

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2008年2月7日 (07.02.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/016002 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 45/00 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
 A61K 31/4439 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
 A61K 31/5025 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
 A61K 31/506 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
 A61P 25/00 (2006.01)

(JP). 田上 真次 (TAGAMI, Shinji) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘 1 番 1 号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 武田 雅俊 (TAKEDA, Masatoshi) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘 1 番 1 号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 伊藤 尚弘 (ITO, Naohiro) [JP/JP]; 〒5203423 滋賀県甲賀市甲賀町五反田 1 4 0 5 番地 塩野義製薬株式会社内 Shiga (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/064872

(22) 国際出願日: 2007年7月30日 (30.07.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2006-208016 2006年7月31日 (31.07.2006) JP

(74) 代理人: 田中 光雄, 外 (TANAKA, Mitsuo et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 IMPビル青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人大阪大学 (OSAKA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘 1 番 1 号 Osaka (JP). 財団法人大阪産業振興機構 (JURIDICAL FOUNDATION OSAKA INDUSTRIAL PROMOTION ORGANIZATION) [JP/JP]; 〒5400029 大阪府大阪市中央区本町橋 2 番 5 号 マイドームおおさか内 Osaka (JP). 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大河内 正康 (OKOCHI, Masayasu) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘 1 番 1 号 国立大学法人大阪大学内 Osaka

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: AMYLOID β PRODUCTION REGULATOR CONTAINING PROTON PUMP INHIBITOR(54) 発明の名称: プロトンポンプ阻害剤を含有するアミロイド β 産生抑制剤

(57) Abstract: It is intended to provide an A β production regulator which contains as the active ingredient a compound having a proton pump (H^+/K^+ ATPase) inhibitory effect. The above regulator is useful as a drug for preventing and/or treating neurodegenerative diseases based on A β sedimentation such as Alzheimer's disease and Down's syndrome.

(57) 要約: プロトンポンプ (H^+/K^+ ATPアーゼ) 阻害作用を有する化合物を有効成分とする A β の産生抑制剤を提供する。本発明はアルツハイマー病やダウン症候群などの A β 沈着に基づく神経変性疾患を予防し、および/または治療する医薬として有用である。

WO 2008/016002 A1

明 細 書

プロトンポンプ阻害剤を含有するアミロイド β 産生抑制剤

技術分野

[0001] 本発明は、アミロイド β タンパク質の神経系への沈着を抑制する医薬に関する。より詳細には、プロトンポンプ阻害作用を有する化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物剤を有効成分とし、アミロイド β の神経系への沈着を抑制し、または同沈着物を除去することにより、例えば、アルツハイマー病やダウン症候群などのアミロイド β 沈着に基づく神経変性疾患を予防および／または治療する医薬に関する。

背景技術

[0002] アミロイド β (以下、 $A\beta$) は神経変性疾患の一つであるアルツハイマー病患者の脳に多く見られる老人斑の主たる構成物である。 $A\beta$ は正常人の脳内にも存在するが速やかに分解されるものと考えられている。このタンパクはアミロイド前駆体タンパク質 (β APP) の代謝過程において β セクレターゼおよび γ セクレターゼにより副次的に生成されることが分かってきた。 β APP は通常 α セクレターゼによって分解されるが、この場合 $A\beta$ は産生されない。 $A\beta$ には $A\beta$ 1-40 と $A\beta$ 1-42 (43) の二つのアイソフォームが存在するが、転写レベルではなく β セクレターゼおよび γ セクレターゼによって β APP の代謝段階で生成され则认为られている。脳で産生される $A\beta$ のほとんどは $A\beta$ 1-40 だが、難溶性の $A\beta$ 1-42 (43) の方が凝集・沈着しやすく、現在のところいずれが病態に深く関与するのかは解明されていない。

[0003] アルツハイマー病においては、 $A\beta$ が凝集して不溶性の繊維形成がなされて脳に沈着し老人斑を形成する。 $A\beta$ は神経細胞に対して細胞毒として作用するので、現在、アルツハイマー病の根治的治療法として β APP および $A\beta$ の代謝系を制御し $A\beta$ 産生を抑制する方法が検討されており、 β セクレターゼ阻害は最も注目される $A\beta$ 産生抑制方法のひとつである。

既に多くの β セクレターゼ阻害剤が提案されているが、ハース等 (C. Haass et al.) は液胞型 (V 型) H^+ -ATPase 阻害剤であるバフィロマイシン (BM) の作用を検討し、ス

ウェーデン変異型 β APPを組み込んだ培養細胞でBMがA β 産生を抑制したことを報告している(非特許文献1参照)。

スウェーデン変異とは β APPの家族性アルツハイマー病変異のひとつであり、 β セクレターゼに対する親和性が高くA β を産生し易いことが知られており、そのような培養系におけるA β 産生抑制はBMが β セクレターゼを阻害することが考えられる。しかしながら該報告によれば、BMは野生型細胞においてはむしろ逆にA β 産生を増加させており、V型 H^+ -ATPase阻害剤が一般に β APPの代謝を抑制するとはいえない。

[0004] 一般にV型ATPaseは、リソソーム、エンドソーム、ゴルジ体などの細胞内膜に存在し、液胞内のpHの制御や物質貯蔵に重要なイオン輸送性ATPaseである。特にV型 H^+ -ATPaseは「真核細胞の万能プロトンポンプ」(非特許文献2)と呼ばれるほど人体の多くの組織および細胞に存在し、多様な生理学的機能の維持に関与していることから、その阻害剤、例えばコンカナマイシンやバフィロマイシンにはガン細胞の増殖や転移抑制等多くの作用が期待され、アルツハイマー症の治療可能性も言及されている(特許文献1)。

[0005] また、A β が神経細胞に対して毒性を発現するメカニズムについても研究がなされている。例えば、A β が細胞膜の脱分極を誘導して細胞毒性を発現するとの仮説から脱分極阻害剤によるアルツハイマー病の治療が提案されている(特許文献2)。胃壁細胞のプロトンポンプ阻害剤として知られているオメプラゾールも候補薬のひとつとして挙げられているが脱分極に対する阻害効果は強くなく、A β の産生自体を抑制するということは記載も示唆もされていない。

[0006] ここで胃壁細胞のプロトンポンプとは、胃の壁細胞に多く存在していて、胃内腔に水素イオン(H^+)を分泌し壁細胞内に K^+ を輸送している H^+/K^+ -ATPaseをいい、一般に形質膜に存在し、細胞内液と細胞外液との間のカチオン輸送に関与するイオン輸送性ATPase(P-ATPase)の一種である。その選択的な阻害剤は、胃酸分泌を抑制することから、消化性潰瘍治療剤として広く利用され、オメプラゾールはその代表的な薬物である。上記特許公開公報の記載からオメプラゾールがA β の細胞毒性を緩和する作用は否定できないが、消化性潰瘍治療剤として使用されるプロトンポ

ンブ阻害剤の脱分極阻害作用は何等示唆されない。

特許文献1:PCT国際公開公報WO00/50589号公報

特許文献2:PCT国際公開公報WO03/068147号公報

非特許文献1:ハース等(C.Haass et al.), J.Biol.Chem., 270(11), 6186-6192(1995).

