゴニストの併用にも関する。ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストはアルツハイマー患者における認知機能を改善する。Wilson, et al., Pharmacol. Biochem. Behavior 51, 509-14 (1995); Arneric, et al., Alzheimer Disease Assoc. Disorders 9 (suppl. 2), 50-61 (1995); Buccafusco, et al., Behav. Pharmacol. 10, 681-90 (1999)。ムスカリン性アゴニストおよびニコチン性アゴニストは、動物モデルおよびヒトにおいて認知作業を向上させることが報告されている。Schwarz, et al., J. Pharmacol. Experim. Therapeut. 291, 812-22 (1999); Veroff, et al., Alzheimer Disease 50

Assoc. Disorders 12, 304-12 (1998); Bodick, et al., Alzheimer Disease Assoc. Disorders 11 (Suppl. 4), S16-22 (1997)。

【0191】

アルツハイマー病の対象では、海馬への神経支配を行うコリン作動性ニューロンの数が一般に減少し、これらのコリン作動性ニューロンの進行性消失はこれらの対象における記憶および認知機能の低下に反映される。アセチルコリンはコリンアセチルトランスフェラーゼ(「ChAT」)によって合成される。ひとたびニューロンによって放出されると、それはコリンエステラーゼ、例えばアセチルコリンエステラーゼ(「AChE」)によって分解される。このため、ChATの活性を増強すること、またはコリンエステラーゼ、例えばAChEの活性を阻害することにより、この神経伝達物質のレベルが上昇する可能性がある。これらの薬物療法は単独では主として症状面での改善をもたらすように思われる。

10

【0192】

アセチルコリンのレベルを上昇させるためのもう1つの治療戦略は、ニューロンにおけるChATをアップレギュレートすることに基づく。例えば、エストロゲンは、ラット海馬におけるChATをアップレギュレートすることにより、アセチルコリンのレベルを上昇させる。Luine, et al., Brain Res. 191, 273-77 (1980); Luine, Exp. Neurology 89, 484-90 (1985)、Singh, et al., Brain Res. 644, 305-12 (1994)。また、臨床情報からも、ホルモン補充療法(エストロゲン単独またはプロゲステンとの併用)を受けている閉経後女性はアルツハイマー病を発症する可能性が低く、既存の症状が軽減される可能性が高くなることが暗示されている。例えば、W0 93/014085号(アセチルコリンの放出を増強する能力があるものとしてのインドール誘導体); 米国特許第5,278,162号(アセチルコリン放出を増強する置換型ポリ環状化合物)。

20

【0193】

コリンエステラーゼ阻害薬は数多く知られている。ある種のコリンエステラーゼ阻害薬はアルツハイマーの対象における記憶および学習能力を改善するための治療における使用が承認されている。タクリン(Cognex(商標)、Warner-Lambert Co.、現在はPfizer, New York, New York)は最初に承認されたコリンエステラーゼ阻害薬であるが、胃および肝臓の障害のように有害な副作用があるため、使用されることは稀である。ドネペジル(Aricept(商標)、Eisai Co, Ltd)はタクリンよりもアセチルコリンエステラーゼに対する選択性が高く、副作用も少ない。リバスチグミン(Exelon(商標)、Novartis Pharma SA)は、アルツハイマーの対象の脳に高濃度で存在する、アセチルコリンエステラーゼの特定のサブタイプを標的とする。ガランタミン(Reminyl(商標)、Janssen Pharmaceutica Products, LP)は脳内で二通りの作用機序を有する; すなわち、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬として作用することに加えて、ガランタミンは脳内のニコチン性アセチルコリン受容体に対しても作用を及ぼすように思われる。これらのコリンエステラーゼ阻害薬は、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬もしくはブチリル-コリンエステラーゼ阻害薬、またはその両方でありうる。もう1つの例はフェンセリン(現在は米国で臨床試験が進んだ段階にある)。フェンセリンは、コリン作動性作用に加えて、mRNAレベルでの別個かつ特異な作用機序によって  $\beta$ -APP生成も阻害する可能性がある。もう1つの例はAIT-082である(これも臨床試験が進んだ段階にある)。また、AChEの分解経路を、フィゾスチグミン

30

40

【0194】

フェンセリンはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の1つであり、アルツハイマー病の治療を目的として開発段階にある(Axonix, New York, New York)。フェンセリンは実験動物で記憶および学習能力を改善することが示されており、2種類の機序によって作用する: すなわち、これは動物の脳内での神経伝達物質アセチルコリンの分解を阻害するとともに、アルツハイマー病における脳細胞死の原因と考えられている毒性型  $\beta$ -アミロイド

50

タンパク質の脳内での生成を阻害する。他のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬がこの酵素の活性を単に抑制するのとは異なり、フェンセリンに二通りの作用機序があることは、それが記憶および認知機能を改善するだけでなく、本疾患の進行も緩徐化する可能性があることを示唆する。アルツハイマー病に対して現在販売されている薬剤と比べて、フェンセリンは脳に対する標的性が身体他の部分よりも高く、血液からより迅速に排出される。前臨床試験において、フェンセリンの脳-血液比は10:1であった。フェンセリンのこれらの特性は、この薬剤の脳内での治療効果を最大限に高めるとともに、薬剤が血中から迅速に排出されるために副作用を軽減すると考えられる。望ましくない副作用および薬剤相互作用は往々にして薬剤が体内に長期間存在することに起因するため、フェンセリンが血中から急速に消失することは、それが既存の治療法に代わるより忍容性の高い治療法であることを示唆している。フェンセリンは体内から迅速に排出されるものの、脳内のアセチルコリンエステラーゼ酵素とは結合した状態を保つため、長時間にわたる治療作用を及ぼすことが可能である。置換型フェンセリンならびにエゼロリン、ノルエゼロリンおよびベンジルノルエゼロリンのフェニルカルバミン酸塩もアセチルコリンエステラーゼの特異的阻害薬である。例えば、米国特許第5,171,750号；第5,378,723号；第5,409,948号；第5,998,460号；第5,948,763号；第6,410,747号；第6,462,171号；および第6,495,700号；ならびにWO 93/06105号を参照されたい。

10

**【0195】**

適したコリンエステラーゼ阻害薬には、Janssen社から入手可能なガラントミン誘導体、Bayer Corp.から入手可能なメトリホナート、Nikken Chemicals Co. Ltd.から入手可能なイピダクリン、TAK-147、SS Pharmaceutical Co. Ltd.から入手可能なT-82、メタンシルホニルフルオリド、CHF-2819、フェンセリン、Forest Laboratories, Inc.から入手可能なフィゾスチグミン、フベルジン、Axonyx Inc.から入手可能なシムセリン、National Institutes of Healthから入手可能なトルセリン、Eisai Co. Ltd.から入手可能なER-127528、およびそれらの組み合わせが含まれる。

20

**【0196】**

さらに、本発明は、哺乳動物において脳の前頭皮質領域または海馬領域におけるアセチルコリンのレベルを維持するため、またはその低下を防止するための方法であって、それを必要とする哺乳動物に対して、有効量の第1の薬剤（例えば、アルカンスルホン酸またはその薬学的に許容される塩）、および任意にコリンエステラーゼ阻害薬を投与すること

30

**【0197】**

さらに、本発明は、哺乳動物において脳の前頭皮質領域または海馬領域におけるコリンアセチルトランスフェラーゼまたはアセチルコリンの欠乏によって生じる状態または有害作用を抑制するための方法であって、それを必要とする哺乳動物に対して、有効量の第1の薬剤（例えば、アルカンスルホン酸またはその薬学的に許容される塩）、および任意にコリンエステラーゼ阻害薬を投与することを含む方法にも関する。

**【0198】**

さらに、本発明は、第1の薬剤（例えば、アルカンスルホン酸またはその薬学的に許容される塩）および任意にコリンエステラーゼ阻害薬；ならびに薬剤担体、希釈剤または添加剤を含む、医薬製剤にも関する。

40

**【0199】**

本発明のもう1つの態様は、脳の前頭皮質領域または海馬領域におけるコリンアセチルトランスフェラーゼまたはアセチルコリンの減少によって生じる状態がアルツハイマー病であるようなものである。

**【0200】**

本明細書で用いる場合、「有効量」という用語は、脳内、例えば海馬領域および前頭皮質領域などにおいて脳細胞が安定なレベルのアセチルコリンを産生する能力を維持させること、または哺乳動物におけるアセチルコリンの減少によって生じる状態もしくは有害作用を抑制することが可能な、第1の薬剤（例えば、アルカンスルホン酸）の量のことを意

50

味する。アルカンスルホン酸またはその他のこのような第1の薬剤をAChE阻害薬と共投与する場合には、「有効量」という用語は、AChEを阻害しうるこのような薬剤の量のことも意味する。AChEの阻害薬は「AChEi」と表現してもよい。

#### 【0201】

この文脈において、脳の前頭皮質領域または海馬領域におけるChATまたはアセチルコリンの欠乏によって生じる状態または有害作用を抑制するという文脈における「抑制すること」という用語は、その一般に受け入れられている意味を有し、すなわち、ChATおよびアセチルコリンの減少ならびにその続発病態（すなわち、そのイベントに起因する症状）の進行または重症度を、妨げる、制限する、軽減する、改善する、緩徐化する、阻止する、または逆行させることを意味する。

10

#### 【0202】

「ChATをアップレギュレートする」という用語は、ChATの酵素活性を高めること、すなわちコリンからアセチルコリンへの変換を促進することを意味する。この促進には、ChATおよびコリンの反応の効率もしくは速度の増大、または作用部位に存在するChATの量の増加が含まれると考えられる。存在する酵素の量のこの増加は、遺伝子調節、または酵素の形成における別の合成段階、または酵素の不活性化および代謝の低下に起因する可能性がある。

#### 【0203】

A は新たな刺激に応じたニューロンからのアセチルコリンの流出を阻害しうることを示されており、さらに外因性A が高親和性コリン取り込みを阻害しうることも示されている。通常、アセチルコリンの流出レベル（例えば、海馬からの）は、脳内にA が存在すると低下する。A は、コリン輸送体に作用する、シナプス後イベントを調節する、またはニューロンのアセチルコリンエステラーゼ受容体（例えば、nAChR（7、24））に対して作用するといった複数の異なる様式でこれらの作用を及ぼしている可能性がある。A と結合しうる抗体は、アセチルコリン流出レベル（これは通常、脳内にA が存在すると低下する）を正常化させうることを示されている（Bales, et al., 「APP V717Fトランスジェニックマウスにおけるコリン性機能障害は抗Af3抗体の投与後に正常化する（Cholinergic dysfunction in APP V717F transgenic mice is normalized following anti-A antibody administration）」）。また、Neuroscience Meeting, New Orleans, Nov. 2003 program no.133.9.からの要旨も参照されたい）。本発明の第1の薬剤、例えばアルカンスルホン酸は、A との結合により、アセチルコリンレベルを正常化するように同様に作用する可能性がある。このため、アルカンスルホン酸の存在により、A がアセチルコリンの流出を抑制することが妨げられ、それによってシナプスでのアセチルコリンの量の増加をもたられると考えられる。したがって、アルカンスルホン酸およびアセチルコリンエステラーゼ阻害薬は、いずれもアセチルコリンのレベルを増強するように作用することから、コリン作動性神経伝達を改善するように相乗的に作用する可能性が高い。

20

30

#### 【0204】

重症筋無力症の治療を目的とするEster Neurosciences社（Herzlia Pituach, Israel）のアンチセンス薬（EN101）は、神経疾患に対する経口投与によるアンチセンス療法が有効かつ安全に用いられることを初めて示しており、この場合には、同社の新規標的であるアセチルコリンエステラーゼのストレス応答性バリエーションの制御的調節によってコリン作動性伝達の均衡をとるに基づき、重症筋無力症の症状の重症度が軽減された上、コリン作動性症状も重大な有害イベントも起こらなかった。AChEは神経伝達物質アセチルコリンを分解する酵素である。EN101は標的の産生をその生合成の決定的な段階で選択的に阻害し、それによって有効な治療を可能にし、同時に副作用を最小限に抑えながら従来の阻害薬で現在認められる姑息的緩和を実質的に改善する。EN101は、AChEタンパク質の特定バリエーションの発現前制御を目的とする、Ester社の疾患是正プラットフォーム技術におけるリード化合物であり、これは広範囲にわたる神経障害に対して適用可能である。

40

#### 【0205】

有用なムスカリン性受容体アゴニストには、セビメリン、Pfizer Inc.から入手可能なP

50

D-151832、Yamanouchi Pharmaceutical Inc.から入手可能なYM-796、およびPhytopharm p l c.から入手可能なP-58が含まれる。適したアセチルコリン放出刺激薬には、ミナプリン、およびGrunenthal GmbHから入手可能なモンチレリン (montirelin)、Toyama Chemical Co. Ltd.から入手可能なT-588、XE-991が含まれる。有用なコリン取り込み刺激薬には、Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals Inc.から入手可能なMKC-231が含まれる。適したニコチン性コリン作動性受容体アゴニストには、SIBIA Neurosciences, Inc.から入手可能なアルチニクリン、SIB-1553A、ABT-089 (米国特許第5,278,176号、Abbott Laboratories)、ニコチンパッチ、GRS-21およびTC-2403が含まれる。

#### 【0206】

1993年に、タクリンはアルツハイマー病の認知症状の治療を目的として明確に承認された初の薬剤となった。タクリンは可逆的コリンエステラーゼ阻害薬であり、アルツハイマー病患者の脳におけるシナプス内アセチルコリンの利用能を高めることによって作用すると考えられている。この薬剤には他の作用もある可能性がある。現在では、もう1つの可逆的コリンエステラーゼ阻害薬であるドネベジルもアルツハイマー病の治療に利用しうる。第2の薬剤のもう1つの例はキサノメリンであり、これはムスカリン選択的なm1およびm4 (ムスカリン性)アセチルコリン受容体アゴニストであり、認知能力の中程度の改善を示すほか、精神病症状および不穏の軽減に高い効果を示す。N.C. Bodick, et al.「アルツハイマー病における認知機能および行動症状に対する選択的ムスカリン性受容体アゴニストキサノメリンの効果 (Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease)」、Arch. Neurol. 54, 465-73 (1997)。また、第2の薬剤が、麦角アルカロイドまたはピンカアルカロイド、例えばHydergine (商標) (Sandoz Pharmaceutical Corp., 現在はNovartis, Basel, Switzerland) およびニセルゴリンなどであってもよい; またはそれがピラセタム、オキシラセタム、プラミラセタムおよびアニラセタムなどの脳機能改善薬であってもよい; これらにはコリン作動性およびドーパミン作動性のほかにタンパク質プロセッシングに対する効果もある。B.Saletu, et al.,「アルツハイマー型老年痴呆および多発梗塞性痴呆におけるニセルゴリン: 二重盲検プラセボ対照臨床試験およびEEG/ERPマッピング試験 (Nicergoline in senile dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia: a double-blind, placebo-controlled, clinical and EEG/ERP mapping study)」、Psychopharmacology 117, 385-95 (1995)。さらにもう1つの態様において、第2の薬剤は、フィソスチグミンのカルバミン酸誘導体、例えばアセチルコリンエステラーゼ阻害薬であるエプタスチグミンであってもよい。A.Norberg, et al.,「アルツハイマー病の治療におけるコリンエステラーゼ阻害薬: 忍容性および薬理作用の比較 (Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease: a comparison of tolerability and pharmacology)」、Drug Saf 19, 465-80 (1998)。

#### 【0207】

##### 認知機能改善薬 NMDA受容体アンタゴニスト

神経伝達物質による過度の興奮はニューロンの変性および細胞死の原因となりうる。この変性は一部には、興奮性アミノ酸であるグルタミン酸およびアスパラギン酸の、N-メチル-D-アスパラギン鎖 (NMDA) 受容体での興奮毒性作用によって媒介されと考えられている。1つまたは複数のグルタミン酸関連化合物のレベルの上昇は、長期的な罹患状態を伴う多くの神経変性障害および神経変性、例えば、ハンチントン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS、これは運動ニューロン疾患としても知られている)、パーキンソン病および後天性免疫不全 (AIDS) に伴ってみられる。NMDA受容体を遮断する興奮性アミノ酸受容体アンタゴニストは、種々の障害の治療に有用であることが認識されている。NMDA受容体は興奮毒性という現象に本質的に関与しており、この現象はいくつかの神経障害の転帰の重大な決定因子である可能性がある。NMDA受容体の遮断が奏功することが知られている障害には、急性脳虚血 (例えば、脳卒中または脳外傷)、筋痙攣、痙攣性障害、神経障害性疼痛および不安が含まれるほか、これはパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、アルツハイマー病およびハンチントン病などの慢性神経変性障害における重

要な原因要素である可能性がある。NMDA受容体を介する損傷から、例えば、グルタミン酸または他の興奮性アミノ酸または構造的に類似した化合物によるNMDA受容体の刺激に起因する損傷から、ニューロンを高度に保護する効果のある化合物は、本発明の1つの態様に用いることができる。

【0208】

NMDA受容体アンタゴニストのいくつかの例は知られており、販売されてもいる。メマンチン (Ebixa (商標) または Axura (商標)、Merz Pharmaceuticals社、Frankfurt am Main, Germanyから最近販売され、米国で入手可能) は、さらに別の機序によって作用するが、脳内のNMDA受容体を遮断することにより、アルツハイマー病によって引き起こされる脳障害を防止または軽減するように思われる。米国特許第5,614,560号を参照されたい。メマンチン (1-アミノ-3,5-ジメチルアダマンチン) は、この薬剤を服用したヒト対象において容易に得られる濃度で、興奮性アミノ酸 (グルタミン酸関連化合物など) によるNMDA受容体作動性チャンネル活性化を遮断することにより、ニューロン障害を軽減する (Wesemann, et al., J. Neural Transmission (Supp.) 16, 143 (1980))。

10

【0209】

いくつかの薬剤は、NMDA拮抗活性を有し、何らかの他の型の受容体に対する活性があるために機能低下を引き起こすこともない。健康な実験動物の脳において、この種のNMDAアンタゴニストは、別のニューロン受容体に対する活性があることから、PCPおよびMK-801などのNMDAアンタゴニストによって引き起こされる空胞形成および他の有害な副作用を引き起こさなかった。このような薬剤、およびNMDA受容体以外にそれらが相互作用する受容体には、以下のものが含まれる：イボガイン (これはシグマ受容体での興奮活性も抑制し、セロトニン受容体に対する活性もあるように思われる) およびエリプロジル (これはシグマ受容体での阻害活性も高める；プロシクリジン、トリヘキシフェニジルおよびピペリデンなどのある種の抗コリン性アゴニストはムスカリン性アセチルコリン受容体での興奮活性も抑制する；ならびに、NMDA受容体に加えて非NMDA受容体 (すなわち、カイニン酸受容体およびAMPA受容体) での活性も抑制する、NBQX、ACEA 1021およびACEA 1031を含むある種のキノキサリンジオン (これについては以下で考察する)。実施例11に述べた通り、NBQXは非NMDA受容体を非常に強く遮断するため、それはMK-801と共投与された場合に毒性緩和剤 (safener agent) として作用する。したがって、上記およびその他のキノキサリンジオンは、製薬企業にとって大きな関心の的であり、内在的な毒性緩和作用のあるNMDAアンタゴニストとして非常に有望である。低毒性NMDAアンタゴニストは、アルツハイマー病の治療のためにも、2種類またはそれ以上の受容体結合親和性の均衡に適合性のある類似体を同定するためのさらなる開発研究のためにも優れた候補である。例えば、抗パーキンソン病薬であるプロシクリジン、トリヘキシフェニジルおよびピペリデンはすべてムスカリン性受容体に対する親和性があり、それはNMDA受容体に対するものよりも数倍高い。NMDA受容体アンタゴニストのさらなる例には、二置換型グアニジン、例えば、N,N'-ジ-m-トリルグアニジン、N,N'-ジ-o-エチルフェニルグアニジン、N,N'-ジ-m-エチルフェニルグアニジンおよびN,N'-ジ-ヨードフェニル-グアニジンを開示している米国特許第4,906,779号；5-(1-ヒドロキシ-2-ピペリジノ)-プロピル-2(1H,3H)-インドロン類似体を開示している米国特許第5,498,610号におけるものが含まれる。ムスカリン性アゴニストを本発明に用いることもできる。ヒトNMDA受容体のアンタゴニストである一群のスチリルアミジン誘導体は、NR2Bサブユニットを含むものに対して選択的であり、本発明のいくつかの態様に用いることができる。米国公開出願第2003/0,119,871号。適したNMDA受容体アンタゴニストには、Nippon Chemiphar Co. Ltdから入手可能なイペノキサゾンも含まれる。

20

30

40

【0210】

「アゴニスト」という用語は、本明細書で用いる場合、生物活性分子と相互作用した場合に、その生物活性分子の変化 (例えば、増強) を引き起こす分子、または生物活性分子の活性を正の方向に調節する分子のことを指す。アゴニストは受容体と相互作用して、その受容体に特徴的な生理的または薬理的な応答を惹起する。当技術分野で知られているように、アゴニストには、タンパク質、核酸、糖質、脂質、または生物活性分子と結合もし

50

くは相互作用する任意の他の分子が非制限的に含まれる。「アンタゴニスト」または「阻害薬」という用語は、本明細書で用いる場合、生物活性分子と相互作用した場合に、その生物活性分子の生物活性を遮断するか負の方向に調節する分子のことを指す。アンタゴニストは、他の生物活性物質（すなわち、アゴニスト）によって通常誘導される受容体随伴性応答に拮抗する。アンタゴニストおよび阻害薬には、タンパク質、核酸、糖質、脂質、または生物活性分子と結合もしくは相互作用する任意の他の分子が非制限的に含まれる。阻害薬およびアンタゴニストは、細胞、器官または生物体の全体に作用を及ぼしてもよい（例えば、ニューロンの変性および細胞死を緩徐化または防止する阻害薬）。

【0211】

#### エストロゲン

エストロゲンは、アルツハイマー病を含む多くの神経変性疾患において強力で多面的な役割を果たしている。性別特異的な罹患性はないものの、女性は男性よりもアルツハイマー病のリスクが高く、発症が早く、進行が急速なことが示されている。エストロゲンの閉経後減少は一般に可逆的な記憶能力の低下をもたらし、これにはエストロゲン補充療法が奏功する。神経毒性を直接遮断する機序に加えて、エストロゲンは種々のレベルでの可塑性：すなわち軸索出芽、シナプス形成およびシナプス伝達の促進（電気生理学的および生化学的）に対して作用する。これらの効果は、主として転写性である受容体依存的な機序（転写におけるERの直接的作用、ならびにCREBおよびAktのような他の転写因子、さらにはそれらの逆行輸送による間接的作用を含む）、または受容体非依存的な（急速な）機序（これには二次メッセンジャー系の活性化作用、共存性神経伝達またはこれらの両者の協調的な活性化、さらにはエストロゲン分子の酸化作用がかかわる）のいずれかに起因すると考えられる。エストロゲン補充により、閉経後女性におけるアルツハイマー病のリスクは低下し、発症年齢は遅くなるほか、おそらくは退行も緩徐化すると考えられる。エストロゲン作動薬には、エストロゲン、ラソフォキシフェン、ドロロキシフェン、タモキシフェンおよびラロキシフェン（Evista（商標）、Eli Lilly, Indianapolis, Indiana）が含まれる。

【0212】

同じく本発明に有用なものには、ホルモン補充薬および組成物をさらに含む、組成物または治療用配合物がある。有用なホルモン薬および組成物には、アンドロゲン、エストロゲン、プロゲステロン、それらの薬学的に許容される塩および誘導体が含まれる。これらの薬剤および組成物の配合物も有用である。

【0213】

エストロゲンの例には、アンドロゲンおよびエストロゲンの配合物、例えば以下のものが非制限的に含まれる：エステル化エストロゲン（硫酸エストロンナトリウムおよび硫酸エキリンナトリウム）とメチルテストステロンとの配合物、Solvay Pharmaceuticals, Inc., Marietta, GA. から Estratest（商標）として販売；硫酸エストロンナトリウム、硫酸エキリンナトリウム、硫酸17 $\beta$ -ジヒドロエキリンナトリウム、硫酸17 $\beta$ -エストラジオールナトリウム、硫酸17 $\beta$ -ジヒドロエキリンナトリウム、硫酸17 $\beta$ -ジヒドロナトリウムエキレニン、硫酸17 $\beta$ -ジヒドロエキレニンナトリウム、硫酸エキレニンナトリウムおよび硫酸17 $\beta$ -エストラジオールナトリウムという9種類の合成エストロゲン性物質の混合物；Duramed Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, Ohioから Cenestin（商標）として販売；エチニルエストラジオール、Schering Plough Corporation, Kenilworth, N.J.から Estinyl（商標）として販売；硫酸エストロンナトリウムおよび硫酸エキリンナトリウムなどのエステル化エストロゲン配合物；Solvay社から Estratab（商標）として、および Monarch Pharmaceuticals社, Bristol, Tenn.から Menest（商標）として販売；エストロピパート、Pharmacia & Upjohn, Peapack, N.J.から Ogen（商標）として、および Women First Health Care, Inc., San Diego, Calif.から Ortho-Est（商標）として販売；および抱合型エストロゲン（17 $\beta$ -ジヒドロエキリン、17 $\beta$ -エストラジオールおよび17 $\beta$ -ジヒドロエキリン）、Wyeth社, Philadelphia, Pa.から Premarin（商標）として販売。エストロゲンのもう1つの例は、米国特許第6,610,706号に開示されている。

10

20

30

40

50

## 【0214】

プロゲスチンおよびエストロゲンを配合物として投与することもでき、これには以下のものが含まれる：エストラジオールおよびノルエチンドロン、Pharmacia & Upjohn, Peapack, N.J.からActivella(商標)として販売；レボノルゲステロールおよびエチニルエストラジオール、Wyeth社からAlesse(商標)として、Watson Laboratories, Inc., Corona, Calif.からLevora(商標)およびTrivora(商標)として、Monarch Pharmaceuticals社からNordette(商標)として、およびWyeth社からTriphasil(商標)として；エチノジオール二酢酸およびエチニルエストラジオール(商標)；G. D. Searle & Co.からDemulen(商標)として、Watson(商標)からZovia(商標)として；デソゲステルおよびエチニルエストラジオール(商標)、Organon社からDesogen(商標)およびMircette(商標)として、ならびにOrtho-McNeil Pharmaceutical社、Raritan, N.J.からOrthoCept(商標)として；ノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオール；Parke-Davis社、Morris Plains, N.J.から商標名Estrostep(商標)およびFemhr(商標)として、Watson社からMirogestin(商標)、Necon(商標)およびTri-Norinyl(商標)として、Ortho-McNeil社からModicon(商標)およびOrtho-Novem(商標)として、ならびにWarner Chilcott Laboratories社、Rockaway, N.J.から商標名Ovcon(商標)として販売；ノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールの配合物；Wyeth社から商標名Ovral(商標)およびLo/Ovral(商標)として、およびWatson社から商標名Ogestrel(商標)およびLow-Ogestrel(商標)として販売；ノルエチンドロン、エチニルエストラジオールおよびメストラノールの配合物、Watson社からBrevicon(商標)およびNorinyl(商標)として；17 $\beta$ -エストラジオールおよび超微粉ノルゲステイメートの配合物、Ortho-McNeil社から商標名Ortho-Prefest(商標)として；ノルゲステイメートおよびエチニルエストラジオールの配合物；Ortho-McNeil社から商標名Ortho Cyclen(商標)およびOrtho TriCyclen(商標)として；ならびに、抱合型エストロゲン(硫酸エストロンナトリウムおよび硫酸エキリンナトリウム)および酢酸メドロキシプロゲステロンの配合物、Wyeth社から商標名Premphase(商標)およびPrempro(商標)として。

## 【0215】

プロゲスチンの例には以下のものが含まれる：ノルエチンドロン；ESI Lederle, Inc., Philadelphia, Pa.からAygestin(商標)として、Ortho-McNeil社から商標名Micronor(商標)として、およびWatson社からNOR-QD(商標)として販売；ノルゲストレル；Wyeth社からOvrette(商標)として販売；超微粉プロゲステロン、Solvay社からPrometrium(商標)として；ならびに酢酸メドロキシプロゲステロン；Pharmacia & Upjohnから商標名Provera(商標)として販売。

## 【0216】

非ステロイド性抗炎症薬

非ステロイド性抗炎症薬(「NSAID」)は、アルツハイマー病を発症する確率の低さと関連性があるように思われる。抗炎症薬は、アルツハイマー病で起こるミクログリア性、アストロサイト性およびサイトカイン性応答の諸局面を妨げると考えられている。イブプロフェン、ナプロキセン、スリダクおよびインドメタシンを含むNSAIDは、選択的A<sub>2</sub>低下薬であることが示されている。NSAIDのサブセットはシクロオキシゲナーゼ活性とは無関係にアミロイド生成性A<sub>2</sub>を低下させる。S.Weggen, et al., 「NSAIDのサブセットはシクロオキシゲナーゼ活性とは無関係にアミロイド生成性A<sub>2</sub>を低下させる(A subset of NSAIDs lower amyloidogenic A<sub>2</sub> independently of cyclooxygenase activity)」、Nature 414, 212-16 (2001)。これらのNSAIDがA<sub>2</sub>を低下させる機序は立証されていないが、この作用はこれらの化合物の主な抗炎症標的であるシクロオキシゲナーゼの阻害とは無関係である。NSAIDは生成されるA<sub>2</sub>の総レベルは変化させないが、A<sub>2</sub>からの切断をより短い38アミノ酸のA<sub>2</sub>ペプチド(A<sub>38</sub>)へと推移させるように思われ、このことはそれらが $\beta$ -セクレターゼと相互作用する可能性を示唆している。開発中のある一群の化合物はPDE4の阻害薬であり、マウスで抗炎症薬として作用する。これらの抗炎症薬、例えばロリプラムはミクログリア炎症反応を阻止するように思われるほか、有害な副作用

が起ることもあるが、このような特性のない新たな類似体も開発中である。Wilcock, et al., 「頭蓋内に投与した抗A 抗体は、ミクログリア活性化と無関係な機序および関連する機序の両方によって -アミロイド沈着を減少させる (Intracranially Administered Anti-Abeta Antibodies Reduce Beta-Amyloid Deposition by Mechanisms Both Independent of and Associated with Microglial Activation)」、J. Neurosci. 23(9), 3745-51 (2003)。例えば、Memory Pharmaceutical社のMEM 1414は、アルツハイマー病に対する試験が現在行われているPDE4阻害薬の1つである。

#### 【0217】

適した抗炎症薬には、COX-2阻害薬 (Vioxx (商標) およびCelebrex (商標) など)、サイトカイン阻害薬 (WO 95/04533号に開示されたサリドマイド、およびデキサメタゾンなど)、補体阻害薬、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、およびそれらの組み合わせが含まれる。その例には以下のものが含まれる：酢酸誘導体としてスリンダク (Clinoril (商標)、Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey)、インドメタシン (Indocin (商標)、Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey)；エトドラク (Lodine (商標)、Wyeth, Madison, New Jersey)、ナブメトン (Relafen (商標)、GlaxoSmithKline, Middlesex, England)、トルメチンナトリウム (Tolectin (商標)、McNeil Pharmaceuticals, Spring House, Pennsylvania)；アントラニル酸誘導体：メクロフェナム酸ナトリウム (Meclofenac (商標)、Pfizer, New York, New York)、メフェナム酸 (Ponstel (商標)、Pfizer, New York, New York)；エノール酸誘導体：ピロキシカム (Feldene (商標)、Pfizer, New York, New York)、mobic (メロキシカム)；フェニル酢酸誘導体：アルスロテック (ジクロフェナク/ミソプロストール)、Voltaren (商標) (ジクロフェナク)；プロピオン酸誘導体：ナプロキセンナトリウム (Anaprox (商標)、Naprosyn (商標)、Hoffmann-La Roche Inc. (Roche), Nutley, N.J.)、フルルピプロフェン (Ansaid (商標)、Upjohn, 現在はPfizer, New York, New York)、オキサプロジン (Daypro (商標)、G.D. Searle, 現在はPfizer, New York, New York)；イブプロフェン (Motrin (商標)、Upjohn, 現在はPfizer, New York, New York)、フェノプロフェンカルシウム (Nalfon (商標)、Dista, Ranbaxy, Princeton, NJ)、ケトプロフェン (Oruvail (商標) またはOrudis (商標)、Wyeth, Madison, New Jersey)、ケトロラクトロメタミン (Toradol (商標)、Sintex Laboratories, Hoffmann-La Roche Inc. (Roche), Nutley, N.J.)；サリチル酸誘導体：ジフルニサル (Dolobid (商標)、Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey)；およびCOX-2選択的阻害薬：Bextra (商標) (バルデコキシブ)、Celebrex (商標) (セレコキシブ、Pfizer, New York, New York) およびVioxx (商標) (ロフェコキシブ、Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey)。フルルピプロフェンは現在、アルツハイマー患者に対する臨床試験がMyriad Genetics社により行われている。

#### 【0218】

Maas BiolAB社 (Albuquerque, New Mexico) は、シクロスポリンを抗炎症性神経保護薬として開発中である。EP 813,420 B1号。シクロスポリンは免疫抑制薬として最もよく知られたクラスの薬剤であり、血液脳関門を通過した場合には、広範囲にわたる神経疾患モデルに対して、効果が非常に強い神経保護薬としての新たな用途があることが見いだされた。シクロスポリンは脳のミトコンドリアを保護し、脳外傷および脊髄損傷、脳卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病および筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の動物モデルに伴うニューロン細胞死を防ぐ。

