

(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2021-523126

(P2021-523126A)

(43) 公表日 令和3年9月2日(2021.9.2)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 61 K 31/198 (2006.01)	A 61 K 31/198	4 C 0 8 4
A 61 P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 25/00 (2006.01)	A 61 P 25/00	4 C 2 0 6
A 61 K 31/185 (2006.01)	A 61 P 43/00	1 2 1
A 61 P 27/16 (2006.01)	A 61 K 31/185	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2020-561795 (P2020-561795)	(71) 出願人	518423869 ハフ イアー インスティテュート アメリカ合衆国 73112 オ克拉ホマ 州, オ克拉ホマ シティ, ノースウェスト フィフティーシックス ストリート 3400
(86) (22) 出願日	令和1年5月1日 (2019.5.1)	(74) 代理人	100149076 弁理士 梅田 慎介
(85) 翻訳文提出日	令和2年12月25日 (2020.12.25)	(74) 代理人	100119183 弁理士 松任谷 優子
(86) 國際出願番号	PCT/US2019/030184	(74) 代理人	100173185 弁理士 森田 裕
(87) 國際公開番号	W02019/213245	(74) 代理人	100162503 弁理士 今野 智介
(87) 國際公開日	令和1年11月7日 (2019.11.7)		
(31) 優先権主張番号	62/666,459		
(32) 優先日	平成30年5月3日 (2018.5.3)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】蓄積した病理学的Tauタンパク質を低減する方法

## (57) 【要約】

それを必要とする対象において蓄積した病理学的Tauタンパク質を低減する方法であって、対象に、有効量の2,4-ジスルホニル-フェニルターシャリーブチルニトロン(2,4-DSPBN)またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が開示されている。方法はさらに、対象に、2,4-DSPBNと組み合わせてN-アセチルシスティン(NAC)を投与することを含み得る。

【選択図】図1

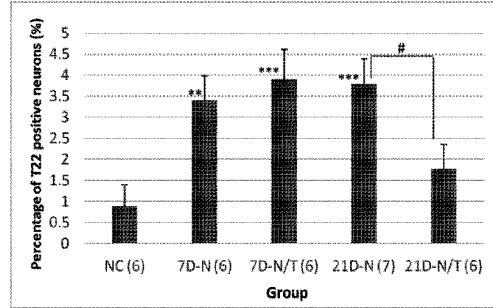


FIGURE 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

対象において蓄積した病理学的 Tau タンパク質を低減する方法であって、それを必要とする前記対象に、薬学的に有効な量の、2,4-ジスルホニル-フェニルターシャリーブチルニトロン(2,4-DSPBN)またはその薬学的に許容される塩およびN-アセチルシステイン(NAC)またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を投与することを含む、方法。

**【請求項 2】**

組成物を、さらに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物として投与する、請求項1に記載の方法。 10

**【請求項 3】**

組成物を、対象に経口で、静脈内に、皮下に、舌下に、真皮下に、髄腔内に、吸入により、または耳内局所に投与する、請求項1に記載の方法。

**【請求項 4】**

蓄積した病理学的 Tau タンパク質が加齢に起因する、請求項1に記載の方法。

**【請求項 5】**

蓄積した病理学的 Tau タンパク質が中枢神経系疾患に起因する、請求項1に記載の方法。 20

**【請求項 6】**

組成物を、中枢神経系疾患の発症後少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも12ヶ月、または1~60ヶ月対象に投与する、請求項5に記載の方法。

**【請求項 7】**

蓄積した病理学的 Tau タンパク質が騒音への曝露に起因する、請求項1に記載の方法。 30

**【請求項 8】**

組成物を、騒音への曝露後少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも12ヶ月、または1~60ヶ月対象に投与する、請求項7に記載の方法。

**【請求項 9】**

蓄積した病理学的 Tau が爆風への曝露に起因する、請求項1に記載の方法。 30

**【請求項 10】**

組成物を、爆風への曝露後少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも12ヶ月、または1~60ヶ月対象に投与する、請求項9に記載の方法。

**【請求項 11】**

蓄積した病理学的 Tau が感染に起因する、請求項1に記載の方法。

**【請求項 12】**

組成物を、感染後少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも12ヶ月、または1~60ヶ月対象に投与する、請求項11に記載の方法。 40

**【請求項 13】**

蓄積した病理学的 Tau が毒素への曝露に起因する、請求項1に記載の方法。

**【請求項 14】**

組成物を、毒素への曝露後少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも12ヶ月、または1~60ヶ月対象に投与する、請求項13に記載の方法。

**【請求項 15】**

対象の脳脊髄液が少なくとも0.07ng/mlの蓄積した病理学的 Tau タンパク質を含む、請求項1に記載の方法。 50

**【請求項 1 6】**

対象が中枢神経系疾患を患っており、組成物の投与が中枢神経系における蓄積した病理学的 T a u タンパク質を少なくとも 5 % 低減する、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 1 7】**

対象が慢性の騒音誘発性もしくは爆風誘発性難聴もしくは耳鳴り、または老人性難聴もしくは老人性難聴に随伴する耳鳴りを患っており、組成物の投与が蝸牛または前庭部における蓄積した病理学的 T a u タンパク質を少なくとも 5 % 低減する、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 1 8】**

さらに T a u 凝集阻害剤を投与することを含む、請求項 1 に記載の方法。 10

**【請求項 1 9】**

蓄積した病理学的 T a u タンパク質が高リン酸化型である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 2 0】**

対象において蓄積した病理学的 T a u タンパク質を低減する方法であって、それを必要とする前記対象に、薬学的に有効な量の、2, 4 - ジスルホニル - フェニルターシャリーブチルニトロン (2, 4 - D S P B N ) またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を投与することを含む、方法。

**【請求項 2 1】**

蓄積した病理学的 T a u が爆風または騒音への曝露に起因し、組成物を、爆風または騒音への曝露後少なくとも 2 ヶ月、少なくとも 3 ヶ月、少なくとも 6 ヶ月、少なくとも 9 ヶ月、少なくとも 12 ヶ月、または 1 ~ 60 ヶ月対象に投与する、請求項 2 0 に記載の方法。 20

**【請求項 2 2】**

蓄積した病理学的 T a u タンパク質が高リン酸化型である、請求項 2 0 に記載の方法。

**【請求項 2 3】**

対象において蓄積した病理学的 T a u タンパク質を低減する方法で使用するための組成物であって、薬学的に有効な量の、2, 4 - ジスルホニル - フェニルターシャリーブチルニトロン (2, 4 - D S P B N ) またはその薬学的に許容される塩および N - アセチルシステイン (N A C ) またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を含む、組成物。 30

**【請求項 2 4】**

対象において蓄積した病理学的 T a u タンパク質を低減する方法で使用するための組成物であって、薬学的に有効な量の、2, 4 - ジスルホニル - フェニルターシャリーブチルニトロン (2, 4 - D S P B N ) またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を含む、組成物。

**【発明の詳細な説明】****【背景技術】****【0 0 0 1】**

爆風誘発性および騒音誘発性の高リン酸化されたオリゴマー T a u の蓄積は海馬で起こり得る。この微小管結合タンパク質の異常な高リン酸化およびオリゴマー化は、シナプス喪失および神経細胞死に至る進行性の病理学的過程を開始させ得る。アルツハイマー病および関連疾患（タウオパチー）において T a u 機能障害が果たす基本的な病因的役割に基づいて、T a u で誘発される神経毒性に至る一連の事象の拡大を防ぐかまたは遅らせるための治療方針を特定することが大いに重視されて来ている。しかしながら、慢性神経変性障害および / または慢性耳疾患、例えば末梢聴覚系を侵す疾患を患う患者において、既存の病理学的 T a u の蓄積または凝集を逆転させることができるか否か、およびどのようにできるかは、明らかでない。 40

**【発明の概要】****【発明が解決しようとする課題】****【0 0 0 2】**

したがって、慢性神経変性障害および／または慢性耳疾患に関連する病理学的Tauタンパク質の蓄積または凝集を逆転させる方法に対するニーズが存在する。

【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明は、蓄積した病理学的Tauタンパク質と関連する慢性の疾患または状態を患っている患者において病理学的Tauタンパク質の蓄積を逆転させるための方法および組成物を提供することによって上述のニーズを満たす。したがって、本明細書に記載されている本発明の少なくとも1つの態様は、対象において蓄積した病理学的Tauタンパク質を低減するための方法であって、それを必要とする前記対象に、有効量の2,4-ジスルホニル-フェニルターシャリーブチルニトロン(2,4-DSPBN)またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法に関する。

10

【0004】

いくつかの実施形態において、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩は、さらに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物として投与される。

【0005】

いくつかの実施形態において、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩は対象に経口で、静脈内に、皮下に、舌下に、真皮下に、髄腔内に、吸入により、または耳内局所に投与される。

【0006】

いくつかの実施形態において、方法はさらに、N-アセチルシステイン、アセチル-L-カルニチン、グルタチオンモノエチルエステル、エブセレン、D-メチオニン、カルバマチオンおよびSzeto-Schilleペプチドならびにそれらの機能性類似体からなる群から選択される1種以上の化合物を投与することを含む。いくつかの実施形態において、方法はさらにN-アセチルシステインを投与することを含む。

20

【0007】

いくつかの実施形態において、蓄積した病理学的Tauタンパク質は加齢に起因する。

【0008】

いくつかの実施形態において、蓄積した病理学的Tauタンパク質は中枢神経系疾患に起因する。いくつかの実施形態において、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩は中枢神経系疾患の発症後少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも12ヶ月、または1~60ヶ月対象に投与される。

30

【0009】

いくつかの実施形態において、蓄積した病理学的Tauタンパク質は騒音への曝露に起因する。いくつかの実施形態において、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩は騒音への曝露後少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも12ヶ月、または1~60ヶ月対象に投与される。

