

【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1月12日 (2012.1.12)

【公表番号】特表2010-510254(P2010-510254A)

【公表日】平成22年4月2日 (2010.4.2)

【年通号数】公開・登録公報2010-013

【出願番号】特願2009-537460(P2009-537460)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/047 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 P 43/00 1 2 3

A 6 1 K 31/047

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/02

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/08

【手続補正書】

【提出日】平成22年11月19日 (2010.11.19)

【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】

治療有効量の s c y l l o - イノシトールまたはその薬学的に許容され得る塩、異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグと、治療有効量の少なくとも 1 種類のセクレターゼ阻害薬と、薬学的に許容され得る担体、賦形剤またはビヒクルとを含む医薬組成物であって、該組成物は、各化合物単独と比べて、A の凝集の抑制もしくは低減、シナプス機能の維持および / または A 負荷の低減に対する相乗効果をもたらす、医薬組成物。

【請求項 2】

前記 s c y l l o - イノシトールおよび前記少なくとも 1 種類のセクレターゼ阻害薬が、各化合物が単独で使用される場合にタンパク質のフォールディングおよび / または凝集、および / またはアミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続における障害を処置するのに必要とされる各化合物の量よりも、少なくとも約 1 . 1 ~ 1 . 4、1 . 5、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 倍少ない量で存在する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

約 50 mg ~ 約 10000 mg、50 mg ~ 約 2000 mg、70 mg ~ 約 7000 mg

g、70mg～約6000mg、70mg～約5500mg、70mg～約5000mg、70mg～約4500mg、70mg～約4000mg、70mg～約3500mg、70mg～約3000mg、150mg～約2500mg、150mg～約2000mg、200mg～約2500mg、200mg～約2000mgまたは200mg～約1500mg、700mg～約1200mgまたは1000mgのscyllo-イノシトールを含む、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

約5mg～約2000mg、50mg～約1800mg、200mg～約1600mg、100mg～約1000mg、50mg～約1000mg、200mg～約900mg、300mg～約900mg、5mg～約200mg、40mg～約200mg、50mg～約200mg、60mg～約200mg、100mg～約200mg、40mg～約150mg、60mg～約150mg、100mg～約150mgまたは100mg～約140mgの少なくとも1種類のセクレターゼ阻害薬を含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記少なくとも1種類のセクレターゼ阻害薬が - セクレターゼ阻害薬である、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記少なくとも1種類のセクレターゼ阻害薬が、PNU-33312、大環状のペプチド模倣物阻害薬、硫酸ヘパリン類似体、1,2,3-トリガロイル-4,6-ヘキサヒドロキシジフェノイル- -D-グルコピラノシド、1,2,3,4,6-ペンタガロイル- -D-グルコピラノシド、Tang-Ghoshヘプタペプチド阻害薬1(OM99-2)、スタチン系テトラペプチドBACE阻害薬、スルホンアミド阻害薬、アゼピノン阻害薬、大環状のアミド-ウレタン、およびビス-スタチン系ペプチド模倣物阻害薬から選択される化合物である、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項7】

セクレターゼ阻害薬に連結されたscyllo-イノシトールを含むコンジュゲート。

【請求項8】

scyllo-イノシトールと少なくとも1種類のセクレターゼ阻害薬とを含む単位投薬形態であって、該scyllo-イノシトールが、約50mg～約10000mg、50mg～約2000mg、70mg～約7000mg、70mg～約6000mg、70mg～約5500mg、70mg～約5000mg、70mg～約4500mg、70mg～約4000mg、70mg～約3500mg、70mg～約3000mg、150mg～約2500mg、150mg～約2000mg、200mg～約2500mg、200mg～約2000mg、200mg～約1500mg、700mg～約1200mgまたは1000mgの量で存在し、該少なくとも1種類のセクレターゼ阻害薬が、約5mg～約2000mg、50mg～約1800mg、200～約1600mg、100～約1000mg、200～約900mgまたは300～約900mgの量で存在する、単位投薬形態。

【請求項9】

有益な効果をもたらすために、治療有効量のscyllo-イノシトールと、治療有効量の少なくとも1種類のセクレターゼ阻害薬とを含む、対象における、タンパク質のフォールディングおよび/または凝集、および/またはアミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続における障害が関与する疾患を処置するための組合せ。

【請求項10】

治療有効量のscyllo-イノシトールと、治療有効量の少なくとも1種類のセクレターゼ阻害薬とを含む、神経変性疾患を処置するための組合せ。

【請求項11】

前記神経変性疾患が、アルツハイマー病、認知症、MCI、ハンチントン病、多発性硬化症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、癲癇またはピック病である、請求項10に

