

【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 6 部門第 1 区分

【発行日】平成28年9月1日(2016.9.1)

【公表番号】特表2015-529802(P2015-529802A)

【公表日】平成27年10月8日(2015.10.8)

【年通号数】公開・登録公報2015-063

【出願番号】特願2015-521863(P2015-521863)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 0 7 D 217/04 (2006.01)

C 0 7 D 215/06 (2006.01)

C 0 7 D 265/30 (2006.01)

C 0 7 D 491/056 (2006.01)

C 0 7 D 471/10 (2006.01)

C 0 7 D 498/10 (2006.01)

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/68 Z N A

G 0 1 N 33/53 D

C 0 7 D 217/04

C 0 7 D 215/06

C 0 7 D 265/30

C 0 7 D 491/056

C 0 7 D 471/10 1 0 3

C 0 7 D 498/10 J

C 0 7 K 7/06

C 0 7 K 14/47

【手続補正書】

【提出日】平成28年7月12日(2016.7.12)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生きている患者のアルツハイマー病 (A D) 病理を有する可能性を測定する方法であって、以下の工程：

a) A D 病理についてアッセイしようとしている生きている患者由来の身体標本調製物に存在する、F L N A 捕獲型タンパク質複合体中の 7 n A C h R 又は T L R 4 の量、あるいは A 捕獲型タンパク質複合体中の 7 n A C h R の量、あるいは 1 種又は複数のタンパク質タンパク質複合体 i) 7 n A C h R / F L N A、i i) T L R 4 / F L N A、及び i i i) 7 n A C h R / A の量を測定する工程；及び

b) 該測定された量を、A D 症候を有さない個人由来の標準身体標本調製物で確立された同一タンパク質の量又はタンパク質比と比較する工程、  
を含み、測定された値が、該標準身体標本調製物に存在する該値より有意に大きい場合は

、AD病理が存在することを示すものである、方法。

【請求項2】

生きている患者のアルツハイマー病（AD）病理を有する可能性を測定する方法であって、以下の工程：

a) 該生きている患者由来の身体標本調製物の第一の部分に存在する、FLNA捕獲型タンパク質複合体中の  $7nACHR$  又は  $TLR4$  の量、あるいはA 捕獲型タンパク質複合体中の  $7nACHR$  の量、あるいは1種又は複数のタンパク質タンパク質複合体  $i$ )  $7nACHR/FLNA$ 、 $ii$ )  $TLR4/FLNA$ 、及び  $iii$ )  $7nACHR/A$  の量を測定する工程；

b) 該身体標本調製物の第二の部分中の、該FLNA捕獲型タンパク質複合体中の  $7nACHR$  又は  $TLR4$  の量、あるいはA 捕獲型タンパク質複合体中の  $7nACHR$  の量、あるいはタンパク質タンパク質複合体として存在する1種又は複数の  $i$ )  $7nACHR/FLNA$ 、 $ii$ )  $TLR4/FLNA$ 、及び  $iii$ )  $7nACHR/A$  の量を測定する工程であって、該身体標本調製物の該第二の部分には、複合化タンパク質を含まないA が  $7nACHR$  飽和量で混合され含有されている工程；及び

c) そのようにして測定された該値を比較する工程であって、比較することにより、該身体標本調製物の第一の部分中の  $7nACHR$  又は  $TLR4$  あるいは  $7nACHR/FLNA$ 、 $TLR4/FLNA$ 、又は  $7nACHR/A$  タンパク質タンパク質複合体で測定された量が、該第二の標本に存在する該量と有意に異なる場合は、該患者の身体標本を採取した時点で該患者がAD病理を有していたことを示す工程、を含むことを特徴とする方法。

【請求項3】

生きている患者のアルツハイマー病病理（AD病理）を有する可能性を測定する方法であって、以下の工程：

a) 該生きている患者由来の身体標本調製物の第一の部分に存在する、FLNA捕獲型タンパク質複合体中の  $7nACHR$  又は  $TLR4$  の量、あるいはA 捕獲型タンパク質複合体中の  $7nACHR$  の量、あるいは1種又は複数のタンパク質タンパク質複合体  $i$ )  $7nACHR/FLNA$ 、 $ii$ )  $TLR4/FLNA$ 、及び  $iii$ )  $7nACHR/A$  の量を測定する工程；