【0010】

いくつかの実施形態において、蓄積した病理学的Tauは爆風への曝露に起因する。いくつかの実施形態において、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩は爆風への曝露後少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも12ヶ月、または1~60ヶ月対象に投与される。

40

【0011】

いくつかの実施形態において、蓄積した病理学的Tauは感染に起因する。いくつかの実施形態において、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩は感染後少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも12ヶ月、または1~60ヶ月対象に投与される。

【0012】

いくつかの実施形態において、蓄積した病理学的Tauは毒素への曝露に起因する。いくつかの実施形態において、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩は毒素への曝露後少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも9ヶ月

50

、少なくとも 12 ヶ月、または 1 ~ 60 ヶ月対象に投与される。

#### 【0013】

いくつかの実施形態において、対象は慢性の騒音誘発性もしくは爆風誘発性難聴もしくは耳鳴り、または老人性難聴もしくは老人性難聴に随伴する耳鳴りを患っており、2, 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩の投与は蝸牛または前庭部において蓄積した病理学的 Tau タンパク質を少なくとも 1 %、または少なくとも 2 %、または少なくとも 5 %、または少なくとも 10 %、または少なくとも 20 %、または少なくとも 50 % 低減する。

#### 【0014】

いくつかの実施形態において、対象は中枢神経系疾患を患っており、2, 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩の投与は中枢神経系において蓄積した病理学的 Tau タンパク質を少なくとも 1 %、または少なくとも 2 %、または少なくとも 5 %、または少なくとも 10 %、または少なくとも 20 %、または少なくとも 50 % 低減する。

#### 【0015】

いくつかの実施形態において、対象の脳脊髄液は少なくとも 0.05 ng / ml、または少なくとも 0.07 ng / ml、または少なくとも 0.1 ng / ml、または少なくとも 0.15 ng / ml、または少なくとも 0.2 ng / ml、または少なくとも 0.3 ng / ml、または少なくとも 0.35 ng / ml、または少なくとも 0.4 ng / ml、または少なくとも 0.45 ng / ml、または少なくとも 0.5 ng / ml の蓄積した病理学的 Tau タンパク質を含む。

#### 【0016】

いくつかの実施形態において、対象は慢性外傷性脳障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上麻痺、前頭側頭型認知症、ピック病、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、進行性皮質下グリオーシス、筋萎縮性側索硬化症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ボクサー認知症、神経原線維型老年認知症 (tangle - on 1 y dementia)、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、ハレルフォンデン・スペツツ病、クロイツフェルト・ヤコブ病、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病 C 型、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、亜急性硬化性全脳炎、筋緊張性ジストロフィー、神経原線維変化を伴う非グアム型運動ニューロン疾患、および脳炎後パーキンソン病から選択される中枢神経系疾患または状態を患っている。

#### 【0017】

別の態様において、本明細書に記載されている発明は、対象において蓄積した病理学的 Tau タンパク質を低減する方法に使用するための組成物であって、薬学的に有効な量の、2, 4 - ジスルホニル - フェニルターシャリーブチルニトロン (2, 4 - D S P B N ) またはその薬学的に許容される塩および N - アセチルシステイン (NAC) またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を含む、組成物に関する。

#### 【0018】

別の態様において、本明細書に記載されている発明は、対象において蓄積した病理学的 Tau タンパク質を低減する方法に使用するための組成物であって、薬学的に有効な量の、2, 4 - ジスルホニル - フェニルターシャリーブチルニトロン (2, 4 - D S P B N ) またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を含む、組成物に関する。

#### 【0019】

これらおよびその他の特徴は、添付の図面と併せて以下の詳細な説明を読むと、その実施の機構および方法と共に明らかになろう。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0020】

【図 1】騒音曝露後のらせん神経節 (SG) における T22 陽性ニューロン計数および統計分析を示す図である。ラットを 115 dB SPL オクターブ帯域騒音に 1 時間曝露した。1 群のラットは、騒音曝露 1 時間後および次の 2 日間は 1 日 2 回、2, 4 - D S P B N および NAC (各々 300 mg / kg) により処置し (合計 5 用量、N / T 群) 、別の

10

20

30

40

50

1群のラットはビヒクリ（生理食塩水）のみで処置した（N群）。騒音曝露なしの1群のラットを正常対照として使用した（NC群）。騒音曝露7および21日後に動物を安樂死させ、蝸牛組織を免疫染色のために処理した。騒音曝露7日後、SGにおいて、7D-N/Tおよび7D-N群でNC群と比較して増大した数のT22陽性ニューロンが観察された（\*\*、\*\*\* p < 0.01または0.001）。騒音曝露後この時点では処置効果が観察されなかった（p > 0.05）。騒音曝露21日後、ビヒクリ処置群のみで、SGにおいて増大した数のT22陽性ニューロンが観察されたが（21D-N、\*\*\* p < 0.001）、2,4-DSPBN+NACの組合せで処置した群では観察されず（21D-N/T、p > 0.05）、これは、この時点での処置効果を示している（p < 0.05）。

10

【図2】2,4-DSPBN+NAC処置がTau（P301S）トランスジェニックマウスの脳において不溶性の細胞毒性Tau凝集体の蓄積を有意に低減したことを示す図である。トランスジェニック（Tg）Tau（P301S）マウスは、生後最初の5ヶ月以内に神経変性および高リン酸化型Tauオリゴマーの蓄積を示し始める悪性タウオパチーモデルである。マウスは、2.5ヶ月齢で始めて3ヶ月間毎日プラシーボ（生理食塩水）または2,4-DSPBN+NAC（各々300mg/kg）で処置した（i.p.）。Berger et al., J Neurosci. 27(14):3650-62(2007)に記載されている方法を用い、脳組織の分画分取（differential fractionation）および免疫プロット分析を5.5ヶ月のTgマウスに対して実施して、プラシーボまたは活性薬剤の組合せで処置した動物における高リン酸化型Tauタンパク質の洗剤（サルコシリ）に不溶性の凝集体の相対的な蓄積を測定した。図2Aは、プラシーボまたは2,4-DSPBN+NACで処置したTau（P301S）-Tgマウスに由来する海馬（HCA）脳組織から単離したサルコシリ不溶性画分に対して行なった免疫プロット分析を示す。図2Aにおいて、p-Tau（S202、T205）に特異的な抗体（AT8）を用いて、HCA抽出物のサルコシリ不溶性ペレット中に残存する凝集した高リン酸化型のTau（p-Tau（S202、T205））の相対的量を検出した。2,4-DSPBN+NACで処置したP301S-Tgマウスの凝集した不溶性p-Tau（S202、T205）のレベルはプラシーボで処置した対照と比較して著しく低減した。図2Bは、各試験群のマウス（n=6匹のマウス/群）に由来するHCAのサルコシリ不溶性画分中のp-Tauの濃度測定免疫反応性の量的比較を描いた図式的要約である。これらのデータは、2,4-DSPBN+NACで処置したTgマウスにおける細胞毒性のサルコシリ不溶性p-Tau凝集の量の統計的に有意な低下を示していた。同じサンプル由来の可溶性上清画分中のハウスキーピングタンパク質GAPDHの免疫プロットを量的比較のための内部ローディング対照（internal loading control）として使用した。

20

30

40

50

【図3】2,4-DSPBN+NAC処置がSH-SY5Y神経芽細胞腫細胞においてオカダ酸で誘発されたp-Tau蓄積を低減したことを示す図である。再現性の高リン酸化型p-Tau蓄積は、Boban et al., J Neurosci Methods. S0165-0270(18)30297-8(2018)に記載されている方法に従って、タンパク質ホスファターゼ2A（PP2A）の小分子阻害剤であるオカダ酸（OA）と共にインキュベーションした後、SH-SY5Y神経芽細胞腫細胞株で誘発することができる。この実験においては、SH-SY5Y細胞を100nMのOA単独または2,4-DSPBN+NACとの組合せと共に3時間インキュベートした後、AT8ホスホ-Tau（S202、T205）抗体またはハウスキーピングタンパク質GAPDHによる免疫プロット評価のために細胞を採取した。OA単独で処置した細胞において、未処置の対照細胞と比較して顕著なホスホ-Tau（S202、T205）蓄積が観察された（レーン1と2を比較）。OAおよび2,4-DSPBN+NACで処置した細胞は、OA単独で処置した細胞と比較して顕著に低減したp-Tauレベルの蓄積を示した（レーン2と4またはレーン2と5を比較）。OAの不在下で、2,4-DSPBN+NAC処置（500μMのNAC、185μMの2,4-DSPBN）単独も、SH-SY5Y細

胞における p - Tau の恒常性ベースラインレベルを表面上低下させた（レーン 1 と 3 を比較）。この実験においては 2 回分の用量の組み合わせた 2 , 4 - DSPBN + NAC (185 μM の 2 , 4 - DSPBN / 500 μM の NAC または 93 μM の 2 , 4 - DSPBN / 250 μM の NAC ) を使用した。その各々はインビオ研究で使用された等しい質量：質量比と似たモル比を使用した（すなわち、2 , 4 - DSPBN と NAC の 1 : 1 の質量比は 1 : 2 . 7 のモル比と同等である）。

【図 4】定量的評価が、2 , 4 - DSPBN + NAC で処置した SH - SY5Y 神経芽細胞腫細胞においてオカダ酸で誘発された p - Tau 蓄積の統計的に有意な低減を示したことを見出す図である。図 3 に記載された実験の生物学的および技術的複製を行ない、p - Tau (S202、T205) 免疫プロット (AT8 抗体) を、National Institutes of Health ImageJ ソフトウェアおよび内部 GAPDH タンパク質標準を用いて、相対的なタンパク質レベルの濃度測定評価に供した。これらの評価に基づいて、2 , 4 - DSPBN + NAC 処置 (500 μM の NAC, 185 μM の 2 , 4 - DSPBN ) が、強い処置効果を示す、OA で誘発された p - Tau 蓄積の、未処置の対照細胞で観察されたレベルと統計的に区別がつかないレベルまでの統計的に有意な低減を促進したことが立証された。10