非特許文献2:フィンボアとハリソン(Finbour and Harrison), Biochem.J., 324,697-712(1997)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、アルツハイマー病やダウン症候群などのA β 沈着に基づく神経変性疾患を予防および／または治療する医薬を提供することである。

本発明の目的は、また、これら神経変性疾患の原因となるA β の産生を抑制する方法を提供することである。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者等は、消化性潰瘍治療薬として用いられているプロトンポンプ阻害剤が意外にも培養細胞中でA β の産生を減少させることを見出した。さらには、プロトンポンプ阻害剤を投与した野生型マウスにおいて、A β の血中濃度が低下することも確認して、本発明を完成した。

発明の効果

[0009] 本発明によれば、アルツハイマー病やダウン症候群などの神経変性疾患の進行を抑える予防薬としての使用のみならず、既に神経細胞にA β 沈着が生じている患者を治療することが可能となる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1] β APPスウェーデン変異を恒常発現したHEK293(HEK/ β APPswe)細胞において、オメプラゾールおよびランソプラゾールがA β 産生に及ぼす影響を比較した図である。

[0011] [図2]野生型マウスにランソプラゾールを経口投与した場合の血漿中A β 濃度の変化を示した図である。

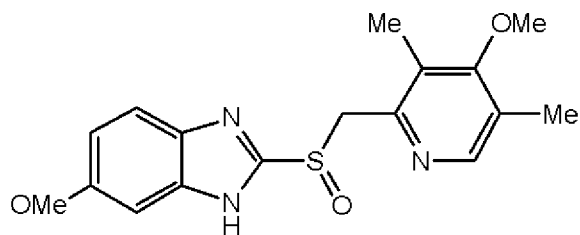
[0012] [図3] β APPスウェーデン変異を恒常発現したHEK293(HEK/APP_{swe})細胞において、ランソプラゾール、テナトプラゾール、ラベプラゾールおよびオメプラゾールがA β の産生に及ぼす影響を示した図である。

発明を実施するための最良の形態

[0013] 本発明は、以下のものを提供する。

(1)プロトンポンプ阻害作用を有する化合物(ただし、以下の化合物:

[化1]



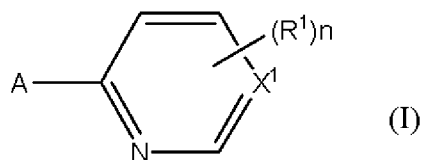
(以下、化合物1とする)を除く)

もしくはその製薬上許容される塩またはその溶媒和物を含有することを特徴とする、アミロイド β 産生抑制剤。

(1')プロトンポンプ阻害剤(ただし、オメプラゾールを除く)を含有することを特徴とする、アミロイド β 産生抑制剤。

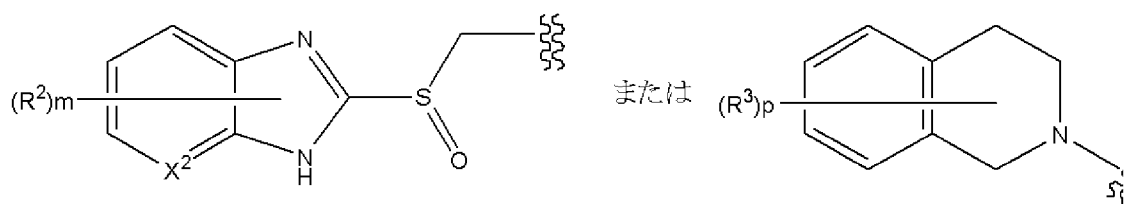
[0014] (2)式(I):

[化2]



(式中、Aは

[化3]



であり、

[0015] X^1 および X^2 は各々独立して CR^4 またはNであり、

R^1 は低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシまたは置換基を有していてもよいフェニルアミノであり、

R^2 は低級アルコキシ、ハロゲン低級アルコキシまたはヘテロ環式基であり、

R^3 は低級アルキルであり、

R^4 は水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシまたは置換基を有していてもよいフェニルアミノであり、

n、mおよびpは各々独立して0～3の整数である。

ただし、化合物1を除く)

で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有することを特徴とする、アミロイド β 産生抑制剤。

[0016] (3)ランソプラゾール(lansoprazole)、パントプラゾール(pantoprazole)、エソメプラゾール(esomeprazole)、ラベプラゾール(rabeprazole)、レバプラザン(revaprazan)、イラプラゾール(ilaprazole)、テナトプラゾール(tenatoprazole)、CS-526もしくはそれらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有することを特徴とする、アミロイド β 産生抑制剤。

(4)プロトンポンプ阻害作用を有する化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有することを特徴とする、アミロイド β 産生抑制剤。

(5)アルツハイマー症治療剤である、上記(1)～(4)のいずれかに記載のアミロイド β 産生抑制剤。

[0017] (6)プロトンポンプ阻害作用を有する化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、アミロイド β の産生抑制方法。

(6')プロトンポンプ阻害作用を有する化合物(ただし化合物1を除く)もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を(ただしオメプラゾールを除く)を投与することを特徴とする、アミロイド β の産生抑制方法。

(7)プロトンポンプ阻害作用を有する化合物もしくはその製薬上許容される塩または

それらの溶媒和物を投与することを特徴とする、アルツハイマー症の治療方法。

(7')プロトンポンプ阻害作用を有する化合物(ただし化合物1を除く)もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、アルツハイマー症の治療方法。

(8)アミロイド β 産生抑制のための医薬の製造のためのプロトンポンプ阻害作用を有する化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物剤の使用。