b) 該身体標本調製物の第二の部分中の、該FLNA捕獲型タンパク質複合体中の  $7nACHR$  又は  $TLR4$  の量、あるいはA 捕獲型タンパク質複合体中の  $7nACHR$  の量、あるいはタンパク質タンパク質複合体として存在する1種又は複数の  $i$ )  $7nACHR/FLNA$ 、 $ii$ )  $TLR4/FLNA$ 、及び  $iii$ )  $7nACHR/A$  の量を測定する工程であって、該身体標本調製物の該第二の部分には、配列番号1のフィラミンA（FLNA）のペントペプチドに結合し、かつ図7～図12の6つのファルマコフォアのうち少なくとも4つを有する化合物又は該化合物の薬学的に許容可能な塩が、更に、FLNA結合有効量で混合され含有されている工程；及び

c) そのようにして測定された該値を比較する工程であって、比較することにより、該身体標本調製物の第二の部分中の、該FLNA捕獲型タンパク質複合体中の  $7nACHR$  又は  $TLR4$  の量、あるいはA 捕獲型タンパク質複合体中の  $7nACHR$  の量、あるいはタンパク質タンパク質複合体として存在する1種又は複数の  $i$ )  $7nACHR/FLNA$ 、 $ii$ )  $TLR4/FLNA$ 、及び  $iii$ )  $7nACHR/A$  の量について測定された量が、該化合物又は該化合物の該薬学的に許容可能な塩の存在下で有意に減少している場合は、該身体標本を採取した時点で該患者がAD病理を有していたことを示し、一方該2つの測定値に有意差がない場合は、該身体標本を採取した時点で該患者がAD病理を有していなかったことを示す工程、を含むことを特徴とする方法。

【請求項4】

アルツハイマー病（AD）の可能性がある生きている患者に行った治療の予後を、配列番号1のフィラミンA（FLNA）のペントペプチドに結合し、かつ図7～図12の6つ

のファルマコフォアのうち少なくとも4つを有する化合物又は該化合物の薬学的に許容可能な塩を用いて測定する方法であって、以下の工程：

a) 該生きている患者由来の身体標本調製物の第一の部分に存在する、FLNA捕獲型タンパク質複合体中の  $7nACHR$  又は  $TLR4$  の量、あるいはA 捕獲型タンパク質複合体中の  $7nACHR$  の量、あるいは1種又は複数のタンパク質タンパク質複合体  $i)$   $7nACHR/FLNA$ 、 $ii)$   $TLR4/FLNA$ 、及び  $iii)$   $7nACHR/A$  の量を測定する工程；

b) 該身体標本調製物の第二の部分中の、該FLNA捕獲型タンパク質複合体中の  $7nACHR$  又は  $TLR4$  の量、あるいはA 捕獲型タンパク質複合体中の  $7nACHR$  の量、あるいはタンパク質タンパク質複合体として存在する1種又は複数の  $i)$   $7nACHR/FLNA$ 、 $ii)$   $TLR4/FLNA$ 、及び  $iii)$   $7nACHR/A$  の量を測定する工程であって、該第二の身体標本調製物には、配列番号1のFLNA) ペンタペプチドに結合する化合物又はその塩がFLNA結合有効量で外部から更に添加され含有されている工程；及び

c) 工程(a)及び工程(b)で測定された該量を比較する工程であって、工程(b)で測定された量が、工程(a)で測定された該値より有意に小さい場合は、該標本を採取した該患者にとって該治療を行ったことによる恩恵があるという予後と一致する工程、を含むことを特徴とする方法。

【請求項5】

$7nACHR$  又は  $TLR4$  の前記量を測定する、請求項1、2、3又は4に記載の方法。

【請求項6】

タンパク質タンパク質複合体として存在する1種又は複数の  $i)$   $7nACHR/FLNA$ 、 $ii)$   $TLR4/FLNA$ 、及び  $iii)$   $7nACHR/A$  を測定する、請求項1、2、3又は4に記載の方法。

【請求項7】

前記身体標本は、リンパ球である、請求項1、2、3又は4に記載の方法。

【請求項8】

前記測定は、固相アッセイとして行われる、請求項1、2、3又は4に記載の方法。

【請求項9】

前記身体標本調製物は、水性組成物中で、複合体を構成する該タンパク質のうちの1つに特異的に結合し、該複合体が存在する場合にそれを捕獲する、第一の受容体と接触せられる、請求項1、2、3、又は4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

前記第一の受容体は、アッセイプレートのウェルに固定されている、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

