

【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24年10月18日 (2012.10.18)

【公表番号】特表2012-508740(P2012-508740A)

【公表日】平成24年4月12日 (2012.4.12)

【年通号数】公開・登録公報2012-015

【出願番号】特願2011-536351(P2011-536351)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/366 (2006.01)

A 6 1 K 31/4164 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/00

A 6 1 K 31/366

A 6 1 K 31/4164

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 45/06

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成24年9月3日 (2012.9.3)

【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】

治療を必要とする被験体において状態を治療するための組成物であって、脂質代謝を変更する薬剤を含み、前記状態が - シヌクレイン機能障害によって特徴付けられる組成物。

【請求項 2】

前記状態が、パーキンソン病、認知症を併発したパーキンソン病、レビー小体認知症、アルツハイマー病のレビー小体変異体、ハンチントン病、パーキンソニズムを伴うアルツハイマー病、および多系統萎縮症からなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

- シヌクレイン機能障害が、 - シヌクレイン細線維化、ユビキチン化、輸送、細胞内の区画化、シナプスターゲティング、リソソームの貯蔵、および脂質相互作用における機能障害によってさらに特徴付けられる、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記脂質代謝が、セラミドレベルを低下することによって変更される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

セラミドレベルが、MDR 阻害薬によって低下される、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

脂質代謝が、少なくとも 1 種のスフィンゴ糖脂質の沈着を減少させることによって変更される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

脂質代謝が、スフィンゴ糖脂質代謝を変更することによって変更される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記スフィンゴ糖脂質がグルコセレブロシドである、請求項 6 または 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記脂質代謝を変更する薬剤が、MDR 阻害薬、グルコセレブロシダーゼ、および HMG - CoA 還元酵素阻害薬からなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記薬剤が HMG - CoA 還元酵素阻害薬であり、前記 HMG - CoA 還元酵素阻害薬がスタチンである、請求項 9 に記載の組成物。

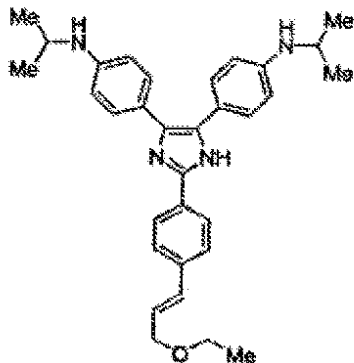
【請求項 11】

前記薬剤が MDR 阻害薬であり、前記 MDR 阻害薬がイミダゾール誘導体および式 1 a、1 b、または 2 の化合物から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 12】

式 2 の化合物が、遊離の化合物の形態でまたはその薬学的に許容されるプロドラッグ、代謝産物、類似体、誘導体、溶媒和物もしくは塩として、以下の式

【化 9】



を有する、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記薬剤が MDR 阻害薬であり、前記 MDR 阻害薬が、カルシウムチャネル遮断薬、カルモジュリン阻害薬、抗生物質、心血管治療薬、アントラサイクリンおよびピンカアルカロイドの無細胞毒性類似体、シクロスポリン A、FK - 506、およびシクロペプチドの誘導体からなる群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 14】