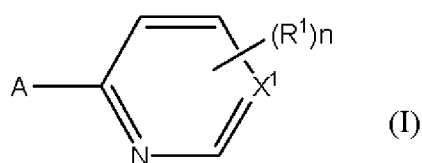
(8')アミロイド β 産生抑制のための医薬の製造のためのプロトンポンプ阻害作用を有する化合物(ただし化合物1を除く)もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物剤(ただしオメプラゾールを除く)の使用。

[0018] (9)アルツハイマー症の治療のための医薬の製造のためのプロトンポンプ阻害作用を有する化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用。

(9')アルツハイマー症の治療のための医薬の製造のためのプロトンポンプ阻害作用を有する化合物(ただし化合物1を除く)もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用。

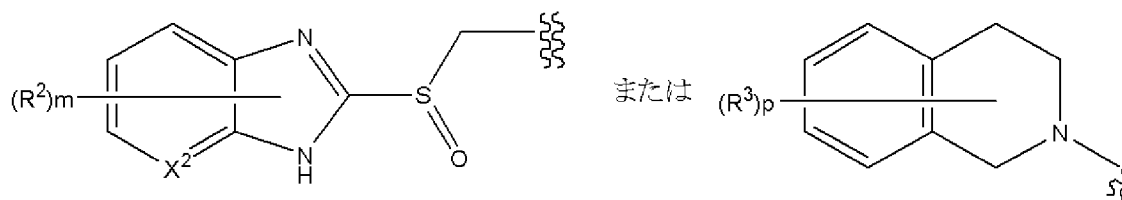
[0019] 本発明のA β 産生抑制剤は、プロトンポンプ阻害作用を有する化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物剤を有効成分とする。ここでいうプロトンポンプ阻害作用を有する化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物剤とは、A β が沈着した、もしくはA β が将来沈着するおそれのある神経細胞の細胞膜上に存在するH⁺/K⁺-ATPアーゼであって、細胞内外のイオン環境の恒常性維持に重要な役割を担っているATPアーゼの阻害薬を意味し、例えば、下式(I)

[化4]



[0020] (式中、Aは

[化5]



であり、

[0021] X^1 および X^2 は各々独立して CR^4 またはNであり、

R^1 は低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシまたは置換基を有していてもよいフェニルアミノであり、

R^2 は低級アルコキシ、ハロゲン低級アルコキシまたはヘテロ環式基であり、

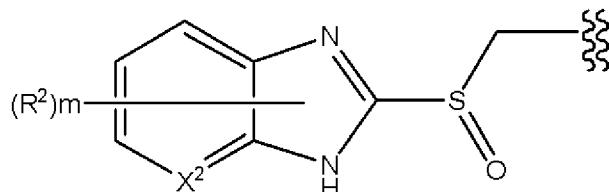
R^3 は低級アルキルであり、

R^4 は水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシまたは置換基を有していてもよいフェニルアミノであり、ただし、化合物1を除く)

で示される芳香族ヘテロ環式化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を用いることができる。ここで、 n または m が2以上である場合、複数個存在する R^1 または R^2 は各々異なってもよい。

[0022] 好ましくは、上記式(I)において、 n が2または3であり、 R^1 が低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン低級アルコキシまたは低級アルコキシ低級アルコキシであり、 A が

[化6]



であり、 m が0または1であり、 R^2 が低級アルコキシであり、 X^1 がCHであり、 X^2 がCHまたはNである化合物(ただし、化合物1を除く)もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物である。

[0023] ここで、「低級アルキル」とは、炭素数1~10、好ましくは炭素数1~6、さらに好まし

くは炭素数1～3までの直鎖状または分岐状のアルキルを包含し、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル、n-オクチル、イソオクチル、n-ノニルおよびn-デシル等が例示される。特に好ましくはメチルまたはエチルである。

[0024] 「低級アルコキシ」、「ハロゲン低級アルコキシ」、「ヒドロキシ低級アルコキシ」、「低級アルコキシ低級アルコキシ」および「低級アルコキシカルボニル」の低級アルキル部分は上記「低級アルキル」と同様である。

「ハロゲン」とはF、Cl、Br、およびIを包含する。

「ハロゲン低級アルコキシ」のハロゲン部分は上記「ハロゲン」と同様である。

「置換基を有していてもよいフェニルアミノ」の置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アシル等が挙げられる。

[0025] 「アシル」とは、炭素数1～7の脂肪族アシルおよびアロイルを包含する。具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイルおよびベンゾイル等が例示される。

[0026] 「ヘテロ環式基」とは、O、SおよびNから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1個以上有する複素環式基を包含し、具体的にはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フリルおよびチエニル等の5～6員環のヘテロアリール；インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンゾピラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジリル、ピラゾロピリジン、トリアゾロピリジリル、

イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、キナゾリニル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジニル、ジヒドロベンゾフリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロベンズオキサジン、テトラヒドロベンゾチエニル等の2環の縮合複素環式基；カルバゾリル、アクリジニル、キサントニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル、イミダゾキノリル等の3環の縮合複素環式基；ジオキサニル、チイラニル、オキシラニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、チアゾリジン、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、ジヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル等の非芳香族複素環式基を包含する。好ましくは5～6員のヘテロアリールまたは非芳香族複素環式基である。

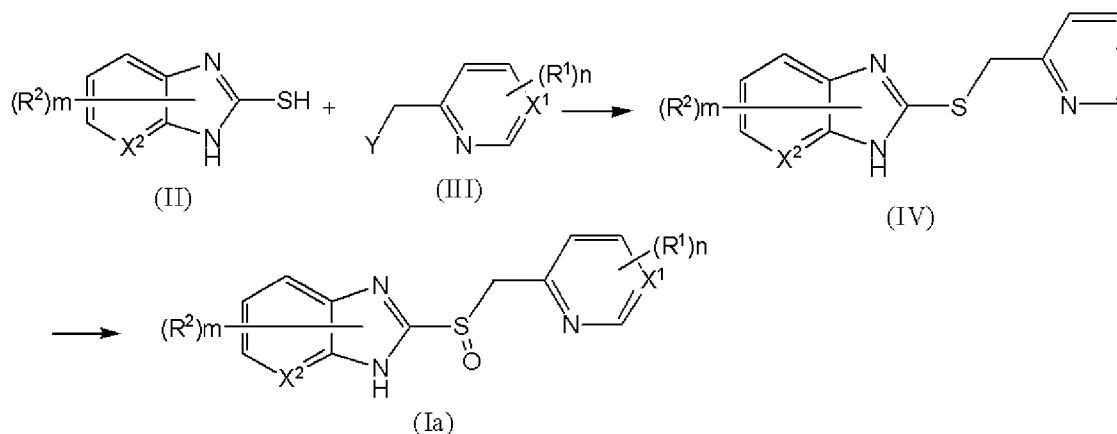
[0027] 製薬上許容される塩としては、酸付加塩の場合、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばシュウ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等を挙げることができる。また、塩基付加塩の場合、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アルギニン、リシン等の塩基性アミノ酸塩等を挙げることができる。

