

【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28年5月12日 (2016.5.12)

【公表番号】特表2015-510941(P2015-510941A)

【公表日】平成27年4月13日 (2015.4.13)

【年通号数】公開・登録公報2015-024

【出願番号】特願2015-501819(P2015-501819)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/352 (2006.01)

A 6 1 K 31/7048 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/352

A 6 1 K 31/7048

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成28年3月11日 (2016.3.11)

【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

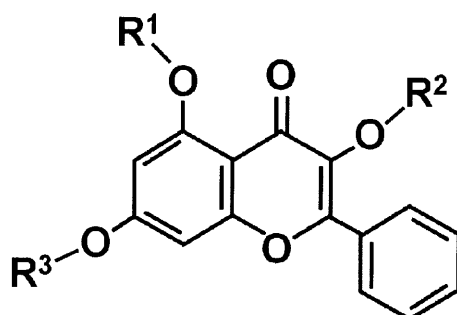
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

A P P 特異性の B A C E 阻害剤 (A S B I) であって、前記 A P P 特異性の B A C E 阻害剤は、哺乳類に投与される際にガランギンに処理されるガランギンプロドラッグであり、前記ガランギンプロドラッグは、式：

【化 1】



で表され、

式中、

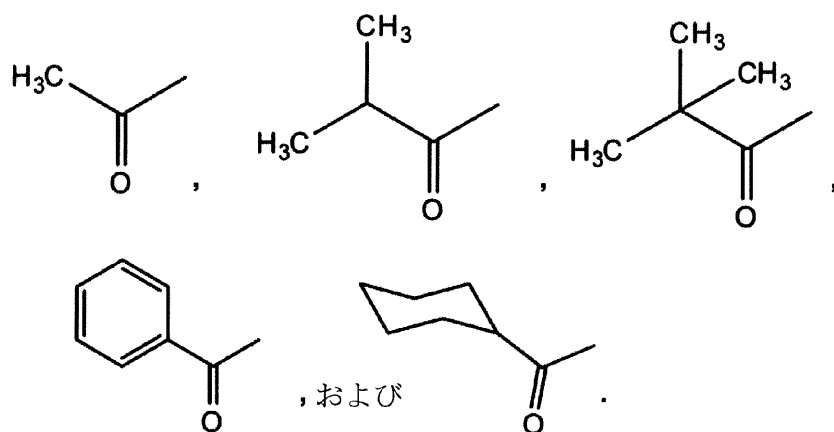
R¹、R² および R³ は、H または哺乳類の生体内において取り除かれる保護基であり、

R¹、R² および R³ の少なくとも 1 つは H ではなく、

前記プロドラッグは、哺乳類に投与される際 B A C E による A P P 処理を部分的または完全に阻害する、A P P 特異性の B A C E 阻害剤 (A S B I)。

【請求項 2】

R^1 、 R^2 および R^3 の少なくとも 1 つは、式：
【化 2】



からなる群から独立して選択される、請求項 1 に記載の、A P P 特異性の B A C E 阻害剤 (A S B I)。

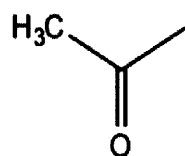
【請求項 3】

R^1 が H である、請求項 1 または 2 に記載の、A P P 特異性の B A C E 阻害剤 (A S B I)。

【請求項 4】

R^2 および / または R^3 が

【化 3】

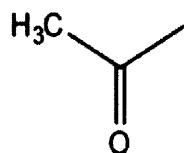


である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の、A P P 特異性の B A C E 阻害剤 (A S B I)。

【請求項 5】

R^2 および R^3 がともに

【化 4】

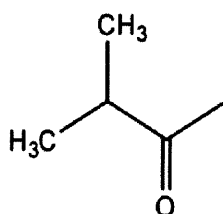


である、請求項 4 に記載の、A P P 特異性の B A C E 阻害剤 (A S B I)。

【請求項 6】

R^2 および / または R^3 が

【化 5】

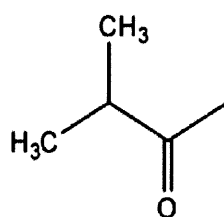


である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の、A P P 特異性の B A C E 阻害剤 (A S B I)
。

