

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7638265号

(P7638265)

(45)発行日 令和7年3月3日(2025.3.3)

(24)登録日 令和7年2月20日(2025.2.20)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 38/05 (2006.01)

A 6 1 K 38/05

A 6 1 K 31/198 (2006.01)

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 P 21/02

請求項の数 22 (全81頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-504550(P2022-504550)

(86)(22)出願日 令和2年7月23日(2020.7.23)

(65)公表番号 特表2022-542882(P2022-542882
A)

(43)公表日 令和4年10月7日(2022.10.7)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/043287

(87)国際公開番号 WO2021/016462

(87)国際公開日 令和3年1月28日(2021.1.28)

審査請求日 令和5年7月20日(2023.7.20)

(31)優先権主張番号 62/878,272

(32)優先日 令和1年7月24日(2019.7.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/046,292

(32)優先日 令和2年6月30日(2020.6.30)

最終頁に続く

(73)特許権者 522012798

ステルス バイオセラピューティクス イ
ンコーポレイテッドSTEALTH BIOTHERAPE
UTICS INC.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0

2 4 9 4 ニーダム ハイランド アヴェ

ニュー 1 2 3 スイート 2 0 1

(74)代理人 100094569

弁理士 田中 伸一郎

(74)代理人 100103610

弁理士 ▲吉▼田 和彦

(74)代理人 100109070

弁理士 須田 洋之

(74)代理人 100119013

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 神経変性疾患の治療におけるペプチド模倣化合物 (R) - 2 - アミノ - N - ((S) - L
- ((S) - 5 - アミノ - L - (3 - ベンジル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 -

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の治療または予防を必要とする対象において筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を治療または予防するための薬剤の調製における組成物の使用であって、前記組成物が、治療有効量のペプチド模倣物 (R) - 2 - アミノ - N - ((S) - 1 - ((S) - 5 - アミノ - 1 - (3 - ベンジル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ペンチル) アミノ) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 5 - グアニジノペンタンアミド、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、および／もしくは溶媒和物を含む、使用。

【請求項 2】

前記対象が、ALS を有すると診断されている、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

前記 ALS が、家族性である、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 4】

前記家族性 ALS が、スーパーオキシドジスムターゼ 1 (SOD1) 遺伝子または TARDBP 遺伝子における変異によって引き起こされる、請求項 3 に記載の使用。

【請求項 5】

前記治療または予防が、ニューロフィラメント軽鎖 (NFL) の血漿蓄積の前記治療または予防を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 6】

10

20

前記対象が、哺乳動物である、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 7】

前記哺乳動物対象が、ヒトである、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 8】

前記ペプチド模倣物が、経口または皮下投与のために製剤化される、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 9】

前記ペプチド模倣物が、局所的、鼻腔内、全身的、静脈内、腹腔内、皮内、眼内、眼科的、髄腔内、脳室内、イオン泳動的、経粘膜的、硝子体内、または筋肉内投与のために製剤化される、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の使用。

10

【請求項 10】

前記ペプチド模倣物が、追加の治療と別々に、連続して、または同時に使用されることが企図される、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 11】

前記ペプチド模倣物が、トリス HCl 塩、ビス HCl 塩、またはモノ HCl 塩として製剤化される、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 12】

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の治療または予防を必要とする対象において筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を治療または予防する際の使用のための、ペプチド模倣物 (R) - 2 - アミノ - N - ((S) - 1 - ((S) - 5 - アミノ - 1 - (3 - ベンジル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ペンチル) アミノ) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 5 - グアニジノペンタンアミド、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、水和物、および／もしくは溶媒和物を含む医薬組成物。

20

【請求項 13】

前記対象が、ALS を有すると診断されている、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記 ALS が、家族性である、請求項 12 または 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記家族性 ALS が、スーパーオキシドジスムターゼ 1 (SOD1) 遺伝子または TARDBP 遺伝子における変異によって引き起こされる、請求項 14 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 16】

前記治療または予防が、ニューロフィラメント軽鎖 (NfL) の血漿蓄積の前記治療または予防を含む、請求項 12～15 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記対象が、哺乳動物である、請求項 12～16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記哺乳動物対象が、ヒトである、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記医薬組成物が、経口または皮下投与のために製剤化される、請求項 12～18 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 20】

前記医薬組成物が、局所的、鼻腔内、全身的、静脈内、腹腔内、皮内、眼内、眼科的、髄腔内、脳室内、イオン泳動的、経粘膜的、硝子体内、または筋肉内投与のために製剤化される、請求項 12～18 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記医薬組成物が、追加の治療と別々に、連続して、または同時に使用されることが企図される、請求項 12～20 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記ペプチド模倣物が、トリス HCl 塩、ビス HCl 塩、またはモノ HCl 塩として製

50

剤化される、請求項 12～21 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2019年7月24日に出願された米国特許出願第62／878，272号および2020年6月30日に出願された米国特許出願第63／046，292号の優先権の利益を主張するものであり、これらの内容はその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本技術は概して、筋萎縮性側索硬化症（ALS）を改善または治療するための組成物および方法に関する。本技術はまた、概して、前頭側頭葉変性症（FTLD）、パーキンソン病（PD）、認知症を伴うPD、レビー小体型認知症、および多系統萎縮症を含む、 α シヌクレイン病またはTDP-43タンパク質症などの他の神経変性状態を改善または治療するための組成物および方法に関する。追加的に、本技術は、ALS、 α シヌクレイン病またはTDP-43タンパク質症に罹患しているか、またはそのリスクがある対象に、有効量の、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、および／もしくは溶媒和物などのミトコンドリア標的化ペプチド模倣化合物を投与することに関する。

【背景技術】

【0003】

以下の説明は、読者の理解を助けるために提供される。提供される情報または引用される参考文献のいずれも、本明細書で開示される組成物および方法に対する先行技術であることは認められない。

【0004】

神経変性疾患および障害は、バランス、運動、会話、呼吸および／または心臓機能などの身体の活動に影響を及ぼす。神経変性疾患および障害は、概して、神経細胞の進行性の変性および／または死をもたらす不治で衰弱させる状態である。神経変性疾患および障害のいくつかの例としては以下が挙げられる。筋萎縮性側索硬化症（ALS）、前頭側頭葉変性症（FTLD）、パーキンソン病（PD）、認知症を伴うPD、レビー小体型認知症、および多系統萎縮症（MSA）。いくつかの神経変性疾患は、 α シヌクレイン病またはTDP-43タンパク質症として特徴付けることができる。

【0005】

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、脳および脊髄における運動ニューロンの死をもたらす進行性神経変性障害である。この障害は、概して中年期に発症し、典型的には、診断から3～5年後に冷酷に麻痺および死亡をもたらす。ALSの最大10%は家族性であり、通常は常染色体優性である。いくつかの原因遺伝子が知られており、これらのうち、変異体スーパーオキシドジスムターゼ1（SOD1）および変異体C9orf72（すなわち、C9orf72遺伝子におけるG₄C₂ヘキサヌクレオチド反復）が最も頻繁に見出される。TAR DNA結合タンパク質43（TDP-43）の改変をもたらすTARDBP遺伝子の変異もまた、家族性ALSを引き起こすことが知られている（Sreedharan et al., Science (2008), 319 (5870): 1668-1672を参照）。ALSに対する有効な治療法はない。したがって、当技術分野において、ALSについての治療選択肢を開発する必要性が存在する。

【発明の概要】

【0006】

一態様において、本開示は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）または前頭側頭葉変性症（FTLD）の治療または予防を必要とする対象において筋萎縮性側索硬化症（ALS）ま

10

20

30

40

50

たは前頭側頭葉変性症（FTLD）を治療または予防するための方法を提供し、対象に、治療有効量の、（R）-2-アミノ-N-（（S）-1-（（S）-5-アミノ-1-（3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ペンチル）アミノ）-3-（4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル）-1-オキソプロパン-2-イル）-5-グアニジノペンタンアミド、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、および／もしくは溶媒和物などのペプチド模倣物を投与することを含む。

【0007】

いくつかの実施形態において、対象は、ALSまたはFTLDを有すると診断されている。いくつかの実施形態において、ALSは、家族性である。いくつかの実施形態において、家族性ALSは、スーパーオキシドジスムターゼ1（SOD1）遺伝子における変異、またはTARDBP遺伝子における変異によって引き起こされ、TAR DNA結合タンパク質（TDP-43）の改変をもたらす。

【0008】

いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、2週間以上、毎日投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、12週間以上、毎日投与される。

【0009】

いくつかの実施形態において、治療または予防は、筋力低下、筋消耗（萎縮）、筋痙攣、筋痙縮、動作緩慢、バランス不良、協調運動障害、声質の変化、構音障害、嚥下障害、不完全な閉眼、流涎、情動調節障害、早死、および脳トランスロケータタンパク質-18 kDa（TSPO）発現の増加のうちの1つ以上を含むALSまたはFTLDの1つ以上の徴候または症状の治療または予防を含む。いくつかの実施形態において、治療または予防は、ニューロフィラメント軽鎖（NfL）の血漿蓄積の治療または予防を含む。いくつかの実施形態において、治療または予防は、ペプチド模倣物で治療されていない対象と比較して、治療された対象における神経突起長の改善（例えば、増加）を示すことを含む。いくつかの実施形態において、治療または予防は、ペプチド模倣物で治療されていない対象と比較して、治療された対象における寿命を延長することを含む。いくつかの実施形態において、治療または予防は、中枢神経系（CNS）における軸索損傷からの保護を含む。いくつかの実施形態において、治療または予防は、ペプチド模倣物で治療されていない対象と比較して、治療された対象における神経学的症状の発症の進行を遅延させることを含む。

【0010】

いくつかの実施形態において、対象は、哺乳動物である。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒトである。

【0011】

いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、経口投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、皮下投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、局所的、鼻腔内、全身的、静脈内、腹腔内、皮内、眼内、眼科的、髄腔内、脳室内、イオン泳動的、経粘膜的、硝子体内、または筋肉内に投与される。

【0012】

いくつかの実施形態において、方法は、対象に追加の治療を、別々に、連続して、または同時に施すことをさらに含む。いくつかの実施形態において、追加の治療は、治療剤の投与を含む。いくつかの実施形態において、治療剤は、リルゾール（Rilutek（登録商標））、エダラボン（Radicala（登録商標））、メカセルミン、バクロフェン（Lioresal（登録商標））、ジアゼパム（Valium（登録商標））、ダントロレン（Dantrium（登録商標））、非ステロイド性抗炎症剤、抗痙攣薬（例えば、カルバマゼピン（Tegretol）またはフェニトイン（Dilantin（登録商標）））、アミトリプチリン（Elavil（登録商標））、ノルトリプチリン（Pamelor（商標））、およびロラゼパム（Ativan（登録商標））からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、治療剤は、エラミブレチド（SS-31またはベンダビアとしても知られる）である。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物

10

20

30

40

50

および追加の治療的処置の組み合わせは、ALSまたはFTLDの予防または治療における相乗効果を有する。

【0013】

いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物の薬学的に許容される塩は、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベラート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、またはマレイン酸塩（各場合においてモノ、ビスまたはトリ（トリス）酸塩）を含む。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩は、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩を含む。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、トリスHCl塩、ビスHCl塩、またはモノHCl塩として製剤化される。

10

【0014】

一態様において、本開示は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）または前頭側頭葉変性症（FTLD）の治療または予防を必要とする対象において筋萎縮性側索硬化症（ALS）または前頭側頭葉変性症（FTLD）を治療または予防するための薬剤の調製における組成物の使用を提供し、組成物は、治療有効量の、（R）-2-アミノ-N-（（S）-1-（（（S）-5-アミノ-1-（3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ペンチル）アミノ）-3-（4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル）-1-オキソプロパン-2-イル）-5-グアニジノペンタンアミド、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、および／もしくは溶媒和物などのペプチド模倣物を含む。

20

【0015】

いくつかの実施形態において、対象は、ALSまたはFTLDを有すると診断されている。いくつかの実施形態において、ALSは、家族性である。いくつかの実施形態において、家族性ALSは、スーパーオキシドジスムターゼ1（SOD1）遺伝子における変異、またはTARDBP遺伝子における変異によって引き起こされ、TAR DNA結合タンパク質（TDP-43）の改変をもたらす。

【0016】

いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、2週間以上、毎日投与されることが企図される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、12週間以上、毎日投与されることが企図される。

30

【0017】

いくつかの実施形態において、治療または予防は、筋力低下、筋消耗（萎縮）、筋痙攣、筋痙縮、動作緩慢、バランス不良、協調運動障害、声質の変化、構音障害、嚥下障害、不完全な閉眼、流涎、情動調節障害、早死、および脳トランスロケータタンパク質-18 kDa（TSPO）発現の増加のうちの1つ以上のうちの1つ以上を含むALSまたはFTLDの1つ以上の徴候または症状の治療または予防を含む。いくつかの実施形態において、治療または予防は、ニューロフィラメント軽鎖（NfL）の血漿蓄積の治療または予防を含む。いくつかの実施形態において、治療または予防は、ペプチド模倣物で治療されていない対象と比較して、治療された対象における神経突起長の改善（例えば、増加）を示すことを含む。いくつかの実施形態において、治療または予防は、ペプチド模倣物で治療されていない対象と比較して、治療された対象における寿命を延長することを含む。いくつかの実施形態において、治療または予防は、中枢神経系（CNS）における軸索損傷からの保護を含む。いくつかの実施形態において、治療または予防は、ペプチド模倣物で治療されていない対象と比較して、治療された対象における神経学的症状の発症の進行を遅延させることを含む。

40

【0018】

いくつかの実施形態において、対象は、哺乳動物である。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒトである。

50

【0019】

いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、経口投与のために製剤化される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、皮下投与のために製剤化される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、局所的、鼻腔内、全身的、静脈内、腹腔内、皮内、眼内、眼科的、髄腔内、脳室内、イオン泳動的、経粘膜的、硝子体内、または筋肉内投与のために製剤化される。

【0020】

いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、追加の治療と別々に、連続して、または同時に使用されることが企図される。いくつかの実施形態において、追加の治療は、治療剤の使用を含む。いくつかの実施形態において、治療剤は、リルゾール（Rilutek（登録商標））、エダラボン（Radicala（登録商標））、メカセルミン、バクロフェン（Lioresal（登録商標））、ジアゼパム（Valium（登録商標））、ダントロレン（Dantrium（登録商標））、非ステロイド性抗炎症剤、抗痙攣薬（例えば、カルバマゼピン（Tegretol）またはフェニトイン（Dilantin（登録商標）））、アミトリプチリン（Elavil（登録商標））、ノルトリプチリン（Pamelor（商標））、およびロラゼパム（Ativan（登録商標））からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、治療剤は、エラミプレチド（SS-31またはベンダビアとしても知られる）である。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物および追加の治療の組み合わせは、ALSまたはFTLDの予防または治療における相乗効果を有する。

【0021】

いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩は、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベラート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、またはマレイン酸塩（各場合においてモノ、ビスまたはトリ（トリス）酸塩）を含む。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩は、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩を含む。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、トリスHCl塩、ビスHCl塩、またはモノHCl塩として製剤化される。

【0022】

一態様において、本開示は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）または前頭側頭葉変性症（FTLD）の治療または予防を必要とする対象において筋萎縮性側索硬化症（ALS）または前頭側頭葉変性症（FTLD）を治療または予防する際の使用のための、（R）-2-アミノ-N-（（S）-1-（（S）-5-アミノ-1-（3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ペンチル）アミノ）-3-（4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル）-1-オキソプロパン-2-イル）-5-グアニジノペンタンアミド、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、および／もしくは溶媒和物などのペプチド模倣物を提供する。

【0023】

いくつかの実施形態において、対象は、ALSまたはFTLDを有すると診断されている。いくつかの実施形態において、ALSは、家族性である。いくつかの実施形態において、家族性ALSは、スーパーオキシドジスムターゼ1（SOD1）遺伝子における変異、またはTARDBP遺伝子における変異によって引き起こされ、TAR DNA結合タンパク質（TDP-43）の改変をもたらす。

【0024】

いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、2週間以上、毎日投与されることが企図される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、12週間以上、毎日投与されることが企図される。