[0028] 化合物(I)は、水、アセトニトリル、酢酸エチル、メタノール、エタノール等の溶媒和物であってもよい。又本発明化合物の溶媒和物の溶媒和数は通常、合成方法、精製方法または結晶化条件等によって変化し得るが、例えば、化合物1分子当たり1～5分子の範囲である。

[0029] この化合物(I)は例えば以下に示す方法で製造される。

A法

[化7]



(式中、Yは脱離基であり、その他の各記号は前記と同義)

[0030] 公知化合物または公知化合物から常法により得られる化合物(II)またはその塩、および化合物(III)またはその塩を、適当な溶媒中、約0℃～溶媒の沸点付近、好ましくは約20℃～約80℃で、約5分～約24時間、好ましくは約30分～約3時間程度反応させれば化合物(IV)を得ることができる。化合物(III)の脱離基Yとしては、塩素、臭素等のハロゲン、メタンスルホニルオキシ基等の脂肪族スルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の芳香族スルホニルオキシ基等が挙げられる。また、化合物(I)および(III)の塩は前記の「製薬上許容される塩」と同義である。溶媒としてはメタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、DMSO、テトラヒドロフラン、またはそれらの混合物等が挙げられる。

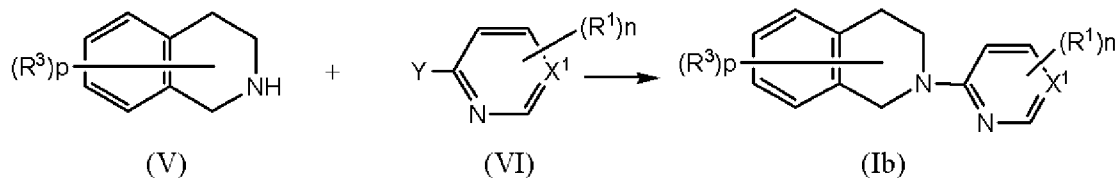
[0031] 本反応は必要に応じて適当な塩基存在下で反応させればよく、塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等が挙げられ、基質に対し約1～10当量、好ましくは約1～4当量程度を用いればよい。

[0032] 得られた化合物(IV)を酸化反応に付すことにより、目的とする化合物(Ia)が得られる。酸化反応は通常用いられる反応であれば特に限定されず、適当な酸化剤を用い、適当な溶媒中、氷冷下～約80℃、好ましくは約0℃～20℃で、約5分～約24時間、好ましくは約5分～約3時間程度反応させればよい。酸化剤としては、例えばメタクロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素、クロム酸、二酸化マンガン、過ヨウ素酸ナトリウム等が挙げられ、基質に対して約1～3当量、好ましくは約1～1.5当量を用い

ばよい。溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、DMSO、ジクロロメタン、水、またはそれらの混合物等を用いればよい。

[0033] B法

[化8]



(式中、Yは脱離基であり、その他の各記号は前記と同義)

[0034] 化合物(V)またはその塩および化合物(VI)またはその塩を適当な溶媒中、約0℃～溶媒の沸点付近、好ましくは約20℃～約80℃で、約5分～約24時間、好ましくは約1時間～約5時間程度反応させれば化合物(Ib)を得ることができる。化合物(VI)の脱離基Yとしては、塩素、臭素等のハロゲン、メタンスルホニルオキシ基等の脂肪族スルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の芳香族スルホニルオキシ基等が挙げられる。また化合物(V)および(VI)の塩は前記の製薬上許容される塩と同義である。溶媒としてはジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、アセトン、アセトニトリル、DMSO、テトラヒドロフラン、またはそれらの混合物等が挙げられる。

[0035] 本反応は必要に応じて適当な塩基存在下で反応させればよく、塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等が挙げられ、基質に対し約1～10当量、好ましくは約1～4当量程度を用いればよい。A法、B法共に、化合物(I)に反応の障害となる官能基が存在する場合は所望により公知の方法で予め保護しておき反応の終了後に脱保護すればよい。

[0036] 化合物(I)が光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体を含む場合には、これらも本発明化合物として含有されるとともに、それ自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物(I)に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も本発明化合物に包含される。該光学異性体は、自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法

に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

[0037] 光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、シンコニジン、ブルシンなど)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る。

[0038] 2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法である。例えば液体クロマトグラフィーの場合、TSKgel ENANTIO-OVM(東ソー社製)あるいは、ダイセル化学工業社製 CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例えば、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例えば、ヘキサン、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB(ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

[0039] 3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法である。例えば、本発明化合物が分子内にヒドロキシまたは1, 2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、(-)-MTPA[α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等)などとの縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーを得ることができる。一方、本発明化合物がカルボキシル基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離され

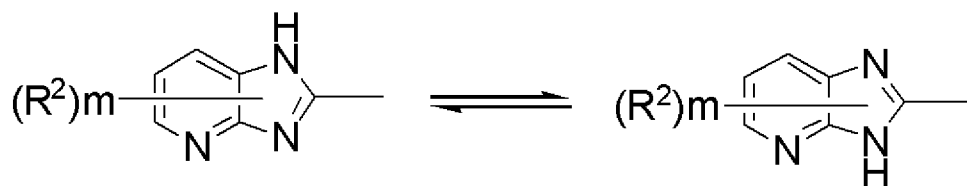
たジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

[0040] さらに本発明のプロトンポンプ阻害作用を有する化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物剤としては、消化性潰瘍の治療薬として用いられる胃酸分泌抑制剤を好適に使用することができる。

具体的には、オメプラゾール(omeprazole; 米国特許4255431号、同6166213号)、ランソプラゾール(lansoprazole; 米国特許4628098号)、パントプラゾール(pantoprazole; 米国特許4555518号、同4758579号)、エソメプラゾール(esomeprazole; 米国特許4738974号)、ラベプラゾール(rabeprazole; 米国特許5045552号)、レバプラザン(revaprazan; 米国特許5750531号、同6252076号、同5990311号)、イラプラゾール(ilaprazole; 米国特許5703097号)、テナトプラゾール(tenatoprazole; 米国特許4808596号)等、AGN-201904、およびCS-526等のピロロピリダジン誘導体(米国特許6063782号)等が例示され、これらは併せて記載した特許公報の記載に基づき容易に入手することができる。また、製薬上許容されるその他の塩もしくは溶媒和物も同様に、好ましく使用することができる。