記載の組合せ。

【請求項 1 2】

前記組合せによって、神経変性疾患の少なくとも 1 つの症状の持続的低減をもたらされる、請求項 1 0 または 1 1 に記載の組合せ。

【請求項 1 3】

s c y l l o - イノシトールと少なくとも 1 種類のセクレターゼ阻害薬の治療有効量が、前記対象への投与前に合わされることを特徴とする、請求項 9 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の組合せ。

【請求項 1 4】

s c y l l o - イノシトールと少なくとも 1 種類のセクレターゼ阻害薬の治療有効量が、前記対象に逐次投与されることを特徴とする、請求項 9 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の組合せ。

【請求項 1 5】

s c y l l o - イノシトールと少なくとも 1 種類のセクレターゼ阻害薬の治療有効量が、相乗的有効量であることを特徴とする、請求項 9 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の組合せ。

【請求項 1 6】

s c y l l o - イノシトールの治療有効量と少なくとも 1 種類のセクレターゼ阻害薬の治療有効量を含む、アルツハイマー病を予防するための組合せ。

【請求項 1 7】

前記少なくとも 1 種類のセクレターゼ阻害薬が - セクレターゼ阻害薬である、請求項 9 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の組合せ。

【請求項 1 8】

タンパク質のフォールディングおよび / または凝集、および / またはアミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続における障害の処置のための組合せであって、s c y l l o - イノシトールと少なくとも 1 種類とセクレターゼ阻害薬とを含む、組合せ。

【請求項 1 9】

s c y l l o - イノシトールと、少なくとも 1 種類のセクレターゼ阻害薬と、容器と、対象におけるタンパク質のフォールディングおよび / または凝集、および / またはアミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続における障害の処置における使用のための使用説明書とを含むキット。

【請求項 2 0】

前記少なくとも 1 種類のセクレターゼ阻害薬が - セクレターゼ阻害薬である、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記少なくとも 1 種類のセクレターゼ阻害薬が、( 5 S ) - ( t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 6 - フェニル - ( 4 R ) ヒドロキシ - ( 2 R ) ベンジルヘキサノイル ) - L - l e u - L - p h e - アミド、N 2 - [ ( 2 S ) - 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエタノイル ] - N 1 - [ ( 7 S ) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H ジベンゾ [ b , d ] アゼピン - 7 - イル ] - L - アラニンアミド、N - [ N - ( 3 , 5 - ジフルオロフェナセチル ) - L - アラニル ] - S - フェニルグリシン t - プチルエステル、非ステロイド系抗炎症薬 ( N S A I D )、チアゾールジアミド、およびテトラヒドロキノリンスルホンアミドから選択される化合物である、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記少なくとも 1 種類のセクレターゼ阻害薬が - セクレターゼ阻害薬である、請求項 9 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の組合せ。

【請求項 2 3】

前記非ステロイド系抗炎症薬が、クルクミン C 3 複合体、イブプロフェン、インドメタシン、スリンダク硫化物、またはセレコキシブである、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

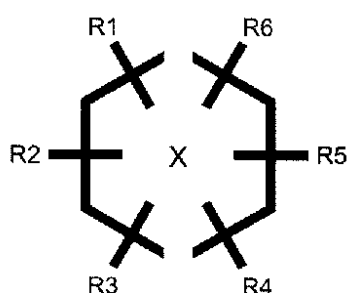
【0007】

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

少なくとも1種類のシクロヘキサンヘキソールと、各化合物単独と比べて相乗効果がもたらされる少なくとも1種類のセクレターゼ阻害薬の治療有効量、および薬学的に許容され得る担体、賦形剤またはビヒクルを含む医薬組成物であって、前記シクロヘキサンヘキソールが、式I：

【化13】



式I

(式中、Xは、*myo*-、*scyllo*、*epi*-、*chiro*または*allo*-イノシトールラジカルであるシクロヘキサンであり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ の1つ以上が、独立して、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、アルコキシ、アルケニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、シクロアルキニル、アリール、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アロイル、ヘテロアリール、複素環式基、アシル、アシルオキシ、スルホキシド、硫酸基、スルホニル、スルフェニル、スルホン酸基、スルフィニル、アミノ、イミノ、アジド、チオール、チオアルキル、チオアルコキシ、チオアリール、ニトロ、シアノ、イソシアナト、ハロ、セレノ、シリル、シリルオキシ、シリルチオ、カルボキシル、カルボン酸エステル、カルボニル、カルバモイル、またはカルボキサミドである)

の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグである、医薬組成物。

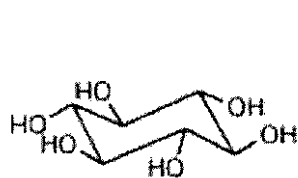
(項目2)

シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬を、薬学的に許容され得る担体、賦形剤またはビヒクルとの組合せで含む医薬組成物であって、前記シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬は治療有効量で、前記医薬組成物の投与部位またはその隣接部位に、A の凝集の抑制もしくは低減、シナプス機能の維持および/またはA 負荷の低減に対する相乗的治療効果がもたらされるのに十分な投与時間で存在する、医薬組成物。

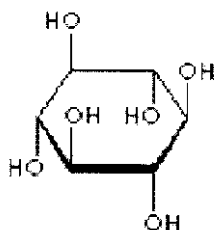
(項目3)

前記シクロヘキサンヘキソールが、式VaまたはVb：

## 【化 1 4】



Va



Vb

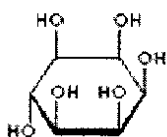
( 式中、任意選択で、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個または 6 個のヒドロキシル基が一価の置換基で置き換えられているが、立体配置は保持されている )

の化合物である、項目 1 または 2 に記載の医薬組成物。

( 項目 4 )

前記シクロヘキサンヘキソールが、式 V I :

## 【化 1 5】



VI

( 式中、任意選択で、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個または 6 個のヒドロキシル基が一価の置換基で置き換えられているが、立体配置は保持されている )

の化合物である、項目 1 または 2 に記載の医薬組成物。

( 項目 5 )

前記化合物中の 1 個または 2 個のヒドロキシル基が、水素；アルキル；置換アルキル；アシル；アルケニル；置換アルケニル；アルキニル；置換アルキニル；シクロアルキル；置換シクロアルキル；アルコキシ；置換アルコキシ；アリール；アラルキル；置換アリール；ハロゲン；チオール； $-NHR^{4\ 1}$  ( 式中、 $R^{4\ 1}$  は、水素、アシル、アルキルである ) または  $-R^{4\ 2}R^{4\ 3}$  ( 式中、 $R^{4\ 2}$  および  $R^{4\ 3}$  は、同じであるか異なっており、アシルもしくはアルキルを表す ) ； $-PO_3H_2$  ； $-SR^{4\ 4}$  ( 式中、 $R^{4\ 4}$  は、水素、アルキルもしくは  $-O_3H$  である ) ；または  $-OR^{4\ 5}$  ( 式中、 $R^{4\ 5}$  は、水素、アルキルもしくは  $-SO_3H$  である )

で置き換えられている、項目 3 または 4 に記載の医薬組成物。

( 項目 6 )

前記シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬が、タンパク質のフォールディングおよび / または凝集、および / またはアミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続における障害を処置するのに必要とされる各化合物単独の用量よりも少なくとも約 1 . 1 ~ 1 . 4、1 . 5、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 倍少ない用量で存在する、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

( 項目 7 )

約 50 ~ 約 10000 mg、50 ~ 約 2000 mg、70 ~ 約 7000 mg、70 ~ 約 6000 mg、70 ~ 約 5500 mg、70 ~ 約 5000 mg、70 ~ 約 4500 mg、70 ~ 約 4000 mg、70 ~ 約 3500 mg、70 ~ 約 3000 mg、150 ~ 約 2500 mg、150 ~ 約 2000 mg、200 ~ 約 2500、200 ~ 約 2000 mg または 200 ~ 約 1500 mg、700 ~ 約 1200 mg または 1000 mg のシクロヘキサンヘキソールを含む、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

( 項目 8 )

約 5 m g ~ 約 2 0 0 0 m g、5 0 m g ~ 約 1 8 0 0 m g、2 0 0 m g ~ 約 1 6 0 0 m g、  
 1 0 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g、5 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g、2 0 0 m g ~ 約 9 0 0 m g、  
 3 0 0 m g ~ 約 9 0 0 m g、5 m g ~ 約 2 0 0 m g、4 0 m g ~ 約 2 0 0 m g、5 0 m  
 g ~ 約 2 0 0 m g、6 0 m g ~ 約 2 0 0 m g、1 0 0 m g ~ 約 2 0 0 m g、4 0 m g ~ 約  
 1 5 0 m g、6 0 m g ~ 約 1 5 0 m g、1 0 0 m g ~ 約 1 5 0 m g または 1 0 0 m g ~ 約  
 1 4 0 m g のセクレターゼ阻害薬を含む、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物

°

( 項目 9 )

前記セクレターゼ阻害薬が - セクレターゼ阻害薬である、項目 8 に記載の医薬組成物

°

( 項目 1 0 )

セクレターゼ阻害薬が表 1 に列挙した化合物である、項目 8 に記載の医薬組成物。

( 項目 1 1 )