【0025】

いくつかの実施形態において、治療または予防は、筋力低下、筋消耗（萎縮）、筋痙攣、筋痙縮、動作緩慢、バランス不良、協調運動障害、声質の変化、構音障害、嚥下障害、不完全な閉眼、流涎、情動調節障害、早死、および脳トランスロケータタンパク質－18 kDa（TSPO）発現の増加のうちの1つ以上を含むALSまたはFTLDの1つ以上の徴候または症状の治療または予防を含む。いくつかの実施形態において、治療または予防は、ニューロフィラメント軽鎖（NfL）の血漿蓄積の治療または予防を含む。いくつかの実施形態において、治療または予防は、ペプチド模倣物で治療されていない対象と比較して、治療された対象における神経突起長の改善（例えば、増加）を示すことを含む。いくつかの実施形態において、治療または予防は、ペプチド模倣物で治療されていない対象と比較して、治療された対象における寿命を延長することを含む。いくつかの実施形態において、治療または予防は、中枢神経系（CNS）における軸索損傷からの保護を含む。いくつかの実施形態において、治療または予防は、ペプチド模倣物で治療されていない対象と比較して、治療された対象における神経学的症状の発症の進行を遅延させることを含む。

10

【0026】

いくつかの実施形態において、対象は、哺乳動物である。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒトである。

【0027】

いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、経口投与のために製剤化される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、皮下投与のために製剤化される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、局所的、鼻腔内、全身的、静脈内、腹腔内、皮内、眼内、眼科的、髄腔内、脳室内、イオン泳動的、経粘膜的、硝子体内、または筋肉内投与のために製剤化される。

20

【0028】

いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、追加の治療と別々に、連続して、または同時に使用されることが企図される。いくつかの実施形態において、追加の治療は、治療剤の使用を含む。いくつかの実施形態において、治療剤は、リルゾール（Rilutek（登録商標））、エダラボン（Radicala（登録商標））、メカセルミン、バクロフェン（Lioresal（登録商標））、ジアゼパム（Valium（登録商標））、ダントロレン（Dantrium（登録商標））、非ステロイド性抗炎症剤、抗痙攣薬（例えば、カルバマゼピン（Tegretol）またはフェニトイン（Dilantin（登録商標）））、アミトリプチリン（Elavil（登録商標））、ノルトリプチリン（Pamelor（商標））、およびロラゼパム（Ativan（登録商標））からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、治療剤は、エラミプレチド（SS-31またはベンダビアとしても知られる）である。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物および追加の治療の組み合わせは、ALSまたはFTLDの予防または治療における相乗効果を有する。

30

【0029】

いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩は、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベラート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、またはマレイン酸塩（各場合においてモノ、ビスまたはトリ（トリス）酸塩）を含む。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩は、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩を含む。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、トリスHCl塩、ビスHCl塩、またはモノHCl塩として製剤化される。

40

【0030】

一態様において、本開示は、 α シヌクレイン病またはTDP-43タンパク質症の治療または予防を必要とする対象において α シヌクレイン病またはTDP-43タンパク質症

50

を治療または予防するための方法を提供し、対象に、治療有効量の、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペントアンミド、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、および／もしくは溶媒和物などのペプチド模倣物を投与することを含む。いくつかの実施形態において、対象は、αシヌクレイン病またはTDP-43タンパク質症を有すると診断されている。

【0031】

いくつかの実施形態において、αシヌクレイン病は、パーキンソン病(PD)、認知症を伴うPD、レビー小体型認知症、または多系統萎縮症であり、TDP-43タンパク質症は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)または前頭側頭葉変性症(FTLD)である。

10

【0032】

いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、2週間以上、毎日投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、12週間以上、毎日投与される。

【0033】

いくつかの実施形態において、αシヌクレイン病の治療または予防は、未治療の対照と比較して、対象におけるドーパミン作動性ニューロンの喪失を減弱させることを含む。いくつかの実施形態において、TDP-43タンパク質症の治療または予防は、未治療の対照と比較して、対象における神経突起長の増加を含む。

【0034】

20

いくつかの実施形態において、対象は、哺乳動物である。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒトである。

【0035】

いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、経口投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、皮下投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、局所的、鼻腔内、全身的、静脈内、腹腔内、皮内、眼内、眼科的、髄腔内、脳室内、イオン泳動的、経粘膜的、硝子体内、または筋肉内に投与される。

【0036】

いくつかの実施形態において、方法は、対象に追加の治療を、別々に、連続して、または同時に施すことをさらに含む。いくつかの実施形態において、追加の治療は、治療剤の投与を含む。いくつかの実施形態において、治療剤は、αシヌクレイン病の治療のためのレボドパを含み、治療剤は、TDP-43タンパク質症の治療のための選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)抗うつ薬を含む。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物および追加の治療的処置の組み合わせは、αシヌクレイン病またはTDP-43タンパク質症の予防または処置における相乗効果を有する。

30

【0037】

いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩は、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベラート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、またはマレイン酸塩(各場合においてモノ、ビスまたはトリ(トリス)酸塩)を含む。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩は、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩を含む。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、トリスHCl塩、ビスHCl塩、またはモノHCl塩として製剤化される。

40

【0038】

一態様において、本開示は、αシヌクレイン病またはTDP-43タンパク質症の治療または予防を必要とする対象においてαシヌクレイン病またはTDP-43タンパク質症を治療または予防するための薬剤の調製における組成物の使用を提供し、組成物は、治療有効量の、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3

50

ーベンジルー1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)ー3-(4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル)ー1-オキソプロパン-2-イル)ー5-グアニジノペンタンアミド、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、および／もしくは溶媒和物などのペプチド模倣物を含む。

【0039】

いくつかの実施形態において、対象は、 α シヌクレイン病またはTDP-43タンパク質症を有すると診断されている。いくつかの実施形態において、 α シヌクレイン病は、パーキンソン病(PD)、認知症を伴うPD、レビー小体型認知症、または多系統萎縮症であり、TDP-43タンパク質症は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)または前頭側頭葉変性症(FTLD)である。

10

【0040】

いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、2週間以上、毎日投与されることが企図される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、12週間以上、毎日投与されることが企図される。

【0041】

いくつかの実施形態において、 α シヌクレイン病の治療または予防は、未治療の対照と比較して、対象におけるドーパミン作動性ニューロンの喪失を減弱させることを含む。いくつかの実施形態において、TDP-43タンパク質症の治療または予防は、未治療の対照と比較して、対象における神経突起長の増加を含む。

【0042】

20

いくつかの実施形態において、対象は、哺乳動物である。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒトである。

【0043】

いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、経口投与のために製剤化される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、皮下投与のために製剤化される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、局所的、鼻腔内、全身的、静脈内、腹腔内、皮内、眼内、眼科的、髄腔内、脳室内、イオン泳動的、経粘膜的、硝子体内、または筋肉内投与のために製剤化される。

【0044】

いくつかの実施形態において、使用は、対象に追加の治療を、別々に、連続して、または同時に施すことをさらに含む。いくつかの実施形態において、追加の治療は、治療剤の投与を含む。いくつかの実施形態において、治療剤は、 α シヌクレイン病の治療のためのレボドパを含み、治療剤は、TDP-43タンパク質症の治療のための選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)抗うつ薬を含む。

30

【0045】

いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物および追加の治療的処置の組み合わせは、 α シヌクレイン病またはTDP-43タンパク質症の予防または処置における相乗効果を有する。

【0046】

いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩は、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベラート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、またはマレイン酸塩(各場合においてモノ、ビスまたはトリ(トリス)酸塩)を含む。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩は、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩を含む。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、トリスHCl塩、ビスHCl塩、またはモノHCl塩として製剤化される。

40

【0047】

一態様において、本開示は、 α シヌクレイン病またはTDP-43タンパク質症の治療

50

または予防を必要とする対象においてαシヌクレイン病またはTDP-43タンパク質症を治療または予防する際の使用のための、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、および／もしくは溶媒和物などのペプチド模倣物を提供する。

【0048】

いくつかの実施形態において、対象は、αシヌクレイン病またはTDP-43タンパク質症を有すると診断されている。いくつかの実施形態において、αシヌクレイン病は、パーキンソン病(PD)、認知症を伴うPD、レビー小体型認知症、または多系統萎縮症であり、TDP-43タンパク質症は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)または前頭側頭葉変性症(FTLD)である。

10

【0049】

いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、2週間以上、毎日投与されることが企図される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、12週間以上、毎日投与されることが企図される。

【0050】

いくつかの実施形態において、αシヌクレイン病の治療または予防は、未治療の対照と比較して、対象におけるドーパミン作動性ニューロンの喪失を減弱させることを含む。いくつかの実施形態において、TDP-43タンパク質症の治療または予防は、未治療の対照と比較して、対象における神経突起長の増加を含む。

20

【0051】

いくつかの実施形態において、対象は、哺乳動物である。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒトである。

【0052】

いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、経口投与のために製剤化される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、皮下投与のために製剤化される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、局所的、鼻腔内、全身的、静脈内、腹腔内、皮内、眼内、眼科的、髄腔内、脳室内、イオン泳動的、経粘膜的、硝子体内、または筋肉内投与のために製剤化される。

30

【0053】

いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、追加の治療と別々に、連続して、または同時に使用されることが企図される。いくつかの実施形態において、追加の治療は、治療剤の使用を含む。いくつかの実施形態において、治療剤は、αシヌクレイン病の治療のためのレボドパを含み、治療剤は、TDP-43タンパク質症の治療のための選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)抗うつ薬を含む。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物および追加の治療的処置の組み合わせは、αシヌクレイン病またはTDP-43タンパク質症の予防または処置における相乗効果を有する。

【0054】

40

いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩は、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベラート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、またはマレイン酸塩(各場合においてモノ、ビスまたはトリ(トリス)酸塩)を含む。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩は、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩を含む。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、トリスHCl塩、ビスHCl塩、またはモノHCl塩として製剤化される。

【図面の簡単な説明】

50

【0055】

【図1A-1D】(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、および／もしくは溶媒和物の全身投与は、雄のSOD1G93Aトランスジェニックマウスにおいて、神経学的疾患の症状の発症を遅延し、寿命を延ばす。図1Aおよび1Bは、ビヒクルで処置された対照に対して、0.5mg/kgまたは5.0mg/kgの用量で(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド・3HCl(Ia)で処置した雄および雌のSOD1G93Aマウスにおける神経学的症状の発症の進行を示す図である。図1Cおよび1Dは、ビヒクルで処置された対照に対して、0.5mg/kgまたは5.0mg/kgの(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド・3HCl(Ia)で処置した雄および雌のSOD1G93Aマウスの寿命を示す Kaplan-Meier 生存曲線である。* (Ia) 5.0mg/kg で、 $p < 0.05$ 。

10

【図2A-2B】(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド・3HCl(Ia)の全身投与は、雄のSOD1G93Aトランスジェニックマウスにおいて、握力の喪失を減弱させる。図2Aおよび2Bは、ビヒクルで処置された対照に対して、0.5mg/kgまたは5.0mg/kgの(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(式I)を受けた各動物について、ベースライン(8週目)で、および寿命末期を通して決定された握力を示す図である。

20

30

【図3A-3B】(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド・3HCl(Ia)の全身投与は、雄のSOD1G93Aトランスジェニックマウスの血漿中のニューロフィラメント軽鎖(NfL)の蓄積を減少させる。図3Aおよび3Bは、雄および雌のSOD1G93Aマウスにおける(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミドまたはビヒクル対照の投与の10週間後のNfLの血漿レベルを示す図である。

40

【図4】雄のSOD1G93Aトランスジェニックマウスにおける血漿ニューロフィラメントレベルと動物生存率との間の相関を示す図である。描かれるのは、人道的寿命末期でのそれらの年齢の関数としてプロットされたこの研究におけるすべての雄マウスについての血漿NfLレベルである。

【図5A】36時間にわたる、Sprague Dawley ラットの脳内の薬物の蓄積を比較したグラフであり、ラットに(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド・3HCl(Ia)またはエラミプレチドを皮下注射し、両方とも時点ごとに、5mg/kg、 $n = 4$ で投与した。

50

【図5B】未処置群および偽群と比較して、5mg/kgで(R)-2-アミノ-N-(S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド・3HCl(Ia)で処置したSprague Dawleyラットから調製した脳ホモジネートにおけるミトコンドリア呼吸の呼吸制御比を比較したグラフである。***p<0.01、一元配置ANOVA。

【図6A】未処置群およびA53T変異体アルファ-シヌクレインバイアル粒子が動物に注射されていない群と比較して、A53T変異体アルファ-シヌクレインウイルス粒子を注射し、次いで、0.5mg/kgまたは5mg/kgのいずれかの(R)-2-アミノ-N-(S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド・3HCl(Ia)で処置したC57BL/6マウスの免疫染色ドーパミン作動性ニューロンの画像である。A=A53T AAV、薬物なし；B1=A53T AAV、化合物Ia 0.5mg/kg；B2=A53T AAV、化合物Ia 5.0mg/kg；C1=ウイルスなし、化合物Ia 0.5mg/kg；C2=ウイルスなし、化合物Ia 5.0mg/kg。

【図6B】図6Aで参照される実験から得られたデータを棒グラフで表したものである。A=A53T AAV、薬物なし；B1=A53T AAV、化合物Ia 0.5mg/kg；B2=A53T AAV、化合物Ia 5.0mg/kg；C1=ウイルスなし、化合物Ia 0.5mg/kg；C2=ウイルスなし、化合物Ia 5.0mg/kg。***p<0.01対群A、***p<0.001対群A、⁰⁰p<0.001対群C1およびC2。

【図6C】図6Aおよび6Bに表される動物群の各々についてのA53T変異体アルファ-シヌクレインウイルス粒子を注射した後のC57BL/6マウスの血漿ニューロフィラメント分析についてのデータの棒グラフである。A=A53T AAV、薬物なし；B1=A53T AAV、化合物Ia 0.5mg/kg；B2=A53T AAV、化合物Ia 5.0mg/kg；C1=ウイルスなし、化合物Ia 0.5mg/kg；C2=ウイルスなし、化合物Ia 5.0mg/kg。

【図7】prp-TDP-43^{A315T}-UeGFPマウスモデルに由来する皮質脊髄運動ニューロンに対する様々な濃度での化合物Iaの効果の研究についての、細胞当たりの平均神経突起長についてのデータの棒グラフである。***p<0.001対ビヒクル、***p<0.0001対ビヒクル。

【発明を実施するための形態】

【0056】

本技術のある特定の態様、様式、実施形態、変形および特徴は、本技術の実質的な理解を提供するために、様々なレベルの詳細で以下に記載されることが理解されるべきである。本明細書において使用される特定の用語の定義を以下に提供する。別段の定義がない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、概して、本技術が属する当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。

【0057】

本技術の実践においては、分子生物学、タンパク質生化学、細胞生物学、免疫学、微生物学、および組換えDNAにおける多くの従来の技法が使用される。これらの技法は周知であり、例えば、以下において説明されている。それぞれ、Current Protocols in Molecular Biology, Vols. I-III, Ausubel, Ed. (1997)、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Second Ed. (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., 1989)、DNA Cloning: A Pract

ical Approach, Vols. I and II, Glover, Ed. (1985)、Oligonucleotide Synthesis, Gait, Ed. (1984)、Nucleic Acid Hybridization, Hames & Higgins, Eds. (1985)、Transcription and Translation, Hames & Higgins, Eds. (1984)、Animal Cell Culture, Freshney, Ed. (1986)、Immobilized Cells and Enzymes (IRL Press, 1986)、Perbal, A Practical Guide to Molecular Cloning, the series, Meth. Enzymol., (Academic Press, Inc., 1984)、Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells, Miller & Calos, Eds. (Cold Spring Harbor Laboratory, N Y, 1987)、およびMeth. Enzymol., Vols. 154 and 155, Wu & Grossman, and Wu, Eds. [0058]

10

定義

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形の「a」、「an」および「the」は、内容が他に明確に指示しない限り、複数の指示対象を含む。例えば、「細胞 (a cell)」への言及は、2つ以上の細胞の組み合わせなどを含む。

[0059]

本明細書で使用される場合、対象への薬剤、薬物、治療剤、ペプチドまたはペプチド模倣物の「投与」は、対象に、その企図された機能を実施するための化合物を導入または送達する任意の経路を含む。投与は、経口投与などの任意の適切な経路によって実施され得る。投与は、皮下に実施され得る。投与は、静脈内に実施され得る。投与は、眼内に実施され得る。投与は、全身的に実施され得る。代替的に、投与は、局所的、鼻腔内、腹腔内、皮内、眼科的、髄腔内、脳室内、イオン泳動的、経粘膜的、硝子体内、または筋肉内に実施され得る。投与は、自己投与および別の者による投与を含む。