治療を必要とする被験体において状態を治療するための組成物であって、       - シヌクレ

イン機能障害を治す薬剤を含み、前記状態が、変更された脂質代謝によって特徴付けられる組成物。

【請求項 15】

前記変更された脂質代謝が、グルコセレブロシドの蓄積である、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記状態が、ゴーシェ病、ファブリー病、リソソーム蓄積症、脂質貯蔵病、糖タンパク質貯蔵病、ムコリピドーシス、ガングリオシドーシス、白質ジストロフィー、ムコ多糖症、ニーマン・ピック病、テイ・サックス病、ハンター症候群、ハーラー病、サンドホフ病および囊胞性線維症からなる群から選択される、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記 - シヌクレイン機能障害を治す薬剤が、アボモルヒネ、ピロガロール、1, 4 - ナフトキノン、シスプラチン、イソプロテレノール、ピロガリン、シアニダノール、スルファサラジン、キナリザリン、ベンセラジド、ヘキサクロロフェン、ビルビニウムパモエート、ドブタミン、メチルドパ、クルクミン、塩化ベルベリン、ダイゼイン、メルプロミン、ノルエピネフリン、ドパミン塩酸塩、カルビドパ、エチルノルエピネフリン塩酸塩、タンニン酸、エライジホスホコリン、ヒドロキノン、クロロフィリド Cu 複合体 Na 塩、メチルドパ、イソプロテレノール塩酸塩、ベンセラジド塩酸塩、ドパミン、ドブタミン塩酸塩、甲状腺ホルモン、プルブリン、ナトリウム - ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドホスフェート、ランソプラゾール、ジクロニン塩酸塩、プラモキシシン塩酸塩、アゾベンゼン、セファマンドールナトリウム、セファロリジン、ミリセチン、6, 2', 3' - トリヒドロキシフラボン、5, 7, 3', 4', 5' - ペンタヒドロキシフラボン、7, 3', 4', 5' - テトラヒドロキシフラボン、(5, 6, 7, 4' - テトラヒドロキシフラボン)、バイカレイン、エリオジクチオール、7, 3', 4' - トリヒドロキシイソフラボン、没食子酸エピガロカテキン、ケルセチン、ゴシペチン(3, 5, 7, 8, 3', 4' - ヘキサヒドロキシフラボン)、2', 3' - ジヒドロキシフラボン、3', 4' - ジヒドロキシフラボン、5, 6 - ジヒドロキシ - 7 - メトキシフラボン、バイカレイン - 7 - メチルエーテル、1 - ドパ、DOPAC、ホモゲンチジン酸、6 - ヒドロキシドパミン、エピネフリン、3, 4 - ジヒドロキシケイ皮酸、2, 3 - ジヒドロキシナフトレン、3, 4 - ジヒドロキシ安息香酸、3, 4, 5 - トリヒドロキシ安息香酸、1, 2, 3 - トリヒドロキシ安息香酸、ガレート(没食子酸)、ベンゾキノン、カテコール、リファンピシン、ロスマリン酸、バイカリン、タンシノン I および II、エモジン、プロシアニジン B4、レスベラトロール、ルチン、フィセチン、ルテオリン、フスチン、エピカテキンガレート、カテキン、アリザリン、タンニン酸、エリオジクチオール、カルボプラチン、プルプロガリン - 4 - カルボン酸、コパリン、2, 3, 4 - トリヒドロキシ - 4' - エトキシベンゾフェノン、ペオミセス酸、ヘマトキシリン、イリジノールヘキサアセテート、4 - アセトキシフェノール、テアフラビンモノガレート、テアフラビンジガレート、スチクト酸、プルプロガリン、2, 5 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジメトキシ - 4' - エトキシベンゾフェノン、プロメタジン塩酸塩、オキシドパミン塩酸塩、ピランテルパモ酸塩、エライジホスホコリン、アムホテリシン B、没食子酸、フマルプロトセトラル酸、テアフラビン、ヘマトキシリンペンタアセテート、4 - メトキシダルベルギオン、エピガロカテキン - 3 - モノガレート、ロリテトラサイクリン、7, 3' - ジメトキシフラボン、リキリチゲニンジメチルエーテル、カテキンペンタアセテート、アビゲニン、3, 4 - デデスメチル - 5 - デスヒドロキシ - 3' - エトキシスクレロイン、それらの誘導体および類似体からなる群から選択される、請求項 14 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【 0 0 3 1 】

本発明の新規な特徴を、添付した特許請求の範囲における特殊性と共に明記する。本発明の特徴および利点のより良い理解は、本発明の原理が利用される。例示的な実施形態を示す以下の詳細な説明および次の添付図面を参照することにより得られる。

例えば、本発明は以下を提供する。

( 項目 1 )