【請求項 7】

R^2 および R^3 がともに

【化 6】

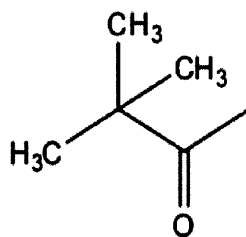


である、請求項 6 に記載の、A P P 特異性の B A C E 阻害剤 (A S B I)。

【請求項 8】

R^2 および / または R^3 が

【化 7】

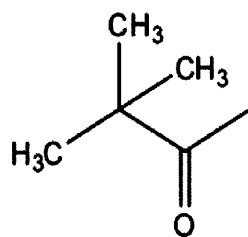


である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の A P P 特異性の B A C E 阻害剤 (A S B I)。

【請求項 9】

R^2 および R^3 がともに

【化 8】

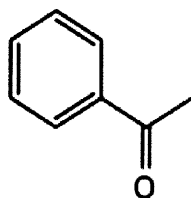


である、請求項 8 に記載の、A P P 特異性の B A C E 阻害剤 (A S B I)。

【請求項 10】

R^2 および / または R^3 が

【化 9】

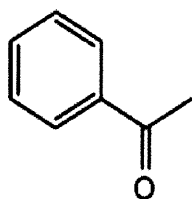


である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の、A P P 特異性の B A C E 阻害剤 (A S B I)
。

【請求項 1 1】

R² および R³ がともに

【化 1 0】

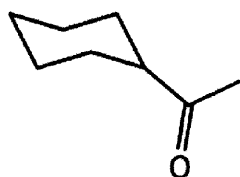


である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の、A P P 特異性の B A C E 阻害剤 (A S B I)
。

【請求項 1 2】

R² および / または R³ が

【化 1 1】

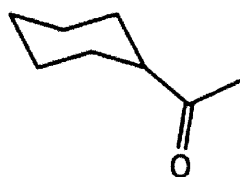


である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の、A P P 特異性の B A C E 阻害剤 (A S B I)
。

【請求項 1 3】

R² および R³ が、ともに

【化 1 2】



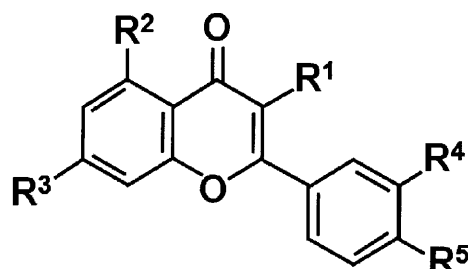
である、請求項 1 2 に記載の、A P P 特異性の B A C E 阻害剤 (A S B I)。

【請求項 1 4】

前アルツハイマー病疾患および／または認知機能障害の開始を防止するもしくは遅延させる、および／または前アルツハイマー病疾患および／または認知機能障害の１つ以上の症状を改善する、または前アルツハイマー病疾患または認知機能障害からアルツハイマー病への進行を防止するもしくは遅延させる、または１つ以上のアルツハイマー病の症状を改善し、および／またはアルツハイマー病を回復に向かわせ、および／またはアルツハイマー病進行の速度を減少させるための医薬の製造における、請求項１～１３のいずれか一項に記載のＡＰＰ特異性のＢＡＣＥ阻害剤（ＡＳＢＩ）またはフラボノイドの使用であって、

前記フラボノイドは、式Ⅰ：

【化１３】



Ⅰ

で表されるフラボノイドであり、
式中、

R^1 は、OH、O - サッカリド、O - アルキル、O - トリフルオロメチル、O - アリール、O - ヘテロアリール、およびカルバミン酸塩からなる群から選択され、

R^4 および R^5 は、H、OH、 NH_2 、O - アルキル、O - トリフルオロメチル、S - アルキル、S - アリール、カルボン酸塩、ハロゲン、NH - アルキル、N, N - ジアルキル、NHCO - アルキルおよびヘテロアリール、アルキル尿素およびカルバミン酸塩からなる群から独立して選択され、