20

[0060]

本明細書で使用される場合、「アミノ酸」という用語は、天然に存在するアミノ酸および非天然アミノ酸の両方を含む。「アミノ酸」という用語は、別段の指示がない限り、単離されたアミノ酸分子（すなわち、アミノ結合水素およびカルボニル炭素結合ヒドロキシルの両方を含む分子）およびアミノ酸の残基（すなわち、アミノ結合水素またはカルボニル炭素結合ヒドロキシルのいずれか1つまたは両方が除去される分子）の両方を含む。アミノ基は、アルファアミノ基、ベータアミノ基などであり得る。例えば、「アミノ酸アラニン」という用語は、単離されたアラニン $\text{H}-\text{Ala}-\text{OH}$ 、またはアラニン残基 $\text{H}-\text{Ala}-$ 、 $-\text{Ala}-\text{OH}$ 、または $-\text{Ala}-$ のうちのいずれか1つを指すことができる。別段の指示がない限り、本明細書に記載される化合物中に見出されるすべてのアミノ酸は、DまたはL配置のいずれかであり得る。D配置にあるアミノ酸は、「D」がアミノ酸の略語の前になるように書かれ得る。例えば、「D-Arg」は、D配置のアルギニンを表す。「アミノ酸」という用語は、薬学的に許容される塩を含む、その塩を含む。任意のアミノ酸は、保護され得るか、または非保護であり得る。保護基は、アミノ基（例えば、アルファアミノ基）、骨格カルボキシル基、または側鎖の任意の官能基に結合することができる。例として、アルファアミノ基上のベンジルオキシカルボニル基（Z）によって保護されたフェニルアラニンは、 $\text{Z}-\text{Phe}-\text{OH}$ として表されるであろう。

30

40

[0061]

N末端アミノ酸を除いて、本開示におけるアミノ酸（例えば、Phe）のすべての略語は、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{R})(\text{R}')-\text{CO}-$ の構造を表し、式中、RおよびR'各々は、独立して、水素またはアミノ酸の側鎖（例えば、Pheについては $\text{R}=\text{ベンジル}$ および $\text{R}'=\text{H}$ ）である。したがって、フェニルアラニンは $\text{H}-\text{Phe}-\text{OH}$ である。これらのアミノ酸、またはペプチド（例えば、 $\text{Lys}-\text{Val}-\text{Leu}-\text{OH}$ ）についての「OH」という表記は、C末端が遊離酸であることを示す。例えば、 $\text{Phe}-\text{D}-\text{Arg}-\text{Phe}-\text{Lys}$

50

－NH₂における「NH₂」という表記は、保護されたペプチド断片のC末端がアミド化されていることを示す。さらに、特定のRおよびR'は、別個に、または環構造として組み合わせて、液相または固相合成中に保護を必要とする官能基を含み得る。

【0062】

アミノ酸が異性体の形態を有する場合、特に明示的にD体として、例えば、D－A r gと示されない限り、表されるのはアミノ酸のL体である。特に、多くのアミノ酸残基は、D体およびL体の両方で市販されている。例えば、D－A r gは、市販のD－アミノ酸である。

【0063】

アミノ酸残基の略語と併せて使用される大文字「D」は、アミノ酸残基のD体を指す。

【0064】

「DMT」という用語は、2，6－ジ（メチル）チロシン（例えば、2，6－ジメチル－L－チロシン、CAS 123715－02－6）を指す。

【0065】

本明細書で使用される場合、「の発症を遅延させること」という語句は、統計的試料において、未処置の対照試料に対して、処置された試料において、障害、症状、状態または兆候の1つ以上の症状を延期、妨害、または引き起こして、正常よりも遅く発生させることを指す。

【0066】

本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、所望の治療および／または予防効果を達成するのに十分な量、例えば、ALS、αシヌクレイン病、またはTDP－43タンパク質症の1つ以上の症状の部分的または完全な改善をもたらす量を指す。治療的または予防的用途の文脈において、いくつかの実施形態において、対象に投与される組成物の量は、疾患の種類、程度、および重症度、ならびに一般的な健康、年齢、性別、体重および薬物に対する耐性などの個体の特徴に依存する。当業者は、これらおよび他の因子に応じて適切な投薬量を決定することができるであろう。組成物はまた、1つ以上の追加の治療用化合物と組み合わせて投与することもできる。本明細書に記載の方法において、（R）－2－アミノ－N－（（S）－1－（（（S）－5－アミノ－1－（3－ベンジル－1，2，4－オキサジアゾール－5－イル）ペンチル）アミノ）－3－（4－ヒドロキシ－2，6－ジメチルフェニル）－1－オキソプロパン－2－イル）－5－グアニジノペンタンアミド（I）、またはその薬学的に許容される塩（例えば、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベラート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、もしくはマレイン酸塩（各場合においてモノ、ビスまたはトリ（トリス）酸塩）などの（Ia）、モノ酢酸塩（すなわち、1つの酢酸部分を含む塩）、ビス酢酸塩（すなわち、2つの酢酸部分を含む塩）、トリ酢酸塩（すなわち、3つの酢酸部分を含む塩）、モノトリフルオロ酢酸塩（すなわち、1つのトリフルオロ酢酸部分を含む塩）、ビストリフルオロ酢酸塩（すなわち、2つのトリフルオロ酢酸部分を含む塩）、トリトリフルオロ酢酸塩（すなわち、3つのトリフルオロ酢酸部分を含む塩）、モノ塩酸塩（すなわち、HClの含有物から生じる、または生じるとみなされる1つの塩化アニオンを含む塩、「モノHCl塩」）、ビス塩酸塩（すなわち、2つのHClの含有物から生じる、または生じるとみなされる2つの塩化物アニオンを含む塩、「ビスHCl塩」）、トリ塩酸塩（すなわち、3つのHClの含有物から生じる、または生じるとみなされる3つの塩化物アニオンを含む塩、「トリHCl塩」）、モノトシル酸塩（すなわち、1つのトシル酸部分を含む塩）、ビストシル酸塩（すなわち、2つのトシル酸部分を含む塩）、またはトリトシル酸塩（すなわち、3つのトシル酸部分を含む塩）など、などのミトコンドリア標的化ペプチド模倣物は、筋力低下、筋消耗（萎縮）、筋痙攣、筋痙縮、動作緩慢、バランス不良、協調運動障害、声質の変化、構音障害、嚥下障害、不完全な閉眼、流涎、情動調節障害、早死、脳トランスロケータタンパク質－18 kDa（TSPO）発現の増加、およびニューロフィラメント軽鎖（NfL）の血漿蓄積を含むがこれらに限定されない、ALSまたはFTLDの1つ以上の徴候、症状、または危険

10

20

30

40

50

因子を有する対象に投与され得る。

【0067】

本明細書で使用される場合、「水和物」という用語は、水と会合した化合物を指す。化合物の水和物中に含まれる水分子の数は、水和物中の化合物分子の数に対して確定された比率であってもよい（またはそうでなくてもよい）。

【0068】

本明細書で使用される場合、「ペプチド模倣物」という用語は、2つ以上のアミノ酸を含むが、非ペプチド様改変も含む小さなペプチド様ポリマーを指す。ペプチド模倣は、既存のペプチドの改変によって、またはペプチド機能を模倣する類似の分子を設計することによって生じ得る。

【0069】

本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」および「担体」という用語は、化合物とともに投与されるか、または投与のために製剤化される希釈剤、アジュバント、賦形剤、またはビヒクルを指す。そのような薬学的に許容される担体の非限定的な例としては、水、生理食塩水、および油などの液体、ならびにアカシアガム、ゼラチン、デンプンペースト、タルク、ケラチン、コロイド状シリカ、尿素などの固体が挙げられる。加えて、補助剤、安定剤、増粘剤、潤滑剤、香味剤、および着色剤を使用してもよい。適切な薬学的担体の他の例は、Remington's Pharmaceutical Sciences by E. W. Martinに記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0070】

本明細書で使用される場合、障害または状態の「予防」または「予防すること」は、統計的試料において、未処置対照試料に対して、処置試料における障害または状態の発生を低減させるか、または未処置対照試料に対して、障害または状態の1つ以上の症状の発症を遅延させる化合物を指す。本明細書で使用される場合、ALS、 α シヌクレイン病、またはTDP-43タンパク質症の予防は、ALS、 α シヌクレイン病、またはTDP-43タンパク質症の症状の開始を予防または遅延させることを含む。本明細書で使用される場合、ALS、 α シヌクレイン病、またはTDP-43タンパク質症の予防はまた、ALS、 α シヌクレイン病、またはTDP-43タンパク質症の1つ以上の徴候または症状の再発を予防することを含む。

【0071】

本明細書で使用される場合、「対象」および「患者」という用語は、互換的に使用される。

【0072】

治療的使用または投与の文脈において、「別々の」または「別々に」という用語は、異なる経路、製剤、および／または医薬組成物による少なくとも2つの活性成分の投与を指す。

【0073】

「同時」治療的使用という用語は、少なくとも2つの活性成分を同時にまたは実質的に同じ時間で投与することを指す。いくつかの実施形態において、同時投与は、少なくとも2つの活性成分を含む単一の組成物または製剤の投与、少なくとも2つの別々の活性成分の同じ経路による同時投与、および少なくとも2つの別々の活性成分の異なる経路による同時投与を含むが、これらに限定されない。

【0074】

本明細書で使用される場合、「連続的」治療使用という用語は、異なる時間での少なくとも2つの活性成分の投与を指し、投与経路は同一であるか、または異なる。より具体的には、連続的使用は、他（複数可）の投与が開始される前の活性成分のうちの1つの投与全体を指す。したがって、活性成分のうちの1つを、他の活性成分（複数可）を投与の数分、数時間、または数日前にわたって投与することが可能である。この場合、同時治療はない。

【0075】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、生きている動物を指す。様々な実施形態において、対象は、哺乳動物である。いくつかの実施形態において、対象は、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、イヌ、ブタ、ミニブタ、ウマ、ウシ、または非ヒト霊長動物を含むが、これらに限定されない非ヒト哺乳動物である。いくつかの実施形態において、対象は、ヒトである。

【0076】

本明細書で使用される場合、「溶媒和物」という用語は、通常は加溶媒分解反応によって溶媒と会合した化合物（例えば、ペプチドまたはペプチド模倣物）の形態を指す。この物理的会合は、水素結合を含み得る。従来の溶媒としては、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸、酢酸エチル、アセトン、ヘキサン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、テトラヒドロフラン（THF）、ジエチルエーテルなどが挙げられる。

【0077】

本明細書で使用される場合、「互変異性体」という用語は、特定の化合物構造の交換可能な形態であり、水素原子および電子の転位が変化する化合物を指す。したがって、2つの構造は、 π 電子および原子（通常はH）の移動を介して平衡状態であり得る。例えば、エノールおよびケトン、酸または塩基のいずれかでの処置によって急速に相互変換されるため、互変異性体である。互変異性形態は、目的の化合物の最適な化学反応性および生物活性の達成に関連し得る。

【0078】

本明細書で使用される場合、「相乗的治療効果」は、少なくとも2つの薬剤の組み合わせによって生成され、そうでなければ、薬剤の個々の投与からの結果を上回る、相加的よりも大きい治療効果を指す。例えば、より低用量の1つ以上の薬剤を、ALS、 α シヌクレイン病、またはTDP-43タンパク質症の治療において使用することができ、治療効果の増加および副作用の減少をもたらす。

【0079】

本明細書で使用される場合、「治療すること」または「治療」または「緩和」は、治療的処置を指し、目的は、標的化された病理学的状態または障害の進行または進展を低減、緩和または遅延させること、および／または逆転させることである。本明細書に記載の方法に従って、治療量の、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(I)、または、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩（各場合においてモノ、ビスまたはトリ（トリス）酸塩）、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、もしくはトリトシル酸塩などのその薬学的に許容される塩（例えば、(Ia)）などのミトコンドリア標的化ペプチド模倣物を受けた後に、対象が、ALS、 α シヌクレイン病、またはTDP-43タンパク質症の1つ以上の徴候および症状の観察可能および／もしくは測定可能な低減またはそれらの非存在を示した場合、対象は、ALS、 α シヌクレイン病、またはTDP-43タンパク質症について成功裏に「治療」されている。例えば、ALSにおいて、そのような徴候および症状には、筋力低下、筋消耗（萎縮）、筋痙攣、筋痙縮、動作緩慢、バランス不良、協調運動障害、声質の変化、構音障害、嚥下障害、不完全な閉眼、流涎、情動調節障害、早死、脳トランスロケータタンパク質-18 kDa (TSPO) 発現の増加、およびニューロフィラメント軽鎖(NfL)の血漿蓄積が含まれるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態において、治療は、本明細書に記載の神経学的採点によって評価されるALSの神経学的症状の発症の遅延を指す。

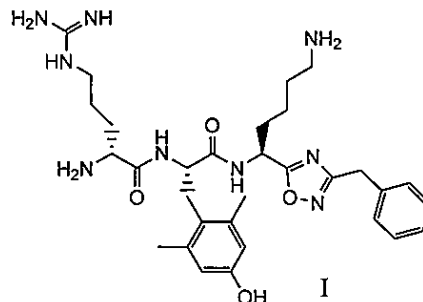
【0080】

本明細書に記載の医学的状態の治療または予防の様々な様式は、「実質的な」を意味することが企図されており、これには、全体的であるが全体的に満たない治療または予防が含まれ、いくつかの生物学的または医学的に関連する結果が達成されることも理解されたい。

【0081】

本明細書で使用される場合、「(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド」、「(D-Arg-DMT-NH((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンター-1-イル)」、「(2R)-2-アミノ-N-[(1S)-1-{[(1S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル]カルバモイル}-2-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)エチル]-5-カルバムイミドアミドペンタンアミド、「化合物7a」、および「7a」という用語は、同じミトコンドリア標的化ペプチド模倣物を指し、本明細書で交換可能に使用され、以下の式(I)の化合物を指す。

【化1】



(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド

【0082】

「(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド」、「(2R)-2-アミノ-N-[(1S)-1-{[(1S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル]カルバモイル}-2-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)エチル]-5-カルバムイミドアミドペンタンアミド、「(D-Arg-DMT-NH((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンター-1-イル)」、「化合物7a」、および「7a(以下に示すように)」という用語は、以下の式Iaのトリ(またはトリス)HCl塩などの薬学的に許容される塩形態を含むことを企図する。

10

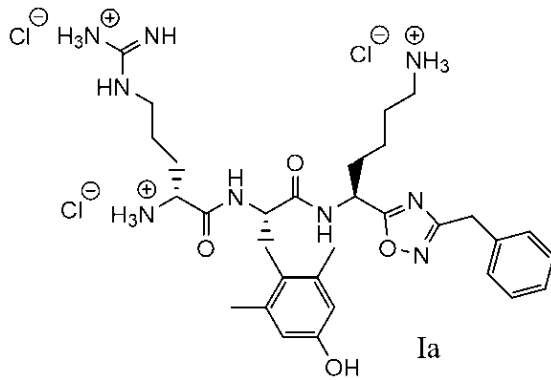
20

30

40

50

【化 2】



10

【0083】

筋萎縮性側索硬化症（ALS）

筋萎縮性側索硬化症（ALS、ルーゲーリッグ病としても知られる）は、虚弱、筋消耗、攣縮、および反射の増加によって特徴付けられる進行性神経筋状態である。現在、約30000人のアメリカ人がこの疾患に罹患している。年間発症率は100,000人当たり1～2例である。この疾患は中年期に最も一般的に診断され、女性よりも男性に多く影響を及ぼす。ALSは、前角細胞ならびに上部および下部運動ニューロンの成人発症、特発性、進行性の変性によって特徴付けられ、進行性の筋力低下、消耗、および攣縮をもたらす。前角細胞の萎縮および線維性星細胞による大運動ニューロンの置き換え（グリオーシス）は、影響を受ける脊髄の前方および側方の柱が硬くなることを引き起こし、したがって、「側索硬化症」という用語が使われる。ALSの典型的な徴候および症状には、筋力低下、筋消耗（萎縮）、筋痙攣、筋痙縮、動作緩慢、バランス不良、協調運動障害、声質の変化、構音障害、嚥下障害、不完全な閉眼、流涎、情動調節障害、および早死が含まれる。