固相支持体に固定された第二の受容体が、前記第一の受容体に特異的に結合する、請求項9に記載の方法。

【請求項12】

前記第一の受容体は、パラトープ含有分子である、請求項9に記載の方法。

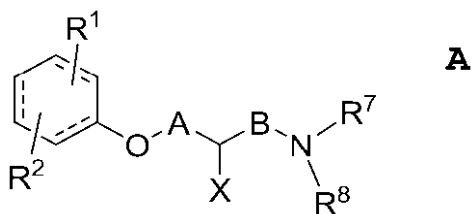
【請求項13】

前記第一の受容体は、水不溶性粒子に固定されている、請求項8に記載の方法。

【請求項14】

前記化合物は、以下の式Aの構造に一致する系列Aの化合物である、請求項3又は4に記載の方法。

## 【化 1】



(式中

$R^1$ 及び $R^2$ は、同じであるか異なっていて、それぞれ独立して、H、ハロゲン、 $C_1 - C_{12}$ ヒドロカルビル、 $C_1 - C_6$ アシル、 $C_1 - C_6$ ヒドロカルビルオキシ、 $CF_3$ 、及び $NR^3R^4$ からなる群より選択され、

$NR^3R^4$ 中、 $R^3$ 及び $R^4$ は、同じであるか異なっていて、H、 $C_1 - C_4$ ヒドロカルビル、 $C_1 - C_4$ アシル、 $C_1 - C_4$ ヒドロカルビルスルホニルであるか、又は $R^3$ と $R^4$ は、該示されている窒素と一緒に五員～七員環を形成し、形成された環は随意に1又は2個の追加のヘテロ原子を含有し、該追加のヘテロ原子はそれぞれ独立して窒素、酸素、又は硫黄であり；

A及びBは、同じであるか異なっていて、 $CH_2$ 、 $CDH$ 、又は $CD_2$ であり；

Xは、OH又は $NR^5R^6$ であり

$NR^5R^6$ 中、 $R^5$ 及び $R^6$ は、同じであるか異なっていて、H、 $C_1 - C_4$ ヒドロカルビル、 $C_1 - C_4$ アシル、 $C_1 - C_4$ ヒドロカルビルスルホニルであるか、又は $R^5$ と $R^6$ は、該示されている窒素と一緒に五員～七員環を形成し、形成された環は随意に1又は2個の追加のヘテロ原子を含有し、該追加のヘテロ原子はそれぞれ独立して窒素、酸素、又は硫黄であり；

$R^7$ 及び $R^8$ は、同じであるか異なっていて、H、 $C_1 - C_6$ ヒドロカルビル、 $C_1 - C_6$ アシル、 $C_1 - C_6$ ヒドロカルビルスルホニルであるか、又は $R^7$ と $R^8$ は、該示されている窒素と一緒に環構造Wを形成し；

Wは、該示されている窒素を含めて5～14個の原子を、該環構造中に有し、かつ随意に以下を有し：

a) 1又は2個のさらなるヘテロ原子であって、該さらなるヘテロ原子はそれぞれ独立して、酸素、窒素、又は硫黄である、及び

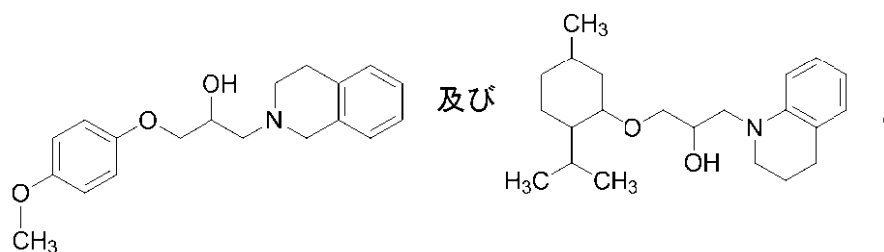
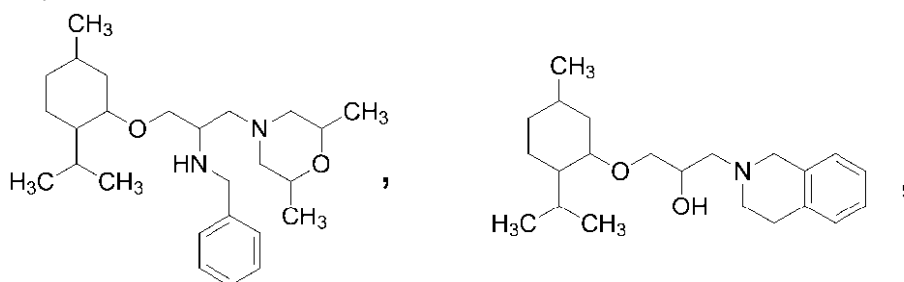
b) 1つ又は複数の環原子に結合した1つ又は複数の置換基であって、該1つ又は複数の置換基は、合計で上限8個まで原子を有し、該原子は、炭素、窒素、酸素、及び硫黄、ならびにそれらの混合物から成る群より選択される；かつ

点線( - - - )は、1、2、又は3本の随意の二重結合を表す。)