【図 5】2 , 4 - DSPBN + NAC 処置が蓄積したリン酸化 Tau タンパク質レベルの逆転を強めたことを示す図である。このパイロット実験では、SH - SY5Y 細胞を OA 単独で 3 時間処理した後、OA を含まない生理食塩水または 2 , 4 - DSPBN + NAC (500 μM の NAC, 185 μM の 2 , 4 - DSPBN ) のいずれかを含有する新鮮な培地で処理した。次いで、処置 30 分後に細胞を採取して、2 , 4 - DSPBN + NAC 処置が OA により誘発された蓄積した p - Tau の解消を加速し得たかどうか検査した。図 5A は、SH - SY5Y 細胞における高リン酸化型 p - Tau (S202、T205) のレベルの免疫プロット評価を示し、OA を含まない培地中で 30 分後でもまだ明らかであった持続性の顯著な OA で誘発された蓄積を示しているが、2 , 4 - DSPBN + NAC で処置した細胞は OA 後のこの同じ時点で検出可能な低減を示した。図 5B は、この実験の技術的複製の定量的濃度測定評価を示し、2 , 4 - DSPBN + NAC による処置が SH - SY5Y 細胞における OA で誘発された p - Tau の蓄積をより迅速に解消するようであることを示している。20

【発明を実施するための形態】30

#### 【0021】

本明細書に記載されている本発明は、対象において蓄積した病理学的 Tau タンパク質を低減する（すなわち、Tau 蓄積を逆転させる）方法であって、それを必要とする前記対象に、有効量の 2 , 4 - ジスルホニル - フェニルターシャリーブチルニトロン (2 , 4 - DSPBN 、または HPN - 07 ) またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。場合により、2 , 4 - DSPBN は NAC と共に投与される。

#### 【0022】

##### 略号

AGD、嗜銀顆粒性認知症；ALS、筋萎縮性側索硬化症；CBD、大脳皮質基底核変性症；CJD、クロイツフェルト・ヤコブ病；CTE、慢性外傷性脳障害；DNTC、石灰化を伴うびまん性神経原線維変性病；DP、ボクサー認知症；2 , 4 - DSPBN、2 , 4 - ジスルホニル - フェニルターシャリーブチルニトロン；FTD、前頭側頭型認知症；GAPDH、グリセラルデヒド 3 - リン酸デヒドロゲナーゼ；GSS、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病；HCA、海馬；HSD、ハレルフォンデン・スパツツ病；i . p . 、腹腔内；MSA、多系統萎縮症；NAC、N - アセチルシステイン；NPC、ニーマン・ピック病 C 型；OA、オカダ酸；4 - OHPBN、4 - ヒドロキシ - - フェニルブチルニトロン；PBN、フェニルブチルニトロン；PEP、脳炎後パーキンソン病；PrP - CAA、プリオントンパク質脳アミロイド血管症；PPSP、進行性核上麻痺；SG、らせん神経節；S - PBN、2 - スルホニル - - フェニルターシャリーブチルニトロン；SSPE、亜急性硬化性全脳炎；Tg、トランスジェニック；TOD

10

20

30

40

50

、神経原線維型老年認知症。

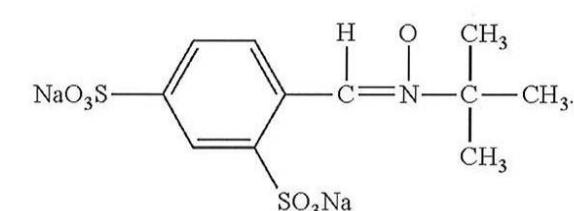
【0023】

2,4-ジスルホニル-フェニルターシャリーブチルニトロン(2,4-DSPBN)

2,4-ジスルホニル-フェニルターシャリーブチルニトロンは2,4-ジスルホニルPBN、2,4-DSPBN、NXY-059、HPN-07、またはCAS 168021-79-2とも称され、次の構造を有する：

【0024】

【化1】



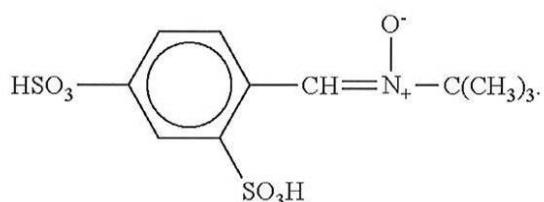
10

【0025】

この化合物の酸形態は次の構造を有する：

【0026】

【化2】



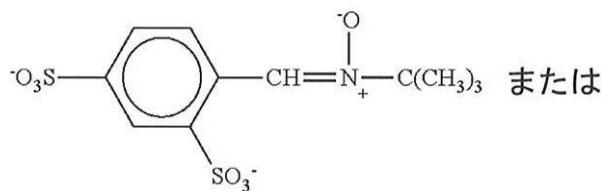
20

【0027】

酸形態は固体であっても、または低いpHの溶液中に見られてもよい。この化合物のイオン化した塩形態はより高いpHで存在し、次の構造のいずれかで表すことができる：

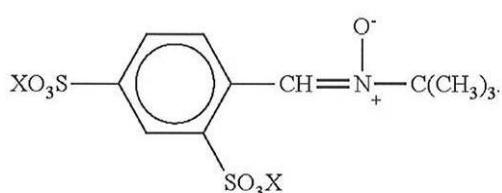
【0028】

【化3】



30

40



50

**【0029】**

塩形態において、Xは薬学的に許容されるカチオンである。最も一般的には、このカチオンはナトリウム、カリウムまたはアンモニウムのような1価の物質であるが、多価の単独または薬学的に許容される1価のアニオンと組み合わせたカチオン、例えば塩化物、臭化物、ヨウ化物、ヒドロキシル、硝酸、スルホン酸、酢酸、酒石酸、シュウ酸、コハク酸、バモ酸などのアニオンと組み合わせたカルシウム；かかるアニオンと組み合わせたマグネシウム；かかるアニオンと組み合わせた亜鉛などであることもできる。これらの物質のうち、遊離の酸および単純なナトリウム、カリウムまたはアンモニウム塩が最も好ましく、カルシウムおよびマグネシウム塩も好ましいが、いくらか劣る。2,4-DSPBNは、参照により本明細書に組み込まれている米国特許第5,488,145号に詳細に記載されている。2,4-DSPBNの塩もまた、本明細書に記載されている2,4-DSPBNの使用と同様な方法で蓄積した病理学的Tauタンパク質を低減するのに使用することができる。10

**【0030】**

蓄積した病理学的Tauタンパク質を低減するために、2,4-DSPBNは、例えば、約1mg/kg～約500mg/kg体重、もしくは約5mg/kg～約400mg/kg体重、もしくは約10mg/kg～約300mg/kg体重、または約10mg/kg体重、もしくは約20mg/kg体重、もしくは約50mg/kg体重、もしくは約100mg/kg体重、もしくは約150mg/kg体重、もしくは約200mg/kg体重、もしくは約250mg/kg体重、もしくは約300mg/kg体重の用量で投与することができる。20

**【0031】**

ヒト対象において蓄積した病理学的Tauタンパク質を低減するために、2,4-DSPBNは、例えば、約100mg～約20,000mg、もしくは約500mg～約10,000mg、もしくは約1,000mg～約5,000mg、または約100mg、もしくは約200mg、もしくは約500mg、もしくは約1,000mg、もしくは約2,000mg、もしくは約3,000mg、もしくは約5,000mg、もしくは約8,000mg、もしくは約10,000mgの1日用量で投与することができる。

**【0032】**

対象には、1日1回、または1日2回、または1日3回、または1日4回、または1日5回投与することができる。30

**【0033】**

2,4-DSPBNはNACと併用して、蓄積した病理学的Tauタンパク質を低減することができる。いくつかの実施形態において、2,4-DSPBNとNACは混合物として共投与される。いくつかの実施形態において、2,4-DSPBNおよびNACは別個の投薬形態として連続してまたは同時に投与される。

**【0034】**

いくつかの実施形態において、2,4-DSPBN、および場合によりNACは経口で投与される。限定されることはないが、静脈内、皮下、吸入、舌下、真皮下、髄腔内、または耳内局所を含めて他の送達方法が考えられる。さらに、活性組成物はナノ粒子またはデンドリマー製剤として投与してもよい。ナノ粒子は多機能性であり得、ポリマーおよび常磁性の酸化鉄粒子からなっていて、外部磁力の適用により、内耳または背側蝸牛神経核のような所望の標的への薬物の送達を補助することが可能になる。加えて、組成物は当業者に公知の添加剤と共に配合して経口吸収を高め、バイオアベイラビリティ動態を変えることができる。40

**【0035】**

2,4-DSPBNの代わりに、またはそれに加えて、他のニトロン化合物を使用して、蓄積した病理学的Tauタンパク質を低減することもできる。いくつかの実施形態において、ニトロン化合物はフェニルブチルニトロン(PBN)およびその誘導体から選択される。いくつかの実施形態において、ニトロン化合物はPBNである。いくつかの実施形

態において、ニトロン化合物は4-ヒドロキシ-フェニルブチルニトロン(4-OH PBN)である。いくつかの実施形態において、ニトロン化合物は2-スルホニル-フェニルターシャリーブチルニトロン(S-PBN)である。