20

【0084】

ALSの最大10%は家族性であり、通常は常染色体優性である。いくつかの原因遺伝子が知られており、これらのうち、変異体スーパーオキシドジスムターゼ1（SOD1）および変異体C9orf72（すなわち、C9orf72遺伝子におけるG₄C₂ヘキサヌクレオチド反復）が家族性ALS（fALS）および散発性ALS（sALS）の中で最も頻繁に見出される。他のいくつかの遺伝子は、古典的なALSの原因であることが知られているが、これらは変異体SOD1よりも症例の割合が低い。これらの遺伝子は、変異体FUS（肉腫で融合）、TAR DNA結合タンパク質43（TDP-43）の改変をもたらす変異体TARDBP遺伝子、およびオプチニューリンを含む。

30

【0085】

臨床所見は、損傷を受ける神経系の領域および病理学的変化の進行に応じて変化する。ALSの古典的な所見は、神経学的徴候、特に痙攣および反射亢進とともに、潜行性、進行性で、非対称性の筋力低下および萎縮である。通常、筋力低下に起因する器用さや歩行の問題を示す。話すことまたは飲み込むことが困難であることは、疾患の延髄型の初期症状である。数ヶ月または数年の期間にわたって、ALSを有する患者は、上部および下部運動ニューロンの両方における機能喪失によって引き起こされる重度の進行性筋力低下およびその他の症状を発症する。括約筋の制御、感覚機能、知的能力、皮膚の完全性が維持される。患者は完全に障害を持つようになり、多くの場合、換気補助および胃瘻造設を必要とする。死亡は通常、診断から5年以内に発生し、呼吸不全または悪液質に起因する。ALSの診断は、身体の一部の領域に影響を及ぼす進行性虚弱、萎縮、痙攣、および反射亢進の特徴的な徴候に基づいて、臨床的である。初期の鑑別診断は、筋骨格、神経学的、または全身的な状態を含み得る。疾患の病因は不明である。現在の管理には、症状および合併症の積極的で個別化された緩和が含まれる。ALSについての治療法はない。

40

【0086】

50

現在、ALS治療として表示されている薬剤は、リルゾール（Rilutek（登録商標））およびエダラボン（Radicala（登録商標））のみである。少なくとも1つの他の薬物（メカセルミン）が、米国食品医薬品局によって検討されている。バクロフェン（Lioresal（登録商標））、ジアゼパム（Valium（登録商標））、ダントロレン（Dantrium（登録商標））、非ステロイド性抗炎症剤、カルバマゼピン（Tegretol）またはフェニトイン（Dilantin（登録商標））などの抗痙攣薬、アアミトリプチリン（Elavil（登録商標））、ノルトリプチリン（Pamelor（商標））、およびロラゼパム（Ativan（登録商標））を含む様々な症状治療が有用であり得る。

【0087】

ニューロフィラメント軽鎖（NfL）

ALSの特徴を反映するバイオマーカーは、疾患の診断アルゴリズムを助けるだけでなく、患者の均質な下位群を定義する上で価値がある可能性がある。これらはまた、疾患の進行および治療応答を追跡するのに役立ち得る。ニューロフィラメント（NF）は、種々の神経学的状態において広範囲に研究されており、急性および慢性神経傷害のマーカーとして有用であると考えられている（Bacioglu et al., Neuron 91:56-66（2016））。ニューロフィラメントは、異なるサブユニット、ニューロフィラメント軽鎖（NfL）、ニューロフィラメント中鎖（NfM）、およびニューロフィラメント重鎖（NfH）のヘテロポリマーで構成される、ニューロン中の10nmの中間フィラメントである（Lee, Ann. Rev. Neurosci. 19:187-217（1996））。ニューロフィラメント軽鎖（NfL）は、神経細胞に特有であり、脳脊髄液（CSF）に流出し、末梢血中に低濃度で検出可能である。CSF、血清、および血漿NfLレベルは、高い感度および特異度でALSを有する患者を健常な対照から区別し、ALSを有する患者における疾患進行または生存と相関することが示されている（Lu et al., Neurology 2015 Jun 2;84(22):2247-57）。ALSのSOD1マウスモデルにおいて、運動ニューロンの変性は、血液NfLレベルの漸進的上昇を伴うことが示されており、これらのレベルは、治療応答を捕捉することができることが示されている（Lu et al., PLoS ONE 7:e40998（2012）、Boylan et al., J. Neurochem. 111:1182-1191（2009））。

【0088】

αシヌクレイン病

シヌクレイン病またはαシヌクレイン病は、ニューロン、神経線維、またはグリア細胞におけるαシヌクレインタンパク質の凝集体の異常な蓄積によって特徴付けられる神経変性疾患である。これらの状態はまた、黒質ドーパミン作動性ニューロンの喪失と関連している。これらの疾患は、パーキンソン病（PD）、認知症を伴うPD、レビー小体型認知症、および多系統萎縮を含む。αシヌクレイン病の神経病理学的診断は、組織内の変化したαシヌクレインの検出および脳内のこの変化の神経解剖学的分布の登録に基づいている。

【0089】

TDP-43タンパク質症

TAR-DNA結合タンパク質43（TDP-43）タンパク質症には、ALSおよび前頭側頭葉変性症（FTLD）が含まれる。FTLDは、神経変性障害の臨床的、遺伝的、および神経病理学的に不均一な群を指し、アルツハイマー病（AD）およびレビー小体型認知症に次いで3番目に一般的な認知症の形態である。現在の研究基準では、FTLDを、次の3つの臨床症候群、前頭側頭型認知症、原発性進行性非流暢性失語症、および意味性認知症に分けている。最も一般的な臨床形態である前頭側頭型認知症は、主に性格および行動の変化として現れるが、原発性進行性非流暢性失語症および意味性認知症は主に言語機能障害として現れる。加えて、患者はパーキンソニズムおよび運動ニューロン疾患などの運動異常を発症する可能性がある。

【0090】

10

20

30

40

50

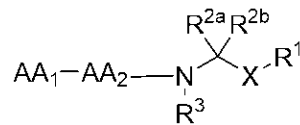
前頭側頭葉変性という用語は、神経病理学的検査によってこれらの患者で見られる顕著な前頭側頭葉萎縮を反映している。ほとんどのFTLD脳における特徴的な特徴は、ニューロンおよびグリア細胞における異常なタンパク質含有物の形成である。TAR-DNA結合タンパク質43 (TDP-43) が、FTLDにおける疾患タンパク質として同定されている。変異体TDP-43は、神経突起が伸び出るのを阻害することが見出されており、野生型(WT) および変異体TDP43の過剰発現は、運動ニューロンにおいて毒性を引き起こす。

【0091】

ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物

いくつかの実施形態において、本開示は、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、および／もしくは溶媒和物を提供する。

【化3】

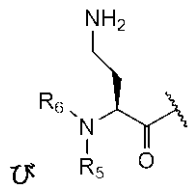
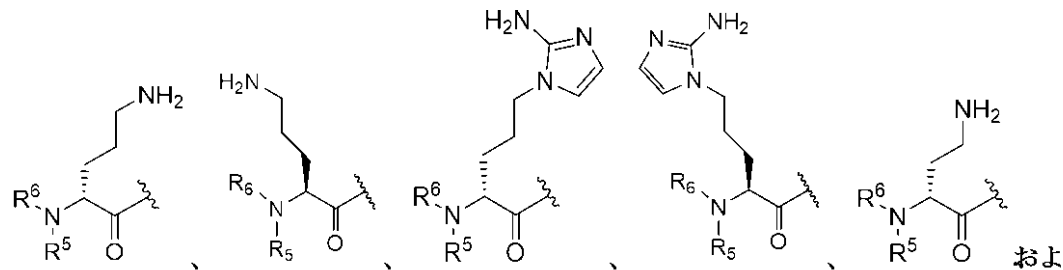
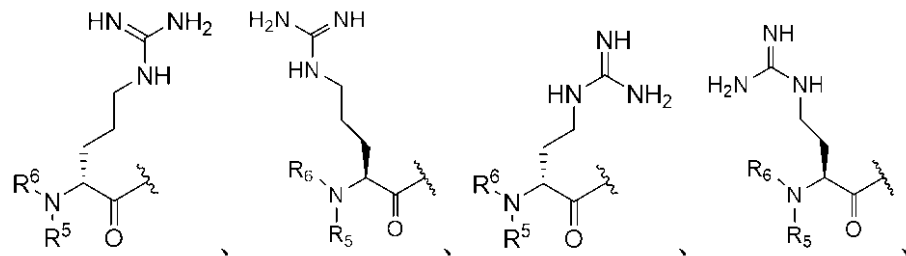


(II)

式中、

AA₁は、

【化4】



から選択され、

AA₂は、

10

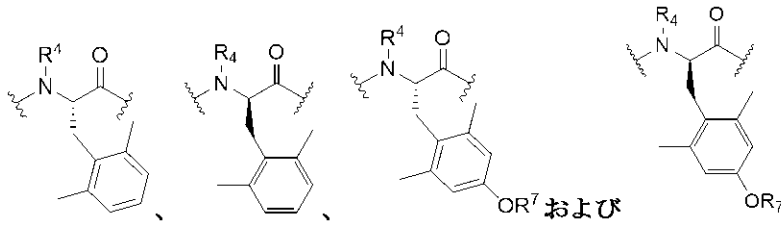
20

30

40

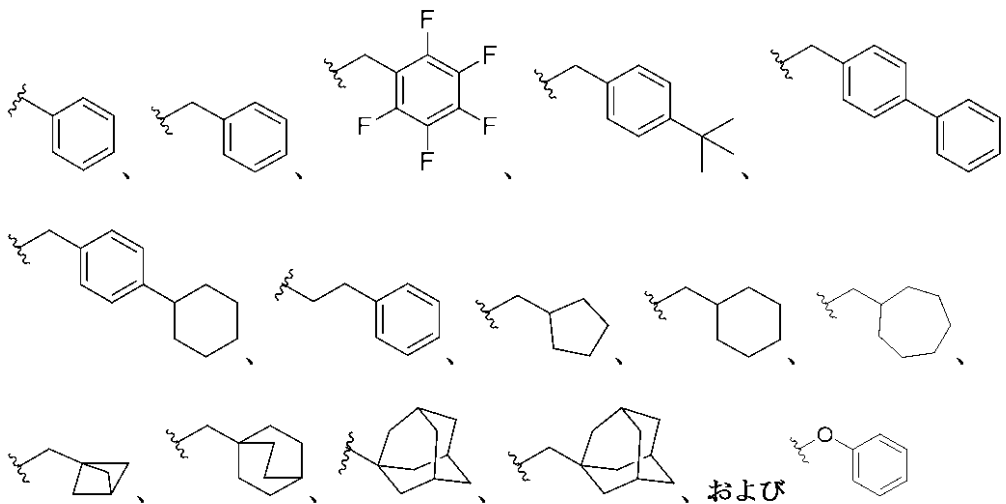
50

【化 5】



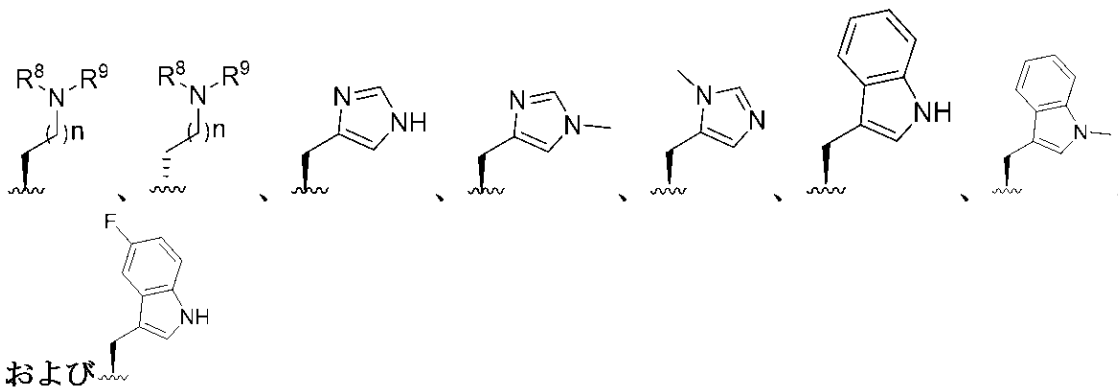
10

【化 6】



20

【化 7】



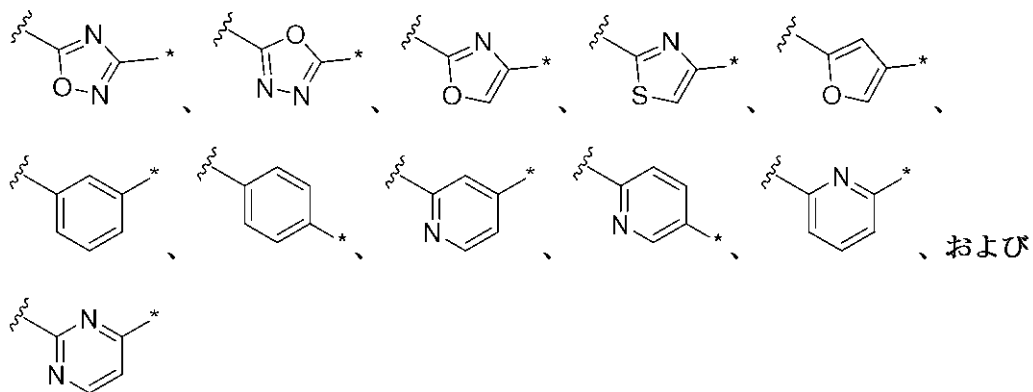
30

40

50

n は、1、2、または3であり、
X は、

【化8】



10

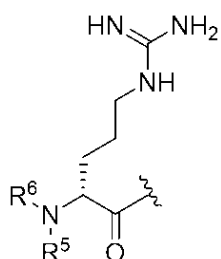
から選択され、

※は、 R^1 へのXの結合点を表す。

【0092】

いくつかの実施形態において、 AA_1 は、

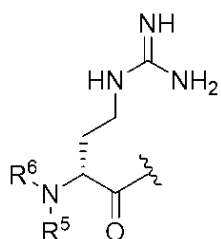
【化9】



20

である。いくつかの実施形態において、 AA_1 は、

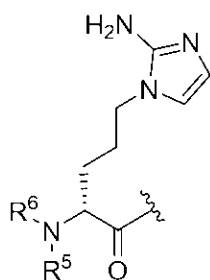
【化10】



30

である。いくつかの実施形態において、 AA_1 は、

【化11】

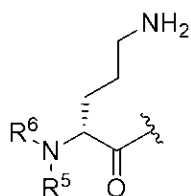


40

である。いくつかの実施形態において、 AA_1 は、

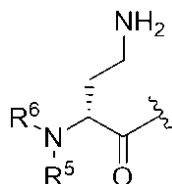
50

【化 1 2】



である。いくつかの実施形態において、 AA_1 は、

【化 1 3】

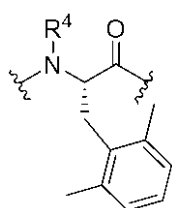


である。

【0 0 9 3】

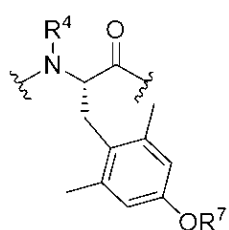
いくつかの実施形態において、 AA_2 は、

【化 1 4】



である。いくつかの実施形態において、 AA_2 は、

【化 1 5】

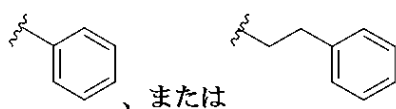


である。

【0 0 9 4】

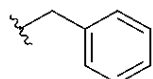
いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 6】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 7】