## 【請求項 15】

前記化合物は、以下に式を示す化合物の1種又は複数と構造が一致する系列Aの化合物である、請求項14に記載の方法。

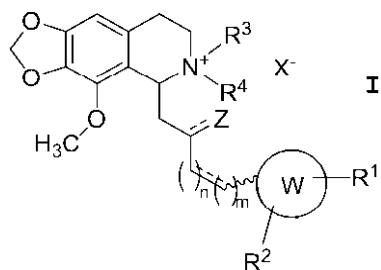
## 【化 2】



## 【請求項 16】

前記化合物は、以下の式 I の構造に一致する系列 B の化合物である、請求項 1、2、3、又は 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【化 3】



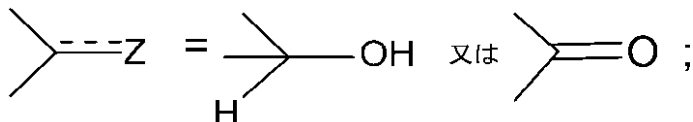
(式中

$n = 0$  又は  $1$  であり；

$m = 0$  又は  $1$  であり；

$m + n = 0, 1, \text{又は} 2$  であり；

## 【化 4】



W は、芳香環であり、環中に 0、1、又は 2 個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、該環において、窒素、酸素、又は硫黄、あるいはそれらの混合物が可能であり；

$R^1$  は、H、 $C_1 - C_6$  ヒドロカルビル、 $C_1 - C_6$  ヒドロカルビルオキシ、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$  ヒドロカルビルオキシヒドロカルボキシレン、トリフルオロメチル、及びヒドロキシルからなる群より選択され；

$R^2$  は、H、 $C_1 - C_6$  ヒドロカルビル、 $C_1 - C_6$  ヒドロカルビルオキシ、 $C_1 - C_6$  ヒドロカルビルオキシヒドロカルボキシレン、及びハロゲンからなる群より選択され；

$R^3$  は、存在しないか、又は  $C_1 - C_6$  ヒドロカルビルであり；

$R^4$  は、 $C_1 - C_6$  ヒドロカルビルであり；

$X^-$  は、アニオンであるか、又は  $R^3$  が存在しない場合は存在せず；

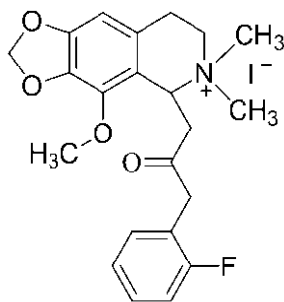
点線は、該示されている炭素原子間の随意の二重結合を示し；かつ

波線は、該随意の二重結合が存在する場合に、該示されているフェニル置換基が Z 配置にあることも E 配置にあることも可能であることを示す。）

## 【請求項 17】

前記化合物は、以下に式を示す化合物と構造が一致する系列 B の化合物である、請求項 16 に記載の方法。

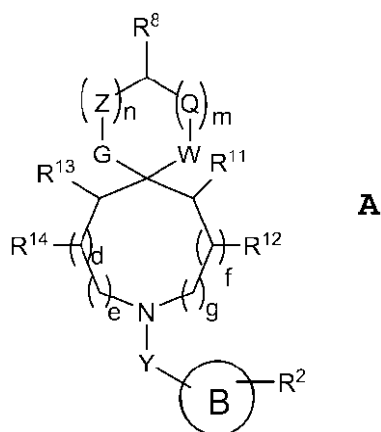
## 【化 5】



## 【請求項 18】

前記化合物は、以下の式 A の構造に一致する系列 C - 1 の化合物である、請求項 3 又は 4 に記載の方法。

## 【化 6】



(式中

G 及び W は、 $\text{NR}^{20}$ 、 $\text{NR}^7$ 、 $\text{CH}_2$ 、S、及び O からなる群より選択され、ここで、 $\text{R}^7$  は、H、 $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$  ヒドロカルビル、又は  $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$  ヒドロカルボイルであり、かつ  $\text{R}^{20}$  は、以下で定義されるとおりの X - 環 A -  $\text{R}^1$  基であり；

X 及び Y は、同じであるか異なっていて、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CD}_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{NHC}(\text{S})$ 、 $\text{NHC}(\text{NH})$ 、又は  $\text{NHC}(\text{O})$  であり；

