

【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scyllo-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リ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scyllo-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50mg~約10000mg、50mg~約2000mg、70mg~約7000m

g、70 mg ~ 約 6 0 0 0 mg、70 mg ~ 約 5 5 0 0 mg、70 mg ~ 約 5 0 0 0 mg、70 mg ~ 約 4 5 0 0 mg、70 mg ~ 約 4 0 0 0 mg、70 mg ~ 約 3 5 0 0 mg、70 mg ~ 約 3 0 0 0 mg、150 mg ~ 約 2 5 0 0 mg、150 mg ~ 約 2 0 0 0 mg、200 mg ~ 約 2 5 0 0 mg、200 mg ~ 約 2 0 0 0 mg または 200 mg ~ 約 1 5 0 0 mg、700 mg ~ 約 1 2 0 0 mg または 1 0 0 0 mg の s c y 1 1 o - 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 5 mg ~ 約 2 0 0 0 mg、50 mg ~ 約 1 8 0 0 mg、200 mg ~ 約 1 6 0 0 mg、100 mg ~ 約 1 0 0 0 mg、50 mg ~ 約 1 0 0 0 mg、200 mg ~ 約 9 0 0 mg、300 mg ~ 約 9 0 0 mg、5 mg ~ 約 2 0 0 mg、40 mg ~ 約 2 0 0 mg、50 mg ~ 約 2 0 0 mg、60 mg ~ 約 2 0 0 mg、100 mg ~ 約 2 0 0 mg、40 mg ~ 約 1 5 0 mg、60 mg ~ 約 1 5 0 mg、100 mg ~ 約 1 5 0 mg または 100 mg ~ 約 1 4 0 mg 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-ペニタガロイル- - 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、アゼビノン阻害薬、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 s c y 1 1 o - イノシトール を含むコンジュゲート。

【請求項 8】

s c y 1 1 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を含む単位投薬形態であって、該 s c y 1 1 o - イノシトール が、約 50 mg ~ 約 1 0 0 0 0 mg、50 mg ~ 約 2 0 0 0 mg、70 mg ~ 約 7 0 0 0 mg、70 mg ~ 約 6 0 0 0 mg、70 mg ~ 約 5 5 0 0 mg、70 mg ~ 約 5 0 0 0 mg、70 mg ~ 約 4 5 0 0 mg、70 mg ~ 約 4 0 0 0 mg、70 mg ~ 約 3 5 0 0 mg、70 mg ~ 約 3 0 0 0 mg、150 mg ~ 約 2 5 0 0 mg、150 mg ~ 約 2 0 0 0 mg、200 mg ~ 約 2 5 0 0 mg、200 mg ~ 約 2 0 0 0 mg、200 mg ~ 約 1 5 0 0 mg、200 mg ~ 約 1 0 0 0 mg 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 5 mg ~ 約 2 0 0 0 mg、50 mg ~ 約 1 8 0 0 mg、200 ~ 約 1 6 0 0 mg、100 ~ 約 1 0 0 0 mg、200 ~ 約 9 0 0 mg または 300 ~ 約 9 0 0 mg 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 s c y 1 1 o - 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 s c y 1 1 o - 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 1 0 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がもたらされる、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 1 1 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 1 1 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 1 1 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 1 1 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 1 1 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 1 1 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 - プ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 - 1 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 - ブチルエステル、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】

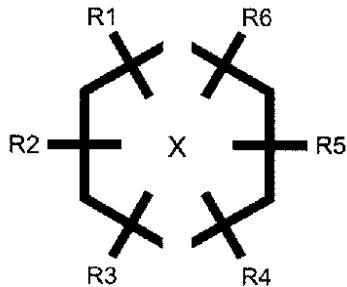
【0007】

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-、scylio-、epi-、chirōまたはallo-イノシトルラジカルであるシクロヘキサンであり、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶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、アシリル、アシリルオキシ、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、イソシアネート、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充分な投与時間で存在する、医薬組成物。

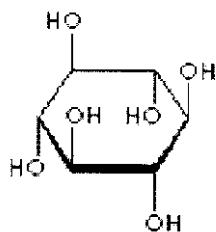
(項目3)

前記シクロヘキサンヘキソールが、式VaまたはVb:

【化14】



Va



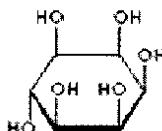
Vb

(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VI：

【化15】



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；-NHR⁴⁻¹（式中、R⁴⁻¹は、水素、アシル、アルキルである）または-R⁴⁻²R⁴⁻³（式中、R⁴⁻²およびR⁴⁻³は、同じであるか異なるてあり、アシルもしくはアルキルを表す）；-PO₃H₂；-SR⁴⁻⁴（式中、R⁴⁻⁴は、水素、アルキルもしくは-O₃Hである）；または-OR⁴⁻⁵（式中、R⁴⁻⁵は、水素、アルキルもしくは-SO₃H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10000mg、50～約2000mg、70～約7000mg、70～約6000mg、70～約5500mg、70～約5000mg、70～約4500mg、70～約4000mg、70～約3500mg、70～約3000mg、150～約2500mg、150～約2000mg、200～約2500、200～約2000mgまたは200～約1500mg、700～約1200mgまたは1000mg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、50m
g～約200mg、60mg～約200mg、100mg～約200mg、40mg～約
150mg、60mg～約150mg、100mg～約150mgまたは100mg～約
140mg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10)

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11)

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12)

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50～約10000mg、
50～約2000mg、70～約7000mg、70～約6000mg、70～約5500mg、
70～約5000mg、70～約4500mg、70～約4000mg、70～
約3500mg、70～約3000mg、150～約2500mg、150～約2000mg、
200～約2500mg、200～約2000mg、200～約1500mg、70～
約1200mgまたは1000mgであり、前記セクレターゼ阻害薬の投薬量が、
約5mg～約2000mg、50mg～約1800mg、200～約1600mg、100～
約1000mg、200～約900mgまたは300～約900mgである、単位投薬形態。

(項目13)

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14)

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15)

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、項目14に記載の方法。

(項目16)

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14または15に記載の方法。

(項目17)

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13～16のいずれか1項に記載の方法。

(項目18)

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13～17のいずれか1項に記載の方法。

(項目19)

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 s -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 -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類型の化合物に関する。該類型の化合物は、セクレターゼ阻害薬、特に、選択的 s -セクレターゼ阻害薬および選択的 e p i -セクレターゼ阻害薬、特に s -セクレターゼ阻害薬である。