10

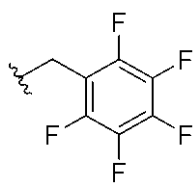
20

30

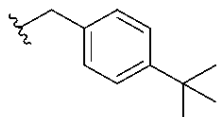
40

50

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化 18】

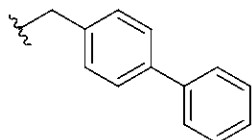


である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化 19】



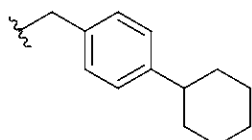
10

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化 20】



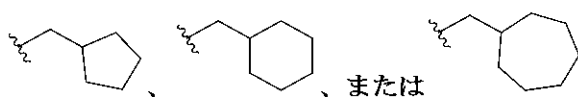
20

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化 21】

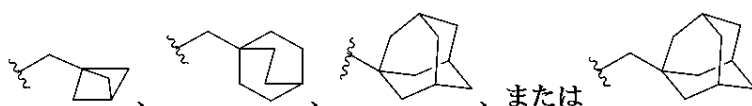


である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化 22】

30

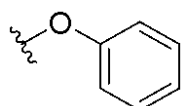


である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化 23】



40

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化 24】



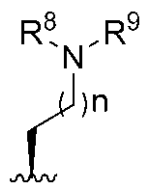
である。

50

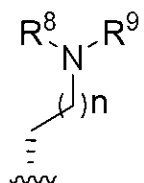
【0095】

いくつかの実施形態において、 R^{2a} は、

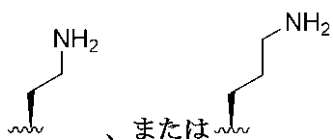
【化25】

である。いくつかの実施形態において、 R^{2a} は、

【化26】

である。いくつかの実施形態において、 R^{2a} は、

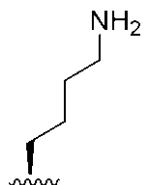
【化27】



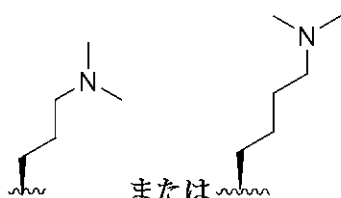
、または

である。いくつかの実施形態において、 R^{2a} は、

【化28】

である。いくつかの実施形態において、 R^{2a} は、

【化29】



または

である。いくつかの実施形態において、 R^{2a} は、

10

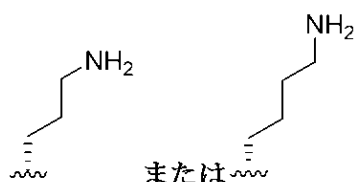
20

30

40

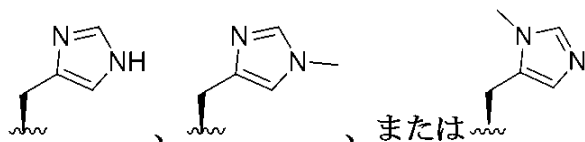
50

【化 3 0】



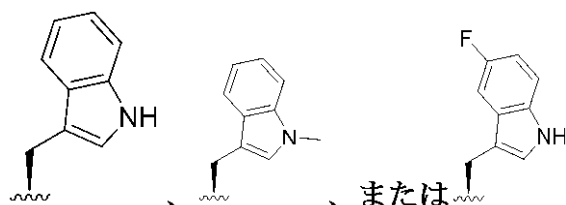
である。いくつかの実施形態において、 R^{2a} は、

【化 3 1】



である。いくつかの実施形態において、 R^{2a} は、

【化 3 2】



である。

【0 0 9 6】

いくつかの実施形態において、 R^{2b} は、Hである。いくつかの実施形態において、 R^{2b} は、メチルである。

【0 0 9 7】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、Hである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、 (C_1-C_6) アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、または α -ブチルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、メチルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、エチルである。

【0 0 9 8】

いくつかの実施形態において、 R^4 は、Hである。いくつかの実施形態において、 R^4 は、 (C_1-C_6) アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^4 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、または α -ブチルである。いくつかの実施形態において、 R^4 は、メチルである。いくつかの実施形態において、 R^4 は、エチルである。

【0 0 9 9】

いくつかの実施形態において、 R^3 および R^4 は、同じである。いくつかの実施形態において、 R^3 および R^4 は、異なる。

【0 1 0 0】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、Hである。いくつかの実施形態において、 R^5 は、メチルである。

【0 1 0 1】

いくつかの実施形態において、 R^6 は、Hである。いくつかの実施形態において、 R^6 は、メチルである。

【0 1 0 2】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、 R^5 および R^6 は、同じである。いくつかの実施形態において、 R^5 および R^6 は、異なる。

【0103】

いくつかの実施形態において、 R^5 および R^6 は、それらが結合するN原子とともに、4～6員ヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルは、4～6員環である。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルは、アゼチジニル、ピロリジニル、またはピペリジニルである。

【0104】

いくつかの実施形態において、 R^7 は、Hである。いくつかの実施形態において、 R^7 は、(C_1-C_6)アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^7 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、または α -ブチルである。いくつかの実施形態において、 R^7 は、メチルである。

10

【0105】

いくつかの実施形態において、 R^7 は、シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^7 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピル、またはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態において、 R^7 は、アリールである。いくつかの実施形態において、 R^7 は、フェニルである。

【0106】

いくつかの実施形態において、 R^8 は、Hである。いくつかの実施形態において、 R^8 は、(C_1-C_6)アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^8 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、または α -ブチルである。いくつかの実施形態において、 R^8 は、メチルである。

20

【0107】

いくつかの実施形態において、 R^8 は、シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^8 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピル、またはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態において、 R^8 は、アリールである。いくつかの実施形態において、 R^8 は、フェニルである。

【0108】

いくつかの実施形態において、 R^9 は、Hである。いくつかの実施形態において、 R^9 は、(C_1-C_6)アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^9 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、または α -ブチルである。いくつかの実施形態において、 R^9 は、メチルである。

30

【0109】

いくつかの実施形態において、 R^9 は、シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、 R^9 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロプロピル、またはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態において、 R^9 は、アリールである。いくつかの実施形態において、 R^9 は、フェニルである。

【0110】

いくつかの実施形態において、 R^8 および R^9 は、同じである。いくつかの実施形態において、 R^8 および R^9 は、異なる。

40

【0111】

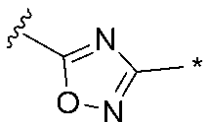
いくつかの実施形態において、 R^8 および R^9 は、それらが結合するN原子とともに、4～6員ヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルは、4～6員環である。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルは、アゼチジニル、ピロリジニル、またはピペリジニルである。

【0112】

いくつかの実施形態において、Xは、

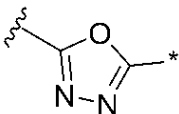
50

【化 3 3】



である。いくつかの実施形態において、Xは、

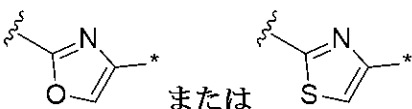
【化 3 4】



10

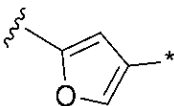
である。いくつかの実施形態において、Xは、

【化 3 5】



である。いくつかの実施形態において、Xは、

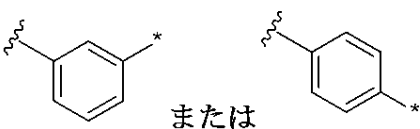
【化 3 6】



20

である。いくつかの実施形態において、Xは、

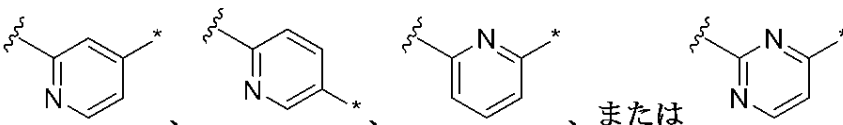
【化 3 7】



30

である。いくつかの実施形態において、Xは、

【化 3 8】



である。

【0 1 1 3】

40

いくつかの実施形態において、nは、1である。いくつかの実施形態において、nは、2である。いくつかの実施形態において、nは、3である。

【0 1 1 4】

本明細書で開示されるペプチド模倣物のキラル中心は、以下でより詳細に考察されるように、RまたはS配置のいずれかにあってもよい。

【0 1 1 5】

キラル／立体化学の考慮事項

本明細書に記載のペプチド模倣物は、1つ以上の不斉中心を含み得、したがって、様々な異性体形態、例えば、エナンチオマーおよび／またはジアステレオマーで存在し得る。例えば、本明細書に記載の化合物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマーまたは幾

50

何異性体の形態であり得るか、またはラセミ混合物および1つ以上の立体異性体に富む混合物を含む立体異性体の混合物の形態であり得る。異性体は、キラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）およびキラル塩の形成および結晶化を含む、当業者に既知の方法によって混合物から単離し得るか、または好ましい異性体は、不斉合成によって調製され得る。例えば、Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)、Wilén et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977)、Eliehl, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)、およびWilén, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliehl, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照されたい。追加的に、ペプチド模倣物は、実質的に他の異性体を含まない個々の異性体として、代替的に様々な異性体の混合物として本明細書に記載される化合物を包含する。

【0116】

R（アミノ酸の場合はD）またはS（アミノ酸の場合はL）

本明細書で使用される場合、純粋なエナンチオマーペプチド模倣物は、化合物の他のエナンチオマーまたは立体異性体を実質的に含まない（すなわち、エナンチオマー過剰である）。言い換えれば、化合物の「S」体は、化合物の「R」体を実質的に含まず、したがって、「R」体のエナンチオマー過剰である。アミノ酸（「D」および「L」エナンチオマーに関してより一般的に記載される）に関して、「D」アミノ酸については、配置が「R」であり、「L」アミノ酸については、配置が「S」であることを理解される必要がある。いくつかの実施形態において、「実質的に含まない」とは以下を指す。（i）2%未満の「S」体を含む「R」体化合物のアリコート、または（ii）2%未満の「R」体を含む「S」体化合物のアリコート。「エナンチオマー的に純粋な」または「純粋なエナンチオマー」という用語は、化合物が、90重量%超、91重量%超、92重量%超、93重量%超、94重量%超、95重量%超、96重量%超、97重量%超、98重量%超、99重量%超、99.5重量%超、または99.9重量%超のエナンチオマーを含むことを意味する。ある特定の実施形態において、重量は、化合物のすべてのエナンチオマーまたは立体異性体の総重量に基づく。

【0117】

本明細書で提供される組成物において、エナンチオマー的に純粋な化合物は、他の活性成分または不活性成分とともに存在し得る。例えば、エナンチオマー的に純粋な「R」体化合物を含む医薬組成物は、例えば、約90%の賦形剤および約10%のエナンチオマー的に純粋な「R」体化合物を含むことができる。ある特定の実施形態において、そのような組成物中のエナンチオマー的に純粋な「R」体化合物は、例えば、化合物の総重量に対して、少なくとも約95重量%の「R」体化合物、および最大約5重量%の「S」体化合物を含むことができる。例えば、エナンチオマー的に純粋な「S」体化合物を含む医薬組成物は、例えば、約90%の賦形剤および約10%のエナンチオマー的に純粋な「S」体化合物を含むことができる。ある特定の実施形態において、そのような組成物中のエナンチオマー的に純粋な「S」体化合物は、例えば、化合物の総重量に対して、少なくとも約95重量%の「S」体化合物、および最大約5重量%の「R」体化合物を含むことができる。ある特定の実施形態において、活性成分は、ほとんど、または全く賦形剤または担体を含まず製剤化され得る。

【0118】

本明細書に記載のペプチド化合物を定義するために使用される命名法は、典型的には、N末端のアミノ基が左側に現れ、C末端のカルボキシル基が右側に現れる当技術分野において使用されるものであるが、ただし、本明細書で開示されるペプチド模倣物は、C末端にカルボン酸部分またはアミド部分を含まないことを提供する。

【0119】

アミノ酸残基の略語と併せて使用される大文字「D」は、アミノ酸残基のD体を指す。例えば、D-Argは、市販のD-アミノ酸である。

【0120】

本明細書で開示されるペプチド模倣物は、非溶媒和形態、ならびに水和形態を含む溶媒和形態で存在し得る。溶媒和形態は、例えば、合成後のペプチド模倣物から溶媒をすべて除去することが困難または不可能であるために存在する可能性がある。概して、溶媒和形態は、非溶媒和形態と相当であり、本出願の範囲内に包含される。本出願の特定のペプチド模倣物は、複数の結晶形態または非晶質形態で存在し得る。本出願のある特定のペプチド模倣物は、様々な互変異性形態で存在し得る。本出願のある特定のペプチド模倣物は、様々な塩形態で存在し得る。概して、すべての物理的形態は、本出願によって企図される使用について相当であり、本出願の範囲内であることが企図される。

10

【0121】

いくつかの実施形態において、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(I)、またはその薬学的に許容される塩(酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩(各場合においてモノ、ビスまたはトリ(トリス)酸塩)、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩(例えば、(Ia))、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩などなどの本明細書で開示されるミトコンドリア標的化ペプチド模倣物は、ALS、 α シヌクレイン病、またはTDP-43タンパク質症の治療または予防を必要とする対象において、ALS、 α シヌクレイン病、またはTDP-43タンパク質症を治療または予防するために使用するものである。いくつかの実施形態において、ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物は、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(I)、またはその薬学的に許容される塩(例えば、(Ia))である。いくつかの実施形態において、対象は、ALS、 α シヌクレイン病、またはTDP-43タンパク質症を有すると診断されている。

20

30

【0122】

他の実施形態において、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(I)、またはその薬学的に許容される塩(酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩(各場合においてモノ、ビスまたはトリ(トリス)酸塩)、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩(例えば、(Ia))、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩)などなどの本明細書で開示されるミトコンドリア標的化ペプチド模倣物は、ALSを有する対象において、筋力低下、筋消耗(萎縮)、筋痙攣、筋痙攣、動作緩慢、バランス不良、協調運動障害、声質の変化、構音障害、嚥下障害、不完全な閉眼、流涎、情動調節障害、早死、脳トランスロケータタンパク質-18kDa(TSPO)発現の増加、およびニューロフィラメント軽鎖(NfL)の血漿蓄積を改善するために使用するものである。いくつかの実施形態において、ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物は、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-

40

50

3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(I)、またはその薬学的に許容される塩(例えば(Ia))である。いくつかの実施形態において、対象は、ALSを有すると診断されている。
【0123】

本技術のミトコンドリア標的化ペプチド模倣物のいくつかの実施形態において、治療または予防は、筋力低下、筋消耗(萎縮)、筋痙攣、筋痙縮、動作緩慢、バランス不良、協調運動障害、声質の変化、構音障害、嚥下障害、不完全な閉眼、流涎、情動調節障害、早死、脳トランスロケータタンパク質-18kDa(TSPO)発現の増加およびNfLの血漿蓄積のうちの1つ以上を含むALSの1つ以上の徴候または症状の治療または予防を含む。いくつかの実施形態において、治療または予防は、本明細書に記載の神経学的採点によって評価されるALSの神経学的症状の発症の遅延を指す。

10

【0124】

本技術のペプチド模倣物のいくつかの実施形態において、ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物は、追加の治療剤または追加の治療的処置と、別々に、連続して、または同時に、対象に投与されることが意図されるか、またはそのように投与されるように製剤化される。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、リルゾール(Rilutek(登録商標))、エダラボン(Radicava(登録商標))、メカセルミン、バクロフェン(Lioresal(登録商標))、ジアゼパム(Valium(登録商標))、ダントロレン(Dantrium(登録商標))、非ステロイド性抗炎症剤、抗痙攣薬(例えば、カルバマゼピン(Tegretol)またはフェニトイン(Dilantin(登録商標)))、アミトリプチリン(Elavil(登録商標))、ノルトリプチリン(Pamelor(商標))、およびロラゼパム(Ativan(登録商標))からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、治療剤は、エラミブレチド(SS-31またはベンダビアとしても知られる)である。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、ペプチド模倣物および追加の治療剤または治療の組み合わせが、ALSの予防または治療における相乗効果を有する使用のためのものである。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、レボドパである。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、ペプチド模倣物および追加の治療剤または治療の組み合わせが、 α シヌクレイン病の予防または治療における相乗効果を有する使用のためのものである。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、トラゾドンを含む、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)などの抗うつ剤である。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、ペプチド模倣物、追加の治療剤または治療の組み合わせが、TDP-43タンパク質症の予防または治療における相乗効果を有する使用のためのものである。

20

30

【0125】

ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物の合成

本技術のペプチド模倣化合物は、従来の液相(溶液相としても知られる)ペプチド合成もしくは固相ペプチド合成などのペプチド合成方法を使用して、または自動化ペプチド合成装置によるペプチド合成によって全体的または部分的に調製され得る(Kelley et al., Genetics Engineering Principles and Methods, Setlow, J. K. eds., Plenum Press NY, (1990) Vol. 12, pp. 1 to 19, Stewart et al., Solid-Phase Peptide Synthesis (1989) W. H., Houghten, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1985) 82: p. 5132)。このようにして生成されたペプチド模倣物を、慣例の方法、例えば、ゲル濾過クロマトグラフィー、イオン交換カラムクロマトグラフィー、親和性クロマトグラフィー、逆相カラムクロマトグラフィー、およびHPLCなどのクロマトグラフィー、硫酸アンモニウム分画、限外濾過、ならびに免疫吸着によって収集または精製し得る。

