

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年3月2日(2006.3.2)

【公表番号】特表2006-501160(P2006-501160A)

【公表日】平成18年1月12日(2006.1.12)

【年通号数】公開・登録公報2006-002

【出願番号】特願2004-510719(P2004-510719)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/155	(2006.01)
A 6 1 K	31/166	(2006.01)
A 6 1 K	31/18	(2006.01)
A 6 1 K	31/341	(2006.01)
A 6 1 K	31/343	(2006.01)
A 6 1 K	31/40	(2006.01)
A 6 1 K	31/403	(2006.01)
A 6 1 K	31/4045	(2006.01)
A 6 1 K	31/4178	(2006.01)
A 6 1 K	31/4184	(2006.01)
A 6 1 K	31/42	(2006.01)
A 6 1 K	31/421	(2006.01)
A 6 1 K	31/423	(2006.01)
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)
A 6 1 K	31/444	(2006.01)
A 6 1 K	31/505	(2006.01)
A 6 1 P	1/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/04	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/16	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/06	(2006.01)
A 6 1 P	31/08	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
C 0 7 C 257/14 (2006.01)  
C 0 7 C 257/18 (2006.01)  
C 0 7 C 259/18 (2006.01)  
C 0 7 C 279/04 (2006.01)  
C 0 7 D 207/335 (2006.01)  
C 0 7 D 209/14 (2006.01)  
C 0 7 D 209/88 (2006.01)  
C 0 7 D 233/20 (2006.01)  
C 0 7 D 233/22 (2006.01)  
C 0 7 D 233/26 (2006.01)  
C 0 7 D 233/42 (2006.01)  
C 0 7 D 233/44 (2006.01)  
C 0 7 D 233/64 (2006.01)  
C 0 7 D 233/84 (2006.01)  
C 0 7 D 233/88 (2006.01)  
C 0 7 D 235/18 (2006.01)  
C 0 7 D 235/20 (2006.01)  
C 0 7 D 239/26 (2006.01)  
C 0 7 D 261/08 (2006.01)  
C 0 7 D 263/32 (2006.01)  
C 0 7 D 307/52 (2006.01)  
C 0 7 D 307/79 (2006.01)  
C 0 7 D 307/80 (2006.01)  
C 0 7 D 401/04 (2006.01)  
C 0 7 D 403/14 (2006.01)  
C 0 7 D 405/04 (2006.01)  
C 0 7 D 405/14 (2006.01)  
C 0 7 D 409/14 (2006.01)  
C 0 7 D 413/04 (2006.01)

## 【 F I 】

A 6 1 K 31/155  
A 6 1 K 31/166  
A 6 1 K 31/18  
A 6 1 K 31/341  
A 6 1 K 31/343  
A 6 1 K 31/40  
A 6 1 K 31/403  
A 6 1 K 31/4045  
A 6 1 K 31/4178  
A 6 1 K 31/4184  
A 6 1 K 31/42  
A 6 1 K 31/421  
A 6 1 K 31/423  
A 6 1 K 31/4439  
A 6 1 K 31/444  
A 6 1 K 31/505  
A 6 1 P 1/02  
A 6 1 P 1/04  
A 6 1 P 3/10

A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	31/06	
A 6 1 P	31/08	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	43/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
C 0 7 C	257/14	
C 0 7 C	257/18	
C 0 7 C	259/18	
C 0 7 C	279/04	
C 0 7 D	207/335	
C 0 7 D	209/14	
C 0 7 D	209/88	
C 0 7 D	233/20	
C 0 7 D	233/22	C S P
C 0 7 D	233/26	
C 0 7 D	233/42	
C 0 7 D	233/44	
C 0 7 D	233/64	1 0 1
C 0 7 D	233/84	
C 0 7 D	233/88	
C 0 7 D	235/18	
C 0 7 D	235/20	
C 0 7 D	239/26	
C 0 7 D	261/08	
C 0 7 D	263/32	
C 0 7 D	307/52	
C 0 7 D	307/79	
C 0 7 D	307/80	
C 0 7 D	401/04	
C 0 7 D	403/14	