Q は、 $\text{CHR}^9$  又は  $\text{C}(\text{O})$  であり；Z は、 $\text{CHR}^{10}$  又は  $\text{C}(\text{O})$  であり；

d、e、f、及び k は、それぞれ、0 又は 1 いずれかであり、かつ合計  $(d + e + f + k) = 2$  であり；

m 及び n は、それぞれ、0 又は 1 であり、かつ  $m + n$  は、1 又は 2 であり；

環 A 及び環 B は、同じであるか異なっていて、芳香環系又はヘテロ芳香環系であり；

$\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は、同じであるか異なっていて、それぞれが、水素であることも可能であるし、水素以外の上限 3 個までの置換基を表すことも可能であり ( $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、及び  $\text{R}^{1c}$ 、ならびに  $\text{R}^{2a}$ 、 $\text{R}^{2b}$ 、及び  $\text{R}^{2c}$ )、上限 3 個までの置換基自身は、同じであっても異なってもよく、これら 6 つの基  $\text{R}^{1a-c}$  及び  $\text{R}^{2a-c}$  は、それぞれ個別に、H、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  ヒドロカルビル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  ヒドロカルビルオキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  ヒドロカルビルオキシカルボニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_7$  ヒドロカルボイル、ヒドロキシ置換、トリフルオロメチル置換、もしくはハロゲン置換の  $\text{C}_1 - \text{C}_7$  ヒドロカルボイル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  ヒドロカルビルスルホニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  ヒドロカルビルオキシスルホニル、ハロゲン、ニトロ、フェニル、シアノ、カルボキシル、 $\text{C}_1 - \text{C}_7$  ヒドロカルビルカルボキシレート、カルボキサミドもしくはスルホンアミド (式中、該アミド窒素はいずれの基にあっても

式  $\text{NR}^3\text{R}^4$  を有し、式中、 $\text{R}^3$  及び  $\text{R}^4$  は、同じであるか異なっていて、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$  ヒドロカルビルであるか、又は  $\text{R}^3$  と  $\text{R}^4$  は、該示されている窒素と一緒に五員～七員環を形成し、形成された環は随意に 1 又は 2 個の追加のヘテロ原子を含有し、該追加のヘテロ原子はそれぞれ独立して窒素、酸素、又は硫黄である）、 $\text{MAr}$ （式中、 $\text{M}$  は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、又は  $-\text{N}=\text{N}-$  であり、かつ  $\text{Ar}$  は単環のアリール基である）、及び  $\text{NR}^5\text{R}^6$ （式中、 $\text{R}^5$  及び  $\text{R}^6$  は、同じであるか異なっていて、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$  ヒドロカルビル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アシル、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$  ヒドロカルビルスルホニルであるか、又は  $\text{R}^5$  と  $\text{R}^6$  は該示されている窒素と一緒に五員～七員環を形成し、形成された環は随意に 1 又は 2 個の追加のヘテロ原子を含有し、該追加のヘテロ原子はそれぞれ独立して窒素、酸素、又は硫黄である）、からなる群より選択され；

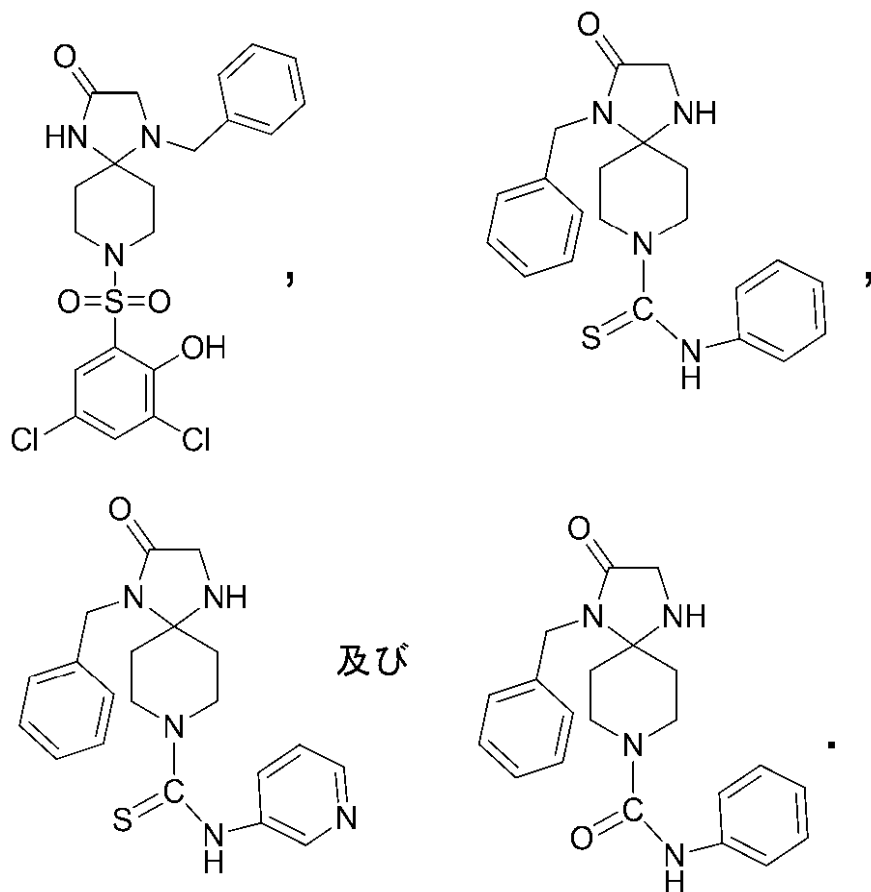
$\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 、及び  $\text{R}^{10}$  は、それぞれ  $\text{H}$  であるか、又は  $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 、及び  $\text{R}^{10}$  のうち 2 つが  $\text{H}$  であり、1 つが  $\text{C}_1 - \text{C}_8$  ヒドロカルビル基であって、該  $\text{C}_1 - \text{C}_8$  ヒドロカルビル基は、無置換であるか、又は上限 3 個までの原子で置換され、該原子は、同じであるか異なっていて、酸素又は窒素原子であり；