40

【0126】

固相ペプチド合成において、ペプチドは、典型的には、アミノ酸鎖のカルボニル基側(C末端)からアミノ基側(N末端)に合成される。ある特定の実施形態において、アミノ

50

保護されたアミノ酸は、アミノ酸のカルボキシル基を介して、典型的にはエステルまたはアミド結合を介して、および任意選択で連結基を介して、固体支持材料に共有結合される。アミノ基を脱保護し、カップリング試薬を使用して第2のアミノ保護されたアミノ酸のカルボニル基と反応させて（すなわち、「カップリング」させて）、固体支持体に結合したジペプチドを生成し得る。カップリング後、任意選択で樹脂をキャッピング試薬で処置し、それによって任意の未反応のアミン基をキャップする（後続のカップリングステップに向かって不活性にする）。これらのステップ（すなわち、脱保護、カップリング、および任意選択でキャッピング）を繰り返して、所望のペプチド鎖を形成し得る。所望のペプチド鎖が完成すると、ペプチドは固体支持体から切断され得る。

【0127】

ある特定の実施形態において、アミノ酸残基（ペプチドおよび／またはペプチド模倣物）のアミノ基に使用される保護基は、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基（Fmoc）およびtert-ブチルオキシカルボニル（Boc）を含む。Fmoc基は塩基でアミノ末端から除去され、Boc基は酸で除去される。代替的な実施形態において、アミノ保護基は、ホルミル、アクリリル（Acr）、ベンゾイル（Bz）、アセチル（Ac）、トリフルオロアセチル、ベンジルオキシカルボニル（Z）、p-クロロベンジルオキシカルボニル、p-ブromoベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、2（p-ビフェニル）イソプロピルオキシカルボニル、2-（3，5-ジメトキシフェニル）イソプロピルオキシカルボニル、p-フェニルアゾベンジルオキシカルボニル、トリフェニルホスホノエチルオキシカルボニルまたは9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基（Fmoc）などのアルキルオキシカルボニル型の置換されたまたは非置換の基、tert-ブチルオキシカルボニル（BOC）、tert-アミルオキシカルボニル、ジイソプロピルメチルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2メチルスルホニルエチルオキシカルボニルまたは2，2，2-トリクロロエチルオキシカルボニル基などのアルキルオキシカルボニル型の置換されたまたは非置換の基、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニルまたはイソボルニルオキシカルボニル基などのシクロアルキルオキシカルボニル型の基、およびベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニル、メシチレンスルホニル、メトキシトリメチルフェニルスルホニル、2-ニトロベンゼンスルホニル、2-ニトロベンゼンスルフェニル、4-ニトロベンゼンスルホニルまたは4-ニトロベンゼンスルフェニル基などのヘテロ原子を含む基であり得る。

【0128】

多くのアミノ酸は側鎖に反応性官能基を有する。ある特定の実施形態において、そのような官能基は、入ってくるアミノ酸と官能基とが反応することを予防するために保護される。これらの官能基とともに使用される保護基は、ペプチドおよび／またはペプチド模倣合成の条件に対して安定でなければならないが、固体支持体からのペプチドの切断（支持体が結合している場合）の前、後、もしくはそれに付随して、または溶液相合成の場合には最終的な脱保護時に除去され得る。さらに、以下についても参照される。ペプチド合成において一般的に使用される保護基の包括的なレビューとして、Isidro-Llobet, A., Alvarez, M., Albericio, F., “Amino Acid-Protecting Groups”; Chem. Rev., 109: 2455-2504 (2009)（この保護基は、ペプチド模倣物がペプチドに見られる官能基を含むペプチド模倣物合成においても使用できる）。

【0129】

ある特定の実施形態において、固相ペプチド合成方法において使用される固体支持体材料は、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、またはポリエチレングリコールなどのゲル型支持体である。代替的に、制御された孔ガラス、セルロース繊維、またはポリスチレンなどの材料は、それらの表面で官能化され、ペプチド合成のための固体支持体を提供し得る。

【0130】

本明細書に記載の固相（または溶液相）ペプチド合成において使用され得るカップリング試薬は、典型的にはカルボジイミド試薬である。カルボジイミド試薬の例としては、N，N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド（EDC）およびそのHCl塩（EDC・HCl）、N-シクロヘキシル-N'-イソプロピルカルボジイミド（CIC）、N，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（DIC）、N-tert-ブチル-N'-メチルカルボジイミド（BMC）、N-tert-ブチル-N'-エチルカルボジイミド（BEC）、ビス[[4-（2，2-ジメチル-1，3-ジオキサソリル）]-メチル]カルボジイミド（BDDC）、およびN，N'-ジクロペンチルカルボジイミドが挙げられるが、これらに限定されない。DCCは好ましいカップリング試薬である。他のカップリング剤としては、概してDIEAなどの有機塩基およびルチジンまたはコリジンなどのヒンダードピリジン型塩基と組み合わせて使用されるHATUおよびHBTUが挙げられる。

10

【0131】

いくつかの実施形態において、Fuller et al., Urethane-Protected α -Amino Acid N-Carboxyanhydrides and Peptide Synthesis, Biopolymers (Peptide Science), Vol. 40, 183-205 (1996) およびWO2018/034901に記載されているように、アミノ酸は、N-カルボキシ無水物を形成することによって、ペプチドまたはペプチド模倣物へのカップリングに向けて活性化され得る。

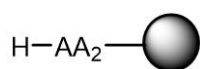
20

【0132】

特定の例示的な実施形態において、本明細書に記載の治療方法に有用な化合物は、スキーム1に示される固相合成に従って収束的方法で合成され得る。

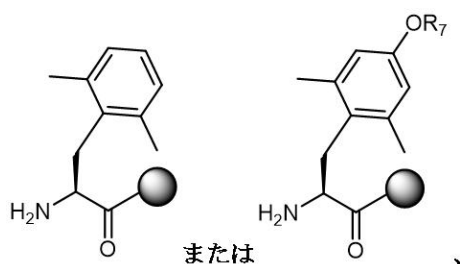
以下のスキームにおける参照のために、

【化39】



は、

【化40】



30

【化41】



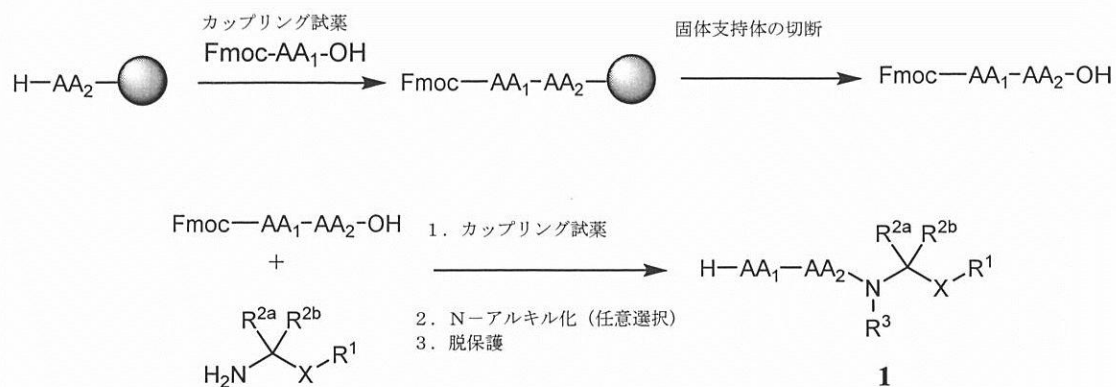
40

は、固体支持体および任意選択で連結基を表す。

50

【化 4 2】

スキーム 1

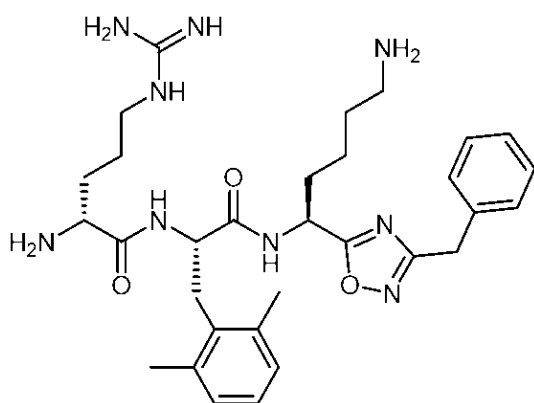


10

【0 1 3 3】

例えば、以下に示す化合物は、スキーム 2 に示すように、そのような方法で合成され得る。

【化 4 3】



20

スキーム 2

【0 1 3 4】

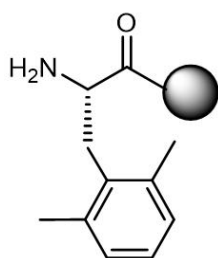
以下のスキームにおける参照のために、

【化 4 4】



は、

【化 4 5】



40

を示し、

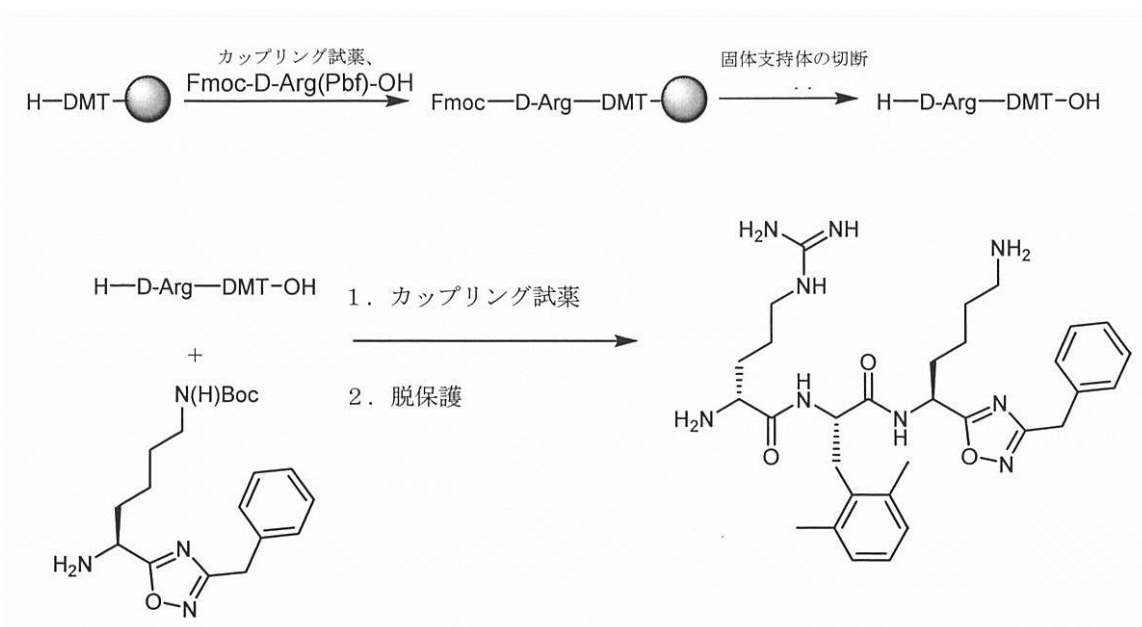
【化 4 6】



50

は、固体支持体および任意選択で連結基を表す。

【化 4 7】



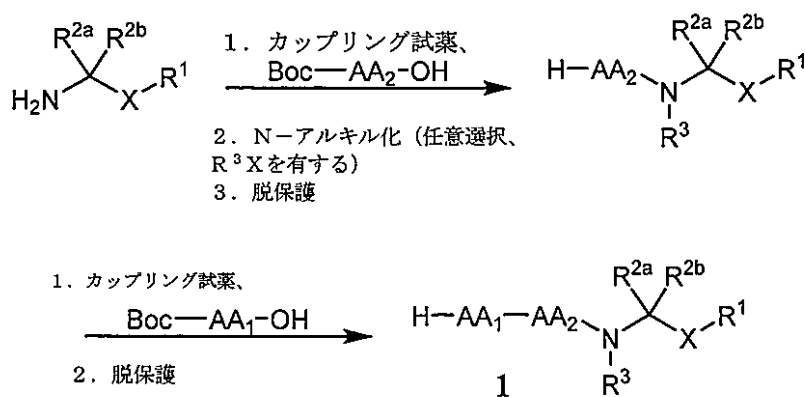
10

【0135】

本技術の化合物は、従来の液相ペプチド合成経路、例えば、スキーム 3 に従って合成することもできる。

【化 4 8】

スキーム 3

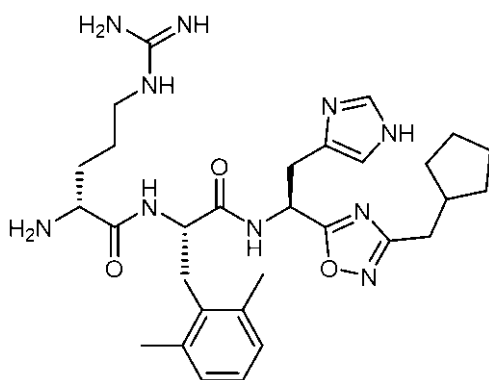


30

【0136】

例えば、以下に示す化合物は、スキーム 4 に示すそのような方法で合成され得る。

【化 4 9】

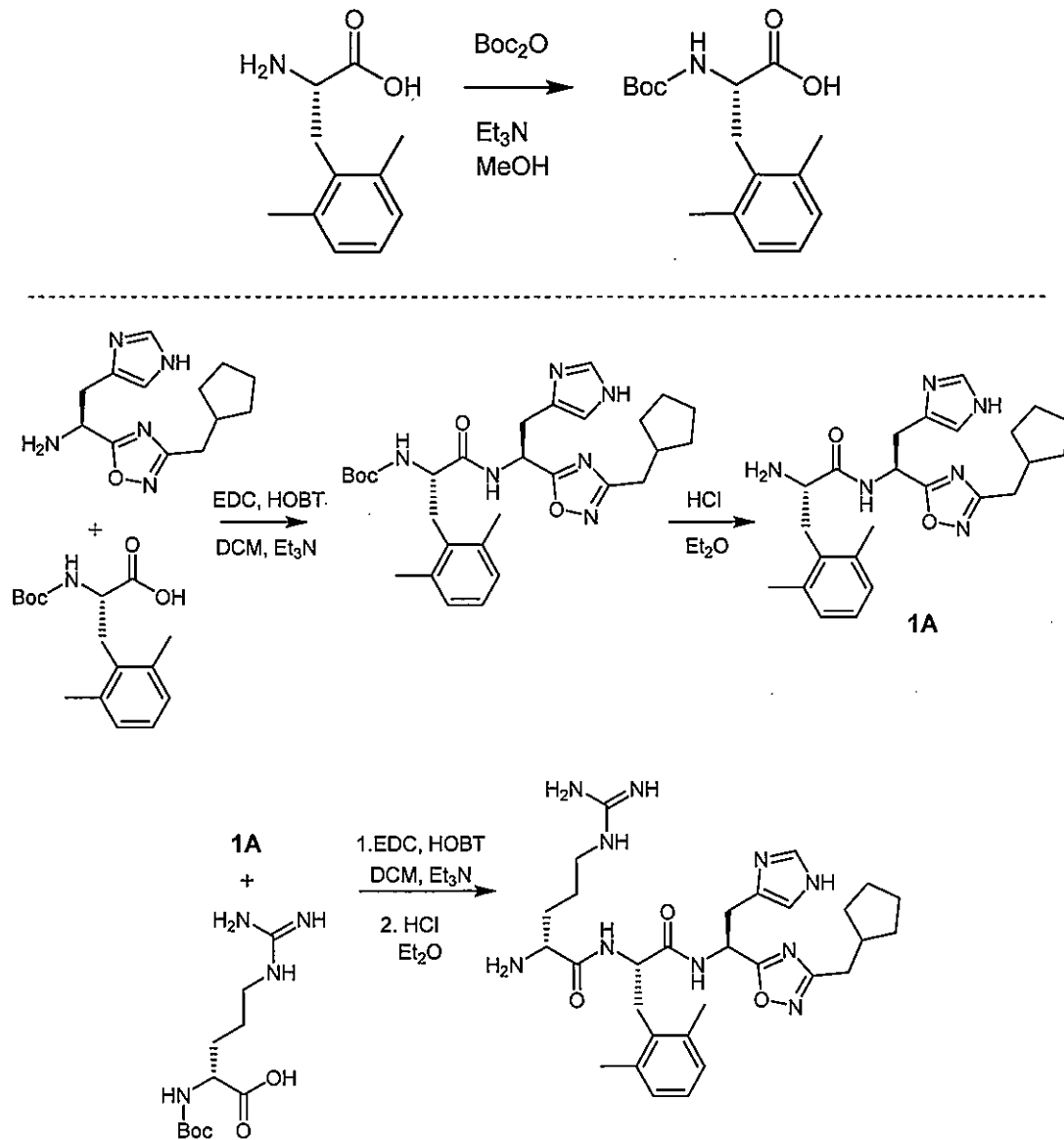


40

50

【化 5 0】

スキーム 4



(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド (D-Arg-DMT-NH((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンター-1-イル)、7a) の合成