[0041] 本発明化合物(I)は例えば、下記の通り、互変異性体をも含有する。

[化9]



[0042] 本発明のA β 産生抑制剤は、医薬組成物、特にA β 沈着に基づく神経変性疾患の治療または予防に有効である。かかる疾患としては、例えばアルツハイマー型痴呆(アルツハイマー症、アルツハイマー型老年痴呆等)、ダウン症、記憶障害、プリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病等)、軽度認知障害(MCI)、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血、脳アミロイド血管障害、他の変性痴呆、血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、びまん性レビー小体型アルツハイマー病、加齢黄斑変性症、パーキ

ンソン病、アミロイドアンジオパシーなどを挙げることができる。好ましくはアルツハイマー型痴呆、特にアルツハイマー病の進行を抑えるために、または治療を目的として経口または非経口投与用に処方され得る。

[0043] 経口投与による場合、本発明のA β 産生抑制剤は通常の製剤、例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；またはシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、水性または油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。

[0044] 本発明の製剤は、治療有効量の化合物を製薬上許容される担体または希釈剤とともに組み合わせる(例えば混合する)ことによって製造され、その場合、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造される。

本発明の医薬組成物を製造する際、活性成分は担体と混合されるかまたは担体で希釈されるか、カプセル、サッシャー、紙、あるいは他の容器の形態をしている担体中に入れられる。担体が希釈剤として働く時、担体は媒体として働く固体、半固体、または液体の材料であり、それらは錠剤、丸剤、粉末剤、口中剤、エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤(液体媒質中の固体)、軟膏にすることができ、例えば、10%までの活性化合物を含む。

[0045] 当業者には公知の適当な担体はいずれもこの製剤のために使用できる。このような製剤では担体は、固体、液体、または固体と液体の混合物である。例えば、静脈注射のために有効成分の化合物を4%デキストロース/0.5%クエン酸ナトリウム水溶液中に溶解する。固形の製剤は粉末、錠剤およびカプセルを包含する。固形担体は、香料、滑沢剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル剤にする材料としても役立つ1またはそれ以上の物質である。経口投与のための錠剤は、トウモロコシデンプン、アルギン酸などの崩壊剤、および/またはゼラチン、アカシアなどの結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石などの滑沢剤とともに炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムなどの適当な賦形剤を含む。

[0046] 粉末剤では担体は細かく粉砕された活性成分と混合された、細かく粉砕された固

体である。錠剤では活性成分は、適当な比率で、必要な結合性を持った担体と混合されており、所望の形と大きさに固められている。粉末剤および錠剤は約1～約99重量%の本発明の活性成分を含んでいる。適当な固形担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、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、低融点ワックス、ココアバターである。

[0047] 液体製剤は懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を含む。活性成分は、滅菌水、滅菌有機溶媒、または両者の混合物などの製薬上許容し得る担体中に溶解または懸濁することができる。活性成分はしばしば適切な有機溶媒、例えばプロピレングリコール水溶液中に溶解することができる。水性デンプン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液、または適切な油中に細かく砕いた活性成分を散布することによってその他の組成物を製造することもできる。

本発明における化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態および疾患の種類・程度によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人1日あたり約0.1 mg～10000mg、好ましくは、約0.5mg～3000mgを、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人1日あたり約0.1mg～3000mg、好ましくは、約0.5mg～1000mgを投与する。

実施例 1

[0048] 本発明の効果を下記の例のとおり試験した。

試験例1

β APPスウェーデン変異を恒常発現したHEK293(HEK/ β APPswe)細胞におけるA β の定量(オメプラゾールとランソプラゾールの効力比較)

β APPスウェーデン変異を恒常発現したHEK293(HEK/ β APPswe)細胞株は10%仔牛血清および200 μ g/mL ハイグロマイシンを含むダルベッコの修飾イーグル培地(DMEM)で培養した。96ウェルポリスチレン製培養ディッシュに 2×10^4 cells / wellになるように200 μ L / wellで細胞を播種した。およそ70%コンフルエンス時に培養液交換と同時に化合物を添加した。ランソプラゾール(DMSO中50mMのストック溶液)を最終濃度50 μ M、オメプラゾール(DMSO中100mMのストック溶液)を最終濃度300 μ

Mになるように添加し、よく混和した。一晚(約16時間)37°Cで培養後、培養上清100 μ Lを回収し、A β 40をHTRF法(日本シェーリング #62B40PEC)を用いて測定した。方法はメーカー推奨のプロトコール(添付文書記載の方法)に従って行った。但し、A β 標品はバイオソース社 A β 40エライザキット(#KHB3482)に添付されている標品を利用した。結果は、これらの化合物の適用DMSO濃度と同じ0.5% DMSOの培養上清中A β 濃度をコントロールとして、これに対する百分率(コントロールに対する%、% of control)で示した。

[0049] 細胞生存の評価はWST法を用いて評価を実施した。A β 測定用に培養上清を回収した後の96ウェルポリスチレン製培養ディッシュに10 μ LのWST試薬(ナカライテスク #07553-44)を添加し、37°Cで3時間培養を行った。測定はメーカー推奨のプロトコール(添付文書記載の方法)に従って行った。結果は、0.5% DMSO処理の培養上清中生存率に対する百分率(コントロールに対する%、% of control)にて示した。

その結果、ランソプラゾールおよびオメプラゾールは共に細胞毒性と乖離した条件化でA β 産生を抑制した。ランソプラゾールはオメプラゾールより低濃度で同等の効果を示し、ランソプラゾールはオメプラゾールと比較して極めて強い活性を有することを見出した(図1参照)。