$\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 、及び  $\text{R}^{14}$  は、全て  $\text{H}$  であるか、あるいは  $\text{R}^{11}$  と  $\text{R}^{12}$  の対又は  $\text{R}^{13}$  と  $\text{R}^{14}$  の対のうち一方が、該示されている環と一緒に飽和又は不飽和の六員環を形成し、他方の対がそれぞれ  $\text{H}$  であるか、あるいは他方の対は、 $\text{H}$  及び  $\text{D}$  である。）

【請求項 19】

前記化合物は、以下に式を示す化合物と構造が一致する系列 C - 1 の化合物である、請求項 18 に記載の方法。

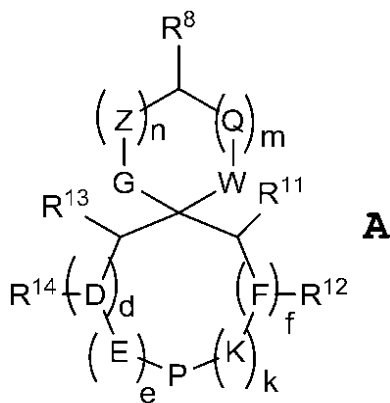
【化 7】



【請求項 20】

前記化合物は、以下の式 A の構造に一致する系列 C - 2 の化合物である、請求項 3 又は 4 に記載の方法。

## 【化 8】



(式中

Qは、 $\text{CHR}^9$ 又は $\text{C}(\text{O})$ であり、Zは、 $\text{CHR}^{10}$ 又は $\text{C}(\text{O})$ であり、かつQ及びZのうち1つだけが $\text{C}(\text{O})$ であり；

m及びnは、それぞれが0また1であり、かつm+nの合計は、1又は2であり；

G、P、及びWは、それぞれが、 $\text{NR}^{20}$ 、 $\text{NR}^2$ 、 $\text{NR}^7$ 、S、及びOからなる群より選択され、ここで、 $\text{R}^7$ 及び $\text{R}^2$ は、同じであるか異なっていて、 $\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{H})_v(\text{D})_h$ (式中、v及びhは、それぞれが、0、1、2、又は3であり、かつ $v+h=3$ である)、 $\text{C}(\text{H})_q(\text{D})_r$ -脂肪族 $\text{C}_1-\text{C}_{11}$ ヒドロカルビル(式中、q及びrは、それぞれが、0、1、又は2であり、かつ $q+r=0$ 、1、又は2である)、脂肪族 $\text{C}_1-\text{C}_{12}$ ヒドロカルビルスルホニル、又は脂肪族 $\text{C}_1-\text{C}_{12}$ ヒドロカルボイルであり、かつ $\text{R}^{20}$ は、以下で定義されるとおりのX-環A- $\text{R}^1$ であり；

d、e、f、及びkは、それぞれが、0又は1いずれかであり、 $(d+e+f+k)$ の合計=2であり；

D及びFは、同じであるか異なっていて、 $\text{CH}$ 又は $\text{CD}$ であり；

E及びKは、同じであるか異なっていて、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CHD}$ 、又は $\text{CD}_2$ であり；

Xは、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CD}_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{NHC}(\text{NH})$ 、 $\text{NHC}(\text{S})$ 、又は $\text{NHC}(\text{O})$ であり、