セクレターゼ阻害薬に連結されたシクロヘキサンヘキソールを含むコンジュゲート。

( 項目 1 2 )

シクロヘキサンヘキソールと少なくとも 1 種類のセクレターゼ阻害薬とを含む単位投薬  
 形態であって、前記シクロヘキサンヘキソールの投薬量が、約 5 0 ~ 約 1 0 0 0 0 m g、  
 5 0 ~ 約 2 0 0 0 m g、7 0 ~ 約 7 0 0 0 m g、7 0 ~ 約 6 0 0 0 m g、7 0 ~ 約 5 5 0  
 0 m g、7 0 ~ 約 5 0 0 0 m g、7 0 ~ 約 4 5 0 0 m g、7 0 ~ 約 4 0 0 0 m g、7 0 ~  
 約 3 5 0 0 m g、7 0 ~ 約 3 0 0 0 m g、1 5 0 ~ 約 2 5 0 0 m g、1 5 0 ~ 約 2 0 0 0  
 m g、2 0 0 ~ 約 2 5 0 0 m g、2 0 0 ~ 約 2 0 0 0 m g、2 0 0 ~ 約 1 5 0 0 m g、7  
 0 0 ~ 約 1 2 0 0 m g または 1 0 0 0 m g であり、前記セクレターゼ阻害薬の投薬量が、  
 約 5 m g ~ 約 2 0 0 0 m g、5 0 m g ~ 約 1 8 0 0 m g、2 0 0 ~ 約 1 6 0 0 m g、1 0  
 0 ~ 約 1 0 0 0 m g、2 0 0 ~ 約 9 0 0 m g または 3 0 0 ~ 約 9 0 0 m g である、単位投  
 薬形態。

( 項目 1 3 )

対象に、治療有効量の少なくとも 1 種類のシクロヘキサンヘキソールと、治療有効量の  
 少なくとも 1 種類のセクレターゼ阻害薬の組合せを投与して、有益な効果をもたらすこと  
 を含む、対象における、タンパク質のフォールディングおよび / または凝集、および / ま  
 たはアミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続における障害が関与する疾患の処置方法

°

( 項目 1 4 )

処置を必要とする対象に、治療有効量の少なくとも 1 種類のシクロヘキサンヘキソール  
 を、少なくとも 1 種類のセクレターゼ阻害薬の投与との組み合わせで投与することを含む  
 、神経変性疾患の処置方法。

( 項目 1 5 )

前記神経変性疾患が、アルツハイマー病、認知症、M C I、ハンチントン病、多発性硬  
 化症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、癲癇またはピック病である、項目 1 4 に記  
 載の方法。

( 項目 1 6 )

前記組合せによって、神経変性疾患の少なくとも 1 つの症状の持続的低減がもたらされ  
 る、項目 1 4 または 1 5 に記載の方法。

( 項目 1 7 )

シクロヘキサンヘキソールとセクレターゼ阻害薬の治療有効量が、対象への投与前に合  
 わされる、項目 1 3 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 1 8 )

シクロヘキサンヘキソールとセクレターゼ阻害薬の治療有効量が、対象に逐次投与され  
 る、項目 1 3 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 1 9 )

シクロヘキサンヘキソールとセクレターゼ阻害薬の治療有効量が相乗的有効量である、項目 13 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 20)

シクロヘキサンヘキソールとセクレターゼ阻害薬の治療有効量を投与することを含む、アルツハイマー病の予防方法。

(項目 21)

セクレターゼ阻害薬が - セクレターゼ阻害薬であり、シクロヘキサンヘキソールが s c y l l o - イノシトール化合物または e p i - イノシトール化合物である、項目 13 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 22)

タンパク質のフォールディングおよび / または凝集、および / またはアミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続における障害の処置のための医薬としての、少なくとも 1 種類のシクロヘキサンヘキソールと少なくとも 1 種類とセクレターゼ阻害薬とを含む組成物の使用。

(項目 23)

シクロヘキサンヘキソールおよびセクレターゼ阻害薬、容器ならびに、対象におけるタンパク質のフォールディングおよび / または凝集、および / またはアミロイドの形成、沈着、蓄積もしくは存続における障害の処置における使用のための使用説明書を含むキット

。

#### 発明の概要

本発明は、シクロヘキサンヘキソールまたは類似化合物と併用するとアルツハイマー病の処置に特に有効であり得る種類の化合物に関する。該種類の化合物は、セクレターゼ阻害薬、特に、選択的 - セクレターゼ阻害薬および選択的 - セクレターゼ阻害薬、特に - セクレターゼ阻害薬である。