治療を必要とする被験体において状態を治療する方法であって、前記被験体に対して脂質代謝を変更する薬剤を投与する工程を含み、前記状態が - シヌクレイン機能障害によって特徴付けられる方法。

( 項目 2 )

前記状態が、パーキンソン病、認知症を併発したパーキンソン病、レビー小体認知症、アルツハイマー病のレビー小体変異体、ハンチントン病、パーキンソニズムを伴うアルツハイマー病、および多系統萎縮症からなる群から選択される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 3 )

- シヌクレイン機能障害が、 - シヌクレイン細線維化、ユビキチン化、輸送、細胞内の区画化、シナプスターゲティング、リソソームの貯蔵、および脂質相互作用における機能障害によってさらに特徴付けられる、項目 1 に記載の方法。

( 項目 4 )

前記脂質代謝が、セラミドレベルを低下することによって変更される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 5 )

セラミドレベルが、MDR 阻害薬によって低下される、項目 4 に記載の方法。

( 項目 6 )

脂質代謝が、少なくとも 1 種のスフィンゴ糖脂質の沈着を減少させることによって変更される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 7 )

脂質代謝が、スフィンゴ糖脂質代謝を変更することによって変更される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 8 )

前記スフィンゴ糖脂質がグルコセレブロシドである、項目 6 または 7 に記載の方法。

( 項目 9 )

前記脂質代謝を変更する薬剤が、MDR 阻害薬、グルコセレブロシダーゼ、および HMG - CoA 還元酵素阻害薬からなる群から選択される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 10 )

前記薬剤が HMG - CoA 還元酵素阻害薬であり、前記 HMG - CoA 還元酵素阻害薬がスタチンである、項目 9 に記載の方法。

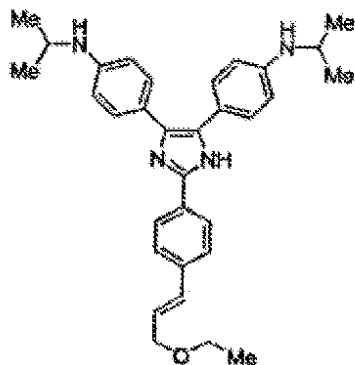
( 項目 11 )

前記薬剤が MDR 阻害薬であり、前記 MDR 阻害薬がイミダゾール誘導体および式 1 a、1 b、または 2 の化合物から選択される、項目 9 に記載の方法。

( 項目 12 )

式 2 の化合物が、遊離の化合物の形態でまたはその薬学的に許容されるプロドラッグ、代謝産物、類似体、誘導体、溶媒和物もしくは塩として、以下の式

## 【化 9】



を有する、項目 1 1 に記載の方法。

( 項目 1 3 )

前記薬剤が M D R 阻害薬であり、前記 M D R 阻害薬が、カルシウムチャネル遮断薬、カルモジュリン阻害薬、抗生物質、心血管治療薬、アントラサイクリンおよびピンカルカロイドの無細胞毒性類似体、シクロスポリン A、F K - 5 0 6、およびシクロペプチドの誘導体からなる群から選択される、項目 9 に記載の方法。

( 項目 1 4 )

治療を必要とする被験体において状態を治療する方法であって、被験体に対して - シヌクレイン機能障害を治す薬剤を投与する工程を含み、前記状態が、変更された脂質代謝によって特徴付けられる方法。

( 項目 1 5 )

前記変更された脂質代謝が、グルコセレブロシドの蓄積である、項目 1 4 に記載の方法。

( 項目 1 6 )

前記状態が、ゴーシェ病、ファブリー病、リソソーム蓄積症、脂質貯蔵病、糖タンパク質貯蔵病、ムコリピドーシス、ガングリオシドーシス、白質ジストロフィー、ムコ多糖症、ニーマン・ピック病、テイ・サックス病、ハンター症候群、ハーラー病、サンドホフ病および囊胞性線維症からなる群から選択される、項目 1 4 に記載の方法。