環Aは、芳香環系又はヘテロ芳香環系であり、この環系は、単環又は縮合した2つの環を含み；

$\text{R}^1$ は、 $\text{H}$ であるか、又は上限3個までの置換基、 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、及び $\text{R}^{1c}$ を表し、上限3個までの置換基自身は、同じであっても異なってもよく、これら3つの基、 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$ 、 $\text{R}^{1c}$ は、それぞれが個別に、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ヒドロカルビル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ヒドロカルビルオキシ、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ヒドロカルビルオキシカルボニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $\text{C}_1-\text{C}_7$ ヒドロカルボイル、ヒドロキシ置換、トリフルオロメチル置換、もしくはハロゲン置換の $\text{C}_1-\text{C}_7$ ヒドロカルボイル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ヒドロカルビルスルホニル、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ ヒドロカルビルオキシスルホニル、ハロゲン、ニトロ、フェニル、シアノ、カルボキシル、 $\text{C}_1-\text{C}_7$ ヒドロカルビルカルボキシラート、カルボキサミドもしくはスルホンアミド(式中、アミド窒素はいずれのアミド基にあっても式 $\text{NR}^3\text{R}^4$ を有し、式中、 $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ は、同じであるか異なっていて、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ ヒドロカルビルであるか、又は $\text{R}^3$ と $\text{R}^4$ は、該示されている窒素と一緒に五員～七員環を形成し、形成された環は随意に1又は2個の追加のヘテロ原子を含有し、該追加のヘテロ原子はそれぞれ独立して窒素、酸素、又は硫黄である)、 $\text{MAr}$ (式中、Mは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、又は $-\text{N}=\text{N}-$ であり、かつArは、単環のアリール又はヘテロアリール基である)、及び $\text{NR}^5\text{R}^6$ (式中、 $\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ は、同じであるか異なっていて、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ ヒドロカルビル、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ アシル、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ ヒドロカルビルスルホニルであるか、又は $\text{R}^5$ と $\text{R}^6$ は、該示されている窒素と一緒に五員～七員環を形成し、形成された環は随意に1又は2個の追加のヘテロ原子を含有し、該追加のヘテロ原子はそれぞれ独立して窒素、酸素、又は硫黄である)、からなる群より選択され；

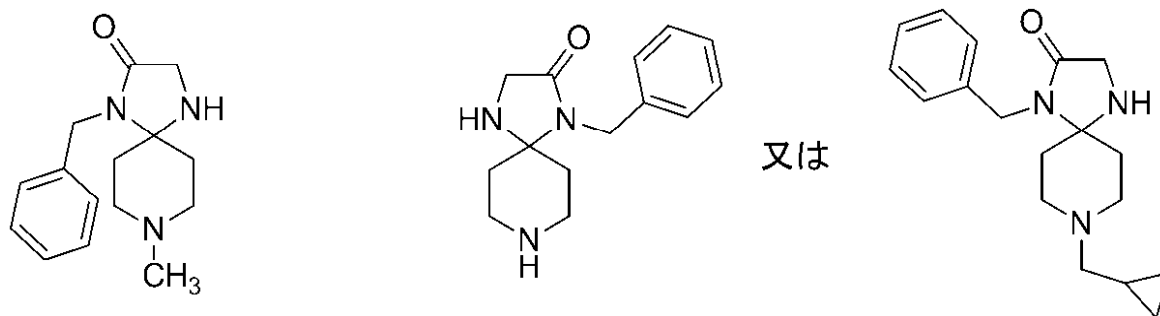
$R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{10}$ は、それぞれHであるか、又は $R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{10}$ のうち2つがHであり、1つが $C_1 - C_8$ ヒドロカルビル基であって、この $C_1 - C_8$ ヒドロカルビル基は、無置換であるか、又は上限3個までの原子で置換され、該原子は、同じであるか異なっていて、酸素又は窒素原子であり；

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、及び $R^{14}$ は、全てHであるか、あるいは $R^{11}$ 及び $R^{13}$ はHであり、かつ $R^{12}$ 及び $R^{14}$ はH又はDであるか、あるいは $R^{11}$ と $R^{12}$ の対又は $R^{13}$ と $R^{14}$ の対のうち一方が、該示されている環と一緒になって飽和又は不飽和の六員環を形成し、他方の対がそれぞれHであるか、あるいは他方の対は、H及びDである。)

【請求項 2 1】

前記化合物は、以下の構造を有する、請求項 2 0 に記載の方法。

【化 9】



【請求項 2 2】

前記化合物は、アンタゴニスト化合物である、請求項 3 又は 4 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記アンタゴニスト化合物は、ナロキソン、ナルトレキソン、ジブレノルフィン、ナロキソナジン、ノルビナルトルフィミン(nor-binaltrophimine)、ビナルトルフィミン(binaltrophimine)、ナルトリンドール、ナロキソンベンゾイルヒドラゾン、ナルブフィン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、エチルケトシクラゾシン(ketocyclazocine)、ナロルフィン、及びシプロダイムからなる群より選択される、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