#### 【0219】

##### 抗酸化薬

CNSは脂質を多く含む器官であるため、神経系における細胞シグナル伝達経路、細胞機能障害および細胞死の調節において、脂質過酸化による影響を非常に受けやすい。アルツハイマー病では、新たに得られた証拠によって、酸化ストレスが神経変性に役割を果たすことが強く裏づけられており、その理由として、タンパク質の酸化、多価不飽和脂肪酸の減少、ミトコンドリアDNAおよび核DNAの損傷を含む、酸化ストレスの多くの指標が観察されていることがある。

10

20

30

40

50

## 【0220】

フリーラジカル（例えば、スーパーオキシドラジカル）は、食細胞により、細菌を死滅させるため、および異物を酸化的に破壊するために用いられる。通常、過剰なスーパーオキシドはスーパーオキシドジスムターゼによって失活するが、酸化ストレスがラジカルの過剰産生を引き起こした場合またはスーパーオキシドの産生がスーパーオキシドジスムターゼの能力を上回った場合には、想定外の酸化傷害が起こる可能性がある。B. Halliwell, *Acta Neurol. Scand.* 126, 23-33 (1989)。アルツハイマーの対象では、タンパク質酸化、DNA酸化および脂質過酸化が、年齢を一致させた対照よりも高度である。S.S. Pitkumoni, et al., *N. Engl. J. Med.* 46(12), 1566-72 (1998)。

## 【0221】

「抗酸化薬」とは、フリーラジカルなどの活性酸素種によって引き起こされる酸化ストレス障害に対する防御性のある任意の物質のことである。抗酸化物質は一般に他の物質よりも酸化されやすくなっている。スーパーオキシドジスムターゼのほかに、カタラーゼおよびグルタチオンペルオキシダーゼは過酸化水素と反応し、それを水および二原子酸素に変換する。他の抗酸化薬には、ビタミンE（ $\alpha$ -トコフェロール）、ビタミンC（アスコルビン酸）、ビタミンA（レチノイン酸）、コエンザイムQおよびセレギリンが含まれる。

## 【0222】

ビタミンE、すなわち  $\alpha$ -トコフェロールは、フリーラジカルに水素原子を供与し、それによって  $\alpha$ -トコフェロキシラジカルを生成することによってそれを失活させるほか、別の過酸化ラジカルに対してもスカベンジャー作用を及ぼして、安定な化合物であるトコフェロールキノンを生じる。他の多くの抗酸化薬とは異なり、ビタミンEは親油性であるため、中枢神経系に溶解して細胞膜に局在し、それによって脂質過酸化を防止することができる。グルタミン酸およびA $\beta$ はともに培養ニューロンにおいてフリーラジカルの産生を誘発することが示されているが、このプロセスはカタラーゼまたは  $\alpha$ -トコフェロール、およびカタラーゼ活性を高める物質の添加によって遅延される。H. Hara, et al., *Brain Res.* 510, 335-38 (1990)。ビタミンEはアルツハイマー病およびラットモデルにおいて認知退行を緩徐化することが示されている。ビタミンEを投与されたアルツハイマー病患者では機能的退行の速度の低下が示されている。酸化がアルツハイマー病の発症とどのような因果関係にあるか、例えば、それがシナプスまたはニューロンの消失によって引き起こされたストレスの二次的な影響であるのか否かは不明であるが、抗酸化療法はアルツハイマー病の治療において限定的ではあるものの将来に期待を持たせる効果を示している。ビタミンEには有害な薬物相互作用がないため、他のアルツハイマー病療法と併用しうると思われる。C. Behl, et al., 「ビタミンEは神経細胞を  $\beta$ -アミロイドタンパク質毒性から保護する (Vitamin E protects nerve cells from beta-amyloid protein toxicity)」、*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 186, 944-50 (1992); M.Sano, et al., 「新たな臨床的アウトカムを用いる、アルツハイマー病の治療におけるセレギリンおよびトコフェロールの多施設試験の根拠およびデザイン (Rationale and design of a multicenter study of selegiline and  $\alpha$ -tocopherol in the treatment of Alzheimer disease using novel clinical outcomes)」、*Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 10, 132-40 (1996); H.Kappus, et al., 「ビタミンEの忍容性および安全性：毒性学の見地からの報告 (Tolerance and safety of vitamin E: a toxicological position report)」、*Free Radic. Biol. Med.* 13, 55-74 (1992)。

## 【0223】

セレギリンは、ある種のプロトキシンを毒素へと変換するモノアミンオキシダーゼを阻害する。L.S. Schneider, *J. Clin. Psychiatry* 57, 30-36 (1996)。セレギリンおよび他のB型モノアミンオキシダーゼ阻害薬は、ニューロンを酸化傷害から保護するものの、セロトニンおよびノルエピネフリンを代謝するA型阻害薬の作用は妨げない。セレギリンはドーパミンの酸化的脱アミノ化も阻害し、フリーラジカルの形成およびそれに続く神経障害を防止する。M. Sano, et al., *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 10, 132-140 (1996)。セレギリンはその抗酸化性および神経保護性により、アルツハイマー病の進行を緩徐化す

10

20

30

40

50

る可能性がある。セレギリンのカテコールアミン代謝に対する作用も、中等度の障害を有する患者におけるアルツハイマー病の進行を遅らせるセレギリンの有効性の一因である可能性がある。

#### 【0224】

その他の抗酸化薬にはフリーラジカルスカベンジャーが含まれる (Egb-761, yuyu Industrial, CP1-21, デキサナビノールおよび鉄キレート剤、これは鉄が反応してヒドロキシルラジカルを形成するのを防止する)。デスフェリオキサミンはインビボでのラジカル損傷を防止するほか、臨床試験により、アルツハイマー病の進行を遅らせる可能性が示されている。さらにもう1つの例は、フルルピプロフェンの一酸化窒素供与性誘導体であるHCT-1026 (NO-フルルピプロフェン) であり、これはNicOx SA (Sophia Antipolis, France) によりヒト臨床試験が進められている。ある種のNSAIDの長期使用は胃腸潰瘍および腎機能障害を引き起こすことがある。一酸化窒素はこのような副作用を防止または解消すると考えられており、このためにHCT-1026は特に注目されている。

10

#### 【0225】

#### ペルオキシソーム増殖活性化受容体 (PPAR) アゴニスト

同じ本発明において有用なものに、ペルオキシソーム増殖活性化受容体 (「PPAR」) に対する少なくとも1つ (1つまたは複数) 活性化物質を少なくとも1つ (1つまたは複数) さらに含む、組成物または治療用配合物がある。これらの活性化物質はペルオキシソーム増殖活性化受容体に対するアゴニストとして作用する。PPARは3種類のサブタイプが同定されており、これらはペルオキシソーム増殖活性化受容体 (「PPAR $\alpha$ 」)、ペルオキシソーム増殖活性化受容体 (「PPAR $\beta$ 」) およびペルオキシソーム増殖活性化受容体 (「PPAR $\gamma$ 」、これは「PPAR $\delta$ 」または「NUC1」としても知られている) と命名されている。

20

#### 【0226】

哺乳動物細胞をPPARアゴニスト、特にPPAR $\alpha$  またはPPAR $\beta$  アゴニストに曝露させると、細胞からのA $\beta$ 、特にA $\beta$  42の生成または放出が変化する、例えば低下する。アミロイドーシスならびにそれと関連のある状態および疾患の治療のためのペルオキシソーム増殖活性化受容体の投与を記載している米国特許出願公報第2003/0125338号を参照されたい。ペルオキシソーム増殖活性化受容体 (PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta$ 、PPAR $\gamma$  およびPPAR $\delta$ ) は核内受容体遺伝子ファミリーのサブファミリーである。Desvergne, et al., *Endocrine Rev.* 20, 64 9-88 (1999)。PPARは通常、脂肪酸および類似の誘導体によって活性化される。PPAR $\alpha$  はヒトにおける高比重リポタンパク質 (HDL) レベルを低下させるのに有用なものとして同定されている。例えば、哺乳動物における高比重リポタンパク質 (HDL) 血漿レベルを上昇させるのに有用なPPARアゴニストを記載しているWO 97/28149号を参照されたい。PPAR $\beta$  を活性化する化合物は、特に、トリグリセリドを低下させ、LDLレベルをある程度低下させ、HDLレベルを上昇させるために有用である。PPAR $\gamma$  活性化物質の有用な例にはフィブラート系薬剤が含まれる。

30

#### 【0227】

PPAR $\alpha$  とは異なり、PPAR $\beta$  の機能は十分には解明されていない。PPAR $\beta$  は脳で偏在性に発現されるが、脂肪組織および皮膚の方が相対的なmRNA発現レベルは高い (J.M. Peters, et al., *Mol. Cell. Biol.* 20, 5119-28 (2000))。PPAR $\beta$  の発現プロファイルからは、それが脳の機能に關与することが示唆される。G. Xing, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 217, 1015-25 (1995)。さらに、PPAR $\beta$  はコレステロール逆輸送にもかかわる可能性がある。W.R. Oliver, et al., *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 98, 5306-11 (2001)。PPAR $\beta$  アゴニストの例には、バルプロ酸 (Lampen, et al., *Tox. Appl. Pharmacol.* 1 60, 238-49 (1999))、GW501516 (W.R. Oliver, et al., *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 9 8, 5306-11 (2001))、L-165041、L-165461、L-783483およびL-796449 (Berger, et al., *J. Biol. Chem.* 274, 6718-25 (1999)) が含まれる。

40

#### 【0228】

インビボで少なくとも1つの細胞からのA $\beta$  の放出に影響を及ぼすか否かを明らかにするために、ルーチン的な実験を行うことができる。適したアッセイ系は、スウェーデン変異

50

型アミロイド前駆体タンパク質が安定的にトランスフェクトされた後に、PPAR またはPPAR アゴニスト、例えばピリニクス酸 (pirinixic acid) またはその誘導体などによって処理されたSM-4細胞を含む。処理の後に、培地を収集し、A<sub>40</sub>またはA<sub>42</sub>に関してアッセイする。培地中のA<sub>40</sub>またはA<sub>42</sub>の濃度が適切な対照と比較して統計的に有意に低いこと ( $p < 0.05$ ) により、処理によって細胞からのA<sub>40</sub>またはA<sub>42</sub>の生成または放出が抑制または防止されたことが示される。ある化合物が、A<sub>42</sub>の生成または放出を対照 (化合物の非存在下または媒体の存在下) と比較して統計的に有意な量として低下させるならば、それは本発明によるA<sub>42</sub>調節物質であると判断される。

#### 【0229】

PPARアゴニストの一例にはピリニクス酸が含まれ、これはSM-4細胞からのA<sub>42</sub>の生成または放出の低下を濃度依存的な様式で誘導することが示されている。ピリニクス酸は脂質低下薬として同定されており (米国特許第3,814,761号を参照、これはそれおよびその関連化合物を抗高脂血症薬として特徴づけている)。A<sub>42</sub>の生成または放出に対するピリニクス酸の活性をその脂質低下的な役割と直接関連づけて、特に高コレステロール血症とアルツハイマー病との間の臨床的な相関の観点から捉えることは興味深い。Wolozin, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 98, 5371-73 (2001)。フィブラート系薬剤はコレステロール低下薬として作用することは知られているが、それらがA<sub>42</sub>の生成または放出を低下させることは一般的には知られていない。例えば、SM-4細胞をクロフィブラートで処理し、A<sub>42</sub>レベルをアッセイする目的で培地を収集したところ、クロフィブラートは50~500  $\mu$ Mの濃度範囲でA<sub>42</sub>の細胞外レベルを上昇させることが判明した。同様の結果は5,8,11,14-エイコサテトラエン酸 (「ETYA」) を20~50  $\mu$ Mの濃度で用いた場合にも得られた。3種類のPPARアゴニスト (これらはすべてコレステロール低下薬である) のSM-4細胞からのA<sub>42</sub>生成または放出に対する効果が同一でなかったことは、ある種のPPARアゴニストは、コレステロール低下薬としての役割には厳密に付随しない機序によってA<sub>42</sub>の生成または放出に影響を及ぼすことを意味する。アルツハイマー病の症状を予防、治療もしくは改善すること、および血流中または脳内のアミロイド-ペプチドの生成またはレベルを調節することを目的として設計された新規複素環を記載している、米国特許出願公報第2003/0013699号を参照されたい。

#### 【0230】

適したフィブリン酸誘導体 (「フィブラート系薬剤」) の非制限的な例には、クロフィブラート (例えば、エチル2-(p-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピオネート、例えばAtramid-S (商標) カプセル、Wyeth社、Madison, New Jerseyから販売) ; ジェムフィブロジー (例えば、5-(2,5-ジメチルフェノキシ)-2,2-ジメチルペンタン酸、例えばLopid (商標) 錠、Pfizer社、New York, New Yorkから販売) ; シプロフィブラート (C.A.S.登録番号52214-84-3、この種のハロシクロプロピル置換型フェノキシアルカン酸およびエステルの合成について記載している米国特許第3,948,973号を参照のこと) ; ベザフィブラート (C.A.S.登録番号41859-67-0、新規フェノキシ-アルキル-カルボン酸化合物の合成およびそれらが血清脂質およびコレステロールのレベルを低下させる能力を記載している米国特許第3,781,328号を参照のこと) ; クリノフィブラート (C.A.S.登録番号30299-08-2、新規な抗アテローム性動脈硬化薬の調製を記載している米国特許第3,716,583を参照のこと) ; ビニフィブラート (C.A.S.登録番号69047-39-8) ; リフィブロール (lifibrol) (C.A.S.登録番号96609-16-4) ; フェノフィブラート (例えば、Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinoisから入手可能なTricor (商標) 超微粉フェノフィブラート (2-[4-(4-クロロベンゾイル)フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸、1-メチルエチルエステル)、またはLaboratoire Fournier, Chenove, Franceから入手可能なLipanthyl (商標) 超微粉フェノフィブラートなど)。

#### 【0231】

PPAR 活性化物質のその他の例には、米国特許第6,028,109号に開示されたような適したフルオロフェニル化合物 (肥満の治療用の医薬品の製造のためのPPARアゴニストの使用および肥満を治療する方法を記載している) ; WO 00/75103号に記載されたある種の置

換型フェニルプロピオン酸化合物 (PPAR に対してリガンドとして結合することによって受容体を活性化することができ、それによって強力な血中脂質低下作用を示す新規な置換型フェニルプロピオン酸誘導体を開示している) ; および W0 98 / 43081号に開示されたような PPAR 活性化化合物 (胃腸疾患を有する宿主を、PPARの調節物質の薬学的有効量を含む組成物を宿主に投与することによって治療するための方法および組成物を記載している) が含まれる。適した PPAR 活性化物質の非制限的な例には、グリタゾンまたはチアゾリジンジオンの誘導体、例えばトログリタゾン (例えば、Rezulin (商標) 5[[4-[(3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)メトキシ]フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン、Pfizer, New York, New Yorkから販売) ; ロシグリタゾン (例えば、Avandia (商標)、マレイン酸ロシグリタゾン5-[[4-[2(メチル-2-ピリジニルアミノ)エトキシ]フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン、(Z)-2-ブテン-ジオエート、GlaxoSmithKline, Middlesex, Englandから販売) およびピオグリタゾン (例えば、Actos (商標)、塩酸ピオグリタゾン (5-[[4-[2-(5-エチル-2ピリジニル)エトキシ]フェニル]メチル]-2,4-]-チアゾリジン-ジオン-塩酸)、Takeda Pharmaceuticals, Lincolnshire, Illinoisから販売)。その他の有用なチアゾリジンジオンには、シグリタゾン、エングリタゾン、ダーグリタゾンおよび BRL 49653 (この種の化合物を2型糖尿病および心血管疾患の予防および治療と関連づけている W0 98/05331号を参照のこと) ; W0 00/76488号に開示された PPAR 活性化化合物 (1型糖尿病の発症を遅延または予防するための方法を記載している) ; および米国特許第5,994,554号に開示された PPAR 活性化化合物 (化合物が PPAR と直接相互作用するか否かを放射性標識を用いて判定するための方法を記載している) が含まれる。

10

20

## 【0232】

その他の有用な PPAR 活性化化合物には、ある種のアセチルフェノール (例えば、米国特許第5,859,051号を参照。これは抗肥満性および抗糖尿病性化合物として用いるためのアセチルフェノールおよびその類似体を記載している) ; W0 99 / 20275号に開示されたような、ある種のキノリンフェニル化合物 (この種の化合物を用いて PPAR受容体の活性を媒介するためのこの種の化合物の使用を記載している) ; W0 99 / 38845号に開示されたようなアリール化合物 (この種の化合物を2型糖尿病および肥満などの状態の治療のための PPAR 調節物質として用いることを記載している) ; W0 00 / 63161号に開示されたようなある種の1,4-二置換型フェニル化合物 (この種の化合物を PPAR受容体に対する高度に選択的なアゴニストとして、または PPAR 受容体に対するアゴニストのプロドラッグとして、すなわち2型糖尿病の治療に有用なものとして記載している) ; W0 01 / 00579号に開示されたようなある種のアリール化合物 (この種の化合物を、2型糖尿病および肥満などの状態の治療のための薬学的組成物および方法に有用な PPAR 活性の調節物質として記載している) ; W0 01 / 12612号および W0 01 / 12187号に開示されたような安息香酸化合物 (この種の化合物が PPARアゴニスト、特に PPAR であり、このため2型糖尿病を含むインスリン抵抗性の状態の治療に有用であることを記載している) ; および、W0 97 / 31907号に開示されたような置換型4-ヒドロキシ-フェニルアルコン酸化合物 (この種の化合物が PPAR に対してアゴニスト活性を含む活性化を示し、それによって哺乳動物における血糖値を調節しうることを記載している) が含まれる。

30

40

## 【0233】

PPAR 化合物は、特に、トリグリセリドレベルを低下させるため、または HDLレベルを上昇させるために有用である。PPAR 活性化物質の非制限的な例には、以下のものが含まれる : 適したチアゾールおよびオキサゾール誘導体、例えば、C.A.S.登録番号317318-32-4 (例えば、W0 01 / 00603号を参照のこと。これはパモ酸またはその誘導体の1つを、アミロイド凝集物の沈着を特徴とする疾患の治療用の医薬品の調製のために用いることを記載している) ; 適した酸化可能な非 脂肪酸類似体) ; ある種のフルオロ、クロロまたはチオフェノキシフェニル酢酸 ; 例えば、W0 97 / 28149号を参照のこと。これは、この種の化合物が哺乳動物における高比重リポタンパク質 (HDL) 血漿レベルを上昇させるため、ならびにアテローム硬化性心血管疾患および関連した状態の進行を防止、阻止または緩徐化

50

するために有用であることを記載している；例えば、米国特許第5,093,365号を参照のこと。これはこの種の脂肪酸類似体が血中のコレステロールおよびトリグリセリドの濃度を低下させることを記載している；ならびに、WO 99/04815号に開示されたようなPPAR化合物（PPAR受容体を活性化する効果を有し、そのためLDL-コレステロール低下効果を有する化合物を有効成分として含む、コレステロール低下効果を有する医療用組成物を記載している）が含まれる。

#### 【0234】

さらに、PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta$ およびPPAR $\gamma$ の種々の組み合わせを活性化する、複数の機能を有する化合物も、本発明の実施に際して有用である。その非制限的な例には、以下のものが含まれる：米国特許第6,248,781号に開示されたようなある種の置換型アリアル化合物（核内受容体、特にPPARによって媒介される状態の治療または予防におけるこの種の化合物の能力を記載している）；WO 00/23416号；WO 00/23415号；WO 00/23425号；WO 00/23445号；WO 00/23451号；およびWO 00/63153号（これらはすべて、PPAR $\alpha$ またはPPAR $\beta$ 活性化化合物によって媒介される状態、例えば糖尿病および肥満の治療に用いる化合物を化合物に記載している）が含まれる。有用なPPAR $\alpha$ またはPPAR $\beta$ 活性化化合物のその他の非制限的な例には、WO 97/25042号に開示されたような活性化化合物（シンドロームXの治療または予防のためのPPAR $\alpha$ およびPPAR $\beta$ のアゴニストの薬学的有効量の使用を記載している）；WO 00/63190号に開示されたような活性化化合物（核内受容体、特にPPAR $\alpha$ によって媒介される状態の治療または予防に用いる新規化合物を記載している）；WO 01/21181号に開示されたような活性化化合物（PPAR $\alpha$ またはPPAR $\beta$ を阻害または促進することにより、糖代謝および脂質代謝と関連のある疾患に対して有効な新規薬剤を記載している）；WO 01/16120号に開示されたようなピアリアル-オキサ（チア）ゾール化合物（PPARの調節物質が2型糖尿病および心血管疾患の治療に有用なことを記載している）；WO 00/63196号に開示されたような化合物（核内受容体、特にレチノイドX受容体およびPPARファミリーによって媒介される状態の治療に有用な化合物を記載している）；およびWO 00/63209号（PPAR $\alpha$ によって媒介される状態の治療または予防に有用な薬学的組成物を記載している）；米国特許第6,008,237号に開示されたような置換型5-アリアル-2,4-チアゾリジンジオン化合物（置換型5-アリアル-2,4-チアゾリジンジオンがPPARの強力なアゴニストであり、そのため糖尿病、高血糖、血管再狭窄およびその他のPPAR媒介性疾患の治療、コントロールまたは予防に有用であることを記載している）；WO 00/78312号およびWO 00/78313号に開示されたようなアリアルチアゾリジンジオンおよびアリアルオキサゾリジンジオン化合物（置換型5-アリアル-2,4-チアゾリジンジオンおよびオキサゾリジンジオンがPPARの強力なアゴニストであり、そのためPPAR $\alpha$ または $\beta$ 媒介性疾患の治療、コントロールまたは予防に有用であることを記載している）；GW2331または（2-(4-[ジフルオロフェニル]-1-ヘプチルウレイド)-エチル]-フェノキシ)-2メチル酪酸化合物、例えば、WO 98/05331号を参照のこと。これは、PPAR $\alpha$ アゴニストおよびPPAR $\beta$ アゴニストの両方として振る舞うことによる、またはPPAR $\alpha$ およびPPAR $\beta$ の両方を活性化することによる、2型糖尿病、および糖尿病性または前糖尿病性の状態または症状を伴う心血管疾患の予防および治療のためのこの種の化合物を記載している；米国特許第6,166,049号に開示されたようなアリアル化合物（PPAR $\alpha$ およびPPAR $\beta$ の投与を含む方法を記載している）；WO 01/17994号に開示されたようなオキサゾール化合物（リンを基盤とするPPARアゴニストの化学修飾を記載している）；なつびに、WO 01/25225号およびWO 01/25226号に開示されたようなジチオラン化合物（これらはPPAR $\alpha$ またはPPAR $\beta$ に対する親和性の高い新規ジチオラン誘導体を合成するための方法を記載している）。

#### 【0235】

その他の有用なPPAR活性化化合物には、以下のものが含まれる：WO 01/14349号、WO 01/14350号およびWO 01/04351号に開示されたような置換型ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン化合物（これらはすべて、この種の化合物がいかにしてヒトPPARのリガンドとして受容体の転写活性を高め、血糖レベルおよび脂質レベルを低下させる作用を及ぼすかを示している）；WO 00/50392号に開示されたようなメルカプトカルボキシル化合物（この種

の化合物が優れた抗糖尿病作用およびPPAR活性化作用をいかにして示すかを示している；WO 00/53563号に開示されたようなアスコフラノン化合物（この種の化合物を糖尿病、慢性炎症、消化器癌などの予防または治療にいかにして用いるかを示している）；WO 99/46232号に開示されたようなカルボキシル化合物（PPARを調節する作用がある）；WO 99/12534号に開示されたような化合物（PPARに対する抑制作用を示す芳香族化合物を記載している）；WO 99/15520号に開示されたようなベンゼン化合物（PPARに対する抑制作用を示し、そのため関連疾患の治療のために有用な化合物を記載している）；WO 01/21578号に開示されたようなo-アニスアミド化合物（この種の化合物がPPARアゴニストとして作用しうることを記載している）；および、WO 01/40192号に開示されたようなPPAR活性化化合物（血糖レベルを低下させ、血中脂質レベルを低下させ、インスリン抵抗性を改善し、PPARを活性化する作用のある複素環式化合物を記載している）。

10

20

30

40

50

#### 【0236】

##### コレステロール低下薬

本発明の1つの面は、有効成分の組み合わせを用いて治療することによって（有効成分は別々に投与してもよい）、アルツハイマー病を治療すること、アミロイド（A）ペプチドの生成もしくはレベルを調節すること、または血流中もしくは脳内のApoEアイソフォーム4の量を調節することに関するため、本発明はまた、別個の薬学的組成物をキット形態に組み合わせることにも関する。すなわち、本発明は、2つの別個の単位：本明細書に記載した式のいずれかの化合物を少なくとも1つ含む薬学的組成物、および上記のコレステロール生合成阻害薬または脂質低下薬の少なくとも1つを含む別の薬学的組成物、が組み合わされたキットを含む。1つの態様において、キットは、別個の構成要素の投与のための説明書を含む。キット形態は、別個の構成要素を異なる剤形（例えば、経口用および非経口用）として投与しなければならない場合、または異なる投与間隔で投与しなければならない場合には特に有利である。

#### 【0237】

もう1つの代替的な態様において、本発明の方法に用いられる組成物は、LDLレベルおよびVLDLレベルを低下させることができ、本明細書の上記の化合物と共投与または併用される、1つまたは複数のAcylCoA：コレステロールO-アシルトランスフェラーゼ（「ACAT」）阻害薬をさらに含む。ACATは過剰な細胞内コレステロールをエステル化する役割を担っている酵素であり、コレステロールエステル化の産物であるVLDLの合成、およびアポB-100含有リポタンパク質の過剰産生を低下させると考えられる。

#### 【0238】

有用なACAT阻害薬の非制限的な例には、アヴァシミベ（avasimibe）（[[2,4,6-トリス(1-メチルエチル)フェニル]アセチル]スルファミン酸、2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニルエステル、以前はCI-1011として知られていた）、HL-004、レシミビド（lecimibide）（DuP-128）およびCL-277082（N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[[4-(2,2-ジメチルプロピル)フェニル]メチル]-N-ヘプチル尿素）が含まれる。P. Chang et al., 「異脂肪血症およびアテローム性動脈硬化における現在、新規および将来の治療（Current, New and Future Treatments in Dyslipidaemia and Atherosclerosis）」、Drugs 60(1), 55-93 (2000)を参照のこと。

#### 【0239】

アルツハイマー病、コレステロール恒常性、および体内のコレステロールレベルを調節するために用いられる薬剤の間には複雑な関係がある。WO 00/28981号は、アルツハイマー病の発症リスクを低下させるためのHMG CoAレダクターゼ（3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルCoAレダクターゼ）の阻害薬の投与を開示している。用いられた阻害薬は、ロバスタチン、プラバスタチンまたはそれらの併用であった。しかし、シンバスタチンでは同じような相関は認められなかった。WO 00/31548号もまた、HMG CoAレダクターゼの阻害薬、特にスタチン系薬剤を開示している。興味深いことに、シンバスタチンは推奨されている阻害薬であり、これは、シンバスタチン投与対象のアルツハイマー病の有病率が低下しなかったと述べているWO 00/28981号に開示された結果とは対照的である。

## 【0240】

ヒトの体内のコレステロール全体のうち過半数は、内因性の生合成に由来する。HMG-CoA (3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-コエンザイムA) レダクターゼはコレステロール生合成における初期の律速段階、すなわち、HMG-CoAのメバロン酸への変換を触媒する酵素である。コレステロールおよびトリグリセリドは血流中でリポタンパク質複合体の成分として循環している。これらの複合体は、密度超遠心分離法により、高(HDL)、中(IDL)、低(LDL)および超低(VLDL)比重リポタンパク質画分として分けることができる。肝臓で合成されたトリグリセリド(TG)およびコレステロールはVLDL中に取り込まれ、血漿中に放出されて末梢組織へと送達される。その後の一連の段階で、VLDLは、IDLおよびコレステロールを多く含むLDLに変換される。HDLはアポリポタンパク質Aを含み、組織から肝臓へのコレステロールの逆輸送に参与すると推定されている。総コレステロール高値(すなわち、高コレステロール血症)、低LDL-コレステロール(LDL-C)およびアポリポタンパク質B(LDLに対する膜輸送タンパク質)はヒトのアテローム性動脈硬化を促進する。同様に、HDL-コレステロール(HDL-C)およびその輸送複合体であるアポリポタンパク質Aが低値であることもアテローム性動脈硬化と関連づけられている。心血管疾患による罹病率および死亡率は総コレステロールおよびLDL-Cのレベルに伴って直接的に変動し、HDL-Cのレベルとは逆方向に変動する。HMG-CoAレダクターゼ阻害薬は血清総コレステロールレベル、LDL-Cおよびアポリポタンパク質Bを低下させることが示されており、これはLDLの異化およびLDL前駆体の肝臓による抽出を増加させ、酵素によるコレステロール合成を阻止すると同時にHDLレベルを上昇させることによる可能性が高い。これらの脂質低下薬は血清コレステロールレベルを低下させ、心血管イベントおよび脳血管イベントのいずれの発生率も低下させる。例えば、米国特許第5,831,115号；第5,807,834号；第5,801,143号；第5,798,375号；および第5,786,485号を参照のこと。スタチン系薬剤は、冠動脈性心疾患の治療または予防に関してよく知られており、HMG-CoAレダクターゼによるコレステロール生合成における律速段階を遮断する。米国特許第6,465,516号を参照のこと。

10

20

## 【0241】

アルツハイマー病は典型的には、本疾患に罹患した対象の脳内に剖検時にみられる老人斑および神経原線維変化の存在を特徴とするが、本疾患の血管性要素も認められている。これらには、脳微小循環における病変およびA タンパク質(アルツハイマー病で認められる老人斑の主成分でもある)の血管沈着が含まれる。

30

## 【0242】

冠疾患との関連性に加えて、血清コレステロールレベルとアルツハイマー病の発生率および病態生理との間に関連性があることも知られている。疫学研究により、コレステロール値の高い対象はアルツハイマー病のリスクが高いことが示されている(Notkola et al., 「血清総コレステロール、アポリポタンパク質E 4アレル、およびアルツハイマー病(Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease)」、Neuroepidemiology; 17(1): 14-20 (1998); Jarvik et al., 「アルツハイマー病の予測におけるアポリポタンパク質E遺伝子型、総コレステロールレベル、年齢および性別の相互作用: ケースコントロール研究(Interactions of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, age and sex in prediction of Alzheimer's disease: a case-control study)」、Neurology 45(6): 1092-6 (1995))。他の諸研究により、コレステロール輸送タンパク質の1つであるアポリポタンパク質のあるバリエーションをコードするアポリポタンパク質 4遺伝子型(「apoE4」)を有する対象は、アルツハイマー病のリスクが高いほか、コレステロール高値および心疾患のリスクも高いことが確認されている。R.Mahley, 「細胞生物学における役割が広がりつつあるコレステロール輸送タンパク質(Cholesterol transport protein with expanding role in cell biology)」、Science 240, 622-30 (1988); Saunders, et al., 「アポリポタンパク質Eアレル 4と晩発型家族性および孤発性アルツハイマー病との関連性(Association of apolipoprotein E allele 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease)」、Neurology 43, 1467-72 (1993); Corder, et al., 「アポリポタンパク質E 4型アレルの遺伝子量および

40

50

晩発型家族におけるアルツハイマー病のリスク (Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late-onset families)」、Science 261: 921-923 (1993); Jarvik, et al., 「冠動脈疾患、高血圧、ApoEおよびコレステロール: アルツハイマー病との関連はあるか (Coronary artery disease, hypertension, Apo E and cholesterol: a link to Alzheimer's disease?)」、Ann. N.Y. Acad. Sci. 826: 128-146 (1997)。apoE4およびアルツハイマー病の第2の危険因子と推定される  $\alpha$ -2-マクログロブリンはいずれも、コレステロールの細胞内取り込みに重要なリポタンパク質受容体関連タンパク質という受容体と結合する (Narita et al., 「 $\alpha$ -2-マクログロブリン複合体は細胞表面の低比重リポタンパク質受容体関連タンパク質と複合体を形成し、 $\beta$ -アミロイドペプチドのエンドサイトーシスを媒介する (Alpha2-macroglobulin complexes with and mediates the endocytosis of beta-amyloid peptide via cell surface low-density lipoprotein receptor-related protein)」、J. Neurochem. 69(5): 1904-11 (1997); および Blacker et al., 「 $\alpha$ -2マクログロブリンはアルツハイマー病と遺伝的な関連性がある (Alpha-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer's disease)」、Nature Genetics 19: 357-60 (1998))。他の諸研究により、コレステロールはA  $\beta$  タンパク質の生成を増加させ、それがアルツハイマー病の対象の脳内に蓄積することが示されており、多くの研究者はそれが本疾患の基礎をなす神経変性を引き起こすと考えている。D.J.Selkoe, 「 $\beta$ -アミロイド前駆体タンパク質の細胞生物学およびアルツハイマー病の遺伝学 (Cell biology of the beta-amyloid precursor protein and the genetics of Alzheimer's disease)」、Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 20、61, 587-96 (1996); および Simons, et al., 「コレステロール枯渇により、海馬ニューロンにおける  $\beta$ -アミロイドの生成が阻害される (Cholesterol depletion inhibits the generation of  $\beta$ -amyloid in hippocampal neurons)」、Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA、95, 6460-04 (1998)。