#### 【0036】

したがって、本出願は明らかに、本明細書に開示されているすべての実施形態において、2,4-DSPBNの代わりに、またはそれに加えて上述のニトロン化合物のいずれかを使用することを包含する。それ故、フェニルブチルニトロン(PBN)、4-ヒドロキシ-フェニルブチルニトロン(4-OHPBN)および2-スルホニル-フェニルターシャリーブチルニトロン(S-PBN)の1種以上を2,4-DSPBNの代わりに、またはそれに加えて使用する方法が開示されている。

10

#### 【0037】

蓄積した病理学的Tauタンパク質を低減する方法

本明細書に記載されている多くの実施形態は、対象において蓄積した病理学的Tauタンパク質を低減する方法であって、それを必要とする前記対象に、有効量の2,4-ジスルホニル-フェニルターシャリーブチルニトロン(2,4-DSPBN)またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法に関する。場合により、2,4-DSPBNはNACと共に共投与される。別の実施形態において、2,4-DSPBNはTau凝集阻害剤と共に共投与される。

#### 【0038】

本開示において、用語「Tau」とは、Tauの天然のモノマー形態、またはTauの他のコンフォーマー、例えばTauのオリゴマーまたは凝集体をいう。用語「Tau」はまた、Tauのすべてのタイプおよび形態をまとめて総称するのにも使用される。いくつかの形態において、Tauの凝集体は高リン酸化型のTauタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、高リン酸化型のTauは、Tauの高リン酸化形態に免疫反応性であることが公知のいずれかの抗体を、当技術分野で周知のイムノアッセイと組み合わせて使用することによって検出し得る。いくつかの実施形態において、高リン酸化型のTauは、例えば、202位および205位(S202、T205)でリン酸化されたp-Tauに特異的な抗体(AT8)で検出することができる。いくつかの実施形態において、高リン酸化型のTauは、例えば、高リン酸化型のTauを認識することが当技術分野で公知のPHF-1(S396、S404ホスホ-エピトープに対して高特異的)、AT180、およびAT270抗体で検出することができる。Tauタンパク質は、神経細胞に豊富であり、オリゴデンドロサイトおよびアストロサイトではずっと少ない程度で存在する微小管を安定化するという機能を果たす。Tauタンパク質が正常に機能しなくなり、微小管を的確に安定化できなくなると、アルツハイマー病のような神経系の病状を発現し得る。いくつかの実施形態において、対象の脳脊髄液は少なくとも0.05ng/ml、または少なくとも0.07ng/ml、または少なくとも0.1ng/ml、または少なくとも0.15ng/ml、または少なくとも0.2ng/ml、または少なくとも0.3ng/ml、または少なくとも0.35ng/ml、または少なくとも0.4ng/ml、または少なくとも0.45ng/ml、または少なくとも0.5ng/mlの蓄積した病理学的Tauタンパク質を含む。

20

30

40

#### 【0039】

1つの実施形態において、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される担体をさらに含む医薬組成物として投与される。別の実施形態において、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩は対象に経口で、静脈内に、皮下に、舌下に、真皮下に、髄腔内に、吸入により、または耳内局所に投与される。

#### 【0040】

1つの実施形態において、方法はさらに、N-アセチルシステイン、アセチル-L-カルニチン、グルタチオンモノエチルエステル、エブセレン、D-メチオニン、カルバマチオンおよびSzeto-Schilierペプチドならびにそれらの機能性類似体からなる群から選択される1種以上の化合物を投与することを含む。別の実施形態において、方

50

法はさらにN-アセチルシステインを投与することを含む。

【0041】

1つの実施形態において、蓄積した病理学的Tauタンパク質は加齢に起因する。1つの実施形態において、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩は、少なくとも60歳、または少なくとも65歳、または少なくとも70歳、または少なくとも75歳、または少なくとも80歳の対象に投与される。

【0042】

1つの実施形態において、蓄積した病理学的Tauタンパク質は中枢神経系疾患に起因する。1つの実施形態において、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩は中枢神経系疾患の発症または診断後少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも9ヶ月、または少なくとも12ヶ月間対象に投与される。別の実施形態において、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩は中枢神経系疾患の発症または診断後1~60ヶ月、1~48ヶ月、1~24ヶ月、1~12ヶ月、3~60ヶ月、3~48ヶ月、3~24ヶ月、3~12ヶ月、6~60ヶ月、6~48ヶ月、6~24ヶ月、6~12ヶ月、9~60ヶ月、9~48ヶ月、9~24ヶ月、9~12ヶ月、12~60ヶ月、12~48ヶ月、または12~24ヶ月間対象に投与される。

10

【0043】

1つの実施形態において、蓄積した病理学的Tauタンパク質は爆風への曝露に起因する。1つの実施形態において、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩は爆風への曝露後少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも9ヶ月、または少なくとも12ヶ月間対象に投与される。別の実施形態において、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩は爆風への曝露後1~60ヶ月、1~48ヶ月、1~24ヶ月、1~12ヶ月、3~60ヶ月、3~48ヶ月、3~24ヶ月、3~12ヶ月、6~60ヶ月、6~48ヶ月、6~24ヶ月、6~12ヶ月、9~60ヶ月、9~48ヶ月、9~24ヶ月、9~12ヶ月、12~60ヶ月、12~48ヶ月、または12~24ヶ月間対象に投与される。

20

【0044】

1つの実施形態において、蓄積した病理学的Tauタンパク質は騒音への曝露に起因する。1つの実施形態において、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩は騒音への曝露後少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも9ヶ月、または少なくとも12ヶ月間対象に投与される。別の実施形態において、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩は騒音への曝露後1~60ヶ月、1~48ヶ月、1~24ヶ月、1~12ヶ月、3~60ヶ月、3~48ヶ月、3~24ヶ月、3~12ヶ月、6~60ヶ月、6~48ヶ月、6~24ヶ月、6~12ヶ月、9~60ヶ月、9~48ヶ月、9~24ヶ月、9~12ヶ月、12~60ヶ月、12~48ヶ月、または12~24ヶ月間対象に投与される。

30

【0045】

1つの実施形態において、蓄積した病理学的Tauタンパク質は感染に起因する。1つの実施形態において、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩は感染後少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも9ヶ月、または少なくとも12ヶ月間対象に投与される。別の実施形態において、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩は感染後1~60ヶ月、1~48ヶ月、1~24ヶ月、1~12ヶ月、3~60ヶ月、3~48ヶ月、3~24ヶ月、3~12ヶ月、6~60ヶ月、6~48ヶ月、6~24ヶ月、6~12ヶ月、9~60ヶ月、9~48ヶ月、9~24ヶ月、9~12ヶ月、12~60ヶ月、12~48ヶ月、または12~24ヶ月間対象に投与される。

40

【0046】

1つの実施形態において、蓄積した病理学的Tauタンパク質は毒素への曝露に起因する。1つの実施形態において、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩は毒素への曝露後少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも9ヶ月

50

月、または少なくとも 12 ヶ月間対象に投与される。別の実施形態において、2, 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩は毒素への曝露後 1 ~ 60 ヶ月、1 ~ 48 ヶ月、1 ~ 24 ヶ月、1 ~ 12 ヶ月、3 ~ 60 ヶ月、3 ~ 48 ヶ月、3 ~ 24 ヶ月、3 ~ 12 ヶ月、6 ~ 60 ヶ月、6 ~ 48 ヶ月、6 ~ 24 ヶ月、6 ~ 12 ヶ月、9 ~ 60 ヶ月、9 ~ 48 ヶ月、9 ~ 24 ヶ月、9 ~ 12 ヶ月、12 ~ 60 ヶ月、12 ~ 48 ヶ月、または 12 ~ 24 ヶ月間対象に投与される。

#### 【0047】

1つの実施形態において、対象は中枢神経系疾患を患っており、2, 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩の投与は中枢神経系における蓄積した病理学的 T a u タンパク質を少なくとも 1%、または少なくとも 2%、または少なくとも 5%、または少なくとも 10%、または少なくとも 20%、または少なくとも 50% 低減する。  
10

#### 【0048】

1つの実施形態において、対象は慢性の騒音誘発性もしくは爆風誘発性難聴もしくは耳鳴り、または老人性難聴または老人性難聴に随伴する耳鳴りを患っており、2, 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩の投与は聴覚系（例えば、蝸牛または前庭部）における蓄積した病理学的 T a u タンパク質を少なくとも 1%、または少なくとも 2%、または少なくとも 5%、または少なくとも 10%、または少なくとも 20%、または少なくとも 50% 低減する。

#### 【0049】

いくつかの実施形態において、方法はさらに T a u 凝集阻害剤を投与することを含む。  
20 T a u 凝集阻害剤は共有結合性または非共有結合性阻害剤であることができる。T a u 凝集阻害剤の非限定例にはクルクミン、分子ピンセット（例えば、C L R 01）、フタロシアニンテトラスルホネート、オレオカントール、シンナムアルデヒド、バイカレイン、イソブレナリン、ドーパミン、ドブタミン、レボドバ、レボドバ／カルビドバ、トリメトキノール、ヘキソブレナリン、メチルドバ、およびドロキシドバがある。

#### 【0050】

##### 中枢神経系疾患を治療する方法

本明細書に記載されている本発明はまた、それを必要とする対象の中枢神経系において蓄積した病理学的 T a u タンパク質を低減する方法であって、対象に、有効量の 2, 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法も提供し、ここで対象は慢性外傷性脳障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上麻痺、前頭側頭型認知症、ピック病、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、進行性皮質下グリオーシス、筋萎縮性側索硬化症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ボクサー認知症、神経原線維型老年認知症、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、ハレルフォンデン・スパツツ病、クロイツフェルト・ヤコブ病、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病 C 型、プリオントンパク質脳アミロイド血管症、亜急性硬化性全脳炎、筋緊張性ジストロフィー、神経原線維変化を伴う非グアム型運動ニューロン疾患、および脳炎後パーキンソン病から選択される中枢神経系疾患または状態を患っている。場合により、2, 4 - D S P B N は有効量の N A C と共に共投与される。  
30 2, 4 - D S P B N および N A C は同時または連続して共投与することができる。2, 4 - D S P B N および N A C は 1 つの組成物として、または別個の組成物として共投与することができる。