アルツハイマー病(AD)であると思われる生きている患者における治療処置の有効性を測定する方法であって、以下の工程：

a) 該生きている患者を治療する前に、該患者由来の身体標本調製物に存在する、FLNA捕獲型タンパク質複合体中の 7nAChR又はTLR4の量、あるいはA捕獲型タンパク質複合体中の 7nAChRの量、あるいは1種又は複数のタンパク質タンパク質複合体i) 7nAChR/FLNA、ii) TLR4/FLNA、及びiii) 7nAChR/Aの量について最初の量を測定する工程；

b) 治療を受けた前記患者から得られた第二の身体標本調製物中の、該FLNA捕獲型タンパク質複合体中の 7nAChR又はTLR4の量、あるいはA捕獲型タンパク質複合体中の 7nAChRの量、あるいはタンパク質タンパク質複合体として存在する1種又は複数のi) 7nAChR/FLNA、ii) TLR4/FLNA、及びiii) 7nAChR/Aの量について改めて値を測定する工程；及び

c) 工程(a)及び工程(b)のそれぞれで測定した該1種又は複数の比の量を比較する工程、

を含み、2番目の測定量が該最初の測定値より有意に小さい場合は、該患者の疾患症状の改善を提供するという点において該治療処置が有効であることを示すことを特徴とする方法。

【請求項 2 5】

前記 7nAChR又はTLR4の量を測定する、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

タンパク質タンパク質複合体として存在する1種又は複数のi) 7nAChR/FL

NA、i i ) T L R 4 / F L N A、及び i i i ) 7 n A C h R / A を測定する、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記身体標本は、リンパ球である、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記測定は、固相アッセイとして行われる、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記身体標本調製物は、水性組成物中で、複合体を構成する該タンパク質のうちの 1 つに特異的に結合し、該複合体が存在する場合にそれを捕獲する第一の受容体と接触させられる、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記第一の受容体は、アッセイプレートのウェルに固定されている、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

固相支持体に固定された第二の受容体が、前記第一の受容体に特異的に結合する、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記第一の受容体は、パラトープ含有分子である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記第一の受容体は、水不溶性粒子に固定されている、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 3 4】

以下の工程：

1 つ又は複数のさらなる身体標本調製物中の、前記 F L N A 捕獲型タンパク質複合体中の 7 n A C h R 又は T L R 4 の量、あるいは A 捕獲型タンパク質複合体中の 7 n A C h R の量、あるいはタンパク質タンパク質複合体として存在する 1 種又は複数の i ) 7 n A C h R / F L N A、i i ) T L R 4 / F L N A、及び i i i ) 7 n A C h R / A の量について、経時的に複数回測定を行う工程、及び

前記 F L N A 捕獲型タンパク質複合体中の 7 n A C h R 又は T L R 4 の量、あるいは A 捕獲型タンパク質複合体中の 7 n A C h R の量、あるいはタンパク質タンパク質複合体として存在する 1 種又は複数の i ) 7 n A C h R / F L N A、i i ) T L R 4 / F L N A、及び i i i ) 7 n A C h R / A の量について、該測定された量を、先に測定された量と比較する工程、

を更に含み、後から測定された量が、先に測定された量より有意に少ない場合は、該患者の疾患症状の改善を提供するという点において該治療処置が有効であることを示す請求項 2 4 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 5 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 5 0】

すなわち、ウエスタンブロット分析により測定した場合、A D 病理を有すると臨床上確定している個人由来のリンパ球身体標本調製物における 7 n A C h R / F L N A 比の大きさは、約 0 . 4 ~ 約 1 . 4 で平均値は約 0 . 8 であるが、一方、健常者における 7 n A C h R / F L N A 比は、典型的には約 0 . 1 ~ 約 0 . 8 で平均値は約 0 . 4 である。A D 病理を有すると臨床上確定している個人由来のリンパ球身体標本調製物における T L R 4 / F L N A 比は、約 0 . 5 ~ 約 1 . 0 で平均値は約 0 . 7 であるが、一方、健常者における T L R 4 / F L N A 比は、典型的には約 0 . 4 5 ~ 約 1 . 0 で平均値は約 0 . 8 である。A D 病理を有すると臨床上確定している個人由来のリンパ球身体標本調製物における 7 n A C h R / A 比は、約 0 . 2 ~ 約 1 . 0 で平均値は約 0 . 6 であるが、一方、健

常者における  $7nAC h R / A$  比は、典型的には約 0.1 ~ 約 0.8 で平均値は約 0.4 である。好ましくは、比の大きさの差は、標準偏差で少なくとも 1 異なり（有意に異なる）、より好ましくは標準偏差で 2 異なる。