[0050] 試験例2

野生型マウス(CD-1)における血漿含有A β 量に及ぼす影響

野生型マウス(CD-1(ICR)、雄、8週齢)は日本チャールスリバー社より購入した。溶媒には0.5% メチルセルロースを使用し、ランソプラゾール投与群(各n=8)は100 mg/kgまたは200 mg/kgで経口投与を実施し、投与後2時間でハロセン麻酔下において開腹し大静脈からの採血を行った。ランソプラゾールの非投与群(基剤, n=8)として0.5% メチルセルロースを10 mL/kgで経口投与を実施し、投与後2時間で採血を行った。10 μ Lの0.25M EDTAを含む1 mLシリンジで採血を行い、1.5 mLエッペンドルフチューブに回収した。9600 g、4°C、10分間遠心分離を行い上清を回収し血漿を調製した。血漿はA β 測定時まで-80°Cで冷凍保存した。A β 測定は和光純薬社製A β 40 エライザキット(#294-625901)を使用した。血漿サンプルはエライザキット付属のスタンダード希釈液で4倍希釈を行い、メーカー推奨のプロトコール(添付文書記載の方法)

に従って行った。結果は化合物非投与群(基剤)の血漿A β 含量に対する百分率(コントロールに対する%、% of control)にて示した。

その結果ランソプラゾール 200 mg/kg、投与後2時間群において血漿含有A β の有意な減少[p=0.0241, ダネット検定(Dunnett's test)]が認められた(図2参照)。

[0051] 試験例3

β APPスウェーデン変異を恒常発現したHEK293(HEK/APP_{swe})細胞におけるA β の定量(IC₅₀値の測定)

オメプラゾールは和光純薬工業、ランソプラゾールはシグマ(Sigma)社より購入した。テナトプラゾールおよびラベプラゾールは3Bメディカルシステムズ(3B medical systems)より購入した。

β APPスウェーデン変異恒常発現HEK293(HEK/APP_{swe})細胞株は10% 仔牛血清及び200 μ g/mL ハイグロマイシンを含むダルベッコの修飾イーグル培地(DMEM)で培養した。6 ウェルポリスチレン製培養ディッシュに 1.5×10^5 cells / wellになるように2 mL / wellで細胞を播種した。およそ70% コンフルエンス時に培養液交換と同時に化合物を添加した。各試験化合物(DMSO中50 mMのストック溶液)は最終濃度500、300、180、108、64.8、38.88 μ Mになるように添加し、よく混和した。一晚(約16時間)37℃で培養後、培養上清1 mLを回収し、A β 40をHTRF法(日本シェーリング #62B40PEC)を用いて測定した。方法はメーカー推奨のプロトコル(添付文書記載の方法)に従って行った。但し、A β 標品はバイオソース(BIOSOURCE)社 A β 40 エライザキット(#KHB3482)に添付されている標品を利用した。結果は、これらの化合物の適用DMSO濃度と同じ1% DMSOの培養上清中A β 濃度をコントロールとして、これに対する百分率(コントロールに対する%、% of control)で示した。

[0052] 細胞生存の評価はWST法を用いて評価を実施した。A β 測定用に培養上清を回収した後の6 ウェルポリスチレン製培養ディッシュに20 μ LのWST試薬(ナカライテスク #07553-44)を添加し、37℃で3時間培養を行った。測定はメーカー推奨のプロトコル(添付文書記載の方法)に従って行った。結果は、1% DMSO処理の培養上清中生存率に対する百分率(コントロールに対する%、% of control)にて示した。各試験化合物のA β 産生阻害に対するIC₅₀値を算出した。

その結果、各試験化合物は細胞毒性と乖離した条件でA β 産生を抑制し、さらにランソプラゾール、テナトプラゾール、ラベプラゾールはオメプラゾールと比較して強いA β 産生阻害活性を示すことを確認した(表1および図3参照)。

[表1]

	A β 産生阻害(μ M)	細胞生存阻害(μ M)
オメプラゾール	236.9	>500
ランソプラゾール	99.7	595.65
ラベプラゾール	90.6	>500
テナトプラゾール	125.7	>500

[0053] 実施例1

成分	式(I)で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	90 mg
	微結晶セルロース	30 mg
	CMC-Na	15 mg
	ステアリン酸マグネシウム	5 mg
		150 mg

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

式(I)で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na(カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩)を60メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合末を直打し、150mgの錠剤を得る。

成分	式(I)で表わされる化合物	3 mg
	非イオン界面活性剤	15 mg
	注射用精製水	1 ml

[0054] 実施例2

以下の成分を加温混合後、滅菌して注射剤とする。

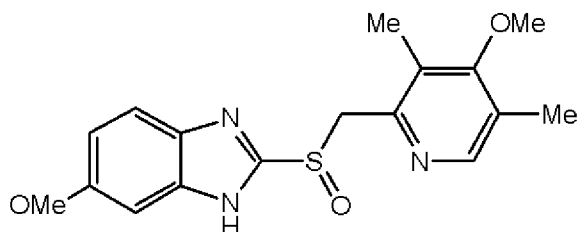
産業上の利用可能性

[0055] 本発明はアルツハイマー病やダウン症候群などのA β 沈着に基づく神経変性疾患を予防し、および／または治療するための医薬として有用である。

請求の範囲

- [1] プロトンポンプ阻害作用を有する化合物(ただし、以下の化合物:

[化1]

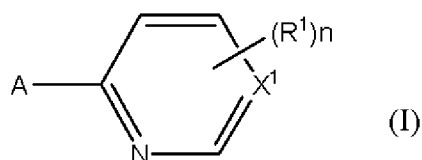


を除く)

もしくはその製薬上許容される塩またはその溶媒和物を含有することを特徴とする、
アミロイド β 産生抑制剤。

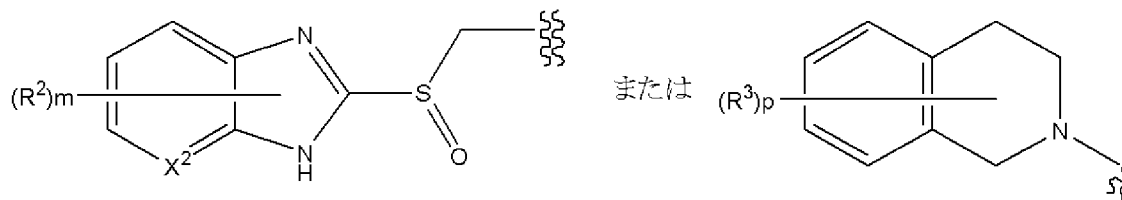
- [2] 式(I):

[化2]



(式中、Aは

[化3]



であり、

X^1 および X^2 は各々独立して CR^4 またはNであり、

R^1 は低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシまたは置換基を有していてもよいフェニルアミノであり、