( 項目 1 7 )

前記 - シヌクレイン機能障害を治す薬剤が、アボモルヒネ、ピロガロール、1, 4 - ナフトキノン、シスプラチン、イソプロテレノール、ピロガリン、シアニダノール、スルファサラジン、キナリザリン、ベンセラジド、ヘキサクロロフェン、ビルビニウムパモエート、ドブタミン、メチルドパ、クルクミン、塩化ベルベリン、ダイゼイン、メルプロミン、ノルエピネフリン、ドパミン塩酸塩、カルビドパ、エチルノルエピネフリン塩酸塩、タンニン酸、エライジホスホコリン、ヒドロキノン、クロロフィリド C u 複合体 N a 塩、メチルドパ、イソプロテレノール塩酸塩、ベンセラジド塩酸塩、ドパミン、ドブタミン塩酸塩、甲状腺ホルモン、プルプリン、ナトリウム - ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドホスフェート、ランソプラゾール、ジクロニン塩酸塩、プラモキシシン塩酸塩、アゾベンゼン、セファマンドールナトリウム、セファロリジン、ミリセチン、6, 2', 3' - トリヒドロキシフラボン、5, 7, 3', 4', 5' - ペンタヒドロキシフラボン、7, 3', 4', 5' - テトラヒドロキシフラボン、( 5, 6, 7, 4' - テトラヒドロキシフラボン)、バイカレイン、エリオジクチオール、7, 3', 4' - トリヒドロキシイソフラボン、没食子酸エピガロカテキン、ケルセチン、ゴシペチン( 3, 5, 7, 8, 3', 4' - ヘキサヒドロキシフラボン)、2', 3' - ジヒドロキシフラボン、3', 4' - ジヒドロキシフラボン、5, 6 - ジヒドロキシ - 7 - メトキシフラボン、バイカレイン - 7 - メチルエーテル、1 - ドパ、D O P A C、ホモゲンチジン酸、6 - ヒドロキシドパミン、エピネフリン、3, 4 - ジヒドロキシケイ皮酸、2, 3 - ジヒドロキシナフタレン

、 3 , 4 - ジヒドロキシ安息香酸、 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ安息香酸、 1 , 2 , 3 -  
トリヒドロキシ安息香酸、ガレート（没食子酸）、ベンゾキノ、カテコール、リファン  
ピシン、ロスマリン酸、パイカリン、タンシノンⅠおよびⅡ、エモジン、プロシアニジ  
ン B 4、レスベラトロール、ルチン、フィセチン、ルテオリン、フスチン、エピカテキン  
ガレート、カテキン、アリザリン、タンニン酸、エリオジクチオール、カルボブラチン、  
プルプロガリン - 4 - カルボン酸、コパリン、 2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - 4 ' - エテ  
キシベンゾフェノン、ベオミセス酸、ヘマトキシリン、イリジノールヘキサアセテート、  
4 - アセトキシフェノール、テアフラビンモノガレート、テアフラビンジガレート、スチ  
クト酸、プルプロガリン、 2 , 5 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジメトキシ - 4 ' - エトキシ  
ベンゾフェノン、プロメタジン塩酸塩、オキシドパミン塩酸塩、ピラントールバモ酸塩、エ  
ライジルホスホコリン、アムホテリシン B、没食子酸、フマルプロトセトラル酸、テアフ  
ラビン、ヘマトキシリンペンタアセテート、 4 - メトキシダルベルギオン、エピガロカテ  
キン - 3 - モノガレート、ロリテトラサイクリン、 7 , 3 ' - ジメトキシフラボン、リキ  
リチゲニンジメチルエーテル、カテキンペンタアセテート、アビゲニン、 3 , 4 - デデス  
メチル - 5 - デスヒドロキシ - 3 ' - エトキシスクレロイン、それらの誘導体および類似  
体からなる群から選択される、項目 1 4 に記載の方法。