#### 【0243】

アポリポタンパク質Eアイソフォーム4 (ApoEアイソフォーム4) は、アルツハイマー病の主な遺伝的危険因子である。PCT特許出願WO 95/06470号は、アルツハイマー病の予防および治療を目的としてヒトにおける (ApoEアイソフォーム4) のレベルを調節するためのHMG-CoAレダクターゼ阻害薬 (スタチン) の投与を開示している。ApoEの正常な細胞機能は脂質の取り込みおよび送達である。このApoEアイソフォームは、アテローム性動脈硬化のリスクの増加、アミロイド斑沈着の増加およびアルツハイマー病のリスクの増加と関連する。K.Fassbender, et al., 「シンバスタチンはインビトロおよびインビボでアルツハイマー病アミロイドペプチドA  $\beta$  42およびA  $\beta$  40のレベルを大きく低下させる (Simvastatin Strongly Reduces Levels of Alzheimer's Disease  $\beta$ -amyloid peptides A  $\beta$  42 and A  $\beta$  40 in vitro and in vivo)」、Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 98: 5856-5861 (2001)。PCT特許出願WO 00/28981号は、3ページ目に、ApoEアイソフォーム4を有する患者はアルツハイマー病のリスクが高いほか、コレステロール高値および心疾患のリスクも高いことを開示している。

#### 【0244】

脳内のコレステロールのレベルはシナプスの形成および維持にとって非常に重要であり、最近の研究により、コレステロールはシナプス形成における制限因子として同定されている。コレステロールの減少は可塑的プロセスを制限し、その結果、アルツハイマー病を発症する傾向を抑制する可能性がある。非常に長い軸索に関する問題は、急速な軸索成長のために、特に再生時に、十分なコレステロールが供給される能力である。アルツハイマー病の脳が含むコレステロールは減少しており、これがアルツハイマー病に関連した膜組成、膜流動性ならびに脂質の二重層構造および動態の変化の一因となる。スタチン系薬剤は、コレステロール合成の阻害薬として、アルツハイマー病の有病率を低下させる可能性がある。長期増強はコレステロール生合成阻害薬によって阻害され、長期増強の誘導は経路特異的な脂質生成の増加と関連性がある。例えば、軸索成長はプラバスタチンによってコレステロール合成を阻害すると停止し、これは細胞体または遠位軸索に対するコレステ

ロールの添加によって再び活性化させることができる。

【0245】

「HMG CoAレダクターゼ阻害薬」という用語は、HMG CoAレダクターゼという酵素によって触媒される3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムAからメバロン酸への生物変換反応を阻害する、任意の化合物のことを指す。この種の任意の化合物の阻害作用は、当業者により、標準的なアッセイに従って容易に決定される。HMG CoAレダクターゼ阻害薬は当業者には周知であると考えられる。適したコレステロール生合成阻害薬の非制限的な例には、コレステロール生合成における律速段階であるHMG CoAレダクターゼの競合阻害薬、スクアレンシンターゼ阻害薬、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬およびそれらの混合物が含まれる。本発明に用いるのに適したHMG CoAレダクターゼ阻害薬には、プラバスタチン（例えばPravachol（商標）、Bristol Meyers Squibbから販売）および関連化合物（米国特許第4,346,227号に開示されたものなど）；ならびにロバスタチンおよび関連化合物（米国特許第4,231,938号および第4,346,227号に考察されているものなど）が非制限的に含まれる。いくつかの態様においては、ロバスタチンおよびプラバスタチンが本発明におけるHMG CoAレダクターゼ阻害薬として用いられる。ロバスタチンは、Mevacor（商標）という商標名で販売されており、HMG CoAレダクターゼの競合阻害薬である。

10

【0246】

本発明に用いるその他のHMG CoAレダクターゼ阻害薬には、以下のものが含まれる：アトルバスタチン（Lipitor（商標）、Pfizer, New York, New York）およびその他の6-[2-(置換型-ピロール-1-イル)アルキル]ピラン-2-オンおよび誘導体、例えば米国特許第4,647,576号に開示されたもの；フラバスタチン（Lescol（商標）、Novartis, Basel, Switzerland）；フルインドスタチン（Sandoz XU-62-320）；PCT出願W0 86/03488号に開示されたような、メバロノラクトン誘導体のピラゾール類似体；欧州特許第491226A号に開示されたような、リバスタチンおよびその他のピリジルジヒドロキシヘプテン酸；Searle社のSC 45355（3-置換型ペンタン二酸誘導体）ジクロロ酢酸；PCT出願W0 86/07054号に開示されたような、メバロノラクトンのイミダゾール類似体；フランス特許第2,596,393号に開示されたような、3-カルボキシ-2-ヒドロキシ-プロパンリン酸誘導体；欧州特許出願第0221025号に開示されたような、2,3-二置換型ピロール、フランおよびチオフェン誘導体；米国特許第4,686,237号に開示されたような、メバロノラクトンのナフチル類似体；オクタヒドロナフタレン（米国特許第4,499,289号に開示されたものなど）；欧州特許出願第0,142,146A2号に開示されたような、メビノリン（ロバスタチン）のケト類似体；ならびに他のHMG CoAレダクターゼ阻害薬。

20

30

【0247】

適したHMG CoAレダクターゼ阻害薬のその他の例には、以下のものが含まれる：スタチン系薬剤、例えば、フラバスタチン、シンバスタチン（例えばZocor（商標）、Merck & Co.から販売）、アトルバスタチン、セリバスタチン、CI-981およびピタバスタチン（日本のNegma Kowa社のNK-104など）、ロスバスタチンなど；HMG CoAシンテターゼ阻害薬、例えば、L-659,699（(EE)-11-[3'R-(ヒドロキシメチル)-4'-オキソ-2'R-オキセタニル]-3,5,7R-トリ-メチル-2,4-ウンデカジエン酸）；スクアレン合成阻害薬、例えばスクアレスタチン1；ならびに、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬、例えば、NB598（(E)-N-エチル-N-(6,6-ジメチル-2-ヘプテン-4-イニル)-3-[(3,3'-ピチオフェン-5-イル)メトキシ]ベンゼン-メタンアミン塩酸塩）およびその他のステロール生合成阻害薬（DMP-565など）。

40

【0248】

さらに、本明細書における使用に適した、HMG-CoAレダクターゼを阻害するのに有用なその他の化合物は、米国特許第4,904,646号および第5,091,378号に開示されている。スタチン系薬剤の例には、Advicor（商標）（ロバスタチン/ナイアシン）；セリバスタチン（Baycol（商標）、Bayer Corp., 米国の市場からは撤退）；Mevacor（商標）（ロバスタチン、Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey）；リバスタチン；ロスバスタチン；ピタバスタチン；メバスタチン；ペロスタチン；およびZocor（商標）（シンバスタチン、Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey）が含まれる。HMG-CoAレダクターゼ阻害薬のそ

50

のほかの例には、メバロノラク톤のピラゾール類似体、メバロノラク톤のインデン類似体、3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロパンホスフィン酸誘導体、6-[2-(置換型-ピロール-1-イル)アルキル]ピラン-2-オン、メバロノラク톤の複素環式類似体(イミダゾール類似体を含む)、メバロノラク톤のナフチル類似体、オクタヒドロ-ナフタレン誘導体、ロバスタチンのケト類似体、および2,3-二置換型ピロール、フランまたはチオフェン化合物が含まれる。

#### 【0249】

脂質/コレステロールの生合成および代謝に対する直接的な効果に加えて、スタチン系薬剤は、一酸化窒素シンターゼの基質を伴って、血液脳関門(「BBB」)を越える薬剤の輸送を促進することが知られている。アルツハイマー病は脳の疾患である以上、特に有用な薬学的組成物は、第2の薬剤としてのスタチンおよび第2の薬剤としての一酸化窒素シンターゼ基質(例えば、L-Arg)ならびに上記の第1の薬剤の組み合わせである。一酸化窒素シンターゼ(「NOS」)と呼ばれる酵素ファミリーは、L-アルギニンから一酸化窒素を生成し、生成された一酸化窒素は、内皮依存的な弛緩および可溶性グアニル酸シクラーゼの活性化、中枢神経系および末梢神経系における神経伝達、ならびに活性化マクロファージの細胞毒性の原因となる。一酸化窒素シンターゼは多くの異なるアイソフォームとして存在し、これには構成型(cNOS)および誘導型(iNOS)が含まれる。構成型は正常内皮細胞、ニューロンおよびいくつかの他の組織に存在する。内皮細胞における構成型による一酸化窒素の生成は、正常血圧の調節、高脂血症、アテローム硬化、血栓症および再狭窄といった内皮機能障害の予防に重要な役割を果たすと考えられている。誘導型の一酸化窒素シンターゼは活性化マクロファージに存在することが判明しており、血管平滑筋細胞において、例えば、種々のサイトカインまたは微生物産物によって誘導される。L-アルギニンなどの前駆体基質の一酸化窒素への変換はNOSにより酵素的に触媒され、L-アルギニンの変換によって生じる副産物がL-シトルリンである。本明細書で用いるL-アルギニンには、すべての生化学的等価物(すなわち、塩、前駆体およびその基本形態)が含まれる。

10

20

#### 【0250】

1つの態様において、本発明は、個体の脳組織への第1の薬剤の送達を促進させる方法であって、組成物を、血流促進量のL-アルギニンと実質的に同時に、個体の血流に導入することを含む方法を提供する。もう1つの態様において、本発明は、個体の脳組織への所望の組成物の送達を促進させる方法であって、組成物を、血流促進量のL-アルギニンまたは血流促進量の非ecNOS NO生成系と実質的に同時に、個体の血流に導入することを含む方法を提供する。

30

#### 【0251】

もう1つの代替的な態様において、本発明の方法に用いられる組成物は、1つまたは複数のコレステリルエステル輸送タンパク質(「CETP」)阻害薬をさらに含んでもよく、これは本明細書に記載した式の化合物と共投与または併用される。CETPは、コレステリルエステルを保有するHDLおよびVLDL中のトリグリセリドの交換または輸送を担当する。

#### 【0252】

適したCETP阻害薬の非制限的な例は、PCT特許出願第W0 00/38721号および米国特許第6,147,090号に開示されており、これらは参照として本明細書に組み入れられる。WAY-121898などの膵臓コレステリルエステルヒドロラーゼ(pCEH)阻害薬を、上記のフィブリン酸誘導体およびステロール吸収阻害薬と共投与または併用することもできる。

40

#### 【0253】

もう1つの代替的な態様において、本発明の方法に用いられる組成物は、LDLおよびHDLレベルを低下させる可能性があるプロブコールまたはその誘導体(米国特許第6,121,319号および第6,147,250号に記載されたAGI-1067およびその他の誘導体など)をさらに含んでもよく、これは本明細書に記載した式の化合物と共投与または併用される。

#### 【0254】

もう1つの代替的な態様において、本発明の発明に用いられる組成物は、1つまたは複数の低比重リポタンパク質(LDL)受容体活性化物質をさらに含んでもよく、これは以上に

50

考察した任意の式の化合物と共投与または併用される。適したLDL-受容体活性化物質の非制限的な例には、LDL受容体活性を直接刺激するイミダゾリジニルピリミジン誘導体であるH0E-402が含まれる。M. Huettinger et al., 「H0E-402の脂質低下活性はLDL受容体経路の刺激によって媒介される (Hypolipidemic activity of H0E-402 is Mediated by Stimulation of the LDL Receptor Pathway)」Arterioscler. Thromb. 13, 1005-12 (1993)を参照のこと。

**【0255】**

もう1つの代替的な態様において、本発明の発明に用いられる組成物は、コレステロールレベルを低下せしめる、植物ステロール、植物スタノールまたは植物スタノールの脂肪酸エステル (Benecol (商標) マーガリンに用いられているシトスタノールエステルなど) をさらに含んでよく、これは本明細書中の任意の式の化合物と共投与または併用される。一般に、植物ステロール、植物スタノールまたは植物スタノールの脂肪酸エステルの1日総投与量は約0.5~約20g/日の範囲であり、これが単回投与または2~4回に分割投与される。

10

**【0256】**

もう1つの代替的な態様において、本発明の発明に用いられる組成物は、プロブコール、トコフェロール、アスコルビン酸、 $\beta$ -カロテンおよびセレンなどの1つまたは複数の抗酸化薬、またはビタミン (ビタミンB6またはビタミンB12など) をさらに含んでよく、これは本明細書中の任意の式の化合物と共投与または併用される。一般に、抗酸化薬またはビタミンの1日総投与量は約0.05~約10g/日の範囲であり、これが単回投与または2~4回に分割投与される。

20

**【0257】**

もう1つの代替的な態様において、本発明の発明に用いられる組成物は、多価不飽和脂肪酸 (PUFA) などの単球阻害薬およびマクロファージ阻害薬、CGS-26214 (フッ素化環を有するチロキシン化合物) などのチロキシン類似体を含む甲状腺ホルモン、遺伝子治療薬および組換えアポEなどの組換えタンパク質をさらに含んでもよく、これは本明細書中の任意の式の化合物と共投与または併用される。一般に、これらの薬剤の1日総投与量は約0.01~約1000mg/日の範囲であり、単回または2~4回に分割して投与される。

**【0258】**

Fassbender et al.は、シンバスタチンおよびロバスタチンの単独使用またはメチル- $\beta$ -シクロデキストリンとの併用により、インビトロでA<sub>1</sub>の細胞内レベルおよび分泌レベルを低下せしめること、および動物にシンバスタチンを投与するとインビボで脳内および脳脊髄液中のA<sub>1</sub>レベルが低下することを開示している。

30

**【0259】**

米国特許第6,071,899号は、内皮機能障害を伴う任意の障害 (例えば、アテローム性動脈硬化など) において一般的な有用性があると思われる、またはアルツハイマー病などの脳の炎症性状態を含む、脂質過酸化および酵素活性がともに関与する任意の障害において一般的な有用性があると思われる化合物を開示している (5列、16~29行を参照のこと)。

**【0260】**

PCT特許出願WO 99/38498号は、血漿トリグリセリドレベル低下薬 (例えば、フィブラート系薬剤) を、任意に、スタチン系薬剤、胆汁酸吸着剤、または腸管コレステロール吸収を遮断する薬剤 (例えば、 $\beta$ -シトステロール、SCH 48461 ((3R,4S)-1,4-ビス-(4-メトキシフェニル)-3-(3-フェニルプロピル)-2-アゼチジノン)、CP-148,623、サポニン、ネオマイシンおよびACAT阻害薬) などのコレステロールレベル低下薬と併用して投与することにより、アルツハイマー病を予防または治療するための方法を開示している。

40

**【0261】**

米国特許第5,767,115号、第5,624,920号、第5,688,990号、第5,656,624号および第5,688,787号はそれぞれ、コレステロールを低下させるため、または哺乳動物の動脈壁におけるコレステロール含有病変の形成を抑制するために有用なヒドロキシ置換型アゼチジノン

50

化合物および置換型  $\beta$ -ラクタム化合物を開示しているが、アルツハイマー病の治療については開示していない。

#### 【0262】

シンバスタチンは、インビトロおよびインビボ、例えばモルモットにおいて用いられ、 $\beta$ -アミロイドペプチドA<sub>42</sub>およびA<sub>40</sub>のレベルを低下させている。Wolozin, B. et al., Arch. Neurol. 57: 1439-1443, 2000は、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬による治療を受けた対象集団の分析を記載している。著者らは、これらの対象では他の薬物療法を受けている対象よりもアルツハイマー病の有病率が60~73%低かったことを報告している。この研究では、因果関係を立証することはできなかった。Jick, H. et al., The Lancet 356: 1627-1631, 2000も、対象の記録を吟味し、50歳およびそれ以上の個体では、スタチン投与に伴ってアルツハイマー病およびその他の状態を含む痴呆のリスクの実質的な低下がみられることを見いだした。同様に、AcyI-CoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害薬モラット、モルモットおよびウサギを含む種々の動物モデルに用いられ、血漿コレステロール値を低下させている (Tanaka et al., J. Med. Chem. 41: 2390-2410, 1998; Junquero et al., Biochem. Pharmacol. 61: 97-108, 2001)。ACAT阻害薬の例には、以下のものが非制限的に含まれる: グリベンクラミド、CI-976 (PD 128042)、NTE-122、脂肪酸アニリド、F12511、アバシミベ (Avasimibe)、TS-962 (HL-004)、N-クロロスルホニルイソシアナートおよび誘導体、SR-9223i、ピリピロペン、PD-132301、PD-132301-2、DUP-128、YM-17E、BW447A、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease) 6591、CL-277,082、メリナミド、ヒドロキシフェニル尿素誘導体、R-106578、アミドまたは尿素部分をも有するインドリン誘導体、57-118, 58-035、CI-999、CI-1011、N-アルキル-N-[(フルオロフェノキシ)ベンジル]-N'-アリール尿素および誘導体、SKF-99085、EAB309、N-アルキル-N-[ヘテロアリール置換型ベンジル]-N'-アリール尿素および誘導体、F-1394、N-アルキル-N-ピフェニルメチル-N'-アリール尿素および誘導体、CL 277,082、CL 283,546、CL 283,796、CP-113,818、CP-105,191、ポリアセチレン類似体-パナキシノール、パナキシドール、パナキシジオールおよびパナキシトリオール、T-2591、4,4-ビス(トリフルオロメチル)イミダゾリンおよび誘導体、FR145237、FR186054、FR129169、ナリングニン、ウルモイドール (Ulmoidol)、23-ヒドロキシウルソール酸、27-トランス-p-クマロイルオキシウルソール酸、27-シス-p-クマロイルオキシウルソール酸、トリテルペンおよび誘導体、N-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)-N'-アリールまたはアルキル(チオ)尿素および誘導体、N-(4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル)アルカンアミドおよび誘導体、RP73163、RP64477、ジアリール置換型複素環式尿素および誘導体、複素環式アミドおよび誘導体、チオアルデヒドと1,3-ジエンとのヘテロ型ディールス-アルダー反応によって生じる環状スルフィド、E5324、(+/-)-2-ドデシル- $\beta$ -フェニル-N-(2,4,6-トリメトキシフェニル)-2H-テトラゾール-5-アセトアミドのテトラゾールアミド誘導体、エピコクリオキノンA、非環式(ジフェニルエチル)ジフェニルアセトアミド、2-(1,3-ジオキサソ-2-イル)-4,5-ジフェニル-1H-イミダゾールおよび誘導体、N-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)アミド誘導体、FCE 27677、GERI-BP002-A、TMP-153、1,2-ジアリールエチルアミンのアミドおよび誘導体、F-1394、N-(4-オキソクロマン-8-イル)アミド誘導体、テルペンドール、短鎖セラミドおよびジヒドロセラミド、FY-087、447C88、シクランデレート、3-キノリル尿素誘導体、N-フェニル-6,11-ジヒドロジベンズ[b,e]オキセピン-11-カルボキサミドおよび関連誘導体、ギプセチン (Gypsetin)、AS183、AS-186、2,6-二置換型-3-イミダゾリルベンゾピラン誘導体、ラテリチン (Lateritin)、2-(アルキルチオ)-4,5-ジフェニル-1H-イミダゾール誘導体、グリソプレニン、アカテリン、U-73482、パーバクチン (purpactin)、ならびにクロルプロマジン。

#### 【0263】

##### アミロイド阻害薬 (抗アミロイド治療アプローチ)

治療的介入のその他の重要な標的は、APPをA $\beta$ に変換する機構である。特に、 $\beta$ -セクレターゼおよび  $\gamma$ -セクレターゼのダウンレギュレーション、ならびに  $\beta$ -セクレターゼのアップレギュレーション (これはA $\beta$ ペプチド内部を切断する) は、A $\beta$ ペプチドの生成を

抑制すると考えられる。β-セクレターゼすなわちBACEは複数のグループによって同定されたもので、アスパルチルプロテアーゼ酵素の1つである。しかし、β部位APPプロセシング酵素であるβ-セクレターゼの分子の実体はまだ完全には解明されていない。β-セクレターゼによるAPP切断にはプレセニリンが必要なことは明らかである。プレセニリン1を欠失したニューロンではAβ分泌はほぼ完全に阻止される。プレセニリンの機能に関してはいくつかの可能性がある：(1)それらはAPPのβ-セクレターゼ区画への細胞内輸送および選別のために必要である、または(2)それらはβ-セクレターゼによる切断のための補助因子としての役割を果たす(C. Haass, et al., *Science* 286, 916-19 (1999); MS Wolfe, et al., *Biochemistry* 38, 4720-27 (1999); T. Bayer, et al., *Brain Pathology* 11, 1-11 (2001); B. De Strooper, et al., *Nature* 391, 387-91 (1998))。WO 2003/103652号およびWO 2003/103653号も参照されたい。

【0264】

β-セクレターゼはAβのC末端を切断し、これは不溶性の毒性原線維を形成して老人斑として蓄積する42アミノ酸型AβであるAβ<sub>42</sub>の生成の主な原因となる。M. Hutton, et al., *Essays Biochem.* 33, 117-31 (1998); R.L. Nussbaum and C.E. Ellis, *N. Engl. J. Med.* 348(14), 1356-64 (2003); T. Iwatsubo, et al., *Neuron* 13, 45-53 (1994); W.P. Esler and M.S. Wolfe, *Science* 293, 1449-54 (2001)。APPの正常な機能は不明であるが、これはほとんど脳内で発現され、細胞接着、シナプス成長および神経修復に關与すると推測されている。

【0265】

アミロイドβは一連の凝集体：すなわちモノマー性アミロイドβ、可溶性オリゴマー性アミロイドβ、不溶性プロトフィブリル、アミロイドβ、びまん性アミロイド、稠密アミロイドおよび神経突起または老人性アミロイドを形成し、このうち後者2つがアルツハイマー病の病理的および診断的な顕著な特徴である。しかし、原線維または斑形成とは無関係に、アミロイドβは膜電位および発火、シナプス伝達、シナプス可塑性および学習を変化させる。アミロイドβ、特にアミロイドβ<sub>1-42</sub>は神経毒性があることが示されている。したがって、アミロイドβそれ自体が重要な薬剤標的である。最近の知見により、斑はそれ自体ではオリゴマーまたはプロトフィブリルよりも毒性が低いことが示唆されている。Aβのこれらのオリゴマー形態は、神経細胞死が惹起される本疾患の第一段階の原因である可能性がある。同じく、

WO 03/050073; WO 03/047576; WO 03/045378; WO 03/043987; WO 03/043975;  
 WO 03/043618; U.S. Pat. No. 6,569,851; WO 03/040096; U.S. Pat. No. 6,552,013;  
 WO 03/037325; WO 03/030886; WO 03/029169; EP 1,298,436; WO 03/027068; U.S. Pat.  
 No. 6,528,505; WO 03/020370; U.S. Pat. No. 6,509,331; WO 03/006453; WO 03/006423;  
 WO 03/006021; WO 03/006013; U.S. Pat. No. 6,509,331; U.S. Pat. No. 6,486,350;  
 WO 03/002122; U.S. Pat. No. 6,476,263; WO 03/000261; WO 02/100856; WO 02/100820;  
 WO 02/100818; WO 02/100410; WO 02/100399; WO 02/098849; WO 02/094768; U.S. Pat.  
 No. 6,476,263; WO 02/076440; U.S. Pat. No. 2002/16320 A1; U.S. Pat. No. 6,329,163;  
 WO 00/202520; WO 00/202518; WO 00/202512; WO 00/202506; WO 00/202505; U.S. Pat.  
 No. 6,284,221; U.S. Pat. No. 6,221,645; WO 00/175165; WO 00/170672; U.S. Pat.  
 No. 6,262,302; U.S. Pat. No. 6,191,166; U.S. Pat. No. 6,262,302; U.S. Pat. No. 6,153,652;  
 WO 96/40885; U.S. Pat. No. 5,942,400; U.S. Pat. No. 5,744,346;およびWO 98/21589

も参照されたい。

【0266】

高密度のミクロスフェアまたはスフェロン(spheron)を、インピトロで破裂させた場合、または実験動物に注入した場合には、それが斑へと変化することがある。P. Averback, *J. Alzheimer's Disease* 1, 1-34 (1998)。化合物NX-D2858(Nymox Pharmaceutical Corp., Dorval, Quebec, Canada)は、スフェロンの老人斑への変換を遮断し、このためア

ルツハイマー病の進行を阻止または緩徐化する可能性がある。米国公開出願第2003-0083298号。本発明の薬学的組成物に用いる別の化合物には、Ateroid(商標)(Hunter-Fleming)および類似のムコ多糖、例えば、アルツハイマー病の治療用に適するとして記載されている、平均分子量が2,400 Daに等しいグリコサミノグリカンなどがある。EP 1,181,024号。

#### 【0267】

もう1つの化合物はインドール-3-プロピオン酸(Oxygon(商標)、Mindset)であり、これは、細胞に対するアミロイドタンパク質の細胞毒性作用を防止するとともにアミロイド沈着を阻止し、そのためアルツハイマー病などの原線維形成疾患の治療に有用なことが記載されている。米国特許第6,395,768B1号。適したアミロイド凝集阻害薬には、Conpharm ABから入手可能なリューマコン(reumacon)も含まれる。 10

#### 【0268】

そのほかの例には、種々の多糖化合物が含まれる。米国特許第6,607,758号、WO 03/013442号、US 2002/197692号、US 2002/150637号およびCA 2,323,090号。

#### 【0269】

さらに別のアプローチは、新たなキレート剤によって具体化されている。「ヒトのアミロイドーシスの治療を目的とする血清アミロイドP成分の標的指向的な薬理的除去(Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis)」、M.B.Pepys, et al., Nature 417(6886), 254-59。

#### 【0270】

##### アミロイド形成阻害薬

本発明は、アミロイドーシスに付随する疾患状態を治療または予防するための方法であって、アミロイドーシスに付随する前記疾患状態が治療または予防されるように、原線維性または可溶性Aの濃度を低下させるための薬剤の治療的有効量を対象に投与することを含む方法に関する。 20

#### 【0271】

1つの態様において、本発明の方法は、少なくとも一部には、アミロイド沈着を抑制するために、アミロイド生成性タンパク質と基底膜成分との間の相互作用を阻害することに基づく。基底膜の成分は糖タンパク質またはプロテオグリカン、例えば、ヘパラン硫酸プロテオグリカンである。本発明の方法に用いられる治療薬は、基底膜成分とアミロイド生成性タンパク質の標的結合部位との結合を妨げ、それによってアミロイド沈着を抑制するものでありうる。いくつかの面において、本発明の方法は、アミロイド沈着を抑制する治療薬を対象に投与することを含む。「アミロイド沈着の抑制」は、アミロイド形成の予防、アミロイドーシスが進行中の対象におけるそれ以上のアミロイド沈着の抑制、およびアミロイドーシスが進行中の対象におけるアミロイド沈着物の減少を含むものとする。アミロイド沈着の抑制は、未治療対象と比較して、もしくは治療前の治療対象と比較して決定される。アミロイド沈着は、アミロイド生成性タンパク質と基底膜の成分との間の相互作用を阻害することによって抑制される。「基底膜」とは、ラミニン、コラーゲンIV型、フィブロネクチンおよびヘパラン硫酸プロテオグリカン(「HSPG」)を含む、糖タンパク質およびプロテオグリカンを含む細胞外マトリックスのことを指す。1つの態様において、アミロイド沈着は、アミロイド生成性タンパク質と、HSPGなどの硫酸化グリコサミノグリカンとの間の相互作用を妨げることによって抑制される。硫酸化グリコサミノグリカンはあらゆる種類のアミロイドに存在することが知られており(Snow, et al. Lab. Invest. 56, 120-23 (1987)を参照)、アミロイド沈着およびHSPG沈着はアミロイドーシスの動物モデルで同時に認められる(Snow, et al. Lab. Invest. 56, 665-75 (1987)を参照)。 30 40

#### 【0272】

本発明の治療用化合物が、アミロイド生成性タンパク質と基底膜の糖タンパク質成分またはプロテオグリカン成分との間の相互作用を阻害する能力は、米国特許第5,164,295号に記載されたようなインビトロ結合アッセイを用いて評価しうる。または、化合物がアミロイド生成性タンパク質と結合する能力、または基底膜成分(例えば、HSPG)とアミロイ 50

ド生成性タンパク質（例えば、A）との結合を阻害する能力を、可溶性タンパク質、例えばAを化合物とともにインキュベートする質量分析アッセイによって計測することもできる。例えばAと結合する化合物は、タンパク質の質量スペクトルを変化させると考えられる。

#### 【0273】

例えば、本発明の治療薬は、アミロイド生成性タンパク質における基底膜糖タンパク質またはプロテオグリカンに対する結合部位と相互作用して、アミロイド生成性タンパク質と基底膜成分との結合を阻害してもよい。基底膜の糖タンパク質およびプロテオグリカンには、ラミニン、コラーゲンIV型、フィブロネクチンおよびHSPGが含まれる。1つの態様において、治療薬は、アミロイド生成性タンパク質とHSPGとの間の相互作用を阻害する。アミロイド生成性タンパク質におけるHSPGに対するコンセンサス結合部位モチーフは記載されている（例えば、Cardin and Weintraub, Arteriosclerosis 9, 21-32 (1989)を参照のこと）。

#### 【0274】

##### 金属キレート剤

$Zn^{2+}$  は、痙攣発作、虚血、外傷およびアルツハイマー病において観察される神経変性プロセスを媒介する。 $Zn^{2+}$  はアルツハイマー病における細胞外プラークおよび変性過程にあるニューロンで観察されることから、アルツハイマー病におけるニューロン変性の一因である可能性がある。アルツハイマー病でみられる新皮質の酸化損傷は、亜鉛および銅などの金属イオンが徐々に蓄積した結果である可能性がある。銅および亜鉛は、アルツハイマーの対象の脳内の -アミロイド斑に特に高濃度に存在する。どちらの金属も必須であるが、必要とされるのは通常はごく少量のみであり、過剰な金属は排出される。 -アミロイドは溶存酸素を過酸化水素に変換し、これが細胞障害を引き起こすと推定されている。金属キレート剤はこの酸化負荷を減じさせるために用いることができる。クリオキノール（抗生物質であるとともに生物学的利用能のあるCu/Znキレート剤でもある）を投与されたAPPトランスジェニックマウスでは、投与から数カ月後にA沈着の顕著な減少が生じた。亜鉛およびその他の二価陽イオンはA凝集のために必要であるように思われる。したがって、金属キレート化は、A凝集を防止すること、またはすでに形成された凝集物を破壊することにより、アルツハイマー病の治療にある程度の治療的有用性がある可能性がある。実験的には、銅-亜鉛キレート剤であるクリオキノールは、アルツハイマー病の対象からの死後脳組織中のアミロイド-沈着物を溶解させうる。クリオキノール（抗生物質であるとともに生物学的利用能のあるCu/Znキレート剤でもある）を投与されたAPPトランスジェニックマウスでは、投与から数カ月後にA沈着の顕著な減少が生じた。新たな研究により、これらの結果は、アミロイド-を過剰産生する遺伝的傾向のあるマウスにも敷衍されている。クリオキノールは9週間の経過でアミロイド沈着物の過半数を切断し、有害作用は認められなかった。また、クリオキノールを投与されたマウスでは行動評価スケールのスコアの有意な改善も認められた。クリオキノールの亜鉛に対する親和性はナノモル濃度の範囲であり、一方、Aの $Zn^{2+}$ に対する親和性は低マイクロモル濃度の範囲である。クリオキノールはFDAにより抗生物質として承認されているが、ビタミンB-12欠乏に関係する副作用のために市場からは約30年前に撤退している。抗生物質クリオキノールは、5-クロロ-7-ヨード-8-ヒドロキシキノリンまたはヨードクロルヒドロキシクインとしても知られている既知の銅/亜鉛キレート剤であり、ヒトにおける忍容性が良好な薬剤である上、アルツハイマー病に対する第II相臨床試験が現在行われている。T.E. Golde, J. Clin. Invest. 111, 11-18 (2003)。クリオキノールはインビトロで銅および亜鉛をキレート化し、マウスモデルにおけるA沈着を減少させる。さらに、アルツハイマー病の被験者32例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験の中間結果からは、この薬剤が最も重度の罹患群における認知退行の速度を緩徐化することが示唆されている。

#### 【0275】

適した銅/亜鉛キレート剤には、PN Gerolyptos SAから入手可能なクリオキノールが

含まれる。クリオキノールをB-12とともに用いたヒト臨床試験の予備的な結果では好成績が得られており、これはアルツハイマーのヒトに有用であるように思われる。Bush, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci USA 99, 7317-19 (1999)、米国公開特許出願第2002/0,025,944号。同じく、「銅-亜鉛キレート剤の投与はアルツハイマー病トランスジェニックマウスにおける $\beta$ -アミロイド蓄積を顕著かつ急速に抑制する (Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice)」、R.A. Cherny, et al., Neuron 30, 665-76 (2001); および「アルツハイマー病における $\beta$ -アミロイドの亜鉛化 (The galvanization of $\beta$ -amyloid in Alzheimer's disease)」、A.I. Bush and R.E. Tanzi Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 99, 7317-19 (2002)。

10

## 【0276】

ファンキノン(4,7-フェナントロリン-5,6-ジオン)は従来、アメーバ症などの種々の障害の治療に用いられてきた。しかし、記憶障害の治療または予防のためにそれを用いることが提唱されている。ファンキノンはCiba-Geigy社からEntobex(商標)として販売されている。ファンキノンはクリオキノールと同じファミリーに属する金属キレート剤でもある。本発明によれば、記憶障害の治療または予防を目的とする薬学的組成物の製造におけるファンキノンの使用が提供される。

## 【0277】

アルツハイマー病の行動面の管理

アルツハイマー病の患者を、疾患の進行に伴う行動障害の点で治療することもできる。この種の治療法は、偏執症、妄想および幻覚などの精神病症状、ならびに随伴性または独立性の不穏、絶叫、闘争性もしくは暴力を軽減し、それによって患者の快適性および安全性を高めることを意図して用いられる。明確な精神病症状を有する患者には抗精神病のおよび抗うつ薬を間欠的に用いることができる。