【0137】

いくつかの実施形態において、化合物 7a は、以下のスキーム 5 に示されるように合成され得る (参照により本明細書に組み込まれる WO 2019/118878 も参照されたい)。化合物 12a は、以下のスキーム 6 に示されるように調製され得る。

10

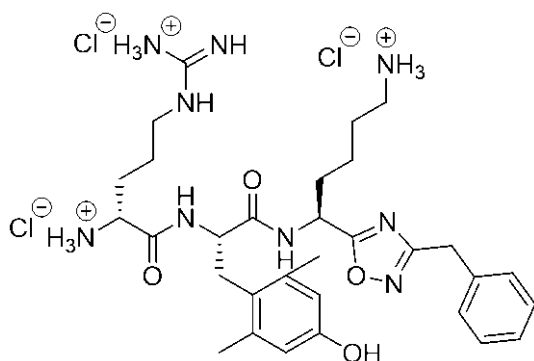
20

30

40

50

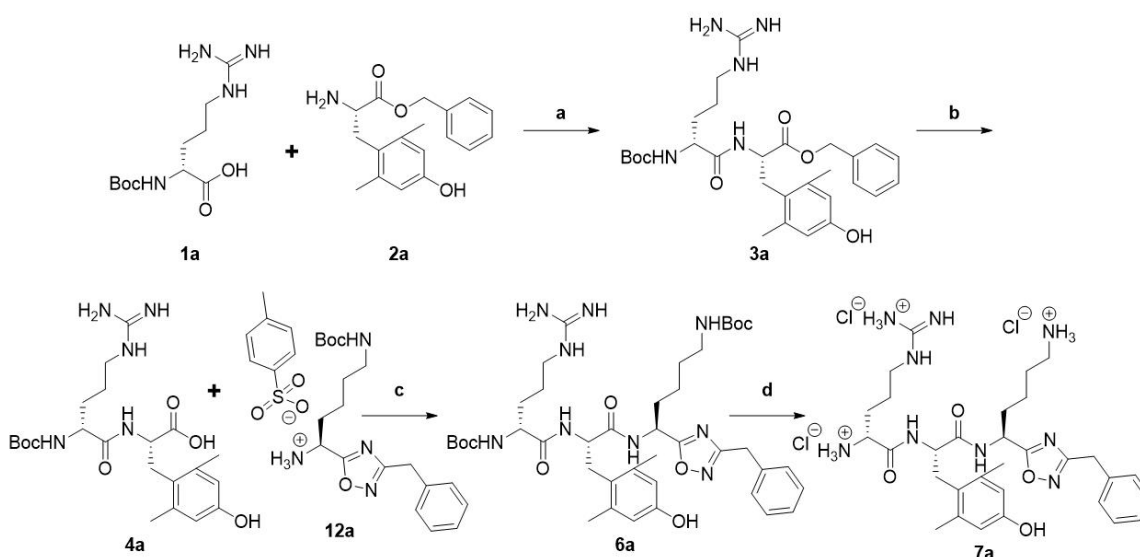
【化 5 1】



化合物 7 a

【化 5 2】

スキーム 5



【0 1 3 8】

ステップ a : (S) - 2 - ((R) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - グアニジノペンタンアミド) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2 , 6 - ジメチルフェニル) プロパノアート (3 a) の合成。ACN 中の 2 , 6 - Dmt - OBn · HCl (2 a 、 45.0 g、134 mmol) の懸濁液 (800 mL) に、NMM (32.7 mL、298 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物が透明になるまで反応混合物を撹拌した。次に、Boc - D - Arg - OH · HCl (1 a、46.3 g、149 mmol) および HOBt · H₂O (9.11 g、59.5 mmol) を反応混合物に添加し、15 分間撹拌した。最後に、EDC · HCl (38.5 g、201 mmol) を添加し、混合物を 0℃ で 4 時間撹拌した。次いで、EtOAc (450 mL)、ブライン中の 1 N の HCl (300 mL) を添加した。合わせた有機抽出物を、ブライン中の 1 N の HCl (7 × 150 mL)、NaHCO₃ / ブライン (300 mL、および水層の pH が約 pH = 6 ~ 7 になるまで) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、86.0 g (97%) の Boc - D - Arg - DMT - OBn (3 a) を得、それをさらに精製することなく使用した。¹H - NMR (400 MHz、メタノール - d₄) δ 7.33 - 7.18 (m、5 H)、6.43 (s、2 H)、5.06 (s、2 H)、4.71 (t、J = 7.8 Hz、1 H)、4.07 (t、J = 6.7 Hz、1 H)、3.19 - 3.09 (m、3 H)、3.03 - 2.97 (m、1 H)、2.23 (s、6 H)、1.72 - 1.65 (m、1 H)、1.54 - 1.43 (m、3 H)、1.45 (s、9 H)。

【0 1 3 9】

ステップb: (S)-2-((R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-guanidinopentanamide)-3-(4-hydroxy-2,6-dimethylphenyl)propanoic acid (4a) の合成。MeOH中のBoc-D-Arg-DM-Tyr-OBn (3a、84.0g、142mmol) の溶液(1000mL)にPd/C (10%w/w、14.0g) を添加した。水素を室温で4時間、反応混合物中にパージした。次いで、反応混合物を濾紙に通して濾過し、MeOH (150mL) で洗浄した。溶媒を蒸発によって除去した。白色泡生成物4aを得て(74.0g、93%)、さらに精製することなく使用した。¹H-NMR (400MHz、メタノール-d₄) δ 6.44 (s、2H)、4.68 (t、J=7.2Hz、1H)、4.04 (t、J=6.8Hz、1H)、3.15-3.09 (m、3H)、3.02-2.94 (m、1H)、2.29 (s、6H)、1.74-1.59 (m、1H)、1.54-1.43 (m、1H)、1.45 (s、9H)。

10

【0140】

ステップc: tert-butyl ((6R,9S,12S)-1-amino-12-(3-benzyl-1,2,4-oxasazabenzyl-5-yl)-9-(4-hydroxy-2,6-dimethylbenzyl)-1-imino-20,20-dimethyl-7,10,18-trioxo-19-oxaspiro[2.8]11,17-tetraazahexacosan-6-yl) carbamate (6a) の合成。DMF (200mL) を4a (11.17g、24mmol) に添加し、室温で15分間攪拌した。得られた懸濁液に12a (10.65g、20mmol) を添加し、室温で20分間攪拌した。HOBt (612mg、4.00mmol) の添加後、懸濁液を氷浴中で冷却した。EDC·HCl (5.38g、28mmol) を一度に添加し、反応混合物を氷浴中で冷却しながら2.5時間、次いで室温で4.5時間攪拌した。ほぼ均質な反応混合物をEtOAc (1500mL) で抑え、得られた溶液をブライン/0.5MのHCl水溶液(1:1、400mL)で10回洗浄した。6回目および9回目の洗浄中に、水相中にゲルを形成した。iPrOH (各場合において40mL) を添加し、繰り返し振盪した後、層は再び明確になった。その後、有機相をブライン/NaHCO₃飽和水溶液(9:1、400mL)で6回洗浄した。4回目の洗浄中に、水相中にゲルを形成した。iPrOH (40mL) を添加し、繰り返し振盪した後、層は容易に分離した。有機相をブライン (200mL) および水 (100mL) で洗浄し、溶媒を減圧下で除去した。相分離の困難を回避するために、水で洗浄した際に激しい振盪を実施しなかった。結果として、16.8gの粗生成物を得た(6a、HPLCによる純度97.0%、白色非晶質固体)。¹H-NMR (300MHz、メタノール-d₄) ppm: δ = 7.33-7.16 (m、5H)、6.38 (s、2H)、5.18-5.07 (m、1H)、4.64-4.55 (m、1H)、4.10-3.92 (m、3H)、3.18-2.77 (m、6H)、2.20 (s、6H)、1.97-1.76 (m、2H)、1.75-1.14 (m、8H)、1.43 (s、9H)、1.41 (s、9H)。

20

30

【0141】

ステップd: (R)-2-amino-N-((S)-1-((S)-5-amino-1-(3-benzyl-1,2,4-oxasazabenzyl-5-yl)pentyl)amino)-3-(4-hydroxy-2,6-dimethylphenyl)-1-oxopropyl-2-yl)-5-guanidinopentanamide (7a、ただし、本明細書では(Ia-化合物Iのトリ塩酸塩)とも称される) の合成。6a (16.8g) をDCM (100mL) 中に溶解し、0℃まで冷却した後、TFA (20mL) を滴下して添加し、溶液を0℃で10分間、次いで室温で3時間攪拌した(LC/MSは出発物質を示さない)。次いで、反応混合物を蒸発させ(0~5℃)、追加的にDCMから再蒸発させた(100mL、0~5℃)。逆相のフラッシュクロマトグラフィー(カートリッジC-18、120G)による精製を、4つに分割した粗物質に対して実施した。次いで、すべての溶媒を減圧下、<40℃で蒸発させた。白色の泡をイソプロパノール (100mL) に溶解し、5mLのイソプロパノール中のHCl (5~6M) を0℃で添加し、減圧下で蒸発させた。このステップを3回繰り返した。追加的に、100mLのACNを添加し、懸濁液をもう一度蒸発させた。結果

40

50

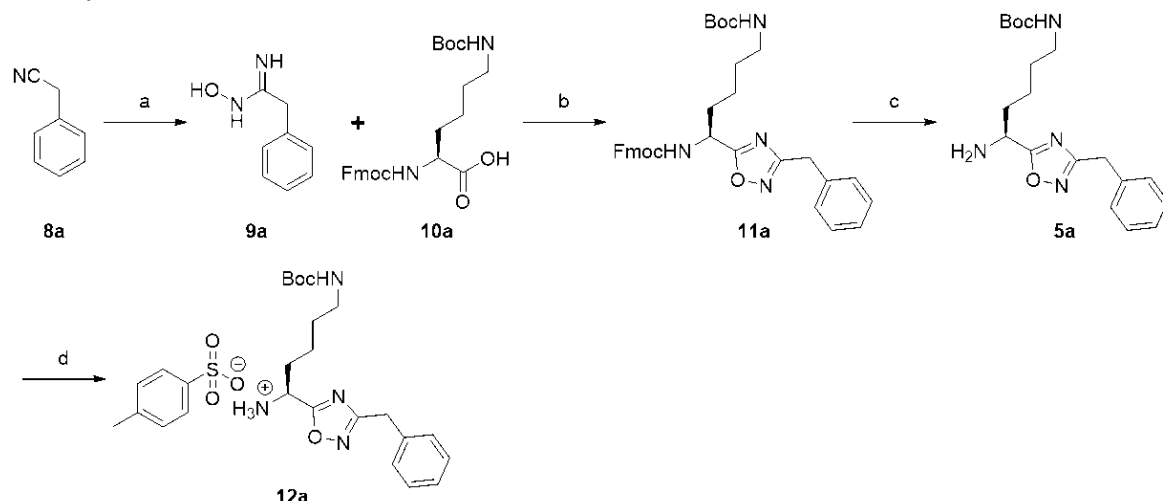
として、7aの白色粉末をトリ塩酸塩として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz、メタノール- d_4) δ 7.36–7.14 (m、5H)、6.40 (s、2H)、5.15 (dd、 $J=8.5$ 、6.3Hz、1H)、4.68 (dd、 $J=8.7$ 、7.5Hz、1H)、4.07 (s、2H)、3.97 (t、 $J=6.3$ Hz、1H)、3.18 (t、 $J=6.9$ Hz、2H)、3.11 (dd、 $J=14.2$ 、8.8Hz、1H)、2.95–2.84 (m、3H)、2.22 (s、6H)、2.02–1.59 (m、6H)、1.57–1.28 (m、4H)。MS: EI-MS: m/z 608.4 [M+1]。

【0142】

(S)-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタン-1-アミニウム4-メチルベンゼンスルホナート(12a)の合成

【化53】

スキーム6



ステップa: NH_2OH 、ステップb: T_3P 、 NaHCO_3 、ステップc: TEA、ステップd: PTSA

ステップa: N-ヒドロキシー-2-フェニルアセトイミドアミド(9a)の合成。EtOH中のニトリル8a(1.0mol)の溶液(1.2L)に、 NH_2OH (50%水溶液、130g、2.0mol)を添加した。溶液を加熱還流し、12時間(時間(hrs.))攪拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣をEtOH(350mL)に再溶解し、再び減圧下で濃縮した(この手順を3回繰り返した)。得られた固体をヘキサン(350mL)中で粉碎し、濾過し、ヘキサン(100mL)で洗浄した後、乾燥させて、所望の生成物9aを白色固体として得た。(10.5kg、KF=1295)良好な結果(HPLCによる純度、>98.9A%、アッセイ=22.2w%、収率=91%)を有する。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz、 $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.90 (s、1H)、7.28–7.18 (m、5H)、5.40 (s、2H)、3.25 (s、2H) ppm。MS: (M+H) $^+$: m/z = 151.1

【0143】

ステップb: (9H-フルオレン-9-イル)メチルtert-ブチル(1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンタン-1,5-ジイル)(S)-ジカルバマート(11a)の合成。酢酸エチル中の保護されたエナンチオマー的に純粋なN2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-N6-(tert-ブトキシカルボニル)-L-リジン(10a、4.31kg、9.2mol)およびヒドロキシイミドアミド9a(1.1当量「当量(equiv.)」または「当量(eq.)」)の溶液に、 NaHCO_3 (3.0当量)を添加した。混合物を25℃で20分間(分(min.))攪拌した。次いで、プロパンホスホン酸無水物(T_3P 、酢酸エチル中の

50%溶液、3.0当量（当量（equiv.））を添加し、反応混合物を80℃に加熱し、4時間攪拌した（HPLCに基づく化合物10aの変換は約60%）。次いで、化合物9a（1.1当量）を添加し、反応混合物を80℃でさらに20時間攪拌した。（約10%の化合物10aが残った）。反応混合物を室温に冷却し、NaHCO₃飽和水溶液（2.0L）を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した（3×1.0L）。次いで、合わせた有機層をブライン（1L）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮し、粗残留物を得、これを概してシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル（PE）：EtOAc=5：1）によって精製して、ACN中の粗生成物、（9H-フルオレン-9-イル）メチルtert-ブチル（1-（3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ペンタン-1,5-ジイル）（S）-ジカルバマート（11a）、溶液を得た（19.7kg、アッセイ=20%、キラルHPLC純度=99.12A%、収率=73%）。¹H-NMR（300MHz、CDCl₃）：δ7.78（d、J=7.5Hz、2H）、7.61（d、J=6.3Hz、2H）、7.42（t、J=7.5Hz、2H）、7.35-7.30（m、7H）、5.52（br、1H）、5.09-5.05（m、1H）、4.56-4.37（m、3H）、4.22（t、J=6.6Hz、1H）、4.08（s、2H）、1.95-1.86（m、2H）、1.48-1.42（m、11H）ppm。MS：（M-100+H）⁺：m/z=483.2。