#### 【0051】

本発明のさらなる態様は慢性外傷性脳障害（C T E）を患う患者の蓄積した病理学的 T a u タンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも 0.05 n g / m l、または少なくとも 0.07 n g / m l、または少なくとも 0.1 n g / m l、または少なくとも 0.15 n g / m l、または少なくとも 0.2 n g / m l、または少なくとも 0.25 n g / m l、または少なくとも 0.3 n g / m l、または少なくとも 0.35 n g / m l、または少なくとも 0.4 n g / m l、または少なくとも 0.45 n g / m l、または少なくとも 0.5 n g / m l の蓄積した病理学的 T a u タンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の 2, 4 - D S P B N  
40

10

20

30

40

50

またはその薬学的に許容される塩および場合によりNACがCTEを患うヒト患者に投与され、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩および任意のNACは、中枢神経系における蓄積した病理学的Tauタンパク質の量を、CTEに対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。

#### 【0052】

本発明のさらなる態様は閉鎖性頭部外傷を患う患者における蓄積した病理学的Tauタンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも0.05ng/ml、または少なくとも0.07ng/ml、または少なくとも0.1ng/ml、または少なくとも0.15ng/ml、または少なくとも0.2ng/ml、または少なくとも0.25ng/ml、または少なくとも0.3ng/ml、または少なくとも0.35ng/ml、または少なくとも0.4ng/ml、または少なくとも0.45ng/ml、または少なくとも0.5ng/mlの蓄積した病理学的Tauタンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩および場合によりNACが閉鎖性頭部外傷を患うヒト患者に投与され、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩および任意のNACは、中枢神経系の蓄積した病理学的Tauタンパク質の量を、閉鎖性頭部外傷に対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。

10

#### 【0053】

本発明のさらなる態様はアルツハイマー病を患う患者における蓄積した病理学的Tauタンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも0.05ng/ml、または少なくとも0.07ng/ml、または少なくとも0.1ng/ml、または少なくとも0.15ng/ml、または少なくとも0.2ng/ml、または少なくとも0.25ng/ml、または少なくとも0.3ng/ml、または少なくとも0.35ng/ml、または少なくとも0.4ng/ml、または少なくとも0.45ng/ml、または少なくとも0.5ng/mlの蓄積した病理学的Tauタンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩および場合によりNACがアルツハイマー病を患うヒト患者に投与され、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩および任意のNACは中枢神経系における蓄積した病理学的Tauタンパク質の量を、アルツハイマー病に対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。

20

#### 【0054】

本発明のさらなる態様はパーキンソン病を患う患者における蓄積した病理学的Tauタンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも0.05ng/ml、または少なくとも0.07ng/ml、または少なくとも0.1ng/ml、または少なくとも0.15ng/ml、または少なくとも0.2ng/ml、または少なくとも0.25ng/ml、または少なくとも0.3ng/ml、または少なくとも0.35ng/ml、または少なくとも0.4ng/ml、または少なくとも0.45ng/ml、または少なくとも0.5ng/mlの蓄積した病理学的Tauタンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩および場合によりNACがパーキンソン病を患うヒト患者に投与され、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩および任意のNACは、中枢神経系の蓄積した病理学的Tauタンパク質の量を、パーキンソン病に対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。

30

#### 【0055】

本発明のさらなる態様は進行性核上麻痺(PSP)を患う患者における蓄積した病理学的Tauタンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも0.05ng/ml、または少なくとも0.07ng/ml、または少なくとも0.1ng/ml、または少なくとも0.15ng/ml、または少なくとも0.2ng/ml、または少なくとも0.25ng/ml、または少なくとも0.3ng/ml、または少なくとも0.35ng/ml、または少なくとも0.4ng/ml、または

40

50

は少なくとも 0 . 4 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 5 n g / m l の蓄積した病理学的 T a u タンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の 2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および場合により N A C が P S P を患うヒト患者に投与され、 2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および任意の N A C は、中枢神経系における蓄積した病理学的 T a u タンパク質の量を、 P S P に対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。

#### 【 0 0 5 6 】

本発明のさらなる態様は前頭側頭型認知症 ( F T D ) を患う患者における蓄積した病理学的 T a u タンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも 0 . 0 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 0 7 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 2 n g / m l 、または少なくとも 0 . 2 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 5 n g / m l の蓄積した病理学的 T a u タンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の 2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および場合により N A C が F T D を患うヒト患者に投与され、 2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および任意の N A C は、中枢神経系における蓄積した病理学的 T a u タンパク質の量を、 F T D に対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。

#### 【 0 0 5 7 】

本発明のさらなる態様はピック病を患う患者における蓄積した病理学的 T a u タンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも 0 . 0 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 0 7 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 2 n g / m l 、または少なくとも 0 . 2 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 5 n g / m l の蓄積した病理学的 T a u タンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の 2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および場合により N A C がピック病を患うヒト患者に投与され、 2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および任意の N A C は、中枢神経系における蓄積した病理学的 T a u タンパク質の量を、ピック病に対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。

#### 【 0 0 5 8 】

本発明のさらなる態様は嗜銀顆粒性認知症 ( A G D ) を患う患者における蓄積した病理学的 T a u タンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも 0 . 0 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 0 7 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 2 n g / m l 、または少なくとも 0 . 2 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 5 n g / m l の蓄積した病理学的 T a u タンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の 2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および場合により N A C が A G D を患うヒト患者に投与され、 2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および任意の N A C は、中枢神経系における蓄積した病理学的 T a u タンパク質の量を、 A G D に対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。

#### 【 0 0 5 9 】

本発明のさらなる態様は大脳皮質基底核変性症 ( C B D ) を患う患者における蓄積した病理学的 T a u タンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも 0 . 0 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 0 7 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 5 n g / m l 、または少なく

10

20

30

40

50

とも 0 . 2 n g / m l 、または少なくとも 0 . 2 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 5 n g / m l の蓄積した病理学的 T au タンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の 2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および場合により N A C が C B D を患うヒト患者に投与され、2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および任意の N A C は、中枢神経系における蓄積した病理学的 T au タンパク質の量を、C B D に対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。

#### 【 0 0 6 0 】

本発明のさらなる態様は進行性皮質下グリオーシス ( P S G ) を患う患者における蓄積した病理学的 T au タンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも 0 . 0 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 0 7 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 2 n g / m l 、または少なくとも 0 . 2 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 5 n g / m l の蓄積した病理学的 T au タンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の 2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および場合により N A C が P S G を患うヒト患者に投与され、2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および任意の N A C は、中枢神経系における蓄積した病理学的 T au タンパク質の量を、P S G に対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。

10

20

30

40

50

#### 【 0 0 6 1 】

本発明のさらなる態様は筋萎縮性側索硬化症 ( A L S ) を患う患者における蓄積した病理学的 T au タンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも 0 . 0 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 0 7 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 2 n g / m l 、または少なくとも 0 . 2 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 5 n g / m l の蓄積した病理学的 T au タンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の 2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および場合により N A C が A L S を患うヒト患者に投与され、2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および任意の N A C は、中枢神経系における蓄積した病理学的 T au タンパク質の量を、A L S に対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。

30

#### 【 0 0 6 2 】

本発明のさらなる態様は石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病 ( D N T C ) を患う患者における蓄積した病理学的 T au タンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも 0 . 0 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 0 7 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 2 n g / m l 、または少なくとも 0 . 2 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 5 n g / m l の蓄積した病理学的 T au タンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の 2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および場合により N A C が D N T C を患うヒト患者に投与され、2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および任意の N A C は、中枢神経系における蓄積した病理学的 T au タンパク質の量を、D N T C に対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。

40

50

#### 【 0 0 6 3 】

本発明のさらなる態様はボクサー認知症 ( D P ) を患う患者における蓄積した病理学的 T au タンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄

液は少なくとも 0 . 0 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 0 7 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 2 n g / m l 、または少なくとも 0 . 2 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 5 n g / m l の蓄積した病理学的 T a u タンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の 2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および場合により N A C が D P を患うヒト患者に投与され、2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および任意の N A C は、中枢神経系における蓄積した病理学的 T a u タンパク質の量を、D P に対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。

10

#### 【 0 0 6 4 】

本発明のさらなる態様は神経原線維型老年認知症 (T O D) を患う患者における蓄積した病理学的 T a u タンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも 0 . 0 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 0 7 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 2 n g / m l 、または少なくとも 0 . 2 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 5 n g / m l の蓄積した病理学的 T a u タンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の 2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および場合により N A C が T O D を患うヒト患者に投与され、2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および任意の N A C は、中枢神経系における蓄積した病理学的 T a u タンパク質の量を、T O D に対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。

20

#### 【 0 0 6 5 】

本発明のさらなる態様はダウン症候群を患う患者における蓄積した病理学的 T a u タンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも 0 . 0 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 0 7 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 2 n g / m l 、または少なくとも 0 . 2 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 5 n g / m l の蓄積した病理学的 T a u タンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の 2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および場合により N A C がダウン症候群を患うヒト患者に投与され、2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および任意の N A C は、中枢神経系における蓄積した病理学的 T a u タンパク質の量を、ダウン症候群に対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。

30

#### 【 0 0 6 6 】

本発明のさらなる態様はゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病 (G S S) を患う患者における蓄積した病理学的 T a u タンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも 0 . 0 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 0 7 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 2 n g / m l 、または少なくとも 0 . 2 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 5 n g / m l の蓄積した病理学的 T a u タンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の 2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および場合により N A C が G S S を患うヒト患者に投与され、2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および任意の N A C は、中枢神経系における蓄積した病理学的 T a u タンパク質の量を、G S S に対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。