20

## 【0278】

ベンゾジアゼピン系薬剤は緊急に鎮静を要する場合には短期的かつ慎重に用いてもよいが、譫妄が生じさせ、残存する認知能力をさらに悪化させる恐れがあるため、それ以外の場合には避けるべきである。リチウム(Eskalith)、中枢作用性 $\beta$ -アドレナリン遮断薬、カルバマゼピン(Tegretol(商標)、Ciba-Geigy Pharmaceuticals, 現在はNovartis, Basel, Switzerland)およびバルプロ酸(Depakene)は、情動不安定性および攻撃発作の治療に経験的に用いられている。レスベリドンもアルツハイマー病に伴う精神障害の治療に用いられる。オランザピン、セルチンドールおよびクエチアピンを用いることもできる。さらにほかの例には、トラゾドン; 遮断薬、プロプラノロール、メトプロロールおよびピントール(特に痴呆を有する攻撃性患者に対して)が含まれる。男性患者が抑制の効かない侵害的な性行動を示す場合には(これは前頭葉痴呆の患者に特有の問題である)、メドロキシプロゲステロンおよび関連ホルモン薬を用いてもよい。グリコサミノグリカンポリ硫酸(Ateroid(商標))も、老年痴呆における抑うつ症状を改善することができる。Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 13, 977-81 (1989)。

30

## 【0279】

感情鈍麻の治療も考慮される。精神刺激薬(CD-アンフェタミン、メチルフェニデート)、アマンタジン(Symmetrel(商標)、Du Pont Multi-Source Products, Wilmington, DE)、プロモクリプチンおよびビュープロピオンなどのドーパミン作動薬は、重度の感情鈍麻の治療に有用である。A.E. Wallace, et al., 「抑うつ状態にある高齢有病患者におけるメチルフェニデートの二重盲検プラセボ対照試験(Double-blind, placebo-controlled trial of methylphenidate in older, depressed, medically ill patients)」、Am. J. Psychiatry 152, 929-31 (1995)。

40

## 【0280】

SSRIは副作用プロファイルが優れているため、しばしば最初の治療薬として用いられる。1日1回の投与が妥当である。SSRIの例には、フルオキセチン(Prozac(商標)、Pulvules, Dista, Eli Lilly, Indianapolis, Indiana)、パロキセチン、セルトラリン、ビュー

50

ープロピオンおよびベンラガキシン (venlagaxin) が含まれる。三環系薬剤および複素環系薬剤の中では、理論的推論および臨床経験から、抗コリン活性が顕著な薬剤は避けるべきであることが示唆されている (例えば、アミトリプチン、イミプラミン)。残りの薬剤のうち、ノルトリプチリンに対しては試験的投薬が行われる。MAOIも、他の薬剤が奏功しないか使用できない個体に対しては考慮される (トラニルシプロミンおよびフェネルジンはその例である)。

#### 【0281】

睡眠障害が痴呆それ自体を上回る他の精神症状を伴わずに生じる場合には、医師によっては、トラゾドンまたはゾルピデムを投与することがある。ベンゾジアゼピン系薬剤 (例えば、ロラゼパムまたはオキサゼパム) および抱水クロラルを用いる。ただし、トリ  
10  
アゾラムは記憶消失との関連性があるため、痴呆の個体には推奨されない。ジフェンヒド  
ラミンはほとんどの店頭薬局で睡眠薬として販売されており、これを用いる医師もあるが、その抗コリン特性のため、痴呆患者の治療のためには最適とは言えない。

#### 【0282】

痴呆の個体の中には、不適切な冗談を言う、個人的衛生を放置する、見知らぬ人に過度の親しみを見せる、または社会的行為の通常の規則を無視するといった抑制の効かない行動を示す者がいる。彼らは時には他人を殴打して傷つけることもある。自殺挙動がみられることもあり、これは特に、自らの欠陥を洞察できる可能性が高く、行動計画を策定 (お  
よび遂行) する能力のある、障害が中等度の個体でそうである。不安は非常に多くみられ、一部の患者は、日常的慣習または環境の変化といった比較的わずかなストレス因子に  
20  
応答して抑えがたい情動反応を示すという「破局的反応」を呈することがある。抑うつ気分 (これは自律神経変化を伴うことも伴わないこともある) は非常に多くみられ、抑うつとは関係ない睡眠障害についても同様である。妄想がみられることもあり、これには特に、被害妄想 (例えば、置き間違えた所有物が盗まれたという考え) に関するものがある。親しい人を知らない人と誤認すること (またはその逆) も高い頻度でみられる。幻覚はすべての種類の感覚に起こるが、視覚上の幻覚が最も多い。一部の患者では夜間に不穏 (または他の行動障害) のピーク時期があり、これは「夕暮れ現象」と呼ばれることもある。

#### 【0283】

譫妄は痴呆に重複して起こることが多いが、これは基礎をなす脳疾患が薬物療法または  
随伴する全身医学状態の影響に対する感受性を高めるためである。痴呆の個体は特に心理  
30  
社会的ストレス (例えば、病院に行くこと、死別) に対して弱く、これは彼らの知的障害  
および付随する問題を悪化させる可能性がある。

#### 【0284】

痴呆には時に運動障害が随伴することもあり、これには歩行障害、不明瞭発語および種  
々の異常運動が含まれる。ミオクローヌスおよび痙攣発作などの他の神経症状が起こる  
こともある。

#### 【0285】

男性患者が抑制の効かない侵害的な性行動を示す場合には (これは前頭葉痴呆の患者に  
特有の問題である)、メドロキシプロゲステロンおよび関連ホルモン薬が時に推奨される  
(H. Kyomen, et al., 「痴呆の高齢男性における攻撃的身体行動を減少させるためのエスト  
40  
トロゲンの使用 (The use of estrogen to decrease aggressive physical behavior in  
elderly men with dementia)」、J. Am. Geriatr. Soc. 39, 1110-12 (1991); S.S. Rich,  
et al., 「ハンチントン病の陰部露出症に対する酢酸ロイプロリド (Leuprolide acetate  
for exhibitionism in Huntington's disease)」、Mov. Disord. 9, 353-57 (1994);  
P.G. Weiler, et al., 「老年性痴呆における行動障害の抑制のためのプロプラノロール (P  
ropranolol for the control of disruptive behavior in senile dementia)」、J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 1, 226-30 (1988)) が、現時点ではこの推奨を裏づけているのは一連の症例報告のみである。

#### 【0286】

老年痴呆におけるグリコサミノグリカンポリ硫酸 (例えば、Ateroid (商標)) ; 老人  
50

患者における抑うつ症状に対する効果。Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 13, 977-81 (1989)。感情鈍麻の治療に関する文献はさらに少ない。精神刺激薬（d-アンフェタミン、メチルフェニデート）、アマンタジン、プロモクリプチンおよびビュープロピオンなどのドーパミン作動薬が、重度の感情鈍麻の治療に有用であるという証拠はわずかに過ぎないが、有望な症例報告からは、有効性試験を実施するに値することが示唆される（A.E.Wallace, et al., 「抑うつ状態にある高齢有病患者におけるメチルフェニデートの二重盲検プラセボ対照試験（Double-blind, placebo-controlled trial of methylphenidate in older, depressed, medically ill patients）」、Am. J. Psychiatry 152, 929-31 (1995)。精神刺激薬には、重症の全身疾患を有する高齢者における抑うつの治療に対してもある程度の裏づけが得られている（P.Pickett, et al., 「内科的疾患に続発する高齢者の抑うつ障害に対する精神刺激薬療法（Psychostimulant treatment of geriatric depressive disorders secondary to medical illness）」、J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 3, 146-51 (1990)；L.W.Lazarus, et al., 「脳卒中後抑うつの治療におけるメチルフェニデートおよびノルトリプチリン：遡及的比較（Methylphenidate and nortriptyline in the treatment of poststroke depression: a retrospective comparison）」、Arch. Phys. Med. Rehabil. 75, 403-06 (1994)；T.R. Price, et al., 「痴呆を有する抑うつ患者におけるECTの安全性および有効性：臨床的経験の総括（Safety and efficacy of ECT in depressed patients with dementia: a review of clinical experience）」、Convulsive Ther. 5, 1-74 (1989)。

10

## 【0287】

20

SSRIは副作用プロファイルが優れているため、しばしば最初の治療薬として用いられる。1日1回の投与が妥当である。SSRI治療薬の例には、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、ビュープロピオンおよびベンラガキシン（venlagaxin）がある。三環系薬剤および複素環系薬剤の中では、理論的推論および臨床経験から、抗コリン活性が顕著な薬剤は避けるべきであることが示唆されている（例えば、アミトリプチン、イミプラミン）。残りの薬剤のうち、ノルトリプチリンに対しては試験的投薬が行われる。

## 【0288】

三環系薬剤および複素環系薬剤の中では、理論的推論および臨床経験から、抗コリン活性が顕著な薬剤は避けるべきであることが示唆されている（例えば、アミトリプチン、イミプラミン）。残りの薬剤のうち、ノルトリプチリン、デシプラミンおよびトラゾドンに対しては試験的投薬が行われる。

30

## 【0289】

抑うつは痴呆患者に多くみられる。抑うつのある患者は、自殺の可能性について注意深く評価すべきである。抑うつ気分には、生活環境の改善または刺激を目指す治療法（stimulation-oriented treatment）が奏功することもあるが、重度または持続的な抑うつ気分を有する患者は（自律神経徴候の要素を十分に伴う場合も伴わない場合も）抗うつ薬療法によって治療すべきである。痴呆患者に対する抗うつ薬の有効性の正式な評価は限られているが、かなり多くの臨床的証拠により、その使用が裏づけられている。薬剤の選択は副作用プロファイルおよび当該患者の特徴に基づく。MAOIも、他の薬剤が奏功しないか使用できない個体に対しては考慮される（トラニルシプロミンおよびフェネルジンはその例である）。

40

## 【0290】

痴呆における睡眠障害の治療は、痴呆の患者における不眠症、間欠睡眠および夜間錯乱の頻度および重症度を低下させることが目的となる。その目標は、患者の快適性を高めること、ならびに家族および介護者の分裂を防ぐことにある。痴呆では睡眠障害が多くみられ（Satlin A: 「痴呆における睡眠障害（Sleep disorders in dementia）」、Psychiatr. Ann. 24, 186-90 (1994)；C.C.Hoch, et al., 「アルツハイマー病性、抑うつ性および健康な高齢者における睡眠パターン（Sleep patterns in Alzheimer, depressed, and healthy elderly）」、West J. Nurs. Res. 10, 239-56 (1988)）、必ずしも特に破滅的でないため、薬物療法の副作用のリスクよりも薬剤試験の必要性の方が上回る。睡眠障害が

50

痴呆それ自体を上回る他の精神症状を伴わずに生じる場合には、医師によっては、トラゾドンまたはゾルピデムを投与することがある。ベンゾジアゼピン系薬剤（例えば、ロラゼパムまたはオキサゼパム）および抱水クロラルを用いる。ただし、トリアゾラムは記憶消失との関連性があるため、痴呆の個体には推奨されない。ジフェンヒドラミンはほとんどの店頭薬局で睡眠薬として販売されており、これを用いる医師もあるが、その抗コリン特性のため、痴呆患者の治療のためには最適とは言えない。

【0291】

栄養補助剤：ビタミンB12、ホモシステイン

記憶の改善を目的とピロリドンまたはピロリジン誘導体が、EP 239500号、EP 165919号、BE 892942号、米国特許第5,102,882号、EP 296978号、EP 296979号で提唱されている。短期記憶障害の治療のためのピリジン誘導体は米国特許第4,448,779号に開示されている。高齢者における精神退行を治療するためのコリン誘導体はEP 201623号に提唱されている。学習にかかわるプロセスを改善するためのインドールまたはインドリン誘導体はEP 241006号、JP 6107544号、米国特許第5,494,928号、WO 97 / 47598号および米国特許第4,778,812号に開示されている。記憶機能を改善するためのピロカルジン誘導体は米国特許第4,977,176号に開示されている。認知機能を高めるためのグリシン含有組成物は米国特許第5,731,349号に開示されている。精神退行を治療するため、および知的能力を改善するためのペプチド誘導体は米国特許第5,439,930号、RU 2099078号およびW095 / 15310号に開示されている。加齢性記憶障害の治療のためのキサンチン誘導体はW0 94 / 19349号に開示されている。

10

20

【0292】

刺激により誘導される神経伝達物質（特にアセチルコリン）の放出を促進する化合物は記憶障害の治療にも用いる。その例には、EP 293351号に開示された2-ベンジル-2-プロピル-2-アミノ-2-R-アセテート誘導体、GB 2205097号に開示された1-(4-クロロフェニル)-2-メチル-2-プロピル-2-アミノ-3-メチル-ブタノエート、米国特許第5,300,642号に開示された多環複素芳香族誘導体、EP 322391号に開示された5-フェニル-4,4-ジメチル-3-オキソまたはヒドロキシ-ペンチルアミン誘導体、EP 491562号に開示された1-オキサ-8-アザスピロ(4.5)デカン誘導体、WO 94 / 00448号に開示されたアザ環状およびアザ二環状ヒドロキシルアミンの誘導体、EP 627400号に開示されたハロゲン化芳香族誘導体、WO 95 / 29909号に開示された非環状および環状アミド、WO 96 / 08468号に開示されたカルバモイルオキシプロピルアミンまたはカルバモイルオキシエチルアミン誘導体が含まれる。

30

【0293】

カイニン酸受容体の機能を調節する化合物は記憶を改善するために用いられる可能性があり、これには例えば、(2S,4R)-4-メチルグルタミン酸などのアルキルカルボキシアミノ酸がある。WO 96 / 25387号。

【0294】

ソマトスタチンおよび成長ホルモン放出因子などの視床下部下垂体刺激ホルモンは、学習能力を改善する可能性がある。EP 326381号。

【0295】

ウロン酸は、記憶の改善など、脳効率を全体的に改善する。DE 2555010号。

40

【0296】

記憶の改善は、コリン模倣活性、鎮痛活性および鎮静活性も有する、副交感神経遮断性模倣物質であるスピロ(N'-メチル-4'-ピペリジル)-N-エチル-スクシンイミドを投与した際に起こる。米国特許第4,481,206号。

【0297】

WO 98 / 33498号は、認知機能障害に罹患した哺乳動物の治療のためのブレフレート (br eflate) またはその類似化合物の使用を開示している。ブレフレートまたはその類似化合物は神経細胞の長期電位を高める。適したモノアミン再取り込み阻害薬にはNS-2330が含まれる。適した脳機能改善薬には、ISF Societa Per Azioni社から入手可能なオクシラセタム、Warner Lambert Co.から入手可能なプラミラセタム、Takeda Chemical Inds. Ltd.

50

から入手可能なイデベノン、ASAC Pharmaceuticals International社から入手可能なアナブソス、Boehringer Ingelheim Corp.から入手可能なネブラセタム、Japan Tobacco Inc.から入手可能なJTP2942、Nippon Shinyaku Co. Ltd.から入手可能なファソラセタム、Central Drug Research Instituteから入手可能なバコシド、Bar-Ilan Universityから入手可能なアルゼン (alzene)、Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.から入手可能なKA-672、VU FB社から入手可能なアラプチド (alaptid)、IQ-200、Allelix Pharm-Eco LPから入手可能なALE-26015、およびそれらの組み合わせが含まれる。

**【0298】**

有用なドーパミン受容体アゴニストの1つにスベラミンがある。有用なAMPA受容体リガンドには、Cortex Pharmaceuticals Inc.から入手可能なCX-516、CX-691、およびそれらの組み合わせが含まれる。適したカルシウムチャンネル遮断薬には、Nippon Chemiphar Co., Ltd.から入手可能なタモラリジン、Bayer AGから入手可能なニモジピン、Eli Lilly Pharmaceuticals, Inc.から入手可能なPD-1 76078、およびそれらの組み合わせが含まれる。適したアポトーシス阻害薬には、アセチル-L-カルニチン、Cephalon, Inc.から入手可能なCEP-1347、Novartis AGから入手可能なTCH-346、およびそれらの組み合わせが含まれる。有用なカスパーゼ阻害薬にはプラルナカサン (pralnacasan) が含まれる。適したモノアミンオキシダーゼ阻害薬には、Roche Holding AGから入手可能なモクロベミド、セレギリン、Teva Pharmaceutical Inds. Ltd.から入手可能なラサギリン、SL-25.1188、Roche Holding AGから入手可能なRo-41-1049、およびそれらの組み合わせが含まれる。有用な5-HT<sub>1A</sub>受容体アゴニストには、Asahi Kasei Corp.から入手可能なAP-159がある；適したNGF刺激物質には、Sanofi-Synthelabo社から入手可能なキサリプロデンが含まれる。適した神経保護薬には、シチコリン、Leo Pharmaceutical Products Ltd. A/Sから入手可能なGS-1590、Centaur Pharmaceuticals Inc.から入手可能なCPI-1189、Sanofi-Synthelabo社から入手可能なSR-57667、およびそれらの組み合わせが含まれる。適したH3ヒスタミン受容体拮抗薬には、GT-2016およびGT-2331 (いずれもGliatech, Inc.から入手可能) ならびにそれらの組み合わせが含まれる。

**【0299】**

有用なプロリルエンドペプチダーゼ阻害薬には、Ono Pharmaceutical Co. Ltd.から入手可能なONO-1603、Zeria Pharmaceutical Co. Ltd.から入手可能なZ-321、およびそれらの組み合わせが含まれる。有用なカルシウム調節物質には、Apollo Biopharmaceuticals, Inc.から入手可能なニューロカルク (neurocalc) が含まれる。適したコルチコトロピン放出因子受容体アンタゴニストには、Neurocrine Biosciences, Inc.から入手可能なNBI-113が含まれる。有用なGABA調節物質には、Neurogen Corp.から入手可能なNGD 97-1が含まれる。適したシグマ受容体リガンドには、Pfizer Inc.から入手可能なイグメシン (igmesine) がある。有用なイミダゾリン / アドレナリン作動薬受容体アンタゴニストには、Reckitt & Colman PLC.から入手可能なエファロキササンがある。適した血管作用性腸管ペプチド受容体アゴニストには、ステアリルNle-VIPがある。有用なベンゾジアゼピン逆作動薬には、Shionogi & Co. Ltd.から入手可能なS-8510がある。適したカンナビノイド受容体アゴニストには、Unimed Pharmaceuticals Inc.から入手可能なドロナビノールがある。有用な甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体アゴニストには、Tanabe Seiyaku Co. Ltd.から入手可能なタルチレリン (taltireline) およびTakeda Chemical Inds., Inc.から入手可能なプロチレリンが含まれる。適した5-HT<sub>3</sub>アンタゴニストには、GYKI-46903がある。有用なトポイソメラーゼII阻害薬には、Pharmacia & Upjohn ABから入手可能なヨードキソルピシンがある。適したステロイド受容体アゴニストには、Leland Stanford Junior Universityから入手可能なGL-701がある。有用な副腎皮質ステロイド受容体アンタゴニストにはアンチコート (anticort) がある。適した一酸化窒素調節物質にはGL-701がある。適したRAGE阻害薬には、Alteon Inc.から入手可能なALT-711がある。RAGEは、恒常性および慢性疾患と関連づけられている免疫グロブリンスーパーファミリーに属する多リガンド受容体の1つである。Bucciarelli, et al., Cell Mol Life Sci. 59(7), 1117-28 (2002)。

10

20

30

40

50

## 【0300】

本発明はまた、D-ホスホセリンおよびL-ホスホセリンからなる群より選択される少なくとも1つの化合物、ならびに抗精神病薬、抗うつ薬、精神刺激薬およびアルツハイマー病治療薬からなる群より選択される第2の治療薬を含む、薬学的組成物にも関する。これらの薬学的組成物において、第2の治療薬は、定型的抗精神病薬、非定型抗精神病薬および持効性抗精神病薬からなる群より選択される抗精神病薬である。第2の治療薬の例には、以下のものが含まれる：クロルプロマジン、チオリダジン、メソリダジン、フルフェナジン、ペルフェナジン、トリフロペラジン、チオチキセン、ハロペリドール (Haldol (商標)、McNeil Pharmaceuticals, Spring House, Pennsylvania)、ロクサピン、モリンドン (Moban (商標)、Du Pont Multi-Source Products, Wilmington, DE)、クロザピン、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、デカン酸ハロペリドール、デカン酸フルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、アミトリプチリン、アモキサピン、ビュープロピオン、ビュープロピオンSR、クロミプラミン、デシプラミン、ドキシセピン、フルオキシセチン、フルボキサミン、イミプラミン、マプロチリン、ミルタザピン、ネファゾドン、ノルトリプチリン、パロキシセチン、フェネルジン、プロトリプチリン、セルトラリン、トラニルシプロミン、トラゾドン、トリミプラミン、ベンラファキシン、ベンラファキシンXR、デキストロンアンフェタミン、メタンフェタミン、メチルフェニデート、ペモリン、ドネペジル、タクリン (商標)、アセトプレナジン、クロルプロチキセン、ドロペリドール、ピモジド、ブタペラジン、カルフェナジン、レモキシプリド、ピペラセタジン、スルピリドおよびジブラシドン。

10

20

## 【0301】

もう1つの代替的な態様において、NMDA神経伝達の減衰を特徴とする神経精神障害の治療または予防のために、本発明の方法に用いられる組成物。神経精神障害は、アルツハイマー病、ダウン症候群、抑うつ、良性健忘、脳アミロイドアンギオパチー、血管性痴呆、出血性脳卒中、軽度認知障害 (「MCI」) または閉鎖性頭部損傷。

## 【0302】

もう1つの代替的な態様において、本発明の発明に用いられる組成物は、1つまたは複数の胆汁酸吸着剤 (不溶性陰イオン交換樹脂) をさらに含んでよく、これは本明細書中の任意の式の化合物と共投与または併用される。

## 【0303】

胆汁酸吸着剤は腸管内の胆汁酸と結合し、胆汁酸の腸肝循環を遮断するとともにステロイドの便排泄を増加させる。胆汁酸吸着剤の使用は、その作用様式が全身性でないことから望ましい。胆汁酸吸着剤は、肝内コレステロールを低下させ、アポB/E (LDL) 受容体の合成を促進することができ、この受容体は血漿からのLDLと結合して血中コレステロールレベルをさらに低下させる。

30

## 【0304】

適した胆汁酸吸着剤の非制限的な例には、コレステラミン (胆汁酸と結合しうる第四アンモニウムカチオン基を含むスチレンジビニルベンゼン共重合体、例えば、Bristol-Myers Squibb社から入手可能なQuestran (商標) コレステラミンなど)、コレステポール (ジエチレントリアミンと1-クロロ-2,3-エポキシプロパンとの共重合体、例えば、Pharmacia社から入手可能なColestid (商標) 錠など)、塩酸コレセベラム (WelChol (商標) 錠 (ポリ (アリルアミン塩酸塩)、エピクロロヒドリンと架橋され、1-プロモデカンおよび (6-プロモヘキシル) トリメチルアンモニウム臭化物) によりアルキル化されたもの、Sankyo社から入手可能)、3,3-イオエン、N-(シクロアルキル) アルキルアミンおよびポリグルサム x (poliglusam) などの水溶性誘導体、不溶性四級化ポリスチレン、サポニンおよびそれらの混合物が含まれる。その他の有用な胆汁酸吸着剤は、PCT特許出願W0 97/11345号およびW0 98/57652号ならびに米国特許第3,692,895号および第5,703,188号に開示されており、これらは参照として本明細書に組み入れられる。適した無機コレステロール吸着剤には、サリチル酸ピスマスにモンモリロナイトクレイを添加したものの、水酸化アルミニウムおよび炭酸カルシウム炭素無水物が含まれる。

40

50

## 【0305】

1つの代替的な態様において、本発明の発明に用いられる組成物は、1つまたは複数の回腸胆汁酸輸送（「IBAT」）阻害薬（または頂側ナトリウム共依存的胆汁酸輸送（「ASBT」）阻害薬）をさらに含んでよく、これは本明細書中の任意の式の化合物と共投与または併用される。IBAT阻害薬は胆汁酸輸送を阻害してLDLコレステロールレベルを低下させることができる。適したIBAT阻害薬の非制限的な例には、PCT特許出願W0 00/38727号（これは参照として本明細書に組み入れられる）に開示されたような、2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン1,1-ジオキシド構造を含む治療用化合物などのベンゾチエピンが含まれる。

## 【0306】

もう1つの代替的な態様において、本発明の発明に用いられる組成物は、ニコチン酸（ナイアシン）またはその誘導体を含んでよく、これは本明細書中の任意の式の化合物と共投与または併用される。

10

## 【0307】

本明細書で用いる場合、「ニコチン酸誘導体」とは、酸形態、塩、エステル、両性イオンおよび互変異性体（入手可能な場合）を含め、ピリジン-3-カルボン酸構造またはピラジン-2-カルボン酸構造を含む化合物のことを意味する。ニコチン酸誘導体の例には、ニセリトロール、ニコフラノースおよびアシピモックス（5-メチルピラジン-2-カルボン酸-4-オキシド）が含まれる。ニコチン酸およびその誘導体は、VLDLおよびその代謝産物であるLDLの肝産生を増加させ、HDLおよびアポA-1のレベルを上昇させる。適したニコチン酸

20

## 【0308】

本発明の組成物、治療用組成物または方法は、1つまたは複数の肥満コントロール薬をさらに含む。有用な肥満コントロール薬には、エネルギー摂取を減少させるか食欲を抑制する薬剤、エネルギー消費を増加させる薬剤、および栄養分配物質（nutrient-partitioning agent）が非制限的に含まれる。適した肥満コントロール薬の例には、以下のものが非制限的に含まれる：ノルアドレナリン作動薬（ジエチルプロピオン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、フェンテルミン、フェンジメトラジン、酒石酸フェンダミン、メタンフェタミン、フェンジメトラジンおよび酒石酸塩など）；セロトニン作動薬（シブトラミン、フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フルオキセチン、フルボキサミンおよびパロキセチンなど）；熱産生物質（エフェドリン、カフェイン、テオフィリンおよび選択的3-アドレナリン作動薬など）；遮断薬；カイニン酸受容体またはAMPA受容体のアンタゴニスト；レプチン-脂肪分解刺激受容体；ホスホジエステラーゼ酵素阻害薬；マホガニー遺伝子のヌクレオチド配列を有する化合物；線維芽細胞増殖因子-10ポリペプチド；モノアミンオキシダーゼ阻害薬（ペフロキサトン、モクロベミド、プロファロミン、フェノキサチン、エスプロン、ペフォール、トロキサトン、ピルリンドール、アミフラミン、セルクロレミン、バジナプリン、ラザベミド、ミラセミドおよびカロキサゾンなど）；脂質代謝を高めるための化合物（エボジアミン化合物など）；およびリパーゼ阻害薬（オーリスタットなど）。一般に、上記の肥満コントロール薬の総投与量は1~3,000mg/dayの範囲であってよく、望ましくは約1~1,000mg/dayであり、より望ましくは約1~200mg/dayであり、これが単回投与または2~4回に分割して投与される。

30

40

## 【0309】

本発明の組成物、治療用配合物または方法は、1つまたは複数の血液改善薬（blood modifier）をさらに含む。有用な血液改善薬には、以下のものが非制限的に含まれる：抗凝固薬（アルガトロバン、ビパリルジン、ダルテパリンナトリウム、デシルジン、ジクマロール、リアポレート（lyapolate）ナトリウム、ナファモスタットメシレート、フェンプロクモン、チンザパリンナトリウム、ワルファリンナトリウム）；抗血栓薬（塩酸アナグレリド、ビパリルジン、シロスタゾール、ダルテパリンナトリウム、ダナパロイドナトリウム、塩酸ダゾキシベン、硫酸エフェガトラン、エノキサパリンナトリウム、フルレトフェン、イフェトロバン、イフェトロバンナトリウム、ラミフィバン、塩酸ロトラフィ

50

バン、ナブサガトラン、酢酸オルボフィバン、酢酸ロキシフィバン、シブラフィバン、チンザパリンナトリウム、トリフェナグレール、アブシキシマブ、ゾリモマブ アリトックス)；フィブリノーゲン受容体アンタゴニスト(酢酸ロキシフィバン、フラダフィバン、オルボフィバン、塩酸ロトラフィバン、チロフィバン、キセミロフィバン、モノクローナル抗体7E3、シブラフィバン)；血小板阻害薬(シロスタゾール、硫酸クロピドグレール、エポプロステノール、エポプロステノールナトリウム、塩酸チクロピジン、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、スリンダク、インドメタシン、メフェナメート、ドロキシカム、ジクロフェナク、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、ジピリダモール)；血小板凝集阻害薬(アカデシン、ベラプロスト、ベラプロストナトリウム、シプロステンカルシウム、イタジグレール、リファリジン、塩酸ロトラフィバン、酢酸オルボフィバン、オキサグレラート、フラダフィバン、オルボフィバン、チロフィバン、キセミロフィバン)；ヘモレオロジー薬(ペントキシフィリン)；リポタンパク質関連凝固阻害薬；第VIIa因子阻害薬(4H-31-ベンゾキシアジン-4-オン、4H-3,1ベンゾキシアジン-4-チオン、キナゾリン-4-オン、キナゾリン-4-チオン、ベンゾチアジン-4-オン、イミダゾリル-ボロン酸由来ペプチド類似体 TFPI由来ペプチド、ナフタレン-2-スルホン酸{1-[3-(アミノイミノメチル)-ベンジル]-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル}アミドトリフルオロアセテート、ジベンゾフラン-2-スルホン酸{1-[3-(アミノメチル)-ベンジル-5-オキソピロリジン-3-イル]-アミド、トルレン-4-スルホン酸{1-[3-(アミノイミノメチル)-ベンジル]-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル}-アミドトリフルオロアセテート、3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-スルホン酸{1-[3-(アミノイミノメチル)-ベンジル]-2-オキソ-ピロリン-3-(S)-イル}-アミドトリフルオロアセテート)；第Xa因子阻害薬(二置換型ピラゾリン、二置換型トリアゾリン、置換型n-[(アミノイミノメチル)フェニル]プロピルアミド、置換型N-[(アミノメチル)フェニル]プロピルアミド、組織因子経路阻害薬(TFPI)、低分子量ヘパリン、ヘパリノイド、ベンズイミダゾリン、ベンゾキサゾリノン、ベンゾピペラジノン、インダノン、二塩基(アミジノアリアル)プロピオン酸誘導体、アミジノフェニル-ピロリジン、アミジノフェニルピロリン、アミジノフェニル-イソキサゾリジン、アミジノインドール、アミジノアゾール、ビス-ア-リスルホニルアミノベンズアミド誘導体、ペプチド性第Xa因子阻害薬)。

### 【0310】

本発明の組成物、治療用配合物または方法は、1つまたは複数の心血管作動薬をさらに含みうる。有用な心血管作動薬には以下のものが非制限的に含まれる：カルシウムチャンネル遮断薬(マレイン酸クレンチアゼム、ベシル酸アムロジピン、イスラジピン(DynaCirc(商標)、Reliant Pharmaceuticals, Liberty Corner, NJ)、ニモジピン、フェロジピン(Plendil(商標)、Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey)、ニルバジピン、ニフェジピン、塩酸テルジピン、塩酸ジルチアゼム(Cardizem(商標)またはCardizem SR(商標)、Aventis, Strasbourg, France)、ベルホスジル、塩酸ベラパミル(Calan(商標)またはCalan SR(商標)、G.D. Searle LLC, Skokie, IL)、ホステジル)；アドレナリン遮断薬(塩酸フェンスピリド、塩酸ラベタロール、プロロキササン、塩酸アルフゾシン、アセプトロール、塩酸アセプトロール、塩酸アルプレノロール、アテノロール、塩酸ブノロール、塩酸カルテオロール、塩酸セリプロロール、塩酸セタモロール、塩酸シクロプロロール、塩酸デキスプロプラノロール、塩酸ジアセトロール、塩酸ジレバロール、塩酸エスモロール、塩酸エキサプロロール、硫酸フレストロール、塩酸ラベタロール、塩酸レボベタキソロール、塩酸レボヌノロール、塩酸メタロール、メトプロロール、酒石酸メトプロロール、ナドロール、硫酸パマトロール、硫酸ペンブトロール、プラクトロール、塩酸プロプラノロール(Inderal(商標)、Wyeth, Madison, New Jersey)、塩酸ソタロール、チモロール、マレイン酸チモロール、塩酸チプレノロール、トラモロール、ピソプロロール、フマル酸ピロプロロール、ネビボロール)；アドレナリン刺激薬；アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬(塩酸ペナゼプリル、ペナゼプリラート、カプトプリル(Capoten(商標)、Bristol-Myers Squibb Co., New York, New York)、塩酸デラプリル、フォシノプリルナトリウム、リベンザプリル、塩酸モエキシプリル、ペントプリル、