R^2 は低級アルコキシ、ハロゲン低級アルコキシまたはヘテロ環式基であり、

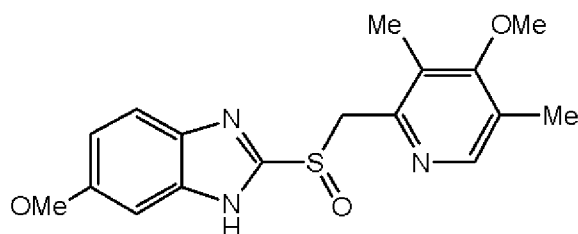
R^3 は低級アルキルであり、

R^4 は水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシまたは置換基を有していてもよいフェニルアミノであり、

n 、 m および p は各々独立して0～3の整数である。

ただし、以下の化合物：

[化4]



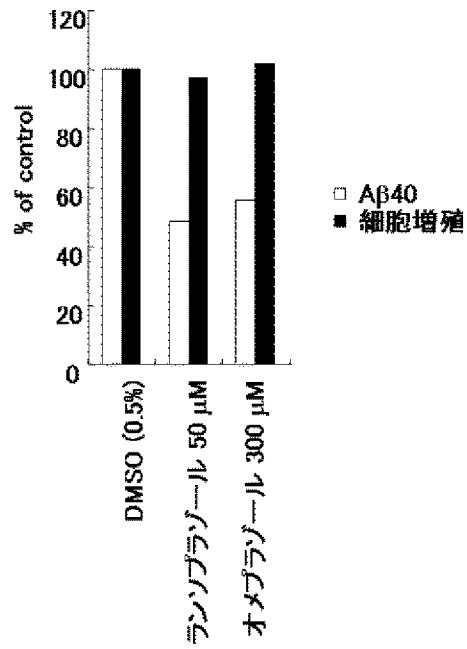
を除く)

で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有することを特徴とする、アミロイド β 産生抑制剤。

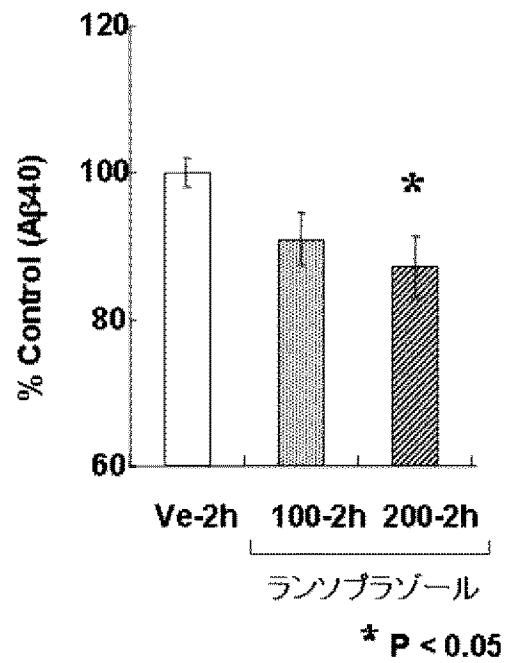
- [3] ランソプラゾール (lansoprazole)、パントプラゾール (pantoprazole)、エソメプラゾール (esomeprazole)、ラベプラゾール (rabeprazole)、レバプラザン (revaprazan)、イラプラゾール (ilaprazole)、テナトプラゾール (tenatoprazole)、CS-526もしくはそれらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有することを特徴とする、アミロイド β 産生抑制剤。
- [4] プロトンポンプ作用を有する化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有することを特徴とする、アミロイド β 産生抑制剤。
- [5] アルツハイマー症治療剤である、請求項1～4のいずれかに記載のアミロイド β 産生抑制剤。
- [6] プロトンポンプ阻害作用を有する化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、アミロイド β の産生抑制方法。
- [7] プロトンポンプ阻害作用を有する化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、アルツハイマー症の治療方法。
- [8] アミロイド β 産生抑制のための医薬の製造のためのプロトンポンプ阻害作用を有する化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用。

- [9] アルツハイマー症の治療のための医薬の製造のためのプロトンポンプ阻害作用を有する化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用。

[図1]

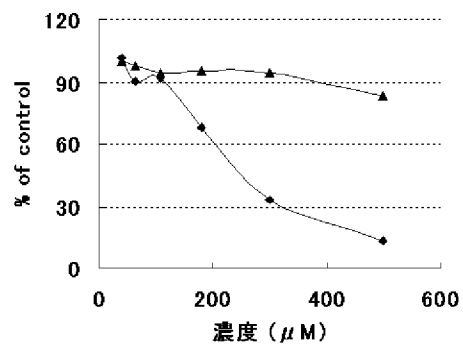


[図2]

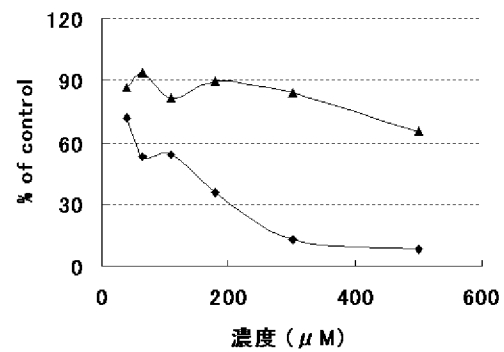


[図3]