40

#### 【 0 0 6 7 】

50

本発明のさらなる態様はハレルフォンデン・スパツツ病（HSD）を患う患者における蓄積した病理学的Tauタンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも0.05ng/ml、または少なくとも0.07ng/ml、または少なくとも0.1ng/ml、または少なくとも0.15ng/ml、または少なくとも0.2ng/ml、または少なくとも0.25ng/ml、または少なくとも0.3ng/ml、または少なくとも0.35ng/ml、または少なくとも0.4ng/ml、または少なくとも0.45ng/ml、または少なくとも0.5ng/mlの蓄積した病理学的Tauタンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩および場合によりNACがHSDを患うヒト患者に投与され、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩および任意のNACは、中枢神経系における蓄積した病理学的Tauタンパク質の量を、HSDに対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。  
10

#### 【0068】

本発明のさらなる態様はクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）を患う患者における蓄積した病理学的Tauタンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも0.05ng/ml、または少なくとも0.07ng/ml、または少なくとも0.1ng/ml、または少なくとも0.15ng/ml、または少なくとも0.2ng/ml、または少なくとも0.25ng/ml、または少なくとも0.3ng/ml、または少なくとも0.35ng/ml、または少なくとも0.4ng/ml、または少なくとも0.45ng/ml、または少なくとも0.5ng/mlの蓄積した病理学的Tauタンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩および場合によりNACがCJDを患うヒト患者に投与され、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩および任意のNACは、中枢神経系における蓄積した病理学的Tauタンパク質の量を、CJDに対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。  
20

#### 【0069】

本発明のさらなる態様は多系統萎縮症（MSA）を患う患者における蓄積した病理学的Tauタンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも0.05ng/ml、または少なくとも0.07ng/ml、または少なくとも0.1ng/ml、または少なくとも0.15ng/ml、または少なくとも0.2ng/ml、または少なくとも0.25ng/ml、または少なくとも0.3ng/ml、または少なくとも0.35ng/ml、または少なくとも0.4ng/ml、または少なくとも0.45ng/ml、または少なくとも0.5ng/mlの蓄積した病理学的Tauタンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩および場合によりNACがMSAを患うヒト患者に投与され、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩および任意のNACは、中枢神経系における蓄積した病理学的Tauタンパク質の量を、MSAに対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。  
30

#### 【0070】

本発明のさらなる態様はニーマン・ピック病C型（NPC）を患う患者における蓄積した病理学的Tauタンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも0.05ng/ml、または少なくとも0.07ng/ml、または少なくとも0.1ng/ml、または少なくとも0.15ng/ml、または少なくとも0.2ng/ml、または少なくとも0.25ng/ml、または少なくとも0.3ng/ml、または少なくとも0.35ng/ml、または少なくとも0.4ng/ml、または少なくとも0.45ng/ml、または少なくとも0.5ng/mlの蓄積した病理学的Tauタンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩および場合によりNACがNPCを患うヒト患者に投与され、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩および任意のNACは、中枢神経系における蓄積した病理学的Tauタンパク質の量を、NPCに対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。  
40  
50

治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。

【0071】

本発明のさらなる態様はプリオントンパク質脳アミロイド血管症(PrP-CAA)を患う患者における蓄積した病理学的Tauタンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも0.05ng/ml、または少なくとも0.07ng/ml、または少なくとも0.1ng/ml、または少なくとも0.15ng/ml、または少なくとも0.2ng/ml、または少なくとも0.25ng/ml、または少なくとも0.3ng/ml、または少なくとも0.35ng/ml、または少なくとも0.4ng/ml、または少なくとも0.45ng/ml、または少なくとも0.5ng/mlの蓄積した病理学的Tauタンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩および場合によりNACがPrP-CAAを患うヒト患者に投与され、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩および任意のNACは、中枢神経系における蓄積した病理学的Tauタンパク質の量を、PrP-CAAに対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。

10

【0072】

本発明のさらなる態様は亜急性硬化性全脳炎(SSPE)を患う患者における蓄積した病理学的Tauタンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも0.05ng/ml、または少なくとも0.07ng/ml、または少なくとも0.1ng/ml、または少なくとも0.15ng/ml、または少なくとも0.2ng/ml、または少なくとも0.25ng/ml、または少なくとも0.3ng/ml、または少なくとも0.35ng/ml、または少なくとも0.4ng/ml、または少なくとも0.45ng/ml、または少なくとも0.5ng/mlの蓄積した病理学的Tauタンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩および場合によりNACがSSPEを患うヒト患者に投与され、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩および任意のNACは、中枢神経系における蓄積した病理学的Tauタンパク質の量を、SSPEに対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。

20

【0073】

本発明のさらなる態様は筋緊張性ジストロフィーを患う患者における蓄積した病理学的Tauタンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも0.05ng/ml、または少なくとも0.07ng/ml、または少なくとも0.1ng/ml、または少なくとも0.15ng/ml、または少なくとも0.2ng/ml、または少なくとも0.25ng/ml、または少なくとも0.3ng/ml、または少なくとも0.35ng/ml、または少なくとも0.4ng/ml、または少なくとも0.45ng/ml、または少なくとも0.5ng/mlの蓄積した病理学的Tauタンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩および場合によりNACが筋緊張性ジストロフィーを患うヒト患者に投与され、2,4-DSPBNまたはその薬学的に許容される塩および任意のNACは、中枢神経系における蓄積した病理学的Tauタンパク質の量を、筋緊張性ジストロフィーに対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。

30

【0074】

本発明のさらなる態様は神経原線維変化を伴う非グアム型運動ニューロン疾患を患う患者における蓄積した病理学的Tauタンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも0.05ng/ml、または少なくとも0.07ng/ml、または少なくとも0.1ng/ml、または少なくとも0.15ng/ml、または少なくとも0.2ng/ml、または少なくとも0.25ng/ml、または少なくとも0.3ng/ml、または少なくとも0.35ng/ml、または少なくとも0.4ng/ml、または少なくとも0.45ng/ml、または少なくとも0.5ng/mlの蓄積した病理学的Tauタンパク質を含有する。いくつかの実施形態において

40

50

、有効量の 2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および場合により N A C が神経原線維変化を伴う非グアム型運動ニューロン疾患を患うヒト患者に投与され、 2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および任意の N A C は、中枢神経系における蓄積した病理学的 T a u タンパク質の量を、神経原線維変化を伴う非グアム型運動ニューロン疾患に対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。

#### 【 0 0 7 5 】

本発明のさらなる態様は脳炎後パーキンソン病 ( P E P ) を患う患者における蓄積した病理学的 T a u タンパク質を低減する方法に関する。いくつかの実施形態において、患者の脳脊髄液は少なくとも 0 . 0 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 0 7 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 n g / m l 、または少なくとも 0 . 1 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 2 n g / m l 、または少なくとも 0 . 2 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 n g / m l 、または少なくとも 0 . 3 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 n g / m l 、または少なくとも 0 . 4 5 n g / m l 、または少なくとも 0 . 5 n g / m l の蓄積した病理学的 T a u タンパク質を含有する。いくつかの実施形態において、有効量の 2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および場合により N A C が P E P を患うヒト患者に投与され、 2 , 4 - D S P B N またはその薬学的に許容される塩および任意の N A C は、中枢神経系における蓄積した病理学的 T a u タンパク質の量を、 P E P に対する治療効果を患者に提供するのに充分なレベルに低減する。

10

#### 【 0 0 7 6 】

いくつかの実施形態において、病理学的 T a u タンパク質の蓄積を逆転させることにより、本発明は、慢性外傷性脳障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上麻痺、前頭側頭型認知症、ピック病、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、進行性皮質下グリオーシス、筋萎縮性側索硬化症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変性病、ボクサー認知症、神経原線維型老年認知症、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、ハレルフォンデン・スペツツ病、クロイツフェルト・ヤコブ病、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病 C 型、ブリオンタンパク質脳アミロイド血管症、亜急性硬化性全脳炎、筋緊張性ジストロフィー、神経原線維変化を伴う非グアム型運動ニューロン疾患、および脳炎後パーキンソン病から選択される中枢神経系疾患または状態を患う患者の中枢神経系において神経変性を遅くし、停止させ、または逆転させる。

20

#### 実施例

30

#### 【 0 0 7 7 】

以下の実施例は例示の目的のみのものであり、本発明の限定と解釈すべきではない。同様に本発明を首尾よく実行するのを可能にする、当業者に利用可能な様々な代替の技術および手順がある。

#### 【 実施例 1 】

#### 【 0 0 7 8 】

蝸牛のらせん神経節における病理学的 T 2 2 T a u の騒音により誘発された蓄積の逆転

図 1 は、騒音曝露後のらせん神経節 ( S G ) における T 2 2 - 陽性ニューロン計数および統計分析を示す。ラットを 1 1 5 d B SPL オクターブ帯域騒音に 1 時間曝露した。1 群のラットは、騒音曝露 1 時間後および次の 2 日間 1 日 2 回、 2 , 4 - D S P B N および N A C ( 各々 3 0 0 m g / k g ) で処置し ( 合計 5 用量、 N / T 群 ) 、別の 1 群のラットはビヒクリ ( 生理食塩水 ) のみで処置した ( N 群 ) 。騒音曝露なしの 1 群のラットを正常対照として使用した ( N C 群 ) 。騒音曝露 7 および 2 1 日後に動物を安楽死させ、蝸牛組織を免疫染色のために処理した。騒音曝露 7 日後、 S G において、 N C 群と比較して 7 D - N / T および 7 D - N 群で増大した数の T 2 2 陽性ニューロンが観察された ( \* \* 、 \* \* \* p < 0 . 0 1 または 0 . 0 0 1 ) 。騒音曝露後この時点では処置効果が観察されなかった ( p > 0 . 0 5 ) 。騒音曝露 2 1 日後、ビヒクリ処置群のみで、 S G において増大した数の T 2 2 陽性ニューロンが観察されたが ( 2 1 D - N 、 \* \* \* p < 0 . 0 0 1 ) 、 2 , 4 - D S P B N + N A C の組合せで処置した群では観察されず ( 2 1 D - N / T 、 p 40