ペリンドプリル、塩酸キナプリル、キナプリラート、ラミプリル (Altace (商標)、Hoechst Marion Roussel, Inc., 現在はAventis, Strasbourg, France)、塩酸スピラプリル、スピラプリラート、テプロチド、マレイン酸エナラプリル (Vasotec (商標)、Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey)、リシノプリル (Zestril (商標)、Stuart, AstraZenica, Wilmington, Delaware)、ゾフェノプリルカルシウム、ペリンドプリルエルブミン) ; 降圧薬 (アルチアジド、ベンズチアジド、カプトプリル、カルベジロール、クロロチアジドナトリウム、塩酸クロニジン (Catapres (商標)、Boehringer Ingelheim, Ridgefield, Connecticut)、シクロチアジド、塩酸デラプリル、塩酸ジレバロール、メシル酸ドキサゾシン、フォシノプリルナトリウム、塩酸グアンファシン (Tenex (商標)、Robins, ESP Pharmaceuticals, Flanders, NJ)、メチルドパ、コハク酸メトプロロール、塩酸モエキシプリル、マレイン酸モナペチル、塩酸ペランセリン、塩酸フェノキシベンザミン、塩酸ブラゾシン、プリミドロール、塩酸キナプリル、キナプリラート、ラミプリル、塩酸テラゾシン、カンデサルタン、カンデサルタンシレキセチル、テルミサルタン、ベシル酸アムロジピン、マレイン酸アムロジピン (Norvasc (商標)、Pfizer, New York, New York)、塩酸ベバントロール) ; アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト (カンデサルタン、イルベサルタン、ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル、テルミサルタン) ; 抗狭心症薬 (ベシル酸アムロジピン、マレイン酸アムロジピン、塩酸ベタキソロール、塩酸ベバントロール、塩酸プトプロジン、カルベジロール、マレイン酸シネパゼト、コハク酸メトプロロール、モルシドミン、マレイン酸モナテピル、プリミドロール、塩酸ラノラジン、トシフェン、塩酸ベラパミル) ; 冠血管拡張薬 (フォステジル、塩酸アザクロルジン、塩酸クロモナー、クロニトレート、塩酸ジルチアゼム、ジピリダモール、ドロブレニラミン、四硝酸エリスリチル、二硝酸イソソルビド、一硝酸イソソルビド、リドフラジン、塩酸ミオフラジン、ミキシジン、モルシドミン、ニコランジル、ニフェジピン (Procardia (商標)、Pfizer, New York, New York)、ニソルジピン、ニトログリセリン、塩酸オクスプレノロール、ペントリニトロール、マレイン酸ペルヘキリン、プレニルアミン、硝酸プロパチル、塩酸テロジリン、トラモロール、ベラパミル) ; 利尿薬 (ヒドロクロロチアジドとスピロノラクトンとの配合製剤およびヒドロクロロチアジドとトリアムテレンとの配合製剤)。

10

20

30

40

50

### 【0311】

#### 血液脳関門

一酸化窒素は体内の正常組織における末梢血管の血管拡張物質である。一酸化窒素シンターゼによる一酸化窒素の生成が増加すると血圧低下を伴わない血管拡張が起こる。脳組織を通過する血流の血圧非依存的な増加は、血液を介する組成物の脳での生物学的利用能を高める。一酸化窒素のこの増加は、L-アルギニンを投与することによって誘発することができる。一酸化窒素の増加に伴って、脳血流が結果的に増加し、血流中の薬剤はこの増加した血流に乗って脳組織に運ばれる。したがって、L-アルギニンは、L-アルギニンの血流増強量と実質的に同時に、対象の血流中に薬学的組成物を導入した後の脳組織への薬剤の送達を増強する目的で、本発明の薬学的組成物中に用いることができる。WO 00/56328号。

### 【0312】

インビボの脳内で生理的作用を発揮する本発明の薬剤は、それらが脳内の標的細胞に到達するならば、より有用な可能性がある。脳細胞の非制限的な例には、ニューロン、グリア細胞 (アストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリア)、脳血管細胞 (筋細胞、内皮細胞)、および髄膜を構成する細胞がある。血液脳関門 (「BBB」) は一般に、脳実質を全身循環と分離する生理的および機能的な障壁として作用することにより、脳細胞への到達を制限する (例えば、Pardridge, et al., J. Neurovirol. 5(6), 556-69 (1999) ; Rubin, et al., Rev. Neurosci. 22, 11-28 (1999)を参照)。流血中の分子は通常、以下の2つのプロセス：自由拡散によってBBBを通過する脂質媒介輸送、または能動 (または触媒) 輸送、のいずれかによって脳細胞に到達することができる。

### 【0313】

本発明の化合物は、例えば、経口投与用の粉末状もしくは液体状の錠剤もしくは溶液として、または鼻内噴霧薬、点鼻薬、ゲルもしくは軟膏として、チューブもしくはカテーテルにより、シリンジにより、パックテイル(packtail)により、綿球により、または粘膜下注入により、インピボでの分布が改善され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、親水性の高い多くの化合物を遮断する。本発明の比較的親水性の高い化合物が確実にBBBを通過するようにするために、それらを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号を参照されたい。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、それにより標的指向的な薬剤輸送をもたらす1つまたはそれ以上の部分(「ターゲティング部分」または「ターゲティング基」または「輸送ベクター(transporting vector)」)を含みうる(例えば、V.V. Ranade, J. Clin. Pharmacol. 29: 685 (1989)を参照)。同様に、薬剤を、血液脳関門の通過を容易にするターゲティング基と結合させてもよい。1つの態様において、本発明の方法は、低分子であってA 沈着を抑制するのに有用な薬剤と結合した天然ポリアミンを用いる。

10

20

30

40

50

#### 【0314】

BBBを通過しての、本発明の薬剤の輸送を促進するために、それらをBBB輸送ベクターと結合させてもよい(BBB輸送ベクターおよび機序の総説については、Bickel, et al., Adv. Drug Delivery Reviews 46, 247-79 (2001)を参照のこと)。輸送ベクターの例には、カチオン化アルブミン、またはトランスフェリン受容体に対するOX26モノクローナル抗体が含まれる；これらのタンパク質は、BBBを通過する、それぞれ吸収および受容体を介したトランスサイトーシスを受ける。ターゲティング基として用いる天然の細胞代謝産物には、特に、プトレッシン、スペルミジン、スペルミンまたはDHAが含まれる。ターゲティング部分のその他の例には、葉酸またはピオチン(例えば、米国特許第5,416,016号を参照)；マンノシド(Umezawa, et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 153, 1038 (1988))；抗体(P.G. Bloeman, et al., FEBS Lett. 357, 140 (1995)；M. Owais, et al., Antimicrob. Agents Chemother. 39, 180 (1995))；サーファクタントタンパク質A受容体(Briscoe, et al., Am. J. Physiol. 1233, 134 (1995))；gp120(Schreier, et al., J. Biol. Chem. 269, 9090 (1994))が含まれる；K. Keinanen and M.L. Laukkanen, FEBS Lett. 346, 123 (1994)；J.J. Killion and I.J. Fidler, Immunomethods 4, 273 (1994)も参照のこと。

#### 【0315】

脳内への受容体を介した輸送系を標的とする他のBBB輸送ベクターの例には、インスリン、インスリン様成長因子(「IGF-I」および「IGF-II」)、アンジオテンシンII、心房性および脳ナトリウム利尿ペプチド(「ANP」および「BNP」)、インターロイキン(「IL-1」)、およびトランスフェリンなどの因子が含まれる。これらの因子に結合する受容体に対するモノクローナル抗体もBBB輸送ベクターとして用いる。吸収を介したトランスサイトーシスに対する機序を標的とするBBB輸送ベクターには、カチオン化LDL、ポリリシンと結合したアルブミンもしくは西洋ワサビペルオキシダーゼ、カチオン化アルブミンまたは陽イオン化免疫グロブリンなどのカチオン部分が含まれる。ダイノルフィン類似体E-2078およびACTH類似体エピラチドなどの小さな塩基性オリゴペプチドも吸収を介したトランス

#### 【0316】

また別のBBB輸送ベクターは、脳内に栄養分を輸送するための系を標的とする。このようなBBB輸送ベクターの例には、ヘキソース部分(例えばグルコース)、モノカルボン酸(例えば乳酸)、中性アミノ酸(例えばフェニルアラニン)、アミン(例えばコリン)、塩基性アミノ酸(例えばアルギニン)、ヌクレオシド(例えばアデノシン)、プリン塩基(例えばアデニン)および甲状腺ホルモン(例えばトリヨードチリジン)が含まれる。栄養輸送体の細胞外領域に対する抗体も輸送ベクターとして用いる。可能性のある他のベクターには、BBB透過性の調節にかかわる可能性のある、アンジオテンシンIIおよびANPが含まれる。

## 【0317】

場合によっては、治療用化合物と輸送ベクターを結びつけている結合が、脳内に輸送された後に開裂し、生物活性のある化合物が放出されてもよい。リンカーの例には、ジスルフィド結合、エステルを基本とする結合、チオエーテル結合、アミド結合、酸に不安定な結合、およびシッフ塩基結合が含まれる。アビジン/ビオチンリンカー（この場合、アビジンはBBB薬物輸送ベクターに共有結合される）を用いてもよい。アビジン自体も薬物輸送ベクターとなりうる。

## 【0318】

トランスサイトーシス（血液脳関門を通過しての、組成物の受容体を介した輸送が含まれる）も、本発明の薬剤に適する可能性がある。トランスフェリン受容体を介した送達は、米国特許第5,672,683号；第5,383,988号；第5,527,527号；第5,977,307号；および第6,015,555号に開示されている。トランスフェリンを介した輸送も知られている。P.M. Friden, et al., *Pharmacol. Exp. Ther.* 278, 1491-98 (1996)；H.J. Lee, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 292, 1048-52 (2000)。EGF受容体を介した送達は、Y. Deguchi, et al., *Bioconjug. Chem.* 10, 32-37 (1999)に開示されており、トランスサイトーシスはA. Cerletti, et al., *J. Drug Target.* 8, 435-46 (2000)に開示されている。インスリン断片を、血液脳関門を通過する送達のための担体として用いることもできる。M. Fukuta, et al., *P Harm. Res.* 11, 1681-88 (1994)。中性アビジンおよびカチオン化ヒトアルブミンの結合物を介する薬剤の送達も記載されている。Y.S. Kang, et al., *Pharm. Res.* 1, 1257-64 (1994)。

10

20

## 【0319】

血液脳関門を通過しての本発明の薬剤の浸透性を高めるためのその他の修飾は、当技術分野で知られた方法および誘導体を用いて行いうる。例えば、米国特許第6,024,977号は、脳および中枢神経系へのターゲティングのための極性脂質の共有結合物を開示している。米国特許第5,017,566号は、類脂質形態のジヒドロピリジン酸化還元ターゲティング部分の包接複合体を含むシクロデキストリン誘導体を開示している。米国特許第5,023,252号は、神経学的活性のある薬剤、および大環状エステル、ジエステル、アミド、ジアミド、アミジン、ジアミジン、チオエステル、ジチオエステル、チオアミド、ケトンまたはラクトンを含む、脳血液関門を通過する薬剤輸送を促進するための化合物を含む、薬学的組成物の使用を開示している。米国特許第5,024,998号は、非水溶性薬剤のシクロデキストリン誘導体との非経口用溶液を開示している。米国特許第5,039,794号は、血液脳関門を通過しての化合物の輸送を促進する転移性腫瘍由来の流出因子の使用を開示している。米国特許第5,112,863号は、血液脳関門を通過しての送達のための抗精神病薬としてのN-アシルアミノ酸誘導体を開示している。米国特許第5,124,146号は、脳病変に伴う増加性増大部位への血液脳関門を通過しての治療薬の送達のための方法を開示している。米国特許第5,153,179号は、細胞膜の透過性を高めるための医薬品におけるアシル化グリセロールおよび誘導体を開示している。米国特許第5,177,064号は、血液脳関門を通過しての送達のためのヌクレオシド系抗ウイルス薬の類脂質ホスホネート誘導体の使用を開示している。米国特許第5,254,342号は、血液脳関門の受容体を介したトランスサイトーシス（トランスフェリン受容体と、このプロセスを増強または加速する医薬化合物との併用による）を開示している。米国特許第5,258,402号は、抗てんかん薬スルファメートのイミダート誘導体によるてんかんの治療を開示している。米国特許第5,270,312号は、中枢神経作動薬としての置換型ピペラジンを開示している。米国特許第5,284,876号は、ドーパミン薬の脂肪酸結合物を開示している。米国特許第5,389,623号は、血液脳関門を通過しての送達のための抗炎症性ステロイドまたはステロイド系性ホルモンの脂質ジヒドロピリジン誘導体の使用を開示している。米国特許第5,405,834号は、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンのプロドラッグ誘導体を開示している。米国特許第5,413,996号は、神経学的活性のある薬剤のアシルオキシアルキルホスホネート結合物（この種の薬剤の脳組織中でのアニオン吸着のため）を開示している。米国特許第5,434,137号は、頸動脈に注入したブラジキニンを用いて異常な脳組織毛細血管を選択的に開かせるための方法を開示している。米国

30

40

50

特許第5,442,043号は、生物活性を有するが血液脳関門を通過できないペプチドと、生物活性は示さないが受容体を介したエンドサイトーシスによって血液脳関門を通過しうるペプチドとのペプチド結合物を開示している。米国特許第5,466,683号は、てんかんの治療のための抗てんかん薬の水溶性類似体を開示している。米国特許第5,525,727号は、血液脳関門を通過して取り込まれると全身循環へと戻るような分配を阻止するレドックス塩を形成する、麻薬性鎮痛薬およびそのアゴニストおよびアンタゴニストと脂質型のジヒドロピリジンとの結合物を含む、脳組織中での差異を伴う取り込みおよび保持のための組成物を開示している。

#### 【0320】

血液脳関門の透過性を高める修飾のさらに別の例は、国際(PCT)出願公報W0 85/0234 2号に記載されており、これはグリセロ脂質またはその誘導体を含む薬剤組成物を開示している。PCT公報W0 089/11299号は、別に投与された神経学的活性のあるプロドラッグを活性化するための、脳病変部位に特異的に送達される抗体と酵素との化学結合物を開示している。PCT公報W0 91/04014号は、輸送特異的受容体リガンドまたは抗体を用いた脳組織を標的とするリポソーム中に薬剤を封入することにより、治療薬および診断薬を血液脳関門を通過して送達するための方法を開示している。PCT公報W0 91/04745号は、血管内皮における密着結合の透過性を高めるために細胞接着分子およびその断片を用いる、血液脳関門を通過しての輸送を開示している。PCT公報W0 91/14438号は、血液脳関門を通過しての物質の輸送を促進するための改変キメラモノクローナル抗体を開示している。PCT公報W0 94/01131号は、抗体を含む、脂質化タンパク質を開示している。PCT公報W0 94/03424号は、血液脳関門を通過しての輸送を促進するための薬剤結合物としてのアミノ酸誘導体の使用を開示している。PCT公報W0 94/06450号は、神経学的活性のある薬剤と、アミノ酸結合および脂肪族残基を含むジヒドロピリジン型レドックス性ターゲティング部分との結合物を開示している。PCT公報W0 94/02178号は、血液脳関門を通過しての送達のための抗体ターゲティング性リポソームを開示している。PCT公報W0 95/07092号は、血液脳関門を通過して薬剤を送達するための薬剤-増殖因子結合物の使用を開示している。PCT公報W0 96/00537号は、中枢神経系の内部の部位に生体活性物質を送達するための注射用薬剤送達媒体としてのポリマー性ミクロスフェアを開示している。PCT公報W0 96/04001号は、脳組織への送達のための、神経学的活性のある薬剤の 3-脂肪酸結合物を開示している。PCT W0 96/22303号は、脳組織送達のための、神経学的活性のある薬剤の脂肪酸およびグリセロ脂質結合物を開示している。

#### 【0321】

一般に、本発明の薬剤のエステル、アミドまたはヒドラジド誘導体を、例えば対応するカルボン酸および適した試薬から調製することは、当業者の通常の技能の範囲内にある。例えば、カルボン酸を含む化合物またはその反応性等価物を、対応するエステルを得るために、ヒドロキシル含有化合物またはその反応性等価物と反応させることができる。例えば、「総合有機合成(Comprehensive Organic Transformations)」、第2版、R.C. Larock, VCH Publishers John Wiley & Sons, Ltd.(199989); 「マーチ高等有機化学(March's Advanced Organic Chemistry)」、第5版、M.B. Smith and J. March, John Wiley & Sons, Ltd.(2000)を参照のこと。

#### 【0322】

化合物を末梢から作用させて、2つの区画(すなわち、全身および中枢)におけるアミノ酸タンパク質濃度の平衡に変化を生じさせてもよい。この場合には、化合物は、脳内のA濃度を誘導または低下させるために脳へと透過する必要はない(「シンク(sink)」効果)。

#### 【0323】

##### プロドラッグ

本発明はまた、本明細書に開示した式の薬剤のプロドラッグにも関する。プロドラッグは、インビトロで活性型に変換される化合物である(例えば、R.B.Silverman, 1992, 「薬剤設計および薬剤作用の有機化学(The Organic Chemistry of Drug Design and Drug

10

20

30

40

50

Action)」、Academic Press, Chp.8を参照)。プロドラッグは、特定の化合物の体内分布（例えば、プロテアーゼの反応部位に一般的には入らない化合物を許容する）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、カルボン酸基をメチル基またはエチル基などによってエステル化し、エステルを得ることができる。エステルが対象に投与されると、エステルが酵素的もしくは非酵素的に、還元的に、酸化的に、または加水分解により切断され、陰イオン基が現れる。陰イオン基は、切断されて中間体が現れ、その後分解して活性化合物が得られる部分（例えば、アシルオキシメチルエステル）によりエステル化することができる。プロドラッグ部分がインビボでエステラーゼまたは他の機序によって代謝されてカルボン酸となってもよい。

【0324】

プロドラッグの例およびその使用は当技術分野で周知である（例えば、Berge et al.「医薬品用の塩（Pharmaceutical Salts）」、J. Pharm. Sci. 66: 1-19（1977）を参照のこと）。プロドラッグは、化合物の最終単離時および精製時にその場で、または遊離酸形態にある精製薬剤に適した誘導体化剤と別個に反応させることにより、調製することができる。カルボン酸は触媒の存在下でアルコールによって処理することにより、エステルに変換されうる。

【0325】

切断可能なカルボン酸プロドラッグ部分の例には、置換型および非置換型、分枝状または非分枝状の低級アルキルエステル部分（例えば、エチルエステル、プロピルエステル、ブチルエステル、ペンチルエステル、シクロペンチルエステル、ヘキシルエステル、シクロヘキシルエステル）、低級アルケニルエステル、二低級アルキル-アミノ低級アルキルエステル（例えば、ジメチルアミノエチルエステル）、アシルアミノ低級アルキルエステル、アシルオキシ低級アルキルエステル（例えば、ピパロイルオキシメチルエステル）、アリールエステル（フェニルエステル）、アリール-低級アルキルエステル（例えば、ベンジルエステル）、置換型（例えば、メチル、ハロまたはメトキシ置換基による）アリールおよびアリール-低級アルキルエステル、アミド、低級アルキルアミド、二低級アルキルアミドおよびヒドロキシアミドが含まれる。

【0326】

医薬製剤

もう1つの態様において、本発明は、アミロイド- 関連疾患の治療のための、本明細書の式のいずれかによる薬剤を含む薬学的組成物、ならびにこのような薬学的組成物を製造する方法に関する。

【0327】

一般に、本発明の薬剤は、例えば、本明細書で言及した特許または特許出願における一般的な反応スキームに示された方法、またはそれらの改良法により、容易に入手可能な出発材料、試薬および従来合成手順を用いて調製することができる。これらの反応において、それ自体は知られているが言及されていない変法を利用することも可能である。薬剤の本質的な性質または有用性に悪影響を及ぼさない置換基の1つまたは複数の単純な差異が加えられた、本明細書に記載した薬剤の機能的および構造的な等価物であって同じ一般特性を有するものを、当技術分野で知られたさまざまな方法に従って調製することができる。

【0328】

本発明の薬剤は、適切な溶媒との溶液として供給してもよく、溶媒を含まない形態（例えば、凍結乾燥）として供給してもよい。本発明のもう1つの面において、本発明の方法を実施するために必要な薬剤および緩衝剤をキットとしてパッケージ化してもよい。キットは、本明細書に記載した方法に従って商業的に利用することができ、これは本発明の方法に用いるための指示書を含みうる。そのほかのキット成分には、酸、塩基、緩衝剤、無機塩、溶媒、抗酸化薬、保存料または金属キレート剤が含まれうる。補足的なキット成分は、純粋な組成物として、または1つまたは複数の補足的なキット成分が混入された水性もしくは有機性溶液として存在する。キット成分のいずれかまたはすべてが任意にさらに

10

20

30

40

50

緩衝剤を含んでもよい。

【0329】

治療化合物を、非経口的、腹腔内、脊髄内または脳内に投与することもできる。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にある分散剤を調製することができる。通常の保存および使用条件下で、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いてもよい。

【0330】

治療薬を非経口的投与以外によって投与するためには、その失活を防止するための材料で薬剤をコーティングすること、または薬剤をそれとともに投与することが必要な場合がある。例えば、治療薬を、適切な担体、例えばリポソームまたは希釈剤中にある状態で対象に投与してもよい。薬学的に許容される希釈剤には、食塩水および水性緩衝液が含まれる。リポソームには、水中油中水型CGFエマルジョンおよび従来のリポソームが含まれる (Strejan et al., J. Neuroimmunol. 7, 27 (1984))。

10

【0331】

注射用途に適した薬学的組成物には、滅菌水溶液（水溶性の場合）または分散物、および注射可能な滅菌溶液または分散物の即時調製のための滅菌粉末が含まれる。いずれの場合にも、組成物は滅菌されていなければならず、容易に注入することができる程度の流体でなければならない。これは製造および保存の条件下で安定でなければならず、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に抗して保存されなければならない。

【0332】

薬学的に許容される適した担体には、リン酸緩衝食塩水（PBS）などのように、経口的、非経口的、経鼻的、経粘膜的、経皮的、静脈内（IV）、動脈内（IA）、筋肉内（IM）および皮下（SC）の投与経路に適した任意の非免疫原性医薬アジュバントが含まれる。

20

【0333】

媒体は、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など）、それらの適した混合物、および植物油を含む溶媒または分散物媒質であってよい。適した流動性の維持は、例えば、レシチンなどのコーティングを使用することにより、分散物の場合必要な粒子サイズを維持することにより、および界面活性剤を使用することにより、行うことができる。微生物の作用の阻止は、さまざまな抗菌薬および抗真菌薬、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどによって行える。多くの場合には、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などのポリアルコールを組成物中に含有させることが好ましい。注射可能な組成物の長期吸収は、吸収を遅らせる作用物質、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有させることによって達成しうる。

30

【0334】

滅菌注射液は、必要量の治療薬を、上記の成分の1つまたは組み合わせを有する適当な溶媒中に組み入れ、必要に応じてその後ろに濾過滅菌を行うことによって調製することができる。一般に、分散物は、治療薬を、基本の分散媒質および上記成分からの必要とされる他の成分を含む滅菌媒体中に組み入れることにより調製される。滅菌注射溶液を調製するための滅菌粉末の場合、調製方法は真空乾燥および凍結乾燥であり、活性成分（すなわち、治療薬）に滅菌濾過溶液からの任意の追加の所望の成分が加わった粉末が得られる。

40

【0335】

治療薬は、例えば、不活性希釈剤または同化可能な食用担体とともに経口投与することができる。治療薬および他の成分は硬性または軟性のゼラチンカプセルに封入してもよく、圧縮して錠剤としてもよく、対象の食事に直接組み込んでよい。経口治療投与のためには、治療薬を添加剤と組み合わせてもよく、内服可能な錠剤、口腔錠、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハースなどの形態で使用してもよい。組成物および製剤中の治療薬の割合は、当然ながらさまざまであってよい。そのような治療上有効な組成物における治療薬の量は適した投薬量が得られるようなものである。

50

## 【0336】

投与の容易さおよび投薬量の均一性のためには、単位投薬式剤形として非経口組成物を製剤化すると特に好都合である。本明細書で用いる単位投薬式剤形とは、治療しようとする対象に対する単位投薬量として適した、物理的に分かれた単位のことを指す。各単位は必要な薬学的媒体とともに所望の治療的効果を生み出すように計算されたあらかじめ決められた量の治療薬を含む。本発明の単位投薬式剤形の詳細は(a)治療薬の特有の性質および実現しようとする特定の治療効果、ならびに(b)対象におけるアミロイド沈着の治療のためにそのような治療薬を合成する技術分野において特有の制限事項によって決定され、それらに直接依存する。

## 【0337】

したがって、本発明は、エアロゾル、経口および非経口投与のための薬学的に許容される担体中に、本明細書に記載した式の薬剤およびその薬学的に許容される塩を含む薬学的製剤を含む。また、本発明は、凍結乾燥され、再構成することによって静脈内、筋肉内または皮下注射などによる投与用の薬学的に許容される製剤が形成されるような化合物またはその塩も含む。

10

## 【0338】

本発明によれば、本明細書に記載した式の薬剤およびその薬学的に許容される塩は、経口でまたは固体として吸入により投与してもよく、または溶液、懸濁液もしくはエマルジョンとして筋肉内または静脈内投与してもよい。また、化合物もしくは塩を、リポソーム懸濁液として、吸入により、または静脈内もしくは筋肉内に投与してもよい。

20

## 【0339】

吸入によってエアロゾルとして投与するのに適した薬学的製剤もまた提供される。これらの製剤は、本明細書中の任意の式の所望の薬剤またはその塩の溶液もしくは懸濁液、またはその化合物もしくは塩の複数の固体粒子を含む。所望の製剤を小さなチャンバー内に入れて噴霧させてもよい。噴霧は、圧縮空気により、または超音波エネルギーにより、化合物または塩を含む複数の液滴または固体粒子を形成することによって達成しうる。液滴または固体粒子の粒径は約 $0.5\mu\text{m}$ ~約 $5\mu\text{m}$ の範囲であるべきである。固体粒子は、本明細書中の任意の式の固体薬剤、または塩を微粉化などの当技術分野で周知の任意の適した様式において処理することにより得ることができる。固体粒子または液滴のサイズは、例えば約 $1\mu\text{m}$ ~約 $2\mu\text{m}$ であると考えられる。この点に関して、この目的を達成するための噴霧器が販売されている。

30

## 【0340】

エアロゾルとして投与するのに適した薬学的製剤は液体の形態であってよく、このような製剤は、水を含む担体中に、本明細書に記載した任意の式の水溶性薬剤またはその塩を含むと考えられる。噴霧された場合に所望のサイズの範囲内の滴が形成されるように、製剤の表面張力を十分低下させる界面活性剤が存在してもよい。

## 【0341】

経口用組成物には溶液、乳剤、懸濁液なども含まれうる。この種の組成物の調製のために適した薬学的に許容される担体は当技術分野で周知である。シロップ剤、エリキシル剤、乳剤または懸濁剤のための担体の一般的な成分には、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、液糖、ソルビトールおよび水が含まれる。懸濁剤のための一般的な懸濁化剤には、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、トラガントおよびアルギン酸ナトリウムが含まれる；一般的な湿潤剤にはレシチンおよびポリソルベート80が含まれる；ならびに、一般的な保存料にはメチルパラベンおよび安息香酸が含まれる。経口用の液体組成物は、以上に示した甘味料、着香料および着色剤などの1つまたは複数の成分を含んでもよい。

40

## 【0342】

薬学的組成物を従来の方法によってコーティングしてもよく、これは一般に、対象薬剤が、所望の局所適用部の近傍にある胃腸管内で、または所望の作用を延長させるために種々の時点で放出されるように、pH依存的または時間依存的なコーティングによって行われ

50

る。このような剤形には一般に、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、エチルセルロース、蠟状物質およびシェラックのうち1つまたは複数が非制限的に含まれる。

【0343】

対象薬剤の全身送達を達成するために有用なその他の組成物には、舌下用、口腔用および鼻用剤形が含まれる。このような組成物は一般に、ショ糖、ソルビトールおよびマンニトールなどの可溶性充填剤；ならびにアラビアゴム、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの結合剤のうち1つまたは複数を含む。以上に示したグライダント、潤滑剤、甘味料、着色剤、抗酸化薬および着香料を含んでもよい。

10

【0344】

本発明の組成物を、例えば対象の表皮または上皮組織に直接重層もしくは塗布することによって対象に対して局所的に投与すること、または「パッチ」によって経皮的に投与することもできる。このような組成物には、例えば、ローション剤、クリーム剤、液剤、ゲル剤および固形剤が含まれる。これらの局所用組成物は、本発明の薬剤を有効量として、通常は少なくとも約0.1%、またはさらには約1%～約5%として含みうる。局所投与のために適した担体は通常、皮膚の上に連続した被膜として同位置に残り、発汗または水中への浸漬による除去に対する抵抗性がある。一般に、担体は有機性であり、その内部に治療薬が分散または溶解されて存在する。担体が、薬学的に許容される皮膚軟化剤、乳化剤、増粘剤、溶媒などを含んでもよい。

20

【0345】

活性薬剤は、対象におけるアミロイド沈着を阻害するのに十分な治療的有効量として投与される。「治療的有効」量は、アミロイド沈着を、未治療対象または同じ対象の治療前と比較して、例えば、少なくとも約20%、少なくとも約40%、さらには少なくとも約60%、または少なくとも約80%抑制する。アルツハイマーの対象の場合には、「治療的有効」量は、認知機能を安定化する、または認知機能のそれ以上の低下を防止する（すなわち、疾患の進行を防止、緩徐化または阻止する）。本発明はしたがって治療薬を提供する。「治療薬」または「薬物」は、生きているヒトまたは非ヒト動物における特定の疾患または状態に対して有益な改善的または予防的な効果を有する薬剤のことを意味する。

【0346】

さらに、活性薬剤は、対象におけるアミロイドタンパク質、例えばA<sub>40</sub>またはA<sub>42</sub>の沈着を減少させるのに十分な治療的有効量として投与される。治療的有効量は、アミロイド沈着を、未治療対象と比較して、例えば少なくとも約15%、または少なくとも約40%、またはさらには少なくとも約60%、または少なくとも約80%減少させる。

30

【0347】

もう1つの態様において、活性薬剤は、対象の血液中のアミロイドタンパク質、例えばA<sub>40</sub>またはA<sub>42</sub>を増加または増大させるのに十分な治療的有効量として投与される。治療的有効量は、その濃度を、未治療対象と比較して、例えば少なくとも約15%、または少なくとも約40%、またはさらには少なくとも約60%、または少なくとも約80%低下させる。

【0348】

さらにもう1つの態様において、活性薬剤は、ADAS-cog検査検査スコアを、未治療対象と比較して、例えば少なくとも約1ポイント、少なくとも約2ポイント、少なくとも約3ポイント、少なくとも約4ポイント、少なくとも約5ポイント、少なくとも約10ポイント、少なくとも約12ポイント、少なくとも約15ポイント、または少なくとも約20ポイント改善させるのに十分な治療的有効量として投与される。

40

【0349】

このような薬剤の毒性および治療的有効性は、細胞培養物または実験動物における標準的な薬学的手順、例えば、LD50（集団の50%に致死的な用量）およびED50（集団の50%で治療的に有効な用量）を決定するためのものによって決定しうる。毒性作用と治療効果との用量比が治療指数であり、これはLD50/ED50として表され、通常は治療指数が高いほど

50

より有効である。有害な副作用を示す薬剤を用いることもできるが、罹患していない細胞が障害される可能性を最小限に抑え、それによって副作用を軽減するために、このような薬剤を罹患組織部位に向かわせるための送達システムを設計するように注意を払うべきである。

#### 【0350】

適切な投与量が、当技術分野の医師、獣医または研究者の理解の範囲内にある数多くの要因に依存することは認識されている。低分子の投与量は、例えば、治療しようとする対象またはサンプルの素性、サイズおよび状態に依存して、さらには組成物を投与しようとする経路に依存して（該当する場合）、ならびに低分子が本発明の核酸またはポリペプチドに及ぼすことを従事者が希望している効果に依存して異なると考えられる。投与量の例には、対象またはサンプルの重量1kg当たりmgまたは $\mu\text{g}$ 単位の量の低分子が含まれる（例えば、約 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $500\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $100\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $5\text{mg}/\text{kg}$ または約 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $50\mu\text{g}/\text{kg}$ ）。さらに、適切な投与量が、調節しようとする発現または活性に関する効力に依存することも認識されている。このような適切な投与量は、本明細書に記載するアッセイを用いて決定することができる。本発明のポリペプチドまたは核酸の発現または活性を調節する目的で、これらの低分子の1つまたは複数を動物（例えば、ヒト）に投与する場合には、医師、獣医または研究者は、例えば、比較的低用量をまず処方した後に、適切な反応が得られるまで投与量を増やしてもよい。さらに、任意の特定の動物対象に関する具体的な用量レベルは、用いる特定の化合物の活性、対象の年齢、体重、全般的健康状態、性別および食事内容、投与時間、投与経路、排出速度、何らかの薬剤の配合、ならびに調節しようとする発現または活性の程度を含む、種々の要因に依存することも認識されている。

10

20

#### 【0351】

化合物がアミロイド沈着を抑制する能力は、ヒト疾患におけるアミロイド沈着を抑制する有効性を予測しうる動物モデル系、例えば、ヒトAPPを発現するトランスジェニックマウスまたはA $\beta$ 沈着が認められる他の関連動物モデルで評価することができる。同様に、薬剤がモデル系における認知障害を防止または抑制する能力は、ヒトにおける有効性の指標になる可能性がある。または、薬剤の能力を、薬剤がアミロイド沈着を抑制する能力をインビトロで、例えば、ThT、CDまたはEMアッセイを含む、本明細書に記載したような原線維形成アッセイを用いて検査することによって評価することもできる。また、薬剤とアミロイド原線維との結合を本明細書に記載するようにMSアッセイを用いて測定することも

30

#### 【0352】

##### 薬学的に許容される塩

本発明の化合物のある種の態様は、塩基性官能基、例えばアミノまたはアルキルアミノを含むことができ、このため、薬学的に許容される酸とともに薬学的に許容される塩を形成することができる。この点で「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の薬剤の比較的安全性のない無機酸付加塩および有機酸付加塩のことを指す。これらの塩は本発明の薬剤の最終単離時および精製時にその場で、または遊離塩基形態にある本発明の精製薬剤に適した有機酸または無機酸とともに別個に反応させ、このようにして形成された塩を単離することにより、調製することができる。

40

#### 【0353】

代表的な塩には、ハロゲン化水素酸塩（臭化水素酸塩および塩酸塩を含む）、硫酸塩、二硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプタン酸塩、ラクトピオン酸、2-ヒドロキシエチルスルホン塩、およびラウリルスルホン酸塩などが含まれる。例えば、Berge et al., 「医薬品用の塩（Pharmaceutical Salts）」、J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977)を参照のこと。