R^2 および R^3 は、H、OH、 NH_2 、O - アルキル、O - トリフルオロメチル、S - アルキル、S - アリール、カルボン酸塩、ハロゲン、NH - アルキル、N, N - ジアルキル、NHCO - アルキル、ヘテロアリール、アルキル尿素およびカルバミン酸塩からなる群から独立して選択される、使用。

【請求項１５】

R^2 および／または R^3 がOHである、請求項１４に記載の使用。

【請求項１６】

R^2 がOHであり、 R^3 がOHである、請求項１５に記載の使用。

【請求項１７】

R^2 および／または R^3 がO - アルキル、S - アルキル、NH - アルキルおよびNHCO - アルキルからなる群から独立して選択される、請求項１４～１５のいずれかに記載の使用。

【請求項１８】

R^2 および R^3 がO - アルキル、S - アルキル、NH - アルキルおよびNHCO - アルキルからなる群から独立して選択される、請求項１７に記載の使用。

【請求項１９】

前記O - アルキル、S - アルキル、NH - アルキルおよびNHCO - アルキルのアルキル構成要素が C_{1-12} アルキル、または C_{1-9} アルキル、または C_{1-6} アルキル、または C_{1-3} アルキルである、請求項１７～１８のいずれかに記載の使用。

【請求項２０】

R^2 および／または R^3 がハロゲンである、請求項１４～１５および１７のいずれかに記載の使用。

【請求項 2 1】

R² がハロゲンであり、R³ がハロゲンである、請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 2】

R² および / または R³ が Cl、Br、F および I からなる群から独立して選択される、請求項 2 0 ~ 2 1 のいずれかに記載の使用。

【請求項 2 3】

R² および / または R³ が S - アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される、請求項 1 4、1 5、1 7、1 9 または 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 4】

R² および R³ が独立して選択される S - アリールである、請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 5】

R² および R³ が独立して選択されるヘテロアリールである、請求項 2 3 に記載の使用

。

【請求項 2 6】

R⁴ および / または R⁵ が OH である、請求項 1 4 ~ 2 5 のいずれかに記載の使用。

【請求項 2 7】

R⁴ が H であり、R⁵ が OH である、請求項 2 6 に記載の使用。

【請求項 2 8】

R⁴ が OH であり、R⁵ が H である、請求項 2 6 に記載の使用。

【請求項 2 9】

R⁴ が OH であり、R⁵ が OH である、請求項 2 6 に記載の使用。

【請求項 3 0】

R⁴ および / または R⁵ が H である、請求項 1 4 ~ 2 5 のいずれかに記載の使用。

【請求項 3 1】

R⁴ が H であり、R⁵ が H である、請求項 3 0 に記載の使用。

【請求項 3 2】

R⁴ および / または R⁵ が OH であり、R¹ が O - サッカリドである、請求項 1 4 ~ 3 0 のいずれかに記載の使用。

【請求項 3 3】

R⁴ および / または R⁵ が O - アルキル、S - アルキル、NH - アルキルおよび NHCO - アルキルからなる群から独立して選択される、請求項 1 4 ~ 2 6 および 3 0 のいずれかに記載の使用。

【請求項 3 4】

R⁴ および R⁵ が O - アルキル、S - アルキル、NH - アルキルおよび NHCO - アルキルからなる群から独立して選択される、請求項 3 3 に記載の使用。

【請求項 3 5】

前記 O - アルキル、S - アルキル、NH - アルキルおよび NHCO - アルキルのアルキル構成要素が C₁₋₁₂ アルキル、または C₁₋₉ アルキル、または C₁₋₆ アルキル、または C₁₋₃ アルキルである、請求項 3 3 ~ 3 4 のいずれかに記載の使用。

【請求項 3 6】

R⁴ および / または R⁵ がハロゲンである、請求項 1 4 ~ 2 6、3 0、3 3、もしくは 3 5 のいずれかに記載の使用。

【請求項 3 7】

R⁴ がハロゲンであり、R⁵ がハロゲンである、請求項 2 6 に記載の使用。

【請求項 3 8】

R⁴ および / または R⁵ が Cl、Br、F および I からなる群から独立して選択される、請求項 3 6 ~ 3 7 のいずれかに記載の使用。

【請求項 3 9】

R⁴ および / または R⁵ が S - アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される、請求項 1 4 ~ 2 6、3 0、3 3 または 3 5 のいずれかに記載の使用。