40

50

> 0 . 0 5 ) 、これは、この時点での処置効果を示している ( p < 0 . 0 5 ) 。

#### 【実施例 2】

##### 【0 0 7 9】

2 , 4 - D S P B N + N A C 処置は T a u ( P 3 0 1 S ) マウスの脳において不溶性の細胞毒性 T a u 凝集体の蓄積を有意に低減した。

トランスジェニック ( T g ) T a u ( P 3 0 1 S ) マウスは、生後最初の 5 ヶ月以内に神経変性および高リン酸化型 T a u オリゴマーの蓄積を示し始める悪性タウオパチーモデルである。 T a u ( P 3 0 1 S ) マウスを、 2 . 5 月齢で始めて 3 ヶ月間毎日プラシーボ ( 生理食塩水 ) または 2 , 4 - D S P B N + N A C ( 各々 3 0 0 m g / k g ) で腹腔内 ( i . p . ) 処置した。脳組織の分画分取および免疫プロット分析を 5 . 5 月の T g マウスに対して実施して、 Berger et al . , J Neurosci . 2 7 ( 1 4 ) : 3 6 5 0 - 6 2 ( 2 0 0 7 ) に記載されている方法を用いて、 プラシーボまたは活性薬剤の組合せで処置した動物における高リン酸化型の T a u タンパク質の洗剤 ( サルコシリ ) に不溶性凝集体の相対的な蓄積を測定した。 図 2 A は、 プラシーボまたは 2 , 4 - D S P B N + N A C のいずれかで処置した T a u ( P 3 0 1 S ) - T g マウスの海馬 ( H C a ) 脳組織から単離したサルコシリ不溶性画分に対して行なった免疫プロット分析の一例を示す。 図 2 A において、 p - T a u ( S 2 0 2 、 T 2 0 5 ) に特異的な抗体 ( A T 8 ) を用いて、 H C a 抽出物のサルコシリ不溶性ペレット中に残存していた凝集した高リン酸化型 T a u ( p - T a u ( S 2 0 2 、 T 2 0 5 ) ) の相対量を検出した。 2 , 4 - D S P B N + N A C で処置した P 3 0 1 S - T g マウスにおける凝集した不溶性 p - T a u ( S 2 0 2 、 T 2 0 5 ) のレベルは プラシーボで処置した対照と比較して著しく低減した。 図 2 B は、 各々の試験群 ( n = 6 マウス / 群 ) においてマウス由来の H C a のサルコシリ不溶性画分中の p - T a u の相対的濃度測定免疫反応性の定量比較を描いた図式的要約である。 これらのデータは、 2 , 4 - D S P B N + N A C で処置した T g マウスにおける細胞毒性のサルコシリ不溶性 p - T a u 凝集の量の統計的に有意な低下を示していた。 同じサンプル由来の可溶性の上清画分中のハウスキーピングタンパク質 G A P D H の免疫プロットを量的比較のための内部ローディング対照として使用した。

#### 【実施例 3】

##### 【0 0 8 0】

2 , 4 - D S P B N + N A C 処置は S H - S Y 5 Y 神経芽細胞腫細胞におけるオカダ酸で誘発された p - T a u 蓄積を低減した。

再現性の高リン酸化型の p - T a u 蓄積は、 Boban et al . , J Neurosci Methods . , pii : S 0 1 6 5 - 0 2 7 0 ( 1 8 ) 3 0 2 9 7 - 8 ( 2 0 1 8 ) に記載されている方法に従って、 タンパク質ホスファターゼ 2 A ( P P 2 A ) の小分子阻害剤であるオカダ酸 ( O A ) と共にインキュベーションした後、 S H - S Y 5 Y 神経芽細胞腫細胞株で誘発することができる。 この実験においては、 S H - S Y 5 Y 細胞を 1 0 0 n M の O A 単独または 2 , 4 - D S P B N + N A C との組合せと共に 3 時間インキュベートした後、 図 3 に示されている A T 8 ホスホ - T a u ( S 2 0 2 、 T 2 0 5 ) 抗体またはハウスキーピングタンパク質 G A P D H による免疫プロット評価のために細胞を採取した。 O A 単独で処置した細胞において、 未処置の対照細胞と比較して顕著なホスホ - T a u ( S 2 0 2 、 T 2 0 5 ) 蓄積が観察された ( レーン 1 と 2 を比較 ) 。 O A および 2 , 4 - D S P B N + N A C で処置した細胞は、 O A 単独で処置した細胞と比較して顕著に低減した p - T a u レベルの蓄積を示した ( レーン 2 と 4 または レーン 2 と 5 比較 ) 。 O A の不在下で、 2 , 4 - D S P B N + N A C 処置 ( 5 0 0 μ M の N A C 、 1 8 5 μ M の 2 , 4 - D S P B N ) 単独も、 S H - S Y 5 Y 細胞において p - T a u の恒常性のベースラインレベルを表面上低下させた ( レーン 1 と 3 を比較 ) 。 この実験においては 2 回分の用量の組み合わせた 2 , 4 - D S P B N + N A C ( 1 8 5 μ M の 2 , 4 - D S P B N / 5 0 0 μ M の N A C または 9 3 μ M の 2 , 4 - D S P B N / 2 5 0 μ M の N A C ) を使用した。 その各々はインビボ研究で使用された等しい質量 : 質量比と似たモル比を使用した ( すなわち、 1 : 1 の質量比の 2 , 4 - D S P B N および N A C は 1 : 2 . 7 のモル比と ) 。

10

20

30

40

50

同等である)。

#### 【0081】

定量的評価が、図4に示されているように、2,4-DSPBN+NACで処置したSH-SY5Y神経芽細胞腫細胞におけるオカダ酸で誘発されたp-Tau蓄積の統計的に有意な低減を示した。図3に記載された実験の生物学的および技術的複製を行ない、p-Tau(S202、T205)免疫プロット(AT8抗体)を、NIH Image Jソフトウェアおよび内部GAPDHタンパク質標準を用いた相対的なタンパク質レベルの濃度測定評価に供した。これらの評価に基づいて、2,4-DSPBN+NAC処置(500μMのNAC、185μMの2,4-DSPBN)が、強い処置効果を示す、OAで誘発されたp-Tau蓄積の、未処置の対照細胞で観察されたレベルと統計的に区別がつかないレベルまでの統計的に有意な低減を促進したことが立証された。10

#### 【実施例4】

#### 【0082】

SH-SY5Y神経芽細胞腫細胞におけるオカダ酸で誘発されたp-Tau蓄積は2,4-DSPBN+NAC処置により低減した。

図5は、2,4-DSPBN+NAC処置が蓄積したリン酸化Tauタンパク質レベルの逆転を強めたことを示している。図5に示したパイロット実験では、SH-SY5Y細胞をOA単独で3時間処理した後、OAを含まないが生理食塩水または2,4-DSPBN+NAC(500μMのNAC、185μMの2,4-DSPBN)のいずれかを含有する新鮮な培地で処理した。次いで、処置30分後に細胞を採取して、2,4-DSPBN+NAC処置がOAにより誘発された蓄積したp-Tauの解消を加速し得たかどうか検査した。図5Aは、SH-SY5Y細胞における高リン酸化型p-Tau(S202、T205)レベルの免疫プロット評価を示す。このデータは、OAを含まない培地中で30分後でもまだ明らかであった持続性の顕著なOAで誘発された蓄積を示していたが、2,4-DSPBN+NACで処置した細胞はこのOA曝露後の同じ時点で検出可能な低減を示した。図5Bはこの実験の技術的複製の定量的濃度測定評価を示し、2,4-DSPBN+NACによる処置がSH-SY5Y細胞におけるOAで誘発されたp-Tauの蓄積をより迅速に解消するようであることを示していた。20

#### 【0083】

##### 定義

本明細書で使用されるとき、単数形の用語「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」は状況から明らかに他のことが示されない限り複数の指示対象を含む。したがって、例えば、単数の化合物に対する言及は状況から明らかに他のことが示されない限り複数の化合物を含むことができる。30

#### 【0084】

本明細書で使用されるとき、用語「実質的に」、「実質的な」、および「約」は小さい変化を含めて記載するのに使用される。ある事象または状況と共に使用されるとき、これらの用語はその事象または状況が明瞭に起こる場合ならびにその事象または状況が近接して起こる場合を指すことができる。例えば、用語は±10%以下、例えば±5%以下、±4%以下、±3%以下、±2%以下、±1%以下、±0.5%以下、±0.1%以下、または±0.05%以下を意味することができる。40

#### 【0085】

さらに、量、比、およびその他の数値は範囲の形式で示されることがある。かかる範囲の形式は便宜上簡略化して使用されており、ある範囲の限界として明示された数値を含むが、その範囲内に含まれるすべての個々の数値または部分的な範囲も、各々数値および部分的な範囲が明示されているかのように含むものと柔軟に解するべきであるものと理解されたい。例えば、約1～約200の範囲の比は約1および約200の明白に示されている限界を含むが、約2、約3、および約4のような個々の比、ならびに約10～約50、約20～約100、などのような部分的な範囲も含むものと理解されたい。