#### 【0354】

また別の場合に、本発明の薬剤は、1つまたは複数の酸性官能基を含んでもよく、この

50

ため薬学的に許容される塩基とともに薬学的に許容される塩を形成することができる。これらの例において「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の薬剤の比較的毒性のない無機塩基付加塩および有機塩基付加塩のことを指す。

#### 【0355】

これらの塩は同様に、薬剤の最終単離時および精製時にその場で、または遊離酸形態にある精製薬剤に適した塩基、例えば薬学的に許容される金属陽イオンの水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩とともに、アンモニアとともに、または薬学的に許容される有機第一、第二もしくは第三アミンとともに別個に反応させることにより、調製することができる。代表的なアルカリ塩またはアルカリ土類塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウム塩などが含まれる。塩基付加塩を形成するの

10

#### 【0356】

当業者は、本明細書に記載された本発明の特定の態様の等価物を認識しうる、またはルーチン的な範囲にとどまる実験を用いて確認しうると考えられる。このような等価物は以下の特許請求の範囲に含まれるものとする。本明細書で引用したすべての特許、特許出願および引用文献は、その全体が参照として本明細書に明示的に組み入れられる。本発明を以下の実施例によってさらに説明するが、これらの実施例は限定的なものであると解釈されるべきではない。

#### 【0357】

「薬学的に許容される塩」にはまた、例えば、さらに以下また本出願の別の箇所で記載しているように、その酸塩基塩を作製することによって改変された薬剤の誘導体も含まれる。薬学的に許容される塩には、アミンなどの塩基性残基の無機酸塩または有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機酸塩などが非制限的に含まれる。薬学的に許容される塩には、毒性のない無機酸または有機酸から生成される、親化合物の通常

20

#### 【0358】

##### 実施例

当業者は、本明細書に記載された特定の手順、態様、特許請求の範囲および例に対するさまざまな等価物を認識しうる、またはルーチン的な範囲にとどまる実験を用いて確認し

40

#### 【0359】

##### 結合アッセイおよび抗原線維形成アッセイ

被験化合物を販売元から購入するか合成し、質量分析（「MS」）アッセイによってスクリーニングした。MSアッセイにより、化合物がアミロイドと結合する能力に関するデータが得られる。

50

## 【0360】

質量分析（「MS」）アッセイでは、試料を、20%エタノール、200 $\mu$ Mの被験化合物および20 $\mu$ Mの可溶性A 40を含む水溶液として調製した。各試料のpH値は0.1%水酸化ナトリウム水溶液の添加によって7.4（ $\pm$ 0.2）に調整した。続いて溶液を、Waters ZQ 4000質量分析計を用いるエレクトロスプレーイオン化質量分析法によって分析した。試料は、試料の調製後2hr以内に流速25 $\mu$ L/minで直接注入することによって導入した。すべての分析に関して、線源の温度は70 に保ち、コーン電圧は20Vとした。データはMasslynx 3.5ソフトウェアを用いて処理した。MSアッセイからは化合物が可溶性A と結合する能力に関するデータが得られ、一方、ThT、EMおよびCDアッセイからは原線維形成の抑制に関するデータが得られる。A との結合に関するアッセイによる結果を表2にまとめている。「++」は強い結合を示す；「+」は中等度の結合を示す；「-」は弱い結合を示す；「-」は検出可能な結合が得られなかった；空白のままとした項目は測定を行っていない。

## 【0361】

紫外吸収アッセイを利用することもでき、このアッセイからは被験化合物の（原線維性）A との結合能に関する指標が得られる。実験は盲検的な様式で行った。20 $\mu$ Mの被験化合物を50 $\mu$ MのA （1-40）線維とともにトリス緩衝食塩水（20mM Tris、150mM NaCl、pH 7.4、0.01アジ化ナトリウムを含む）にて37 で1hインキュベートした。インキュベーション後に溶液を21,000gで20min遠心し、A （1-40）線維を、結合した被験化合物とともに沈殿させた。上清に残った被験化合物の量は、吸光度を読み取ることによって決定した。続いて、結合した被験化合物の割合を、A とのインキュベート物の上清に残った量とA 20 線維を含まない対照インキュベート物で残った量とを比較することによって算出した。チオフラビンTおよびコンゴレッド（いずれもA 線維と結合することが知られている）を、陽性対照として各アッセイ試験に含めた。アッセイを行う前に、被験化合物を最終試験における濃度の2倍である40 $\mu$ Mに希釈した上で、吸光度が十分に検出されるか否かを判定するためにHewlett Packard 8453 UV/VIS分光光度計によりスキャンした。

## 【0362】

ヒト患者における併用療法で観察された相乗効果

本実施例では、軽度および中等度の患者に対して、アルカンスルホン酸、すなわち3-アミノ-1-プロパンスルホン酸を、アルツハイマー病に特徴的な症状（例えば、認知機能低下）を軽減するための他の治療用化合物と併用して投与した。これらの実施例は、アルカンスルホン酸を、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（「AChEi」）などの認知機能改善薬と併用することを含む。患者におけるADAS-cogスコアの変化に対するこれらの併用療法の効果を評価した。

## 【0363】

患者に対して被験薬であるアルカンスルホン酸を9カ月間投与した。患者の1つの群には被験化合物のみを投与し、もう1つの群には被験化合物とAChEi、すなわちドネペジルを併用して投与した。

## 【0364】

## ADAS-Cogに対する効果

試験への登録に際して、アルツハイマー患者をMMSE（「ミニメンタルテスト」）スコアに従って「軽度」または「中等度」に分類した。B.W.Rover, et al., 「臨床行為におけるミニメンタルテスト（Mini-mental state exam in clinical practice）」、Hospital Practice 22（1A）, 99et seq.（1987）。（この検査により、MMSEスコアが19~26の範囲であれば「軽度」と判断し、スコアが13~18であれば「中等度」と判断した）。続いて、これらの患者における精神機能を、ADAS-Cogスコアを用いて、スコアを9カ月間定期的に記録することによって分析した。この期間中、患者の一部には被験薬であるアルカンスルホン酸化合物を投与し、また別の者には同じアルカンスルホン酸とアセチルコリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジルを同時に投与した。各群の患者に関するADAS-Cogスコアの平均変化を、ドネペジルのみを投与された同様のアルツハイマー病患者について報告されている標準的な変化と比較した。参照データおよび実験データを、個々の治療レジメンおよび 50

患者集団別に以下に表としてまとめた。

【0365】

AD 患者群	投与内容	9ヶ月間での ADAS-Cog の変化
軽度	AChEi のみ	+5.0 参照値
中等度		+2.5 参照値
軽度 + 中等度 をまとめて	被験化合物のみ	-0.5 観測値
軽度 + 中等度 をまとめて	被験化合物 + AChEi	-3.0 観測値

10

【0366】

ADAS-Cogスコアの正の変化は「軽度AD」患者の認知機能の悪化を反映する；安定化は変化が±1であることにより認められる；負の変化は認知機能の改善を示す。医学文献によれば、全く治療を受けていないアルツハイマー病患者は、平均的には、9カ月間でADAS-cogスコアが+2.5（「軽度」患者の場合）ないし+5（「中等度」患者の場合）変化する。

【0367】

この結果が示しているように、被験化合物のみを投与された患者では、安定したADAS-Cogスコアがみられ（平均-0.5、便宜上、軽度群および中等度群の両方をまとめて検討している）、このことからみて、被験化合物は、試験期間を通じてこの群における患者の認知機能のそれ以上の低下を抑えたように思われる。

20

【0368】

それぞれの治療レジメンを別々に投与した場合の量的効果は知られている。すなわち、軽度患者および中等度患者をまとめた群に対する相加的な効果は（+5.0～+2.5）+（-0.5）の範囲にあると考えられ、ADAS-Cogスケールが+2.0～+4.5ポイントであれば悪化が推測される。驚いたことに、その反対の効果が観察された。予想された結果は退行であるものの、被験薬アルカンシルホン酸化合物とアセチルコリンエステラーゼ阻害薬との同時併用投与の効果は認知機能の改善をもたらした（-3.0）。これらの結果は、アルツハイマー病患者に対して併用療法を行うことの有益性の一例である。

30

【0369】

この試験に用いたアルカンシルホン酸は、脳内のA<sub>β</sub>の濃度に対して効果を及ぼすことが知られている。本発明者らは、軽度ないし中等度のアルツハイマー病の患者のA<sub>β</sub> CSFレベルの変化に対する被験化合物の効果についても、被験化合物とAChEiおよびスタチンとの三剤併用による治療を行った患者で認められるものと比較して評価した。

【0370】

AChEiおよびスタチンの存在下または非存在下でアルカンシルホン酸被験化合物を投与した患者を、アルカンシルホン酸の投与開始から0カ月および3カ月の時点でのA<sub>β</sub> CSF濃度に関して評価した。A<sub>β</sub> 42 CSF濃度の変化をそれぞれのプラセボ群と比較した。

【0371】

被験化合物を投与された患者ではA<sub>β</sub> CSF濃度が34%低下した。この被験化合物はこれまでに、トランスジェニックマウスの脳内の可溶性および不溶性のいずれのA<sub>β</sub> 42のレベルも低下させることが示されている。マウスでの試験に基づき、被験化合物は、A<sub>β</sub> が沈着する前の脳およびCSFからのその排出に有利に働くという仮説を立てた。被験化合物を投与された患者で認められたA<sub>β</sub> CSF濃度の低下はプラセボ群で認められたものよりも大きく、後者ではA<sub>β</sub> CSF濃度の15%の増加（有意ではなかった）が認められた。この結果は、この二群間に49%の差があったことを示している。三剤療法（被験化合物およびAChEiおよびスタチン）による治療を受けた患者では31%の低下が認められ、一方、AChEiおよびスタチンを投与された患者ではA<sub>β</sub> 42 CSFレベルが45%上昇した。この三剤療法は、適切な対照と比較して、A<sub>β</sub> 42 CSF濃度の変化に対してより大きな効果を示した（-76%）。

40

50

## 【0372】

以上をまとめると、この被験化合物とAChEおよびスタチンとの併用は、それぞれのプラセボ群と比較して、被験化合物単独よりもA CSF濃度に対してはるかに大きい効果を示した。

## 【0373】

方法

CSFは、被験化合物を1日量100mg、200mg、または300mgとして投与する前および後に患者から採取した。CSFをFPLCによって分画し、ギ酸で処理した後に、A 含有画分を凍結乾燥した。A ペプチドの量はELISAアッセイ (Biosource) を用いて測定した。被験薬アルカンスルホン酸を含む組成物は、患者に対して1日量200mgまたは300mgを投与するとA のCSFレベルを低下させることが判明した。プラセボおよび1日量100mgを投与された患者の大半は、3カ月間にわたって安定なA CSFレベルを示したが、1日量200mgまたは300mgを投与された患者でA の低下は最も大きかった。脳脊髄液中に薬剤が存在することは、この薬剤が血液脳関門を通過して脳に浸透したことを示唆する。CSFにおけるアルカンスルホン酸の存在を、3カ月間にわたる投与を受けた患者で評価した。これらの患者からCSFを投薬から5時間後に採取し、アルカンスルホン酸のレベルをLC-MS/MSにより決定した。被験薬アルカンスルホン酸は患者のCSF中に用量依存的な様式で存在することが明らかになり、例えば、1日量200mgまたは300mgを投与された患者における濃度は1日量が100mgであった患者で認められた濃度よりも高かった。

10

## 【0374】

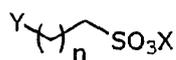
併用療法による認知機能 アルカンスルホン酸 + アセチルコリンエステラーゼ阻害薬

認知機能改善薬 (Aricept (商標) または Exelon (商標)) を投与されてきた軽度ないし中等度のアルツハイマー病患者に対して、被験薬の毎日の投与 (アルカンスルホン酸300mg) との併用を6カ月間行った。実験に着手した時点で、査読審査のある医学文献によれば、AChE阻害薬を12カ月をこえて投与された患者では、6カ月間のうちに認知機能の退行がADAS-Cogスケールの少なくとも2~3ポイントの変化として認められることが示されていた。この薬剤がAChE阻害薬の有益性を増強しうるか否か、またはさらに安定化しうるか否かを明らかにする目的で、患者に対してAChEおよび被験薬の両方を6カ月間投与した。予想は、AChE阻害薬のみを投与された患者の認知機能は不可避免的に退行するというものであったが、本明細書に添付した図面のグラフAに示されているように、この試験により、薬物併用療法を受けた患者では安定したADAS-CogまたはADAS-Cogの改善がみられることが示されている。これらの結果は、この被験薬をAChE阻害薬と同時投与することにより、患者の認知機能を維持すること、または改善させることすら可能であることを示している。

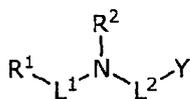
20

30

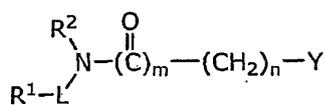
## 【0375】



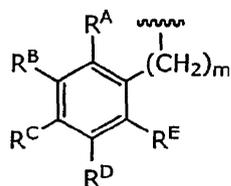
式 I



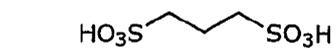
式 I-A



式 II-A



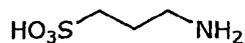
式 IIIa-A



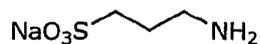
式 IIa (プロパン-1,3-ジスルホン酸)



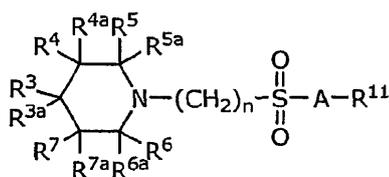
式 IIb (プロパン-1,3-ジスルホン酸二ナトリウム)



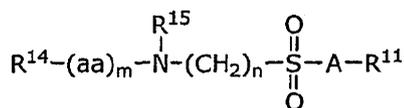
式 IIc (3-アミノ-プロパン-1-スルホン酸)



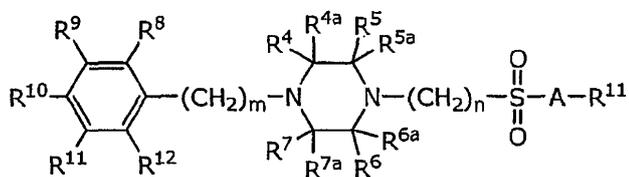
式 II d (3-アミノ-プロパン-1-スルホン酸ナトリウム)



式 III-A



式 V-A

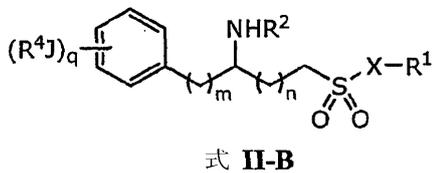
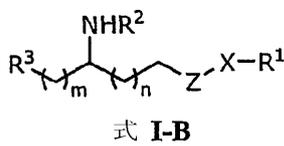
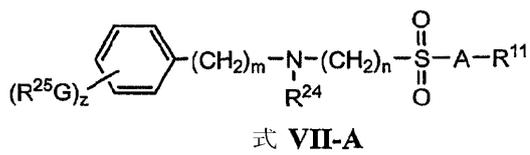
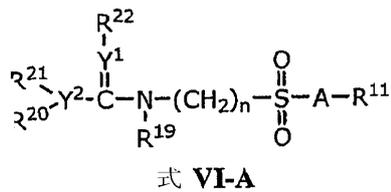


式 IV-A

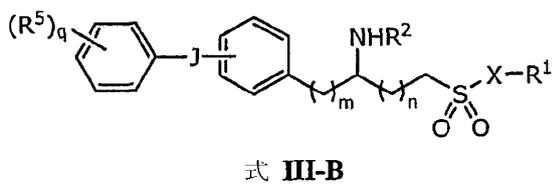
10

20

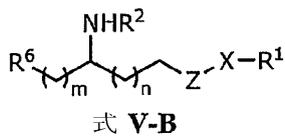
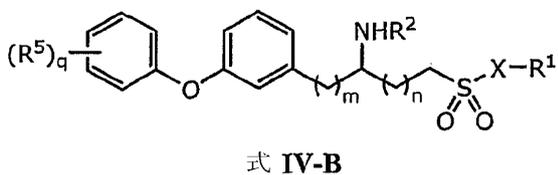
30



10



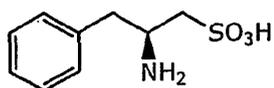
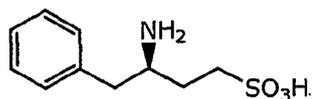
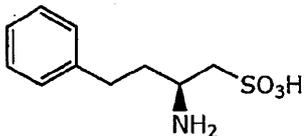
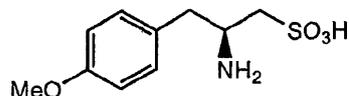
20



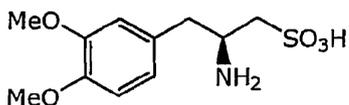
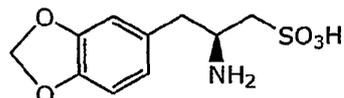
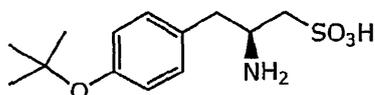
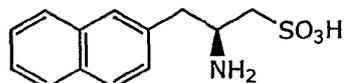
30

【 0 3 7 6 】

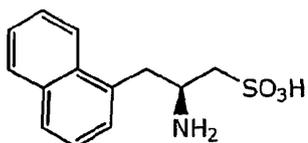
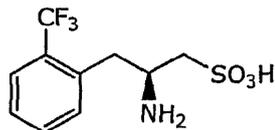
(表X)

**(S)-2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-スルホン酸****(R)-3-アミノ-4-フェニルブタン-1-スルホン酸****(S)-2-アミノ-4-フェニルブタン-1-スルホン酸****(S)-2-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)-プロパン-1-スルホン酸**

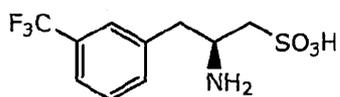
10

**(S)-2-アミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-プロパン-1-スルホン酸****(S)-2-アミノ-3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-プロパン-1-スルホン酸****(S)-2-アミノ-3-(4-tert-ブトキシフェニル)-プロパン-1-スルホン酸****(S)-2-アミノ-3-ナフタレン-2-イル-プロパン-1-スルホン酸**

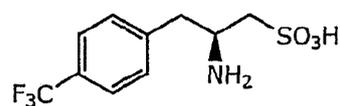
20

**(S)-2-アミノ-3-ナフタレン-1-イル-プロパン-1-スルホン酸****(S)-2-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-プロパン-1-スルホン酸**

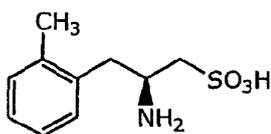
30



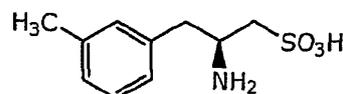
(*S*)-2-アミノ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-  
プロパン-1-スルホン酸



(*S*)-2-アミノ-3-(4-トリフルオロメチル  
フェニル)-プロパン-1-スルホン酸

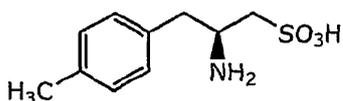


(*S*)-2-アミノ-3-(2-メチルフェニル)-プロパン-  
1-スルホン酸

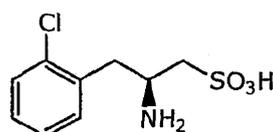


(*S*)-2-アミノ-3-(3-メチルフェニル)-プロパン-  
1-スルホン酸

10

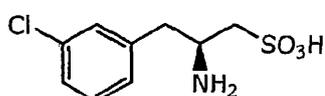


(*S*)-2-アミノ-3-(4-メチルフェニル)-プロパン-  
1-スルホン酸

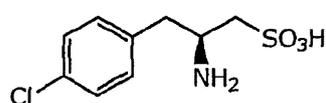


(*S*)-2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)-プロパン-  
1-スルホン酸

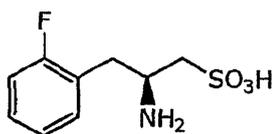
20



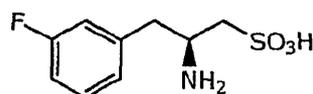
(*S*)-2-アミノ-3-(3-クロロフェニル)-プロパン-  
1-スルホン酸



(*S*)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-プロパン-  
1-スルホン酸

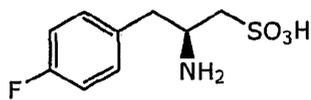


(*S*)-2-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)-プロパン-  
1-スルホン酸

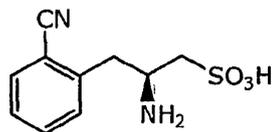


(*S*)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)-プロパン-  
1-スルホン酸

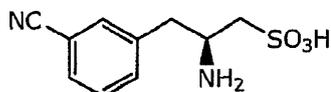
30



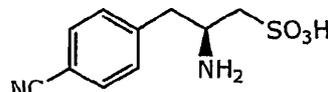
(*S*)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロパン-1-スルホン酸



(*S*)-2-アミノ-3-(2-シアノフェニル)-プロパン-1-スルホン酸

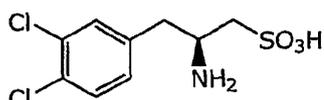


(*S*)-2-アミノ-3-(3-シアノフェニル)-プロパン-1-スルホン酸

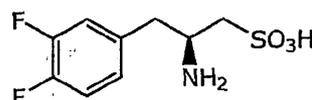


(*S*)-2-アミノ-3-(4-シアノフェニル)-プロパン-1-スルホン酸

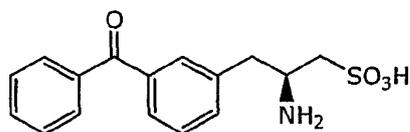
10



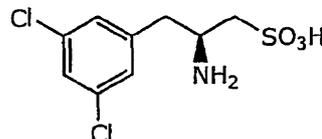
(*S*)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-プロパン-1-スルホン酸



(*S*)-2-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-プロパン-1-スルホン酸

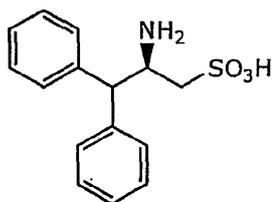


(*S*)-2-アミノ-3-(3-ベンゾイルフェニル)-プロパン-1-スルホン酸



(*S*)-2-アミノ-3-(3,5-ジクロロフェニル)-プロパン-1-スルホン酸

20

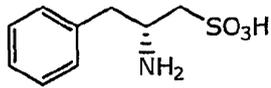


(*R*)-2-アミノ-3,3-ジフェニルプロパン-1-スルホン酸

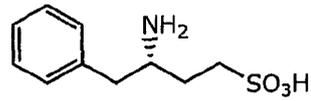
30

【 0 3 7 7 】

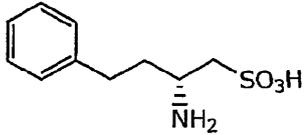
(表Y)



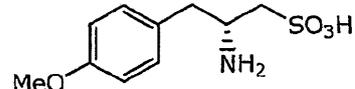
(R)-2-アミノ-3-フェニルプロパン-1-スルホン酸



(S)-3-アミノ-4-フェニルブタン-1-スルホン酸

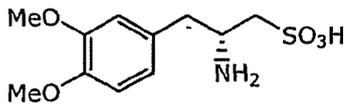


(R)-2-アミノ-4-フェニルブタン-1-スルホン酸

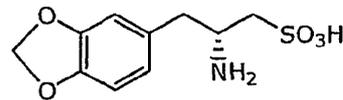


(R)-2-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)-プロパン-1-スルホン酸

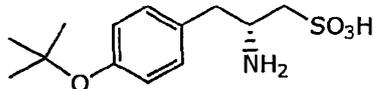
10



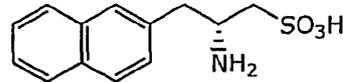
(R)-2-アミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-プロパン-1-スルホン酸



(R)-2-アミノ-3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-プロパン-1-スルホン酸

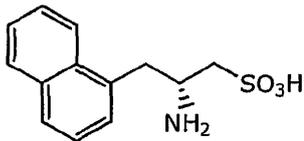


(R)-2-アミノ-3-(4-tert-ブトキシフェニル)-プロパン-1-スルホン酸

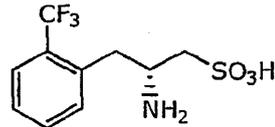


(R)-2-アミノ-3-ナフタレン-2-イル-プロパン-1-スルホン酸

20

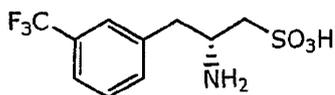


(R)-2-アミノ-3-ナフタレン-1-イル-プロパン-1-スルホン酸

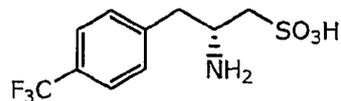


(R)-2-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-プロパン-1-スルホン酸

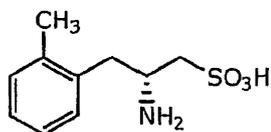
30



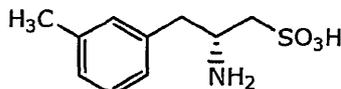
(R)-2-アミノ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-  
プロパン-1-スルホン酸



(R)-2-アミノ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-  
プロパン-1-スルホン酸

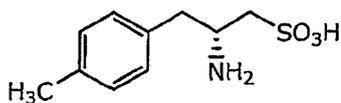


(R)-2-アミノ-3-(2-メチルフェニル)-プロパン-  
1-スルホン酸

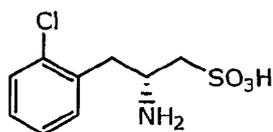


(R)-2-アミノ-3-(3-メチルフェニル)-プロパン-  
1-スルホン酸

10

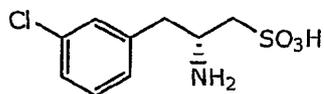


(R)-2-アミノ-3-(4-メチルフェニル)-プロパン-  
1-スルホン酸

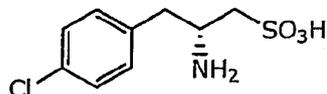


(R)-2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)-プロパン-  
1-スルホン酸

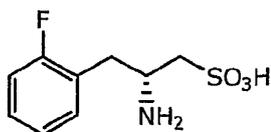
20



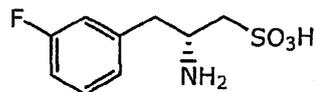
(R)-2-アミノ-3-(3-クロロフェニル)-プロパン-  
1-スルホン酸



(R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-プロパン-  
1-スルホン酸

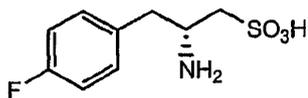


(R)-2-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)-プロパン-  
1-スルホン酸

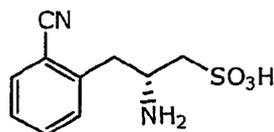


(R)-2-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)-プロパン-  
1-スルホン酸

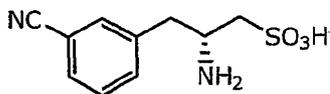
30



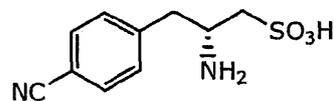
(R)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-プロパン-  
1-スルホン酸



(R)-2-アミノ-3-(2-シアノフェニル)-プロパン-  
1-スルホン酸

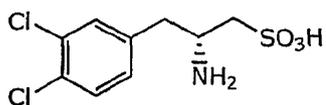


(R)-2-アミノ-3-(3-シアノフェニル)-プロパン-  
1-スルホン酸

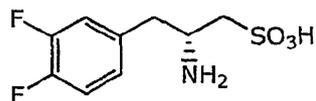


(R)-2-アミノ-3-(4-シアノフェニル)-プロパン-  
1-スルホン酸

10

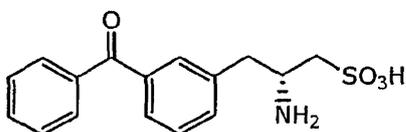


(R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-プロパン-  
1-スルホン酸

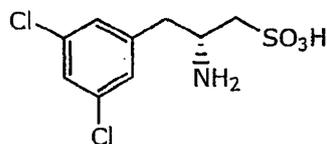


(R)-2-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-プロパン  
- 1-スルホン酸

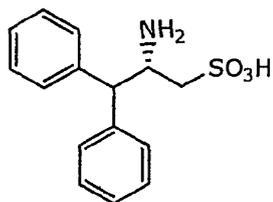
20



(R)-2-アミノ-3-(3-ベンゾイルフェニル)-プロパン-  
1-スルホン酸



(R)-2-アミノ-3-(3,5-ジクロロフェニル)-プロパン-  
1-スルホン酸

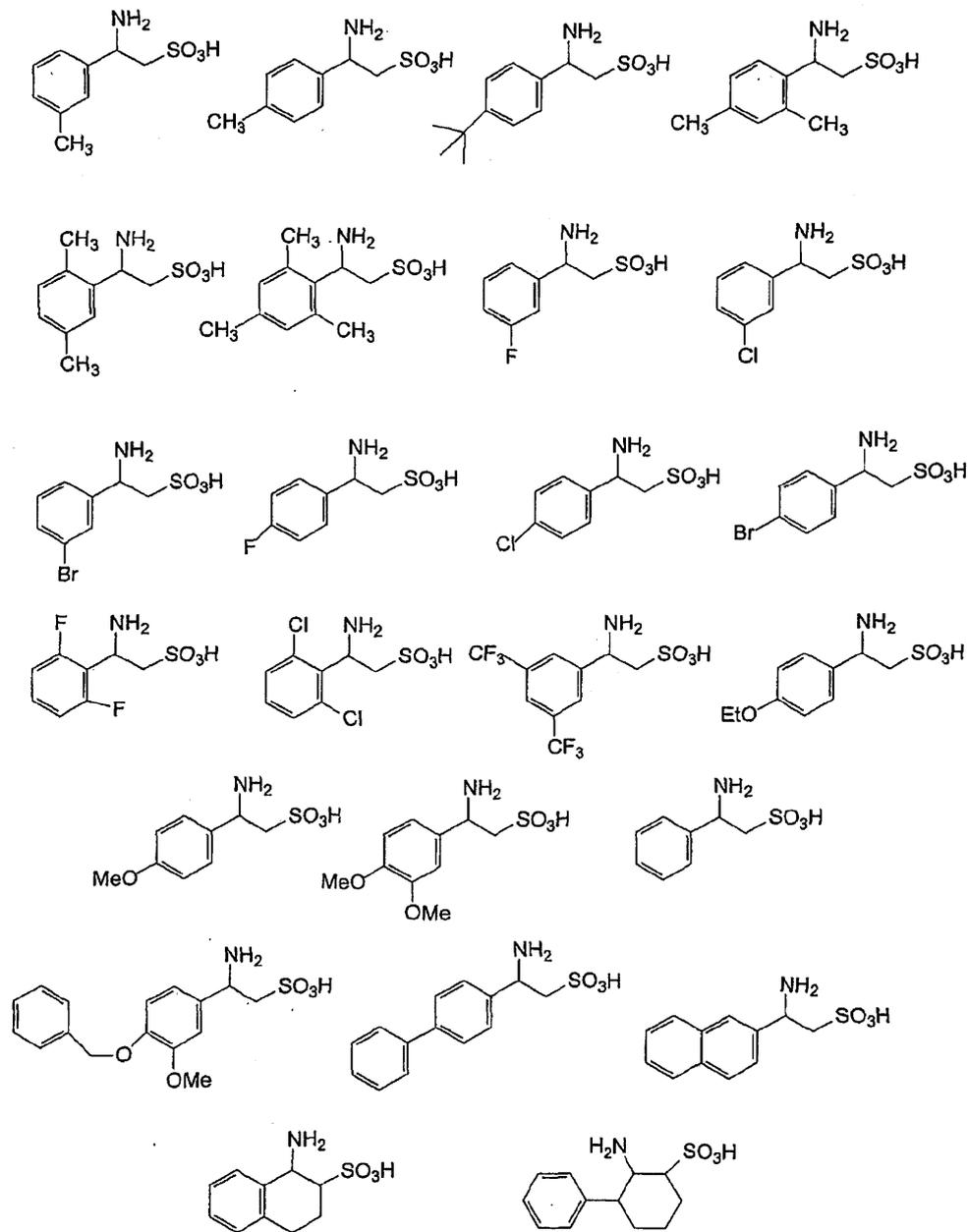


(S)-2-アミノ-3,3-ジフェニルプロパン-1-スルホン酸

30

【 0 3 7 8 】

(表Z-1)