C 0 7 D 405/04  
C 0 7 D 405/14  
C 0 7 D 409/14  
C 0 7 D 413/04

【手続補正書】

【提出日】平成17年12月21日(2005.12.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

図面の簡単な説明

図1：ThTアッセイによって測定された、A (1 - 40)組み立て(assembly)に対するペントアミジン型化合物の効果

図2：ThTアッセイによって測定された、A (1 - 40)組み立てに対するペントアミジン様化合物の効果

図3：ThTアッセイによって測定された、A (1 - 40)組み立てに対するアミジン型化合物の効果

図4：ThTアッセイによって測定された、IAPP組み立てに対するペントアミジン型化合物の効果

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

アポリポ蛋白質 A1におけるポイント・ミューテーション(例えば Gly Arg26; Trp Arg50; Leu Arg60)を有するヒトは、アポリポ蛋白質 A Iまたはそのフラグメント(A A p o A I)の堆積によって特徴付けられる、アミロイド症の形態("Oestertag型")を示す。これらの患者は、低レベルの高密度リポ蛋白質(HDL)を有し、そして末梢神経障害または腎不全を有する。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0044

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0044】

種々のアミロイド症

アミロイドの局所的な堆積として通常明示されている、様々な他の形態のアミロイド疾患がある。一般的に、これらの疾患は、おそらく特定の原繊維前駆体の局所的な生産または異化の減退、または原繊維堆積における特定の組織(例えば関節)の素因の結果である。該特発性堆積の例は、結節性ALアミロイド、皮膚アミロイド、内分泌アミロイド、および腫瘍関連アミロイドを含む。

【手続補正4】

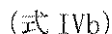
【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0057

【補正方法】変更

【補正の内容】

【化 7】



(式 V)

A は上記で定義した通りであり：

【手續補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 6 2

### 【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 6 2 】

別の具体的な態様において、Zは、直鎖もしくは分枝のアルキル(好ましくはC<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)、シクロアルキル(好ましくはC<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)、アルコキシ(好ましくはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)、チオアルキル(好ましくはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)、アルケニル(好ましくはC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)、アルキニル(好ましくはC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)、ヘテロ環、炭素環、アリール(例えばフェニル)、アリーロキシ(例えばフェノキシ)、アラルキル(例えばベンジル)、アリーロキシアルキル(例えばフェニロキシアルキル)、アリールアセトアミドイル、アルキルアリール、ヘテロアラルキル、アルキルカルボニルおよびアリールカルボニル、または他のこのようなアシル、ヘテロアリールカルボニルまたはヘテロアリール、(CR'R")<sub>0-10</sub>NR'R"(例えば-NH<sub>2</sub>)、(CR'R")<sub>0-10</sub>CN(例えば-CN)、NO<sub>2</sub>、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)、(CR'R")<sub>0-10</sub>C(ハロゲン)<sub>3</sub>(例えば-CF<sub>3</sub>)、(CR'R")<sub>0-10</sub>CH(ハロゲン)<sub>2</sub>、(CR'R")<sub>0-10</sub>CH<sub>2</sub>(ハロゲン)、(CR'R")<sub>0-10</sub>CONR'R"、(CR'R")<sub>0-10</sub>(CNH)NR'R"、(CR'R")<sub>0-10</sub>S(O)<sub>1-2</sub>NR'R"、(CR'R")<sub>0-10</sub>CHO、(CR'R")<sub>0-10</sub>O(CR'R")<sub>0-10</sub>H、(CR'R")<sub>0-10</sub>S(O)<sub>0-3</sub>R'(例えば-SO<sub>3</sub>H)、(CR'R")<sub>0-10</sub>O(CR'R")<sub>0-10</sub>H(例えば-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>および-OCH<sub>3</sub>)、(CR'R")<sub>0-10</sub>S(CR'R")<sub>0-3</sub>H(例えば-SHおよび-SCH<sub>3</sub>)、(CR'R")<sub>0-10</sub>OH(例えば-OH)、(CR'R")<sub>0-10</sub>COR'、(CR'R")<sub>0-10</sub>(置換もしくは非置換のフェニル)、(CR'R")<sub>0-10</sub>

$)_0 - 1_0$  ( $C_3 - C_8$  シクロアルキル)、 $(CR'R'')_0 - 1_0 CO_2R'$  (例えば  $-CO_2H$ )、または  $(CR'R'')_0 - 1_0 OR'$ 、または何れかの天然アミノ酸の側鎖であり；  
 ここで  $R'$  および  $R''$  は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_5$  アルキル、 $C_2 - C_5$  アルケニル、 $C_2 - C_5$  アルキニル、またはアリールであるか、または  
 $R'$  と  $R''$  は、一緒になって、ベンジリデンまたは  $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$  であり；  
 $m$  と  $q$  は、それぞれ独立して、0 から 5 から選択される整数であり；