【0144】

ステップc：tert-ブチル（S）-（5-アミノ-5-（3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ペンチル）-カルバマート（5a）の合成。化合物（9H-フルオレン-9-イル）メチルtert-ブチル（1-（3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ペンタン-1,5-ジイル）（S）-ジカルバマート（11a）の溶液に、TEA（2.5当量）を添加した。混合物を機械的攪拌器で20~25℃で15時間攪拌した。反応混合物を水道水およびMTBEによって希釈した。分離した水層をMTBEで1回抽出した。両方のMTBE層を合わせ、次いでNH₄Clで洗浄した。次いで、無水Na₂SO₄を添加し、その溶液を少なくとも2時間攪拌し、次いで濾過し、MTBEで洗浄して、MTBE中のtert-ブチル（S）-（5-アミノ-5-（3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ペンチル）-カルバマート（5a）溶液で得た（32.9kg、アッセイ=6.5%、収率=88%）。¹H-NMR（300MHz、DMSO-d₆）：δ7.33-7.25（m、5H）、6.78（br、1H）、5.09-5.05（m、1H）、4.56-4.37（m、3H）、4.06（s、2H）、3.98（t、J=6.6Hz、1H）、2.87-2.84（m、2H）、2.10（s、2H）、1.38-1.34（m、2H）、1.24（s、9H）、1.20-1.15（m、2H）ppm。MS：（M+H）⁺：m/z=361.1。

【0145】

ステップd：（S）-1-（3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）-5-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ペンタン-1-アミニウム4-メチルベンゼンスルホナート（12a）の合成。p-トルエンスルホン酸（PTSA）を、MTBE中の粗tert-ブチル（S）-（5-アミノ-5-（3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ペンチル）-カルバマート（5a）の溶液に添加して、（S）-1-（3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）-5-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ペンタン-1-アミニウム4-メチルベンゼンスルホナート（12a）を白色固体として得た（2.7kg、収率=85%、HPLC純度>99%、ee>99%）。¹H-NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ8.74（br、3H）、7.48（d、J=8.0Hz、2H）、7.37-7.26（m、5H）、7.11（d、J=8.0Hz、2H）、6.77（t、J=5.2Hz、1H）、4.82（t、J=6.8Hz、1H）、4.17（s、2H）、2.90-2.86（m、2H）、2.29（s、3H）、1.39-1.36（m、11H）、1.35-1.28（m、2H）ppm。MS：（M-172+H）⁺：m/z=361.1。

【0146】

治療方法

以下の議論は、例としてのみ提示され、限定することを企図するものではない。

【0147】

本技術の一態様は、ALS、 α シヌクレイン病、またはTDP-43タンパク質症を有すると診断されたか、それを有すると疑われるか、またはそれを有するリスクがある対象において、ALS、 α シヌクレイン病、またはTDP-43タンパク質症を治療する方法を含む。治療用途において、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(I)、またはその薬学的に許容される塩(酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩(各場合においてモノ、ビスまたはトリ(トリス)酸塩)、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩(例えば、(Ia)、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩)などなどのミトコンドリア標的化ペプチド模倣物を含む組成物または薬剤は、ALS、 α -シヌクレイノパチー、またはTDP-43プロテオパチーであると疑われるか、またはすでに罹患している対象に、疾患の発症におけるその合併症および中間の病理学的表現型を含む疾患の症状を治癒または少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で投与される。本技術の方法のいくつかの実施形態において、ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物は、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(I)、またはその薬学的に許容される塩(例えば(Ia))である。

【0148】

本技術の他の態様には、ALS、 α シヌクレイン病、またはTDP-43タンパク質症の治療または予防を必要とする対象において、ALS、 α シヌクレイン病、またはTDP-43タンパク質症を治療または予防するための薬剤の調製における組成物の使用が含まれる。(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(I)、またはその薬学的に許容される塩(酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩(各場合においてモノ、ビスまたはトリ(トリス)酸塩)、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩(例えば、(Ia))、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩など)などなどのミトコンドリア標的化ペプチド模倣物を含む組成物または薬剤は、ALS、 α -シヌクレイノパチー、またはTDP-43プロテオパチーであると疑われるか、またはすでに罹患している対象に、対象におけるALS、 α -シヌクレイノパチー、またはTDP-43プロテオパチーの1つ以上の徴候または症状を緩和するのに十分な量で投与するのに適している。本技術の方法のいくつかの実施形態において、ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物は、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(I)、またはその薬学的に許容される塩(例えば(Ia))である。

【0149】

ALS、 α シヌクレイン病、またはTDP-43タンパク質症に罹患している対象は、

当技術分野で既知の診断または予後アッセイのいずれかまたは組み合わせによって同定され得る。

【0150】

治療用途のために、2(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(I)、またはその薬学的に許容される塩(酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩(各場合においてモノ、ビスまたはトリ(トリス)酸塩)、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩(例えば、(Ia))、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩など)などの本明細書で開示されるミトコンドリア標的化ペプチド模倣物は、対象に投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物は、1日に1回、2回、3回、4回、または5回投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物は、1日に5回を超えて投与される。追加的または代替的に、いくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物は、毎日、隔日、3日毎、4日毎、5日毎、または6日毎に投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物は、毎週、2週毎、3週毎、または毎月投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物は、1、2、3、4、または5週間の期間投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、6週間以上投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、12週間以上投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、1年未満の期間投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、1年を超える期間、または対象においてALS、 α シヌクレイン病、もしくはTDP-43タンパク質症の徴候もしくは症状が緩和されるまで、投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、ALS、 α シヌクレイン病、またはTDP-43タンパク質症を有するか、それを有すると疑われるか、またはそれを有するリスクがあるとの対象の診断時から寿命末期まで、医師が推奨するプロトコルに従って投与される。

【0151】

本治療方法に従って治療される対象は、例えば、ヒツジ、ブタ、ウシ、およびウマなどの農場動物；イヌおよびネコなどのペット動物；ラット、マウス、およびウサギなどの実験室動物を含む任意の哺乳動物であり得る。いくつかの実施形態において、哺乳動物は、ヒトである。

【0152】

いくつかの実施形態において、1つ以上のミトコンドリア標的化ペプチド模倣物でのALSと診断されるか、またはALSを有すると疑われる対象の治療は、ALSの以下の症状のうちの1つ以上を改善または排除する。筋力低下、筋消耗(萎縮)、筋痙攣、筋痙縮、動作緩慢、バランス不良、協調運動障害、声質の変化、構音障害、嚥下障害、不完全な閉眼、流涎、情動調節障害、および早死。いくつかの実施形態において、1つ以上のミトコンドリア標的化ペプチド模倣物でのALSと診断されるか、またはALSを有すると疑われる対象の治療は、脳トランスロケータタンパク質-18kDa(TSPO)発現の増加を改善または低減する。いくつかの実施形態において、1つ以上のミトコンドリア標的化ペプチド模倣物でのALSと診断されるか、またはALSを有すると疑われる対象の治療は、NfLの血漿蓄積を改善または排除する。いくつかの実施形態において、1つ以上のミトコンドリア標的化ペプチド模倣物でのALSと診断されるか、またはALSを有すると疑われる対象の治療は、対象の生存/寿命を増加させる。いくつかの実施形態において、ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物での治療の成功は、以下のうちの1つ以上と比較した対象の症状の改善を検出することによって決定される。(1)治療開始前にもしくは治療開始とともに検出されるベースライン測定値または症状レベル、(2)対照対象もしくは対照対象の集団からの測定値もしくは症状レベルであって、対照対象がALSの1

つ以上の症状を示し、かつ（i）ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物を投与されていないか、もしくは（ii）対照のペプチドまたはペプチド模倣物を投与されているかのいずれかである、測定値または症状レベル、または（3）標準物質。

【0153】

いくつかの実施形態において、1つ以上のミトコンドリア標的化ペプチド模倣物でのαシヌクレイン病と診断されるか、またはαシヌクレイン病を有すると疑われる対象の治療は、対象におけるドーパミン作動性ニューロンの喪失を含むが、これらに限定されない、αシヌクレイン病の症状のうちの1つ以上を改善または排除する。

【0154】

いくつかの実施形態において、1つ以上のミトコンドリア標的化ペプチド模倣物でのTDP-43タンパク質症と診断されるか、またはTDP-43タンパク質症を有すると疑われる対象の治療は、対象における神経突起長の低減を含むがこれらに限定されない、TDP-43タンパク質症の症状のうちの1つ以上を改善または排除する。

【0155】

予防方法

一態様において、本発明技術は、ALS、αシヌクレイン病、またはTDP-43タンパク質症を有するまたは発症するリスクがある対象において、ALS、αシヌクレイン病、またはTDP-43タンパク質症の発症、またはALS、αシヌクレイン病、またはTDP-43タンパク質症の1つ以上の症状を予防または遅延させるための方法を提供する。予防用途において、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(I)、またはその薬学的に許容される塩（酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩（各場合においてモノ、ビスまたはトリ（トリス）酸塩）、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩（例えば、(Ia)）、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩など）などのミトコンドリア標的化ペプチド模倣物の医薬組成物または薬剤は、ALS、αシヌクレイン病、またはTDP-43タンパク質症の感受性が強い、またはそうでなければそのリスクがある対象に、疾患の生化学的、組織学的および／または行動的症状、その合併症、および疾患の発症中に現れる中間の病理学的表現型を含む、疾患のリスクを排除または低減する、または疾患の発症を遅延させるのに十分な量で投与される。本技術の方法のいくつかの実施形態において、ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物は、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(I)、またはその薬学的に許容される塩（例えば(Ia)）である。

【0156】

予防的ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物の投与は、疾患または障害が予防されるか、または代替的にその進行が遅延されるように、疾患または障害の特徴的な症状の発現前に行われ得る。

【0157】

予防用途のために、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(I)、またはその薬学的に許容される塩（酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩（各

10

20

30

40

50

場合においてモノ、ビスまたはトリ（トリス）酸塩）、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩（例えば、（I a））、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩など）などのミトコンドリア標的化ペプチド模倣物は、対象に投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物は、1日に1回、2回、3回、4回、または5回投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物は、1日に5回を超えて投与される。追加的または代替的に、いくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物は、毎日、隔日、3日毎、4日毎、5日毎、または6日毎に投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物は、毎週、2週毎、3週毎、または毎月投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣組成物は、1、2、3、4、または5週間の期間投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、6週間以上投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、12週間以上投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、1年未満の期間投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、1年を超える期間投与される。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、ALS、 α シヌクレイン病、またはTDP-43タンパク質症を有するか、それを有すると疑われるか、またはそれを有するリスクがあるとの対象の診断時から寿命末期まで、医師が推奨するプロトコルに従って投与される。

【0158】

いくつかの実施形態において、ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物での治療は、以下の症状のうちの1つ以上の発症を予防または遅延させるであろう。筋力低下、筋消耗（萎縮）、筋痙攣、筋痙縮、動作緩慢、バランス不良、協調運動障害、声質の変化、構音障害、嚥下障害、不完全な閉眼、流涎、情動調節障害、および／または早死。いくつかの実施形態において、ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物での治療は、増加した脳トランスロケータタンパク質-18 kDa（TSP0）発現の発症を予防または遅延させるであろう。いくつかの実施形態において、ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物での治療は、ニューロフィラメント軽鎖（NfL）の血漿蓄積の発症を予防または遅延させるであろう。いくつかの実施形態において、ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物での治療は、早死を予防または遅延させるであろう。いくつかの実施形態において、治療は、本明細書に記載の神経学的採点によって評価されるALSの神経学的症状の発症の遅延を指す。

【0159】

いくつかの実施形態において、ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物での治療は、対象におけるドーパミン作動性ニューロンの喪失を予防または遅延または減弱させるであろう。

【0160】

いくつかの実施形態において、ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物での治療は、対象における神経突起長の低減を予防または遅延させるであろう。

【0161】

本予防方法に従って治療される哺乳動物は、例えば、ヒツジ、ブタ、ウシ、およびウマなどの農場動物；イヌおよびネコなどのペット動物；ラット、マウス、およびウサギなどの実験室動物を含む任意の哺乳動物であり得る。いくつかの実施形態において、哺乳動物は、ヒトである。

【0162】

ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物ベースの治療薬の生物学的効果の決定

様々な実施形態において、適切なインビトロまたはインビボアッセイを実施して、特定のミトコンドリア標的化ペプチド模倣物ベースの治療薬の効果、およびその投与が治療のために示されるかどうかを決定する。様々な実施形態において、代表的な動物モデルでインビトロアッセイを実施して、所与のミトコンドリア標的化ペプチド模倣性ベースの治療薬が、ALS、 α シヌクレイン病、またはTDP-43タンパク質症の徴候および／または症状を低減または排除する所望の効果を発揮するかどうかを決定することができる。

【0163】

20

50

酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩（例えば、(I a)）、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩など）などのミトコンドリア標的化ペプチド模倣物は、有効量（すなわち、所望の治療効果を有する量）で対象に投与される。用量および投与レジメンは、対象における疾患、障害または状態の程度、使用される特定のミトコンドリア標的化ペプチド模倣物の特徴、例えば、その治療指数、対象、および対象の病歴に依存するであろう。

【0165】

有効量は、前臨床試験および臨床試験中に、医師および臨床医に精通した方法によって決定され得る。本方法において有用な有効量のペプチド模倣物は、薬学的化合物を投与するためのいくつかの周知の方法のいずれかによって、それを必要とする哺乳動物に投与され得る。ペプチド模倣物は、全身的または局所的に投与され得る。

【0166】

ペプチド模倣物は、薬学的に許容される塩として製剤化され得る。「薬学的に許容される塩」という用語は、哺乳動物などの患者への投与のために許容される塩基または酸から調製される塩（例えば、所与の投与レジメンについて許容される哺乳動物の安全性を有する塩）を意味する。しかしながら、患者への投与を企図していない中間化合物の塩などの塩は、薬学的に許容される塩である必要はないことを理解されたい。薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される無機または有機塩基、および薬学的に許容される無機または有機酸に由来し得る。加えて、ペプチドまたはペプチド模倣物が、アミン、ピリジンまたはイミダゾールなどの塩基性部分、およびカルボン酸またはテトラゾールなどの酸性部分の両方を含むとき、双性イオンが形成され得、本明細書で使用される「塩」という用語内に含まれる。薬学的に許容される無機塩基に由来する塩には、アンモニウム、カルシウム、銅、第2鉄、第1鉄、リチウム、マグネシウム、第2マンガン、第1マンガン、カリウム、ナトリウム、および亜鉛塩などが含まれる。薬学的に許容される有機塩基に由来する塩には、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルモルホリン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン (p i p e r a z i n e)、ピペラジン (p i p e r a d i n e)、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリメチルアミン (N E t₃)、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなど、プロトン化された形態の有機塩基（例えば、[H N E t₃]⁺）を塩が含む場合など、置換アミン、環状アミン、天然アミンなどを含む、一級、二級、および三級アミンの塩が含まれる。薬学的に許容される無機酸に由来する塩には、ホウ酸、炭酸、ハロゲン化水素酸（臭化水素酸、塩酸、フッ化水素酸またはヨウ化水素酸）、硝酸、リン酸、スルファミン酸および硫酸の塩が含まれる。薬学的に許容される有機酸に由来する塩には、脂肪族ヒドロキシル酸（例えば、クエン酸、グルコン酸、グリコール酸、乳酸、ラクトビオン酸、リンゴ酸、および酒石酸）、脂肪族モノカルボン酸（例えば、酢酸、酪酸、ギ酸、プロピオン酸、およびトリフルオロ酢酸）、アミノ酸（例えば、アスパラギン酸およびグルタミン酸）、芳香族カルボン酸（例えば、安息香酸、p-クロロ安息香酸、ジフェニル酢酸、ゲンチシン酸、馬尿酸、およびトリフェニル酢酸）、芳香族ヒドロキシル酸（例えば、o-ヒドロキシ安息香酸、p-ヒドロキシ安息香酸、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸および3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸）、アスコルビン酸、ジカルボン酸（例えば、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、およびコハク酸）、グルクロン酸、マンデル酸、粘液性、ニコチン酸、オロチン酸、パモン酸、パントテン酸、スルホン酸（例えば、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸、エジシル酸、エタンスルホン酸、イセチオン酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸、ナフタレン-2, 6-ジスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸 (P T S A)）、キシナホ酸が含まれる。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される対イオンは、酢酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物、カンファースルホン酸塩、

10

20

30

40

50

塩化物、クロロテオフィリナート (chlorotheophyllinate)、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルコナート (glucuronate)、馬尿酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、サブシラート (sapsylate)、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、ポリガラクトン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、およびトリフルオロ酢酸塩からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、塩は、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩（各場合においてモノ、ビスまたはトリ（トリス）酸塩）、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩（例えば、(Ia)）、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩である。いくつかの実施形態において、ペプチド模倣物は、モノHCl、ビスHCl塩、またはトリ（またはトリス）HCl塩（例えば、(Ia)）として製剤化