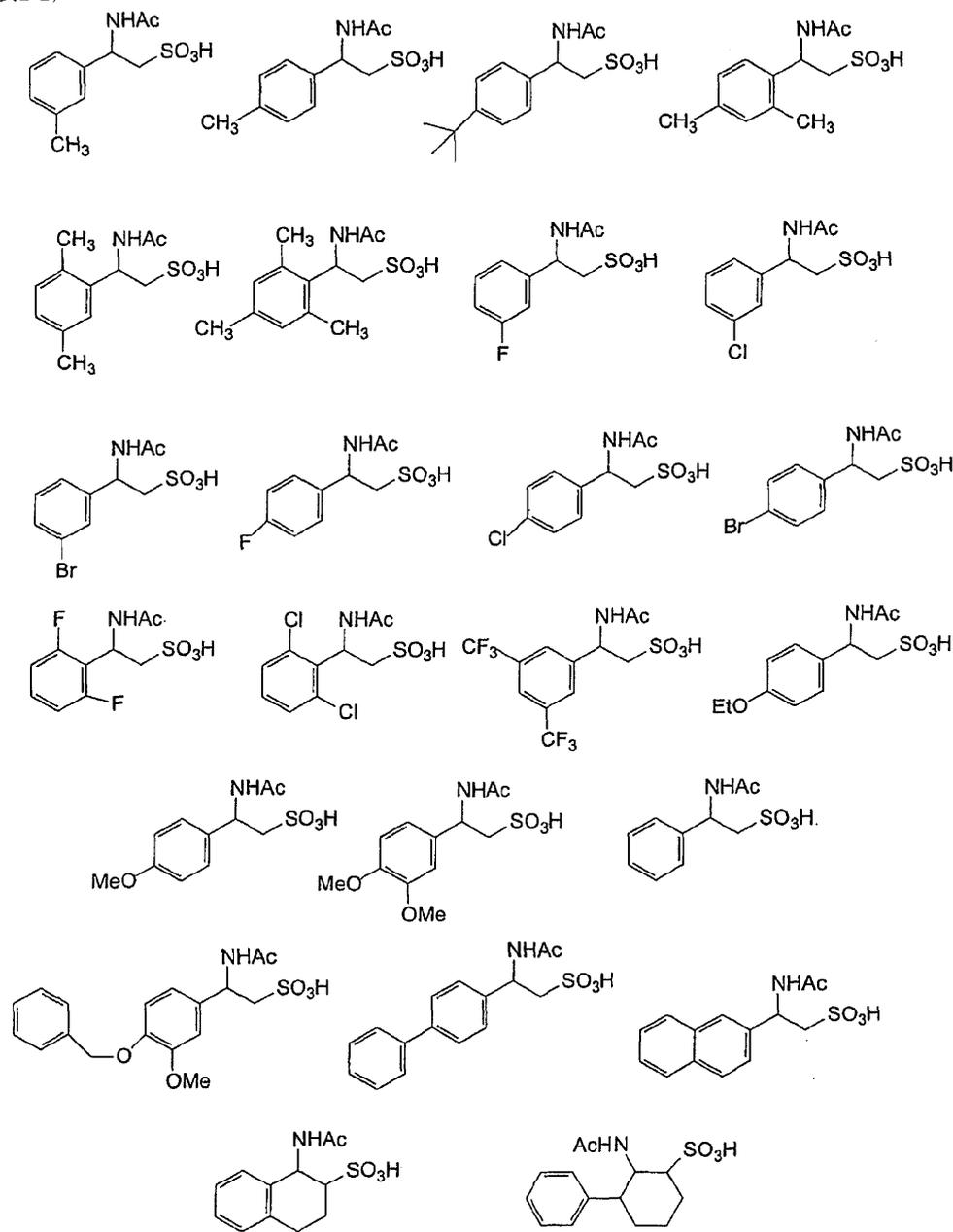
10

20

30

【 0 3 7 9 】

(表Z-2)



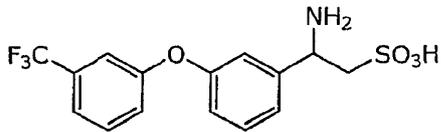
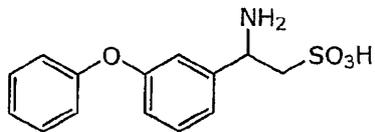
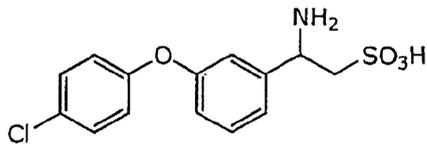
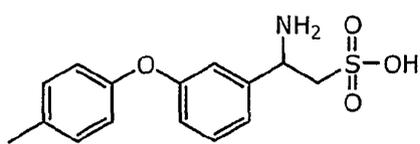
10

20

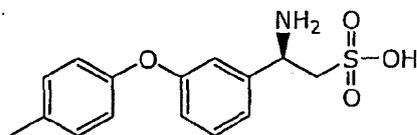
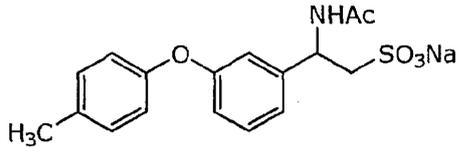
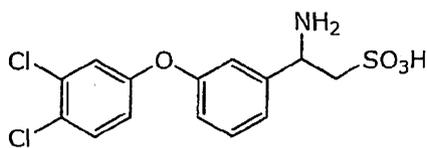
30

【 0 3 8 0 】

(表W)



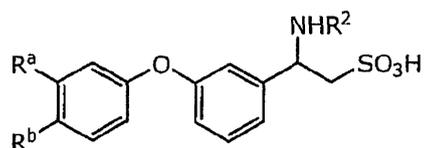
10



20

【 0 3 8 1 】

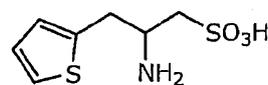
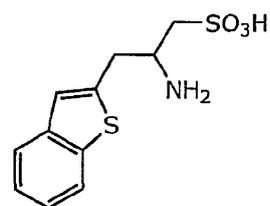
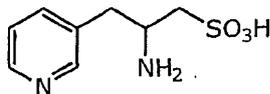
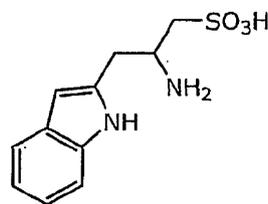
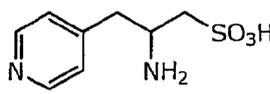
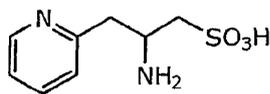
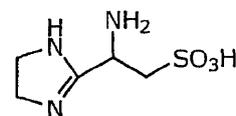
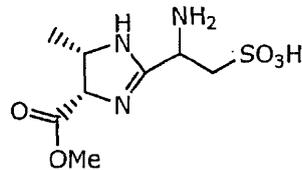
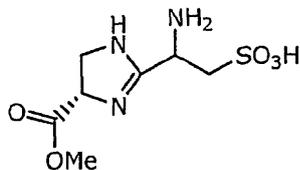
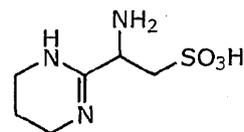
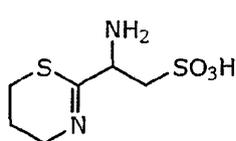
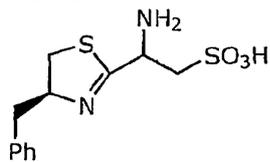
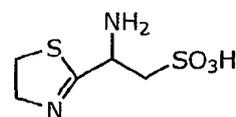
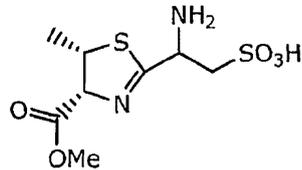
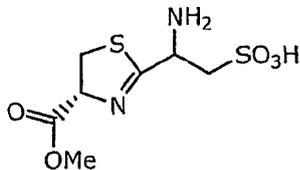
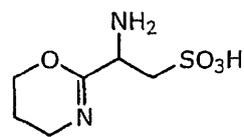
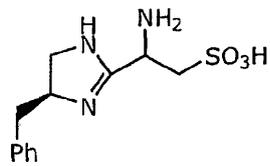
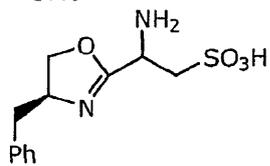
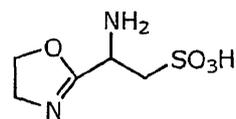
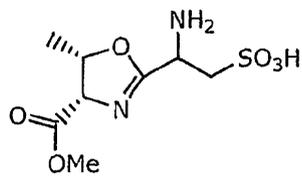
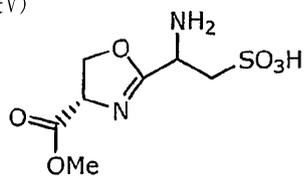
(表3)



通し番号	立体配置	R <sup>2</sup>	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	
1	D,L-	H	H	H	
2	D,L-	H	H	Cl	
3	D,L-	H	Cl	Cl	
4	D,L-	H	H	CH <sub>3</sub>	10
5	D,L-	H	CF <sub>3</sub>	H	
6	D-	H	H	H	
7	D-	H	H	Cl	
8	D-	H	Cl	Cl	
9	D-	H	H	CH <sub>3</sub>	
10	D-	H	CF <sub>3</sub>	H	
11	L-	H	H	H	
12	L-	H	H	Cl	
13	L-	H	Cl	Cl	
14	L-	H	H	CH <sub>3</sub>	20
15	L-	H	CF <sub>3</sub>	H	
16	D,L-	Ac	H	H	
17	D,L-	Ac	H	Cl	
18	D,L-	Ac	Cl	Cl	
19	D,L-	Ac	H	CH <sub>3</sub>	
20	D,L-	Ac	CF <sub>3</sub>	H	
21	D-	Ac	H	H	
22	D-	Ac	H	Cl	
23	D-	Ac	Cl	Cl	
24	D-	Ac	H	CH <sub>3</sub>	
25	D-	Ac	CF <sub>3</sub>	H	30
26	L-	Ac	H	H	
27	L-	Ac	H	Cl	
28	L-	Ac	Cl	Cl	
29	L-	Ac	H	CH <sub>3</sub>	
30	L-	Ac	CF <sub>3</sub>	H	

【 0 3 8 2 】

(表V)



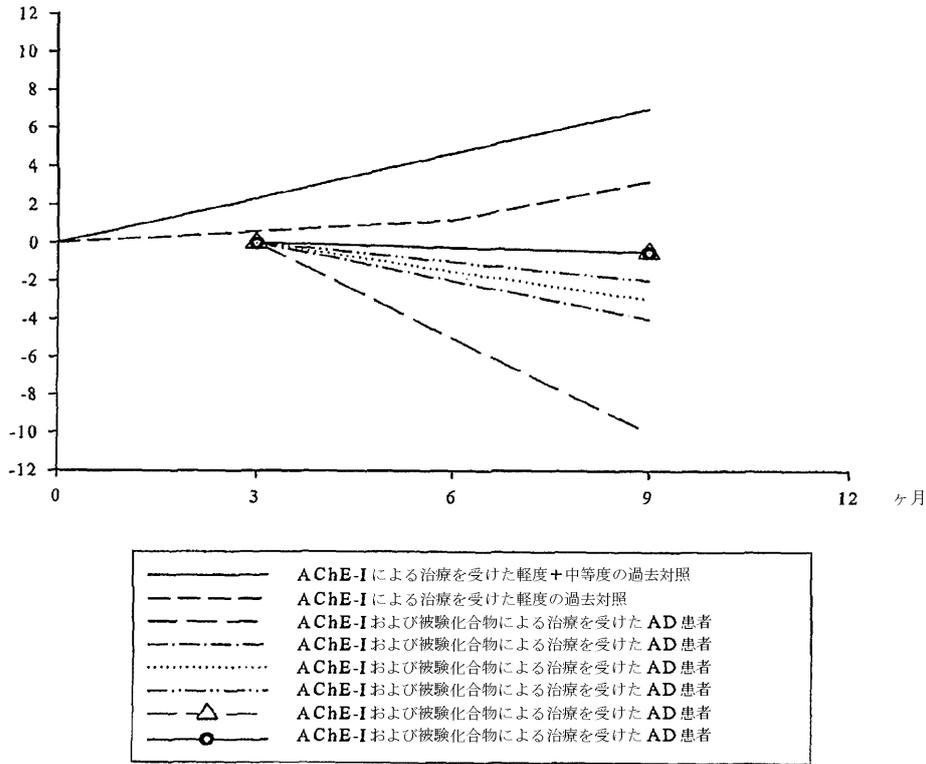
10

20

30

【 0 3 8 3 】

(グラフA) 軽度AD患者に関するADASCogスコアの変化 (ベースラインから9カ月まで)



被験化合物とドネペジル (Aricept (商標)) との併用治療を9カ月間受けた軽度アルツハイマー病患者におけるADAS-Cog検査成績の変化の例。軽度アルツハイマー病患者のADAS-Cog成績は、アルキルスルホン酸とAChEiとの併用療法を受けると改善するか安定化するかのいずれかであることが判明した。グラフに示されているのは、本文中に記載した併用療法による治療を受けた個々の(ヒト)患者の治療3カ月目から9カ月目までの変化である。

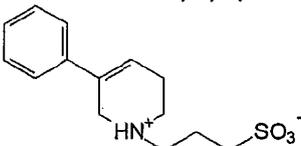
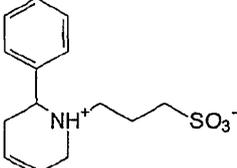
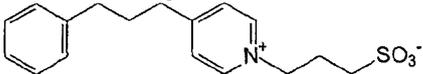
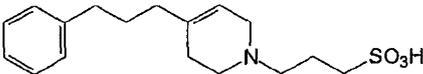
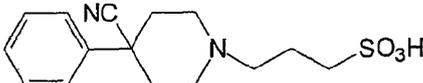
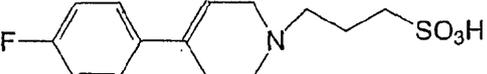
10

20

30

【 0 3 8 4 】

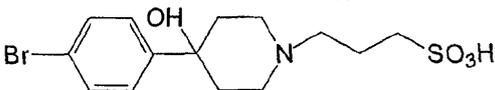
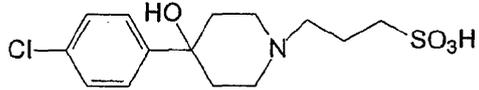
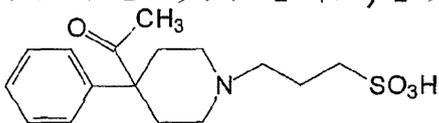
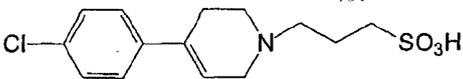
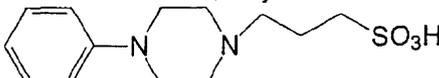
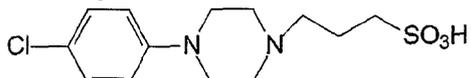
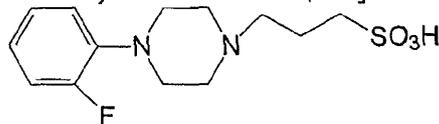
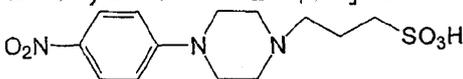
(表2)本発明の化合物の相対的結合親和性

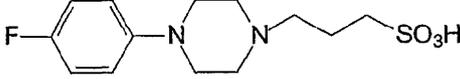
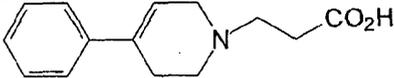
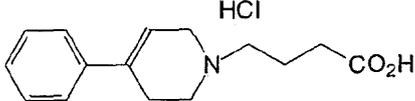
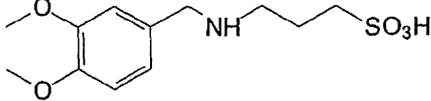
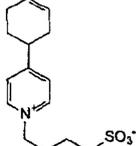
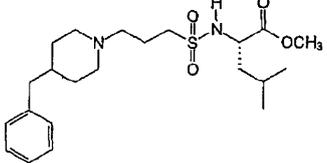
ID	MS 結合性 Aβ1-40	化合物の構造 / 名称
A	++	5-フェニル -1-スルホプロピル -1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 
B	+	2-フェニル -1-スルホプロピル -1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 
C	+	4-(3-フェニルプロピル)-1-スルホプロピルピリジン 
D	+	4-(3-フェニルプロピル)-1-スルホプロピル-2,3,6-テトラヒドロピリジン 
E		3-(4-シアノ-4-フェニルピペリジン -1-イル) -1-プロパンスルホン酸 
F		3-[4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]- 1-プロパンスルホン酸 

10

20

30

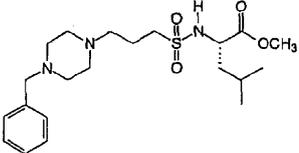
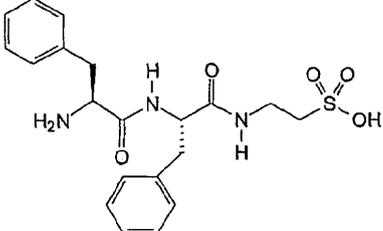
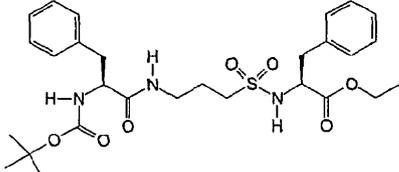
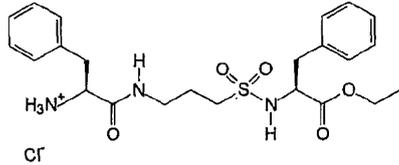
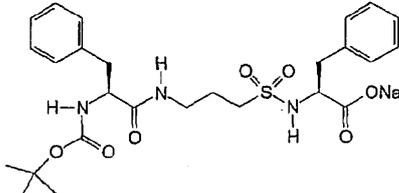
ID	MS 結合性 Aβ1-40	化合物の構造 / 名称	
G		3-[4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]- 1-プロパンスルホン酸 	
H		3-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]- 1-プロパンスルホン酸 	10
I		3-(4-アセチル-4-フェニルピペリジン-1-イル)-1-プロパンスルホン酸 	
J		3-[4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]- 1-プロパンスルホン酸 	20
K		3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-1-プロパンスルホン酸 	
L		3-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1-プロパンスルホン酸 	
M		3-[4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1-プロパンスルホン酸 	30
N		3-[4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1-プロパンスルホン酸 	

ID	MS 結合性 Aβ1-40	化合物の構造 / 名称
O		3-(4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)- 1-プロパンスルホン酸 
P		3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]-1-プロパンスルホン酸 
Q		3-(4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-プロパン酸 
R		3-(4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-ブタン酸塩酸塩 HCl 
S	+++	3-(3,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-1-プロパンスルホン酸 
T	+	4-(4-シクロヘキサ-3-エニルピリジル)ブタン酸、分子内塩 
U		N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)-1-プロパンスルホニル]-L- ロイシンメチルエステル 

10

20

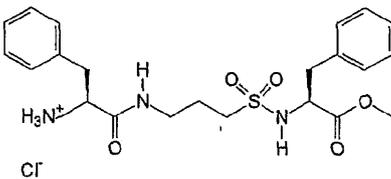
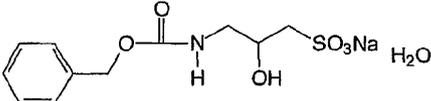
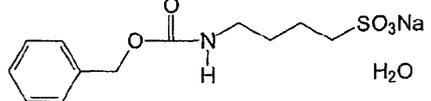
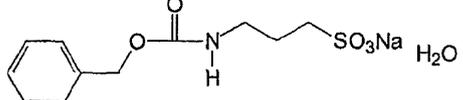
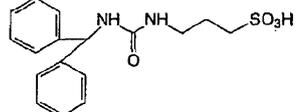
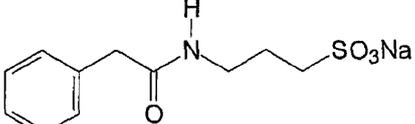
30

ID	MS 結合性 Aβ1-40	化合物の構造 / 名称
V		<p><i>N</i>-[3-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-1-プロパンスルホニル]-L-ロイシンメチルエステル</p> 
X		<p>L-Phe-L-Phe-タウリン</p> 
Y		<p><i>N</i>-Boc-L-Phe-ホモタウ-L-Phe-Oet</p> 
Z		<p>L-Phe-ホモタウ-L-Phe-OEt 塩酸塩</p> 
AA		<p><i>N</i>-BOC-L-Phe-ホモ-L-Phe-ONa</p> 

10

20

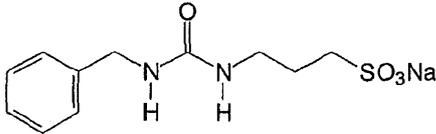
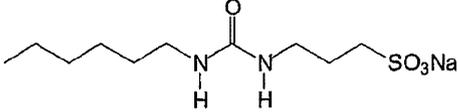
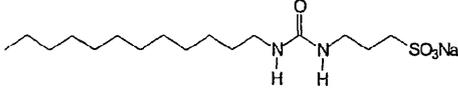
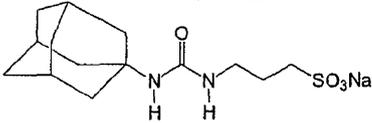
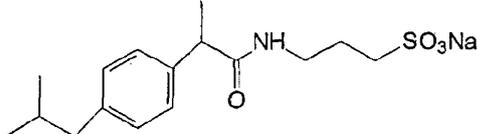
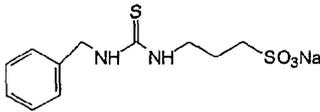
30

ID	MS 結合性 <b>Aβ1-40</b>	化合物の構造 / 名称
AB		<p>L-Phe-ホモタウ-L-Phe-OMe 塩酸塩</p> 
AC	+	<p>N-ベンジルオキシカルボニル-3-アミノ-2-ヒドロキシ-1- プロパンスルホン酸ナトリウム塩一水和物</p> 
AD	+	<p>N-ベンジルオキシカルボニル-4-アミノ-1-ブタンスルホン酸ナトリウム塩 一水和物</p> 
AE	+	<p>N-ベンジルオキシカルボニル-3-アミノ-1-プロパンスルホン酸ナトリウム塩 一水和物</p> 
AF	+	<p>3-[[ (ベンズヒドリルアミノ) カルボニル ] アミノ]-1-プロパンスルホン酸</p> 
AG	++	<p>3-[(フェニルアセチル)アミノ]-1-プロパンスルホン酸、ナトリウム塩</p> 

10

20

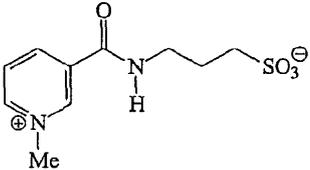
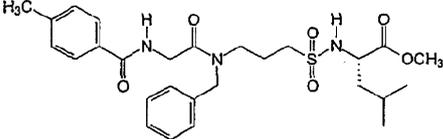
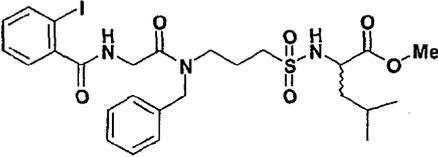
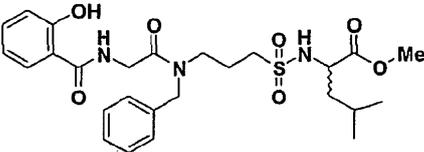
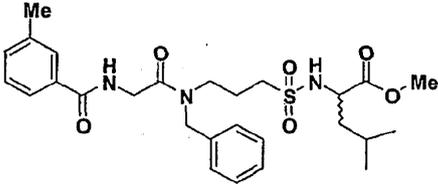
30

ID	MS 結合性 Aβ1-40	化合物の構造 / 名称
AH	+	3-{{[(ベンジルアミノ)カルボニル]アミノ}-1-プロパンスルホン酸、 ナトリウム塩 
AI		3-{{[(ヘキシルアミノ)カルボニル]アミノ}-1-プロパンスルホン酸、 ナトリウム塩 
AJ		3-{{[(ドデシルアミノ)カルボニル]アミノ}-1-プロパンスルホン酸、 ナトリウム塩 
AK	++	3-{{[(アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}-1-プロパンスルホン酸、 ナトリウム塩 
AL	++	3-{{[2-(4-イソブチルフェニル)プロパノイル]アミノ}-1- プロパンスルホン酸、ナトリウム塩 
AM	+	3-{{[(ベンジルアミノ)カルボチオイル]アミノ}-1- プロパンスルホン酸、ナトリウム塩 

10

20

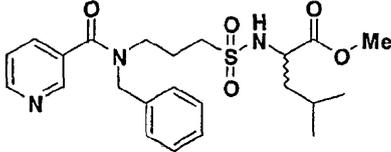
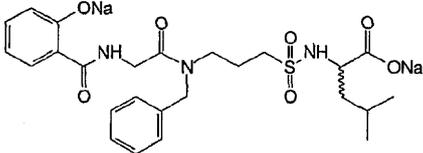
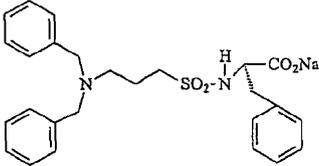
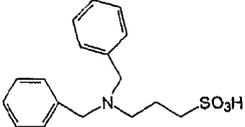
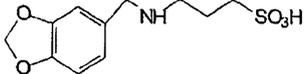
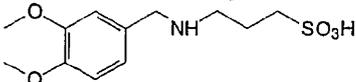
30

ID	MS 結合性 Aβ1-40	化合物の構造 / 名称
AN	-	3-(( <i>N</i> -メチルニコチノイル)アミノ)-1-プロパンスルホン酸、分子内塩 
AO		
AP		
AQ		
AR		

10

20

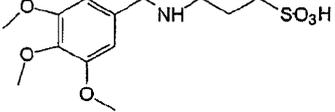
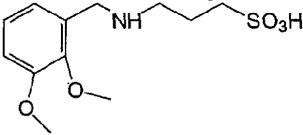
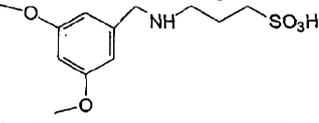
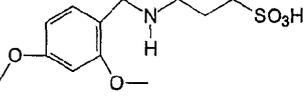
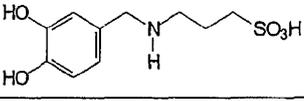
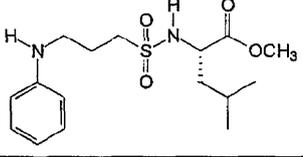
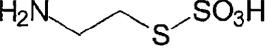
30

ID	MS 結合性 <b>Aβ1-40</b>	化合物の構造 / 名称
AS		
AT		
AU		<p data-bbox="472 656 1302 719"><i>N</i>-(3-ジベンジルアミノ-1-プロパンスルホニル)-L-フェニルアラニン、ナトリウム塩</p> 
AV		<p data-bbox="596 907 1107 938">3-ジベンジルアミノ-1-プロパンスルホン酸</p> 
AW	++	<p data-bbox="580 1086 1158 1149">3-(((1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル)アミノ)-1-プロパンスルホン酸</p> 
AX	+++	<p data-bbox="528 1243 1214 1274">3-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-1-プロパンスルホン酸</p> 

10

20

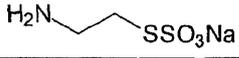
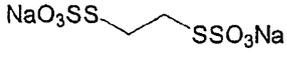
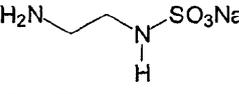
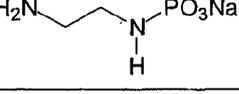
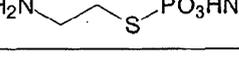
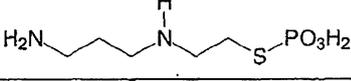
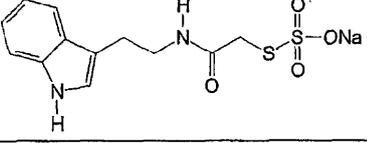
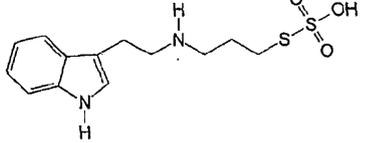
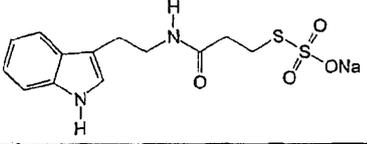
30

ID	MS 結合性 Aβ1-40	化合物の構造 / 名称
AY	++	3-(3,4,5-トリメトキシベンジルアミノ)-1-プロパンスルホン酸 
AZ	++	3-(2,3-ジメトキシベンジルアミノ)-1-プロパンスルホン酸 
BA	+++	3-(3,5-ジメトキシベンジルアミノ)-1-プロパンスルホン酸 
BB	+++	3-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-1-プロパンスルホン酸 
BC	+	3-(3,4-ジヒドロキシベンジルアミノ)-1-プロパンスルホン酸 
BD		N-(3-フェニルアミノ-1-プロパンスルホニル)-L-ロイシン 
BE		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{SO}_3\text{H}$ 

10

20

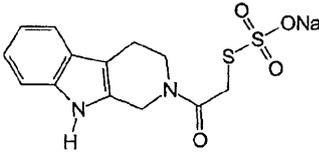
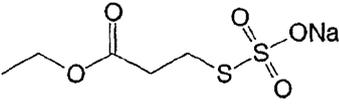
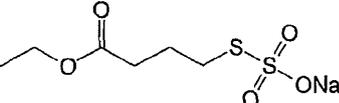
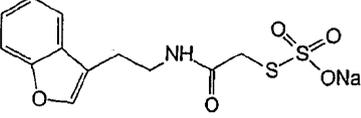
30

ID	MS 結合性 Aβ1-40	化合物の構造 / 名称
BF	+++	
BG	-	
BH		
BI	+	
BJ		
BK		
BL		
BM		
BN		
BO		

10

20

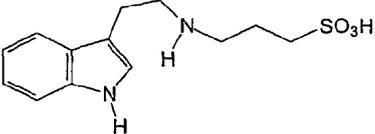
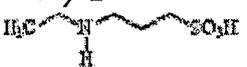
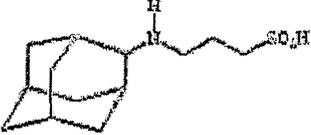
30

ID	MS 結合性 Aβ1-40	化合物の構造 / 名称
BP		
BQ		<p data-bbox="970 439 1321 533">[2-(エトキシカルボニル)エチル]-チオスルホン酸、ナトリウム塩</p> 
BR		<p data-bbox="970 692 1321 786">[3-(エトキシカルボニル)プロピル]-チオスルホン酸、ナトリウム塩</p> 
BS		<p data-bbox="970 954 1321 1081">S-(2-{[2-(1-ベンゾフラン-3-イル)エチル]アミノ}-2-オキソエチル)チオ硫酸、ナトリウム塩</p> 

10

20

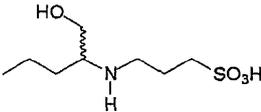
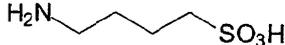
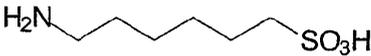
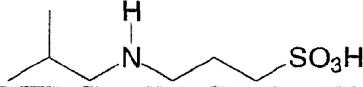
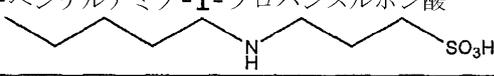
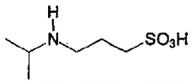
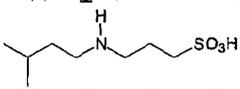
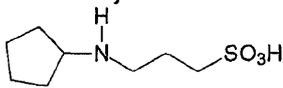
30

ID	MS 結合性 Aβ1-40	化合物の構造 / 名称
BT	+++	3-{[2-(3-インドリル)エチル]-アミノ}-1-プロパンスルホン酸 
BU	+++	3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチルアミノ)-1-プロパンスルホン酸 
BV	+++	3-(エチルアミノ)-1-プロパンスルホン酸 
BW	+++	3-(1-アダマンチル)アミノ-1-プロパンスルホン酸 
BX	+++	3-(t-ブチル)アミノ-1-プロパンスルホン酸 
BY	+++	3-(2-ノルボルニル)アミノ-1-プロパンスルホン酸 
BZ	+++	3-(2-アダマンチル)アミノ-1-プロパンスルホン酸 

10

20

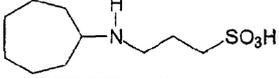
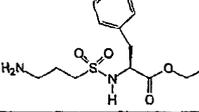
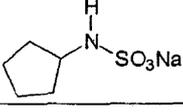
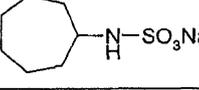
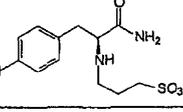
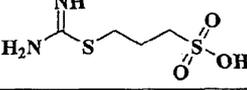
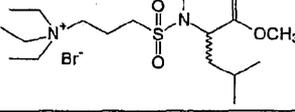
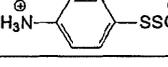
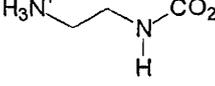
30

ID	MS 結合性 Aβ1-40	化合物の構造 / 名称
CA	+++	3-[(dl)-1-ヒドロキシ-2-ペンチル]アミノ-1-プロパンスルホン酸 
CB	++	4-アミノ-1-ブタンズルホン酸 
CC		5-アミノ-1-ペンタンスルホン酸 
CD		6-アミノ-1-ヘキサンスルホン酸 
CE		3-イソブチルアミノ-1-プロパンスルホン酸 
CF		3-ペンチルアミノ-1-プロパンスルホン酸 
CG		3-イソプロピルアミノ-1-プロパンスルホン酸 
CH		3-イソアミルアミノ-1-プロパンスルホン酸 
CI		3-(シクロプロピルアミノ)-1-プロパンスルホン酸 
CJ		3-(シクロペンチルアミノ)-1-プロパンスルホン酸 

10

20

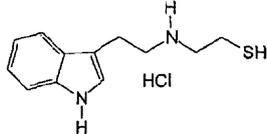
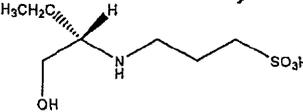
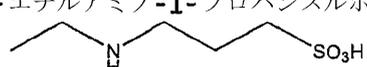
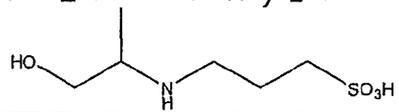
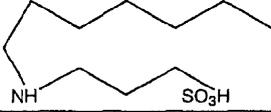
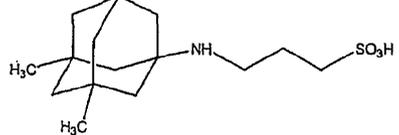
30