【請求項 40】

R⁴ および R⁵ が独立して選択される S アリールである、請求項 39 に記載の使用。

【請求項 41】

R⁴ および R⁵ が独立して選択される ヘテロアリールである、請求項 39 に記載の使用

。

【請求項 42】

R¹ が O - サッカリドである、請求項 14 ~ 41 のいずれかに記載の使用。

【請求項 43】

R¹ が O - 単糖である、請求項 42 に記載の使用。

【請求項 44】

R¹ が O - 二糖である、請求項 42 に記載の使用。

【請求項 45】

R¹ が O - 三糖である、請求項 42 に記載の使用。

【請求項 46】

R¹ が O - アルキル、O - トリフルオロメチル、O - アリールまたは O - ヘテロアリールである、請求項 42 に記載の使用。

【請求項 47】

前記 A P P 特異性の B A C E 阻害剤がガラングインまたはその誘導体である、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 48】

前記 A P P 特異性の B A C E 阻害剤がガラングインである、請求項 47 に記載の使用。

【請求項 49】

前記 A P P 特異性の B A C E 阻害剤がルチンまたはその誘導体である、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 50】

前記 A P P 特異性の B A C E 阻害剤がルチンである、請求項 49 に記載の使用。

【請求項 51】

前記医薬が、認知的に無症状の前アルツハイマー病疾患から前アルツハイマー病認知機能障害への移行を防止するまたは遅延させるためのものである、請求項 14 ~ 50 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 52】

前記医薬が、前アルツハイマー病認知機能障害の開始を防止するまたは遅延させるためのものである、請求項 14 ~ 50 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 53】

前記医薬が、前アルツハイマー病認知機能障害の 1 つ以上の症状を改善するためのものである、請求項 14 ~ 50 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 54】

前記医薬が、前アルツハイマー病認知機能障害のアルツハイマー病への進行を防止するまたは遅延させるためのものである、請求項 14 ~ 50 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 55】

前記医薬が、M C I のアルツハイマー病への進行を防止もしくは遅延させるためのものである、請求項 14 ~ 50 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 56】

前記医薬が、 の陽性生体指標を示す臨床的に正常な 50 歳以上のヒト対象のためのものである、請求項 14 ~ 50 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 57】

前記医薬が、無症状の脳アミロイド症とともに場合によって下流神経変性および / または認識・行動低下を示す対象のためのものである、請求項 14 ~ 54 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 58】

前記医薬が、軽度の認知機能障害と診断された対象のためのものである、請求項 1 4 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 5 9】

前記医薬が、

アルツハイマー病を発症する危険性がある対象；および／または

アルツハイマー病を発症する家族性の危険性を有する対象；および／または

家族性アルツハイマー病（FAD）の突然変異を有する対象；および／または

APOE 4 対立遺伝子を有する対象

のためのものである、請求項 1 4 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 6 0】

前記医薬が、1 つ以上のアルツハイマー病の症状を改善し、および／またはアルツハイマー病を回復に向かわせ、および／またはアルツハイマー病進行の速度を減少させるためのものである、請求項 1 4 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 6 1】

前記医薬が、

初期のアルツハイマー病と診断されている対象；または

中期のアルツハイマー病と診断されている対象；または

後期のアルツハイマー病と診断されている対象

のためのものである、請求項 6 0 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 6 2】

前記医薬が、アルツハイマー病の重症度を軽減するためのものである、請求項 6 0 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 6 3】

前記医薬が、アルツハイマー病の 1 つ以上の症状を改善するためのものである、請求項 6 0 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 6 4】

前記医薬が、アルツハイマー病の進行速度を減少させるためのものである、請求項 6 0 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 6 5】