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0103

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0103】

アリールはまた、芳香族性ではない脂環式環またはヘテロ環式環と、縮合または架橋し、多環式環(例えばテトラリン)を形成し得る。

“ヘテロ環式”または“ヘテロ環”という用語は、ヘテロアリール、およびヘテロ原子または炭素ではない原子を組み込んで形成される何れかの環を含む。該環は、飽和であっても不飽和であってもよく、1個以上の二重結合を含み得る。望ましいヘテロ環の基の例は、ピリジル、フラニル、チオフェニル、モルホリニル、およびインドリルを含む。“ヘテロ原子”という用語は、炭素もしくは水素以外の何れかの原子を含む。望ましいヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄、およびリンである。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0108

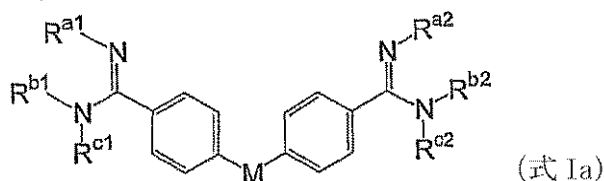
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0108】

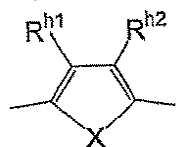
本発明の望ましい化合物の1つのグループは、式 Ia：

【化 29】



[式中、M は、

【化 30】



であり；

望ましい態様において、 $R^{a1}$  と  $R^{b1}$  は一緒になって、または  $R^{a2}$  と  $R^{b2}$  は一緒になって、 $C_2 - C_3$  アルキレンを表し；

$R^{c1}$  と  $R^{c2}$  は H であり；

$R^{h1}$  は H であり；そして

$R^{h2}$  は、 $OCH_3$ 、または  $O(C_6H_4)R$  { 式中、R は H または低級 - アルキルである } であり；そして

X は、O、 $NR'$  { 式中、 $R'$  は、水素、 $C_1 - C_5$  アルキル、 $C_2 - C_5$  アルケニル、 $C_2 - C_5$  アルキニル、またはアリールである }、または S である ] の化合物である。

## 【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 2 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 2 8】

別の B B B 輸送ベクターは、脳へ栄養を輸送するためのシステムを標的とする。このような B B B 輸送ベクターの例は、ヘキソース部分を含み、例えばグルコース、モノカルボン酸(例えば乳酸)、中性のアミノ酸(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(thyridine))を含む。栄養トランスポーターの細胞外ドメインに対する抗体はまた、輸送ベクターとして用いられ得る。別の可能性のあるベクターは、アンジオテンシン II および A N P を含む。これらは B B B 透過性を制御することに関与し得る。

## 【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 4 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 4 3】

本発明は、また、本明細書で開示した式の化合物のプロドラッグに関する。プロドラッグは、*in vivo* で活性な形態に変換される化合物である(例えば R. B. Silverman, 1992, "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action," Academic Press, Chp. 8 を参照のこと)。プロドラッグは、体内分布を変えるために(例えばプロテアーゼの反応部位を典型的に入らない化合物とする)、または特定の化合物の薬物動態学的性質を変えるために用いられ得る。例えば、カルボン酸基は、例えばメチル基またはエチル基でエステル化され、エステルを得る。該エステルを対象に投与した場合、エステルは、酵素で、または酵素以外で、還元的に、酸化的に、または加水分解的に切断され、アニオン性の基を示す。アニオン性の基は、その後分解して活性な化合物を得る中間体化合物を示すよう切断される部分(例えばアシルオキシメチル エステル)でエステル化され得る。プロドラッグ部分は、エステラーゼによって、または他のメカニズムによって、*in vivo* でカルボン酸へ代謝され得る。

## 【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 2 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 2 5】

【図 1】図 1 : T h T アッセイによって測定された、A (1 - 4 0) 組み立てに対するペントアミジン型化合物の効果

【図 2】図 2 : T h T アッセイによって測定された、A (1 - 4 0) 組み立てに対するペントアミジン様化合物の効果

【図 3】図 3 : T h T アッセイによって測定された、A (1 - 4 0) 組み立てに対するアミジン型化合物の効果

【図 4】図 4 : T h T アッセイによって測定された、I A P P 組み立てに対するペントアミジン型化合物の効果