ID	MS 結合性 Aβ1-40	化合物の構造 / 名称
CK		3-(シクロヘプチルアミノ)-1-プロパンスルホン酸 
CL		
CM		シクロペンチルスルファミン酸、ナトリウム塩 
CN		シクロヘプチルスルホン酸、ナトリウム塩 
CO		4-ヨード-N-(3-スルホプロピル)-L-フェニルアラニンアミド 
CP	+	3-(アミノチオ)-1-プロパンスルホン酸 
CQ		
CR		4-アミノチオフェノール-S-硫酸 
CS		

10

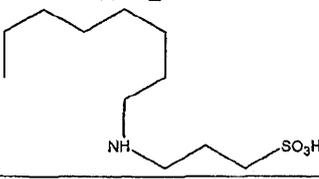
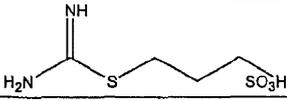
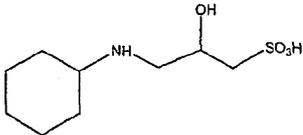
20

30

ID	MS 結合性 Aβ1-40	化合物の構造 / 名称
CT		<i>N</i> -(β-メルカプトエチル)トリプタミン塩酸塩 
CU		( <i>S</i> )-3-(1-ヒドロキシ-2-ブチルアミノ)-1-プロパンスルホン酸 
CV		3-エチルアミノ-1-プロパンスルホン酸 
CW		3-(1-ヒドロキシ-2-プロピルアミノ)-1-プロパンスルホン酸 
CX		3-ヘプチルアミノ-1-プロパンスルホン酸 
CY		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 

10

20

ID	MS 結合性 Aβ1-40	化合物の構造 / 名称
CZ		3-オクチルアミノ-1-プロパンスルホン酸 
DA		3-ノニルアミノ-1-プロパンスルホン酸 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_3\text{H}$
DB		
DC		3-シクロヘキシルアミノ-2-ヒドロキシ-1-プロパンスルホン酸 

30

40

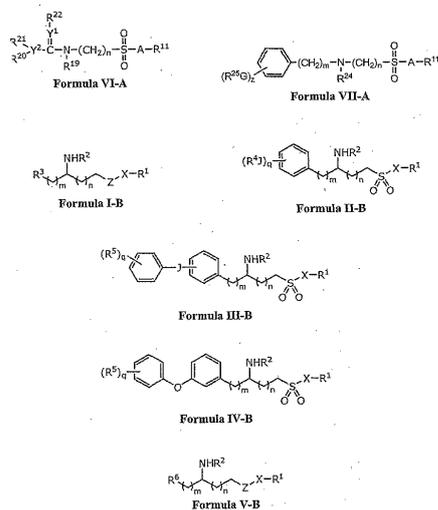
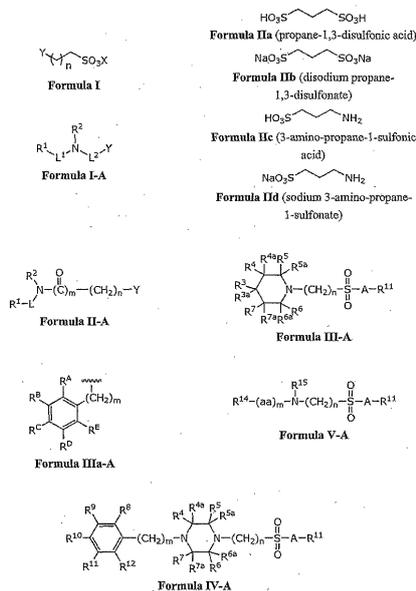


Table X

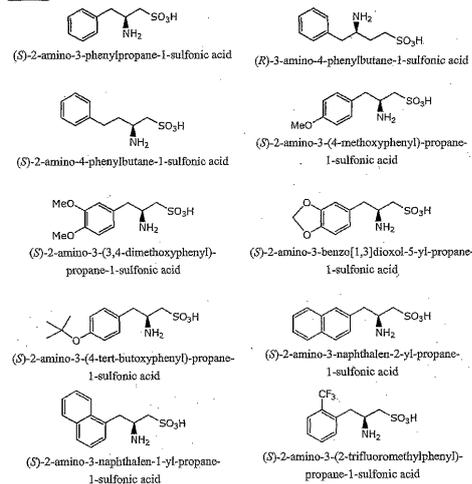


Table X, continued

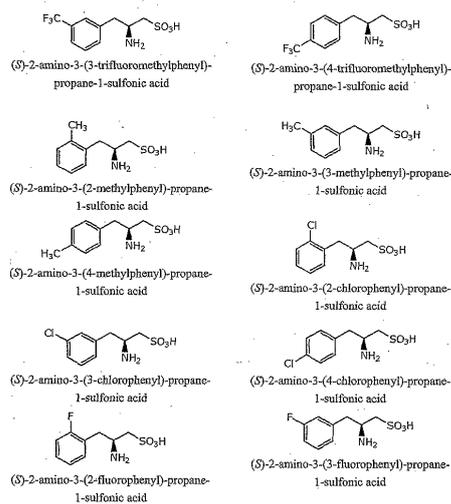


Table X, continued

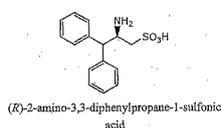
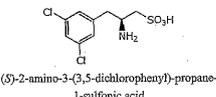
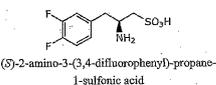
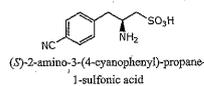
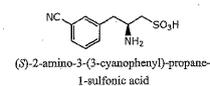
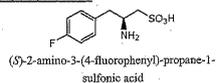


Table Y

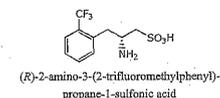
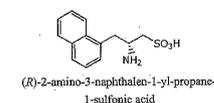
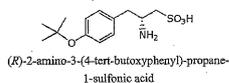
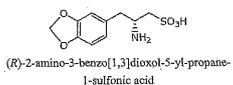
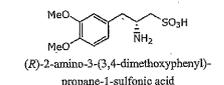
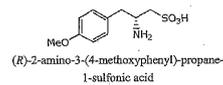
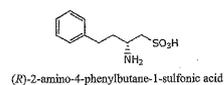
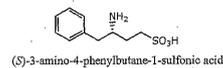
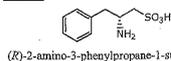


Table Y, continued

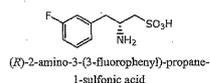
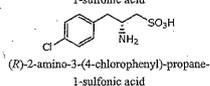
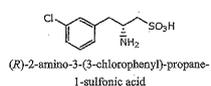
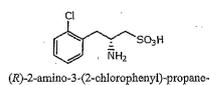
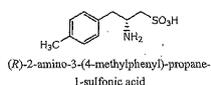
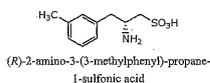
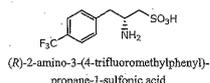
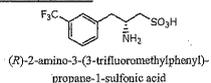


Table Y, continued

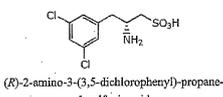
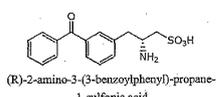
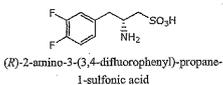
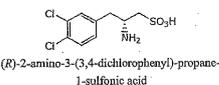
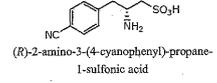
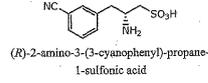
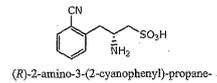
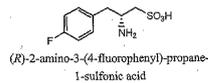


Table Z-1

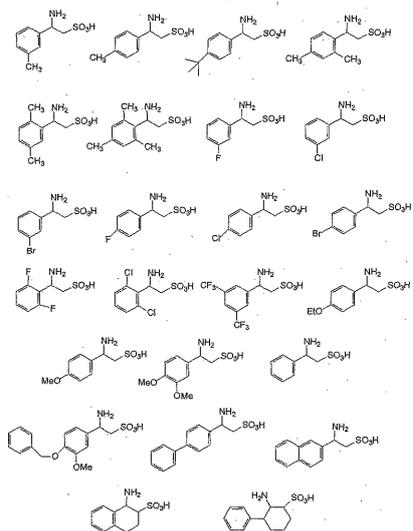


Table Z-2

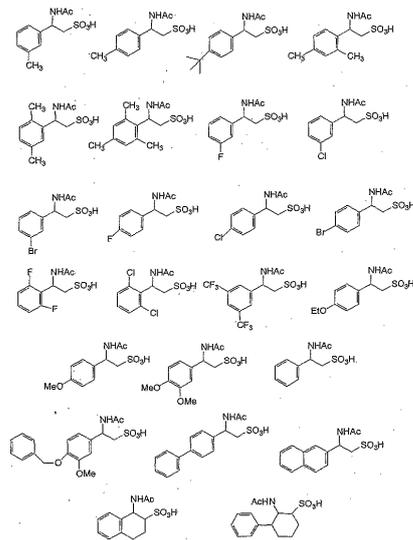


Table W

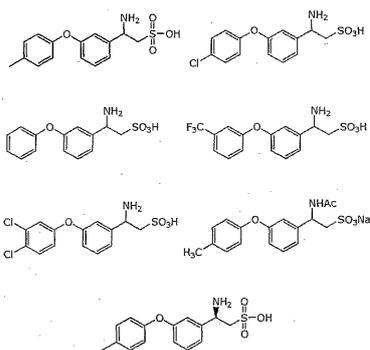
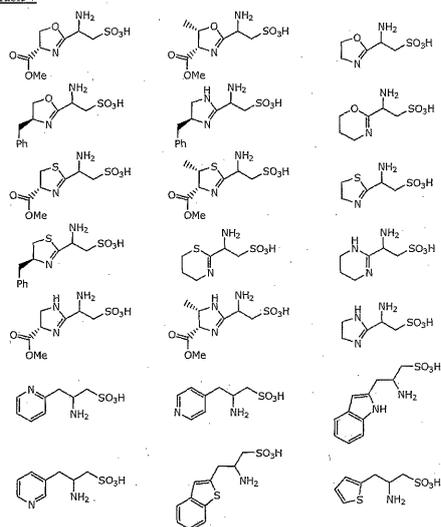


Table 3

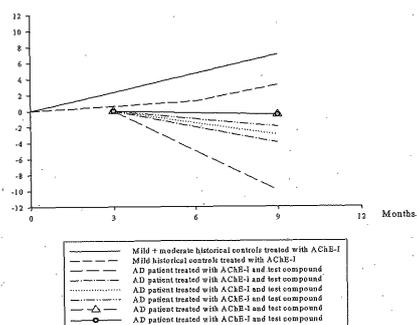
No. in Series	Configuration	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>
1	D,L-	H	H	H
2	D,L-	H	H	Cl
3	D,L-	H	Cl	Cl
4	D,L-	H	H	CH <sub>3</sub>
5	D,L-	H	CF <sub>3</sub>	H
6	D-	H	H	H
7	D-	H	H	Cl
8	D-	H	Cl	Cl
9	D-	H	H	CH <sub>3</sub>
10	D-	H	CF <sub>3</sub>	H
11	L-	H	H	H
12	L-	H	H	Cl
13	L-	H	Cl	Cl
14	L-	H	H	CH <sub>3</sub>
15	L-	H	CF <sub>3</sub>	H
16	D,L-	Ac	H	H
17	D,L-	Ac	H	Cl
18	D,L-	Ac	Cl	Cl
19	D,L-	Ac	H	CH <sub>3</sub>
20	D,L-	Ac	CF <sub>3</sub>	H
21	D-	Ac	H	H
22	D-	Ac	H	Cl
23	D-	Ac	Cl	Cl
24	D-	Ac	H	CH <sub>3</sub>
25	D-	Ac	CF <sub>3</sub>	H
26	L-	Ac	H	H
27	L-	Ac	H	Cl
28	L-	Ac	Cl	Cl
29	L-	Ac	H	CH <sub>3</sub>
30	L-	Ac	CF <sub>3</sub>	H

Table V



Graph A

Changes in ADAS-Cog scores for mild AD patients (from baseline to 9 months)



Examples of changes of ADAS-Cog examination results in patients with mild Alzheimer's disease treated for a period of 9 months with the test compound in combination with donepezil (Aricept™). Patients with mild Alzheimer's Disease were found to either improve or stabilize their ADAS-Cog results when on combined alkylsulfonic acid and AChEi treatment. Shown on the graph is the change from month 3 to month 9 of treatment of individual (human) patients who were treated with a combination therapy as described in the text.

TABLE 2 – Relative Binding Affinities of Compounds of the Invention

ID	MS Binding Aβ1-40	Structure / Name of Compound
A	++	5-phenyl-1-sulfopropyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine 
B	+	2-phenyl-1-sulfopropyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine 
C	+	4-(3-phenylpropyl)-1-sulfopropylpyridine 
D	+	4-(3-phenylpropyl)-1-sulfopropyl-2,3,6-tetrahydropyridine 
E		3-(4-cyano-4-phenylpiperidin-1-yl)-1-propanesulfonic acid 
F		3-[4-(4-fluorophenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]-1-propanesulfonic acid 

Table 2, continued

ID	MS Binding Aβ1-40	Structure / Name of Compound
G		3-[4-(4-bromophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-propanesulfonic acid 
H		3-[4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-propanesulfonic acid 
I		3-(4-acetyl-4-phenylpiperidin-1-yl)-1-propanesulfonic acid 
J		3-[4-(4-chlorophenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]-1-propanesulfonic acid 
K		3-(4-phenylpiperazin-1-yl)-1-propanesulfonic acid 
L		3-[4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl]-1-propanesulfonic acid 
M		3-[4-(2-fluorophenyl)piperazin-1-yl]-1-propanesulfonic acid 
N		3-[4-(4-nitrophenyl)piperazin-1-yl]-1-propanesulfonic acid 

Table 2, continued

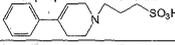
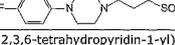
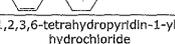
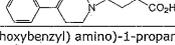
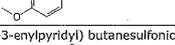
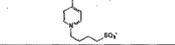
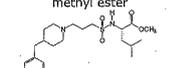
ID	MS Binding Aβ1-40	Structure / Name of Compound
O		3-(4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl)-1-propanesulfonic acid 
P		3-[4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl]-1-propanesulfonic acid 
Q		3-(4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl)-propanoic acid 
R		3-(4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl)butanoic acid hydrochloride 
S	+++	3-(3,4-dimethoxybenzyl) amino)-1-propanesulfonic acid 
T	+	4-(4-cyclohex-3-enylpyridyl) butanesulfonic acid, inner salt 
U		<i>N</i> -[3-(4-benzyl-1-piperidyl)-1-propanesulfonyl]-L-leucine methyl ester 

Table 2, continued

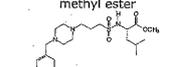
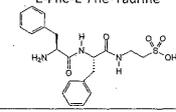
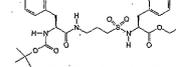
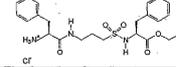
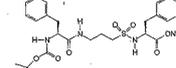
ID	MS Binding Aβ1-40	Structure / Name of Compound
V		<i>N</i> -[3-(4-benzyl-1-piperazinyl)-1-propanesulfonyl]-L-leucine methyl ester 
X		L-Phe-L-Phe-Taurine 
Y		<i>N</i> -Boc-L-Phe-homoTau-L-Phe-Oet 
Z		L-Phe-homotauro-L-Phe-OEt hydrochloride 
AA		<i>N</i> -BOC-L-Phe-homo-L-Phe-ONa 

Table 2, continued

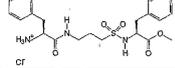
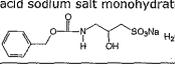
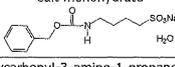
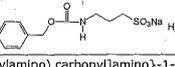
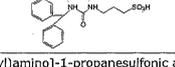
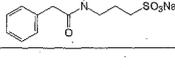
ID	MS Binding Aβ1-40	Structure / Name of Compound
AB		L-Phe-homotauro-L-Phe-OMe hydrochloride 
AC	+	<i>N</i> -benzyloxycarbonyl-3-amino-2-hydroxy-1-propanesulfonic acid sodium salt monohydrate 
AD	+	<i>N</i> -benzyloxycarbonyl-4-amino-1-butanefulfonic acid sodium salt monohydrate 
AE	+	<i>N</i> -benzyloxycarbonyl-3-amino-1-propanesulfonic acid sodium salt monohydrate 
AF	+	3-[[[(benzhydrylamino) carbonyl]amino]-1-propanesulfonic acid 
AG	++	3-[(phenylacetyl)amino]-1-propanesulfonic acid, sodium salt 

Table 2, continued

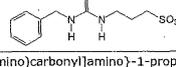
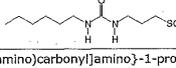
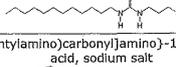
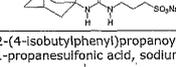
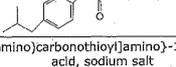
ID	MS Binding Aβ1-40	Structure / Name of Compound
AH	+	3-[[[(benzylamino) carbonyl] amino]-1-propanesulfonic acid, sodium salt 
AI		3-[[[(hexylamino) carbonyl] amino]-1-propanesulfonic acid, sodium salt 
AJ		3-[[[(dodecylamino) carbonyl] amino]-1-propanesulfonic acid, sodium salt 
AK	++	3-[[[(adamantylamino) carbonyl] amino]-1-propanesulfonic acid, sodium salt 
AL	++	3-[[[2-(4-isobutylphenyl)propanoyl] amino]-1-propanesulfonic acid, sodium salt 
AM	+	3-[[[(benzylamino) carbonylthioyl] amino]-1-propanesulfonic acid, sodium salt 

Table 2. continued

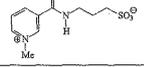
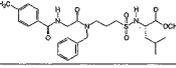
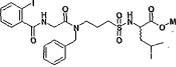
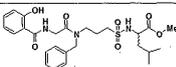
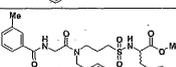
ID	MS Binding Aβ1-40	Structure / Name of Compound
AN	-	3-((N-methylnicotinoyl)amino)-1-propanesulfonic acid, inner salt 
AO		
AP		
AQ		
AR		

Table 2. continued

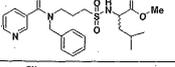
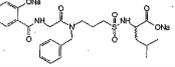
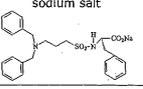
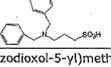
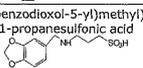
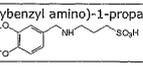
ID	MS Binding Aβ1-40	Structure / Name of Compound
AS		
AT		
AU		N-(3-dibenzylamino-1-propanesulfonyl)-L-phenylalanine, sodium salt 
AV		3-dibenzylamino-1-propanesulfonic acid 
AW	++	3-(((1,3-benzodioxol-5-yl)methyl)amino)-1-propanesulfonic acid 
AX	+++	3-(3,4-dimethoxybenzyl amino)-1-propanesulfonic acid 

Table 2. continued

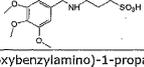
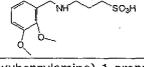
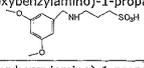
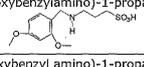
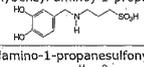
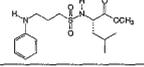
ID	MS Binding Aβ1-40	Structure / Name of Compound
AY	++	3-(3,4,5-trimethoxybenzylamino)-1-propanesulfonic acid 
AZ	++	3-(2,3-dimethoxybenzylamino)-1-propanesulfonic acid 
BA	+++	3-(3,5-dimethoxybenzylamino)-1-propanesulfonic acid 
BB	+++	3-(2,4-dimethoxybenzylamino)-1-propanesulfonic acid 
BC	+	3-(3,4-dihydroxybenzyl amino)-1-propanesulfonic acid 
BD		N-(3-phenylamino-1-propanesulfonyl)-L-leucine 
BE		

Table 2. continued

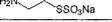
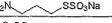
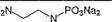
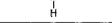
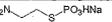
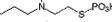
ID	MS Binding Aβ1-40	Structure / Name of Compound
BF	+++	
BG	-	
BH		
BI	+	
BJ		
BK		
BL		
BM		
BN		
BO		

Table 2, continued

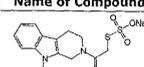
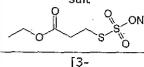
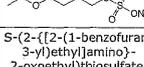
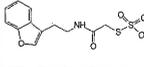
ID	MS Binding A $\beta$ 1-40	Structure / Name of Compound
BP		
BQ		[2- (Ethoxycarbonyl)ethyl]- thiosulfonic acid, sodium salt 
BR		[3- (Ethoxycarbonyl)propyl]- thiosulfonic acid, sodium salt 
BS		S-(2-([2-(1-benzofuran- 3-yl)ethyl]amino)- 2-oxoethyl)thiosulfate, sodium salt 

Table 2, continued

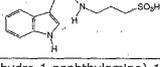
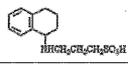
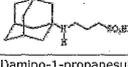
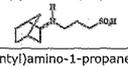
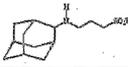
ID	MS Binding A $\beta$ 1-40	Structure / Name of Compound
BT	+++	3-([2-(3-indolyl)ethyl]- amino)-1-propanesulfonic acid 
BU	+++	3-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamino)-1-propanesulfonic acid 
BV	+++	3-(ethylamino)-1-propanesulfonic acid 
BW	+++	3-(1-adamantyl)amino-1-propanesulfonic acid 
BX	+++	3-(t-butyl)amino-1-propanesulfonic acid 
BY	+++	3-(2-norbornyl)amino-1-propanesulfonic acid 
BZ	+++	3-(2-adamantyl)amino-1-propanesulfonic acid 

Table 2, continued

ID	MS Binding A $\beta$ 1-40	Structure / Name of Compound
CA	+++	3-[(dl)-1-hydroxy-2-pentyl]amino-1-propanesulfonic acid 
CB	++	4-amino-1-butananesulfonic acid 
CC		5-amino-1-pentanesulfonic acid 
CD		6-amino-1-hexanesulfonic acid 
CE		3-isobutylamino-1-propanesulfonic acid 
CF		3-pentylamino-1-propanesulfonic acid 
CG		3-isopropylamino-1-propanesulfonic acid 
CH		3-isoamylamino-1-propanesulfonic acid 
CI		3-(cyclopropylamino)-1-propanesulfonic acid 
CJ		3-(cyclopentylamino)-1-propanesulfonic acid 

Table 2, continued

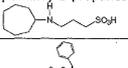
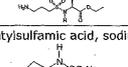
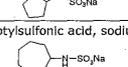
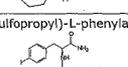
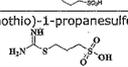
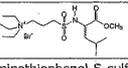
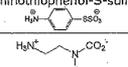
ID	MS Binding A $\beta$ 1-40	Structure / Name of Compound
CK		3-(cycloheptylamino)-1-propanesulfonic acid 
CL		
CM		cyclopentylsulfamic acid, sodium salt 
CN		cycloheptylsulfonic acid, sodium salt 
CO		4-iodo-N-(3-sulfoethyl)-L-phenylalanine amide 
CP	+	3-(amidinothio)-1-propanesulfonic acid 
CQ		
CR		4-Aminothiophenol-S-sulfate 
CS		

Table 2. continued

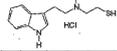
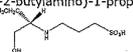
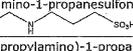
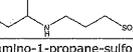
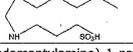
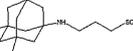
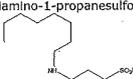
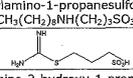
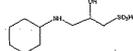
ID	MS Binding A $\beta$ 1-40	Structure / Name of Compound
CT		<i>N</i> -(beta-mercaptoethyl)tryptamine hydrochloride 
CU		(S)-3-(1-hydroxy-2-butylamino)-1-propanesulfonic acid 
CV		3-ethylamino-1-propanesulfonic acid 
CW		3-(1-hydroxy-2-propylamino)-1-propanesulfonic acid 
CX		3-heptylamino-1-propane-sulfonic acid 
CY		3-(3,5-dimethyl-1-adamantylamino)-1-propanesulfonic acid 

Table 2. continued

ID	MS Binding A $\beta$ 1-40	Structure / Name of Compound
CZ		3-octylamino-1-propanesulfonic acid 
DA		3-nonylamino-1-propanesulfonic acid $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_3\text{H}$
DB		
DC		3-cyclohexylamino-2-hydroxy-1-propanesulfonic acid 

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/CA 03/02011

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/445 A61K31/185 A61P25/28		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> 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, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DORRONSORO I ET AL; "Peripheral and dual binding site inhibitors of acetylcholinesterase as neurodegenerative disease-modifying agents" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS 2003 UNITED KINGDOM, vol. 13, no. 11, 2003, pages 1725-1732, XP002275487 ISSN: 1354-3776 the whole document --- -/--	1-394
<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. *& document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
30 March 2004		16/04/2004
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  Pacreu Largo, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/CA 03/02011

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KISILEVSKY R ET AL: "ARRESTING AMYLOIDOSIS IN VIVO USING SMALL-MOLECULE ANIONIC SULPHONATES OR SULPHATES: IMPLICATIONS FOR ALZHEIMER'S DISEASE" NATURE MEDICINE, NATURE PUBLISHING, CO, US, vol. 1, no. 2, 1 February 1995 (1995-02-01), pages 143-148, XP000611547 ISSN: 1078-8956 the whole document	1-394
Y	WO 99 59571 A (NEUROCHEM INC) 25 November 1999 (1999-11-25) page 2, line 17 -page 4, line 3; claims 10-13	1-394
Y	WO 99 40909 A (NEUROCHEM INC) 19 August 1999 (1999-08-19) claims	1-394
Y	WO 01 85093 A (NEUROCHEM INC) 15 November 2001 (2001-11-15) cited in the application claims 1-6,25-28	1-394
Y	WO 96 28187 A (KISILEVSKY ROBERT ;SZAREK WALTER (CA); UNIV KINGSTON (CA); WEAVER) 19 September 1996 (1996-09-19) cited in the application the whole document	1-394
A	KISILEVSKY R: "ANTI-AMYLOID DRUGS POTENTIAL IN THE TREATMENT OF DISEASES ASSOCIATED WITH AGING" DRUGS AND AGING, ADIS INTERNATIONAL LTD, NZ, vol. 8, no. 2, 1 February 1996 (1996-02-01), pages 75-83, XP000610542 ISSN: 1170-229X the whole document	1-394

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CA 03/02011

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
  
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ CA 03 /02011

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

In view of the large number of claims presently on file (394 claims) and also their wording, which render it difficult, if not impossible, to determine the matter for which protection is sought, the present application fails to comply with the clarity and conciseness requirements of Article 6 PCT (see also Rule 6.1(a) PCT) to such an extent that a meaningful search is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear and concise, namely alkanesulfonic acids such as those of the examples and claim 132, in combination with an acetylcholinesterase inhibitor (see examples).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CA 03/02011

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9959571	A	25-11-1999	AU 3726299 A	06-12-1999
			CA 2333203 A1	25-11-1999
			EP 1077690 A1	28-02-2001
			WO 9959571 A1	25-11-1999
			JP 2002515429 T	28-05-2002
			US 2002022657 A1	21-02-2002
			US 2002022657 A1	21-02-2002
WO 9940909	A	19-08-1999	AU 2437899 A	30-08-1999
			CA 2320224 A1	19-08-1999
			EP 1054664 A1	29-11-2000
			WO 9940909 A1	19-08-1999
			JP 2002502871 T	29-01-2002
			US 2002022657 A1	21-02-2002
			US 2002022657 A1	21-02-2002
WO 0185093	A	15-11-2001	AU 8431301 A	20-11-2001
			BR 0016652 A	19-11-2002
			CA 2395314 A1	15-11-2001
			CN 1434706 T	06-08-2003
			EP 1251837 A2	30-10-2002
			WO 0185093 A2	15-11-2001
			JP 2003532656 T	05-11-2003
			US 2003003141 A1	02-01-2003
			US 2003003141 A1	02-01-2003
WO 9628187	A	19-09-1996	US 5643562 A	01-07-1997
			US 5972328 A	26-10-1999
			US 5840294 A	24-11-1998
			AU 716218 B2	24-02-2000
			AU 5097696 A	02-10-1996
			BR 9607197 A	11-11-1997
			CA 2213759 A1	19-09-1996
			WO 9628187 A1	19-09-1996
			EP 0814842 A1	07-01-1998
			JP 11501635 T	09-02-1999
			NZ 303914 A	22-12-2000
			US 2003108595 A1	12-06-2003
			US 5728375 A	17-03-1998
			US 2001048941 A1	06-12-2001
			US 2001048941 A1	06-12-2001

## フロントページの続き

(51) Int. Cl.

A 6 1 K 31/18 (2006.01)  
A 6 1 K 31/27 (2006.01)  
A 6 1 K 31/223 (2006.01)  
A 6 1 K 31/36 (2006.01)  
A 6 1 K 31/4045 (2006.01)  
A 6 1 K 31/437 (2006.01)  
A 6 1 K 31/343 (2006.01)  
A 6 1 K 31/421 (2006.01)  
A 6 1 K 31/417 (2006.01)  
A 6 1 K 31/535 (2006.01)  
A 6 1 K 31/426 (2006.01)  
A 6 1 K 31/54 (2006.01)  
A 6 1 K 31/505 (2006.01)  
A 6 1 K 31/4402 (2006.01)  
A 6 1 K 31/4409 (2006.01)  
A 6 1 K 31/4406 (2006.01)  
A 6 1 K 31/381 (2006.01)  
A 6 1 K 31/407 (2006.01)  
A 6 1 K 31/473 (2006.01)  
A 6 1 K 31/55 (2006.01)  
A 6 1 K 31/566 (2006.01)  
A 6 1 K 31/192 (2006.01)  
A 6 1 K 31/405 (2006.01)  
A 6 1 K 31/454 (2006.01)  
A 6 1 K 31/48 (2006.01)  
A 6 1 K 31/13 (2006.01)  
A 6 1 K 31/47 (2006.01)  
A 6 1 K 31/366 (2006.01)  
A 6 1 K 31/522 (2006.01)  
A 6 1 K 31/121 (2006.01)  
A 6 1 K 31/355 (2006.01)  
A 6 1 K 31/375 (2006.01)  
A 6 1 K 31/714 (2006.01)  
A 6 1 K 31/203 (2006.01)  
A 6 1 K 31/122 (2006.01)  
A 6 1 K 31/137 (2006.01)  
A 6 1 K 31/16 (2006.01)  
A 6 1 P 25/28 (2006.01)  
A 6 1 P 5/16 (2006.01)  
A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
A 6 1 P 13/10 (2006.01)  
A 6 1 P 25/14 (2006.01)  
A 6 1 P 21/02 (2006.01)  
A 6 1 P 31/18 (2006.01)  
A 6 1 P 25/16 (2006.01)  
A 6 1 P 25/08 (2006.01)  
A 6 1 P 35/00 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/18  
A 6 1 K 31/27  
A 6 1 K 31/223  
A 6 1 K 31/36  
A 6 1 K 31/4045  
A 6 1 K 31/437  
A 6 1 K 31/343  
A 6 1 K 31/421  
A 6 1 K 31/417  
A 6 1 K 31/535  
A 6 1 K 31/426  
A 6 1 K 31/54  
A 6 1 K 31/505  
A 6 1 K 31/4402  
A 6 1 K 31/4409  
A 6 1 K 31/4406  
A 6 1 K 31/381  
A 6 1 K 31/407  
A 6 1 K 31/473  
A 6 1 K 31/55  
A 6 1 K 31/566  
A 6 1 K 31/192  
A 6 1 K 31/405  
A 6 1 K 31/454  
A 6 1 K 31/48  
A 6 1 K 31/13  
A 6 1 K 31/47  
A 6 1 K 31/366  
A 6 1 K 31/522  
A 6 1 K 31/121  
A 6 1 K 31/355  
A 6 1 K 31/375  
A 6 1 K 31/714  
A 6 1 K 31/203  
A 6 1 K 31/122  
A 6 1 K 31/137  
A 6 1 K 31/16  
A 6 1 P 25/28  
A 6 1 P 5/16  
A 6 1 P 9/10  
A 6 1 P 13/10  
A 6 1 P 25/14  
A 6 1 P 21/02  
A 6 1 P 31/18  
A 6 1 P 25/16  
A 6 1 P 25/08  
A 6 1 P 35/00

テーマコード(参考)

<b>A 6 1 P 25/24 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/24	
<b>A 6 1 P 25/18 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/18	
<b>A 6 1 P 25/20 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/20	
<b>A 6 1 K 36/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 35/78	B
<b>A 6 1 K 31/205 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/205	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, IT, LU, MC, NL, 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, 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 ベリーニ フランチェスコ

カナダ国 ケベック州 タウン オブ マウント ロイヤル ポートランド アベニュー 307

Fターム(参考) 4C084 AA16 MA02 NA05 ZA022 ZA052 ZA152 ZA162 ZA182 ZA362 ZA402  
 ZA812 ZA942 ZB262 ZC062 ZC552

4C086	AA01	AA02	BA09	BA18	BC13	BC15	BC21	BC27	BC28	BC85
	CA01	CB03	CB07	CB22	DA39	EA20	MA02	NA05	ZA02	ZA05
	ZA12	ZA15	ZA16	ZA18	ZA36	ZA40	ZA81	ZA94	ZB26	ZC06
										ZC55
4C088	AB02	BA08	MA02	NA05	ZA02	ZA05	ZA12	ZA15	ZA16	ZA18
	ZA36	ZA40	ZA81	ZA94	ZB26	ZC06	ZC55			
4C206	AA01	AA02	CB14	DA23	FA09	FA29	GA04	GA23	HA22	JA06
	JA08	JA34	MA02	MA03	NA05	ZA02	ZA05	ZA12	ZA15	ZA16
	ZA18	ZA36	ZA40	ZA81	ZA94	ZB26	ZC06	ZC55		