#### 【0086】

50

20

30

40

50

以上の記載において、当業者には自明なように、本発明の範囲および思想から逸脱することなく本明細書に開示されている本発明に対して様々な置換および変更をなしてもよい。本明細書において適切に実例として記載されている本発明は、本明細書に明示的に開示されていないいずれか1つ以上の要素、1つ以上の限定なしで実施してもよい。使用された用語および表現は説明のための用語として使用され、限定の意味はなく、かかる用語および表現の使用において、示され記載されている特徴またはその部分の等価物を排除する意図はないが、本発明の範囲内で様々な変更が可能であると認識される。したがって、本発明は特定の実施形態および任意の特徴により例示されているが、本明細書に開示されている概念の修正および／または変化が当業者により予期され得、かかる修正および変化は本発明の範囲内であると考えられると理解されたい。

10

#### 【0087】

##### 等価物

本開示を上の実施形態に関連して記載して来たが、以上の説明および実施例は例示したものであり、本開示の範囲を限定する意図はないものと理解されたい。本開示の範囲内の他の態様、利点および修正は本開示の属する分野の当業者には明らかであろう。

#### 【0088】

他に規定されない限り、本明細書で使用されるすべての技術的および科学的用語は本開示が属する技術分野で通常の知識を有するものにより一般に理解されるのと同じ意味を有する。

#### 【0089】

本明細書に実例として記載された実施形態は、本明細書に具体的に開示されていないいずれかの1以上の要素、1以上の限定の不在下で適切に実施され得る。したがって、例えば、用語「含む」、「包含する」、「含有する」などは広く限定なく読むべきである。さらに、本明細書で使用されている用語および表現は限定ではなく説明のための用語として使用されており、かかる用語および表現の使用において示され記載されている特徴またはその部分の等価物を排除する意図はないが、本開示の範囲内で様々な修正が可能であると認識される。

20

#### 【0090】

したがって、本開示を特定の実施形態および任意の特徴により具体的に開示して来たが、本明細書に開示されている実施形態の修正、改良、および変化が当業者により予期され得、かかる修正、改良、および変化は本開示の範囲内であると考えられると理解されたい。ここに挙げた材料、方法、および実施例は特定の実施形態の代表例であり、模範的であって、本開示の範囲の限定を意図するものではない。

30

#### 【0091】

本開示の範囲は本明細書において広く一般的に記載されている。包括的な開示内に入るより狭い種および亜属の各々も本開示の一部を形成する。これには、削除された材料が本明細書で具体的に記載されているか否かに関わらずいずれかの主題を属から除く条件または負の限定付きの包括的な記載が含まれる。

#### 【0092】

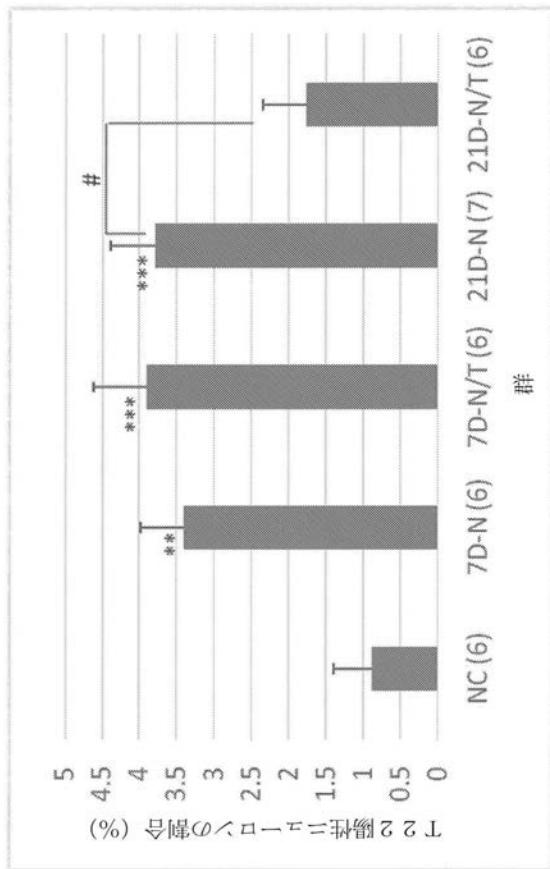
加えて、本開示の特徴または態様がマーカッシュ群として記載されている場合、当業者には認識されるように、それにより本開示の実施形態はまたマーカッシュ群の個々の構成員または亜群の構成員としても記載されている。

40

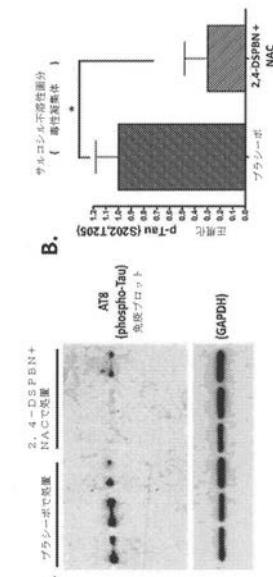
#### 【0093】

本明細書中で述べたすべての刊行物、特許出願、特許およびその他の参照は、各々が参照により個々に組み込まれているのと同程度に参照によりその全体が明らかに組み込まれる。矛盾する場合、定義を含めて本明細書が優先する。

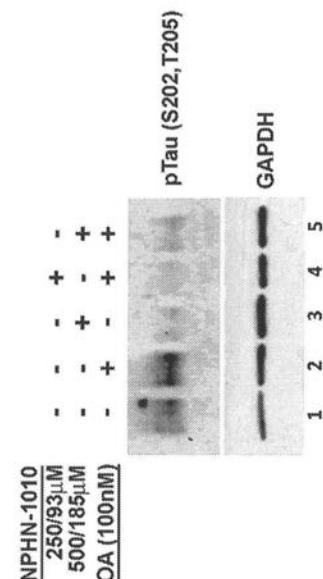
【図1】



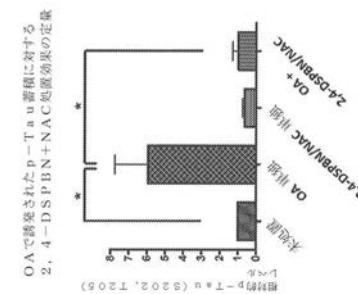
【図2】



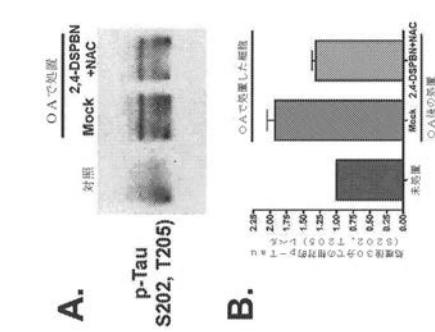
【図3】



【図4】



【図5】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2019/030184

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61P27/16 A61K31/44  
ADD.

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)  
A61P A61K

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/048778 A1 (OKLAHOMA MED RES FOUND [US]; HOUGH EAR INST [US]) 23 March 2017 (2017-03-23) *cf. abstract, sections [0010] at page 2 and [0013] at page 3, section [0053] at page 13, paras. [0059] and [0060] at page 15, claims 1 and 11-13* -----	1-24
X	WO 2011/028503 A1 (HOUGH EAR INST [US]; OKLAHOMA MED RES FOUND [US] ET AL.) 10 March 2011 (2011-03-10) *cf. abstract, paras. [0004] to [0006] at page 1, section [0045] at page 9, claims 1-4 and 20* -----	1-23
Y	----- -/-	24

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

Date of mailing of the international search report

28 June 2019

08/07/2019

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stoltner, Anton

1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No PCT/US2019/030184
---

**C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/106654 A1 (HOUGH EAR INST [US]; OKLAHOMA MED RES FOUND [US] ET AL.) 9 August 2012 (2012-08-09) *cf. abstract, paras. [0003] to [0005] at page 1 bridging with page 2, claims* -----	1-23
Y		24

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No
PCT/US2019/030184

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2017048778	A1	23-03-2017		EP 3340972 A1 US 2018256756 A1 WO 2017048778 A1		04-07-2018 13-09-2018 23-03-2017
WO 2011028503	A1	10-03-2011		AU 2010289838 A1 CA 2772097 A1 EP 2470015 A1 ES 2563777 T3 JP 5762414 B2 JP 6038233 B2 JP 2013502461 A JP 2015172071 A US 2012172435 A1 US 2017224635 A1 WO 2011028503 A1		19-04-2012 10-03-2011 04-07-2012 16-03-2016 12-08-2015 07-12-2016 24-01-2013 01-10-2015 05-07-2012 10-08-2017 10-03-2011
WO 2012106654	A1	09-08-2012		AU 2012211989 A1 CA 2826602 A1 EP 2670403 A1 IL 227768 A JP 6099574 B2 JP 6286589 B2 JP 2014511374 A JP 2017137321 A US 2014187631 A1 US 2016158173 A1 US 2017202797 A1 US 2017281583 A1 WO 2012106654 A1		22-08-2013 09-08-2012 11-12-2013 31-10-2016 22-03-2017 28-02-2018 15-05-2014 10-08-2017 03-07-2014 09-06-2016 20-07-2017 05-10-2017 09-08-2012

---

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/16
		A 6 1 K 45/00

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(74)代理人 100144794

弁理士 大木 信人

(72)発明者 コピケ , リチャード ディー .

アメリカ合衆国 7 3 1 5 1 オクラホマ州 , オ克拉ホマシティ , クリーク メドー ドライヴ  
1 0 3 0 1

F ターム(参考) 4C084 AA22 MA02 MA52 MA56 MA66 NA05 ZA021 ZA022 ZA341 ZA342  
ZC021 ZC022 ZC751  
4C206 AA01 AA02 GA02 GA37 JA09 KA01 MA02 MA03 MA04 MA72  
MA76 MA86 NA05 NA14 ZA02 ZA34 ZC02 ZC75