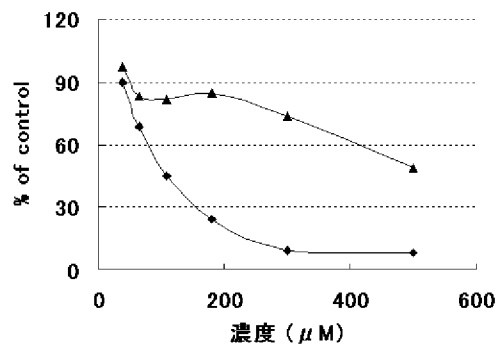
オメプラゾール



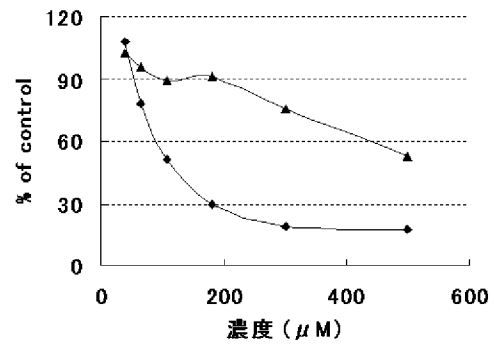
ラベプラゾール



ランソプラゾール



テナトプラゾール



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/064872

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/00(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/5025(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)n, C07D471/04(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K45/00, A61K31/4439, A61K31/5025, A61K31/506, A61P25/00, A61P25/28, A61P43/00, C07D401/12, C07D471/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS (STN), CA (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN), JMEDPlus (JDream2), JST7580 (JDream2), JSTPlus (JDream2)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003/068147 A2 (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY, WHITEHEAD INSTITUTE FOR BIOMEDICAL RESEARCH), 21 August, 2003 (21.08.03), Page 3, lines 4 to 8; table 2; page 27, line 22 to page 28, line 4; page 39, line 30 to page 40, line 1; Claims & US 2003/105152 A1 & AU 2003209301 A1 & EP 1474126 A2 & AU 2003209301 A8 & US 7067550 B2	1-5, 8, 9
A	WO 2005/076987 A2 (SANTARUS INC.), 25 August, 2005 (25.08.05), Page 32, line 15 to page 35, line 27 & US 2005/249806 A1 & EP 1718303 A2 & AU 2005213472 A1 & MX 2006009036 A1	1-5, 8, 9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family 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 application or patent 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
24 October, 2007 (24.10.07)

Date of mailing of the international search report
06 November, 2007 (06.11.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/064872

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.: 6, 7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
It pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.
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:
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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

<Subject of prior art document research>

In claim 1, the active ingredient of an amyloid β production regulator is specified by a functional statement, i.e., a compound having a proton pump inhibitory effect (as described therein, the compound of the formula [Chemical formula 1] is excluded from the scope of this compound).

Although examples of the amyloid β production regulator the active ingredient of which is specified by the functional statement according to the invention as claimed in the above claim are presented in paragraph [0040] and so on in the description of the present application, it is not mentioned to what specific extent of compounds are included in the scope thereof. Even though the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, the scope thereof cannot be specified. Thus, the above-described claim does not comply with the requirement of clearness as defined in PCT Article 6.

Concerning the active ingredient of the invention as claimed in the above claim, the test data indicating the amyloid β production regulatory effect given in the description of the present application are restricted to those of lansoprazole, rabeprazole and tenatoprazole presented in Test Examples in paragraphs [0048] to [0052] in the description.

Furthermore, the description of the present application discloses neither test results showing that any compound having an amyloid β production regulatory effect is usable in treating Alzheimer's disease because of being able to regulate amyloid β production nor explanation based on the common technical knowledge at the point of the filing date of the present application.

Therefore, nothing is disclosed in the meaning within PCT Article 5 and supported in the meaning within PCT Article 6 except the effects as amyloid β production regulators comprising as the active ingredient the specific compounds employed in Examples in the present application, i.e., lansoprazole, rabeprazole and tenatoprazole.

Concerning claims 1 to 5, 8 and 9, therefore, prior art documents of the present international application was searched for limitedly to lansoprazole, rabeprazole, tenatoprazole, pantoprazole, esomeprazole, revaprazan, ilaprazole and CS-526 while taking the statement in the description into consideration too.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))			
Int.Cl. A61K45/00(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/5025(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)n, C07D471/04(2006.01)n			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))			
Int.Cl. A61K45/00, A61K31/4439, A61K31/5025, A61K31/506, A61P25/00, A61P25/28, A61P43/00, C07D401/12, C07D471/04			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
日本国実用新案公報 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 0 7 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 0 7 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 0 7 年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
BIOSIS(STN), CA(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN), JMEDPlus(JDream2), JST7580(JDream2), JSTPlus(JDream2)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	WO 2003/068147 A2 (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY, WHITEHEAD INSTITUTE FOR BIOMEDICAL RESEARCH) 2003.08.21, 第3ページ第4-8行、Table 2、第27ページ第22行-第28ページ第4行、第39ページ第30行-第40ページ第1行及び claims 参照 & US 2003/105152 A1 & AU 2003209301 A1 & EP 1474126 A2 & AU 2003209301 A8 & US 7067550 B2	1 - 5、8 及び 9	
☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献	
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献	
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 2 4 . 1 0 . 2 0 0 7		国際調査報告の発送日 0 6 . 1 1 . 2 0 0 7	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (I S A / J P) 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 横井 宏理	4 C 3 7 6 9
		電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2005/076987 A2 (SANTARUS INC) 2005.08.25, 第 32 ページ第 15 行-第 35 ページ第 27 行参照 & US 2005/249806 A1 & EP 1718303 A2 & AU 2005213472 A1 & MX 2006009036 A1	1 - 5、8 及び 9

＜先行技術文献調査の対象について＞

請求の範囲 1 には、アミロイド β 産生抑制剤の有効成分を、プロトンポンプ阻害作用を有する化合物（なお、該化合物からは [化 1] の式の化合物が除かれる旨の記載有り。）と、機能的な記載により有効成分を特定する記載がある。

上記請求の範囲に係る発明の、機能的な記載により有効成分が特定されるアミロイド β 産生抑制剤に関し、本願明細書には、段落 [0040] などに例示があるが、具体的にどのようなものまでを包含するかを説明する記載はなく、出願時の技術常識を勘案しても、そのようなものの範囲を特定することができないから、上記請求の範囲の記載は、PCT 第 6 条に規定する明確性を欠いている。

また、上記請求の範囲に係る発明の有効成分に関し、本願明細書にアミロイド β 産生抑制の効果を確認した試験結果が示されているのは、明細書段落 [0048] - [0052] に記載の試験例において用いたランソプラゾール、ラベプラゾール、テナトプラゾールによる場合のみである。

加えて、本願明細書には、プロトンポンプ阻害作用を有する化合物であればアミロイド β 産生を抑制し、アルツハイマー症を治療できるものであるということを説明する試験結果や、本願出願時の技術常識に基づく説明の記載はない。

したがって、PCT 第 5 条の意味において開示され、PCT 第 6 条の意味において裏づけられているのは、本願実施例で用いた特定の化合物であるランソプラゾール、ラベプラゾール、テナトプラゾールを有効成分とするアミロイド β 産生抑制剤としての効果のみである。

よって、本国際出願の先行技術文献調査は、請求の範囲 1 - 5、8 及び 9 については、明細書の記載も考慮して、有効成分が、ランソプラゾール、ラベプラゾール、テナトプラゾール、パントプラゾール、エソメプラゾール、レバプラザン、イラプラゾール、CS-526 である場合に限定して行った。