前記医薬が、

前記 ASBI を主要活性成分とする製剤処方である；および／または

前記 ASBI を唯一の薬剤的活性成分とする製剤処方である、

請求項 1 4 ~ 6 4 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 6 6】

前記医薬が、全タウ（tTau）、リン酸化タウ（pTau）、人工アミロイド前駆体タンパク（APPneo）、可溶性 4 0、リン酸化タウ / 4 2 比率および全タウ / 4 2 比率からなる群から選択される 1 つ以上の成分における CSF の値の減少および／または 4 2 / 4 0 比率、4 2 / 3 8 比率、sAPP、sAPP / sAPP 比率、sAPP / 4 0 比率および sAPP / 4 2 比率からなる群から選択される 1 つ以上の成分における CSF の値の増加を生じさせる、請求項 1 4 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 6 7】

前記医薬が、対象の脳におけるプラーク負荷の減少を生じさせる；および／または

前記医薬が、対象の脳におけるプラーク形成の速度の減少を生じさせる；および／または

前記医薬が、対象の認知能力における改善を生じさせる；および／または

前記医薬が、対象の臨床的認知症等級（CDR）の改善、安定または減退速度の低減を生じさせる；および／または

前記医薬が、脳アミロイド症、および／または下流神経変性の減少を生じさせる；および／または

前記医薬が、ヒトによって認識される改善を生じさせる、請求項 14 ~ 66 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 68】

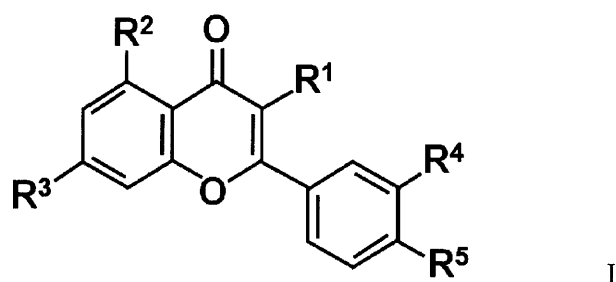
前記 A S B I が経口投与、イソフォレーシス送達、経皮送達、非経口送達、エアロゾール投与、吸入投与、静脈内投与および直腸投与からなる群から選択される経路によって投与されるために調剤される、請求項 14 ~ 67 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 69】

哺乳類における加齢性黄斑変性症 (A M D) の進行を遅延させる、停止させるもしくは回復に向かわせるための医薬の製造における、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の A P P 特異性の B A C E 阻害剤 (A S B I) またはフラボノイドの使用であって、

前記フラボノイドは、式 I :

【化 14】



で表されるフラボノイドであり、式中、

R¹ は、OH、O - サッカリド、O - アルキル、O - トリフルオロメチル、O - アリール、O - ヘテロアリールからなる群から選択され、

R⁴ および R⁵ は、H、OH、NH₂、O - アルキル、O - トリフルオロメチル、S - アルキル、S - アリール、カルボン酸塩、ハロゲン、NH - アルキル、N, N - ジアルキル、NHCO - アルキルおよびヘテロアリール、アルキル尿素およびカルバミン酸塩からなる群から独立して選択され、

R² および R³ は、H、OH、NH₂、O - アルキル、O - トリフルオロメチル、S - アルキル、S - アリール、カルボン酸塩、ハロゲン、NH - アルキル、N, N - ジアルキル、NHCO - アルキル、ヘテロアリール、アルキル尿素およびカルバミン酸塩からなる群から独立して選択される；および / または

請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の A S B I プロドラッグである、使用。

【請求項 70】

前記医薬が、有効量の前記 A P P 特異性の B A C E 阻害剤を含む、請求項 69 に記載の使用。

【請求項 71】

前記 A P P 特異性の B A C E 阻害剤がガラングインまたはその誘導体である、請求項 70 に記載の使用。

【請求項 72】

前記 A P P 特異性の B A C E 阻害剤がガラングインである、請求項 71 に記載の使用。

【請求項 73】

前記 A P P 特異性の B A C E 阻害剤がルチンまたはその誘導体である、請求項 70 に記載の使用。

【請求項 74】

前記 A P P 特異性の B A C E 阻害剤がルチンである、請求項 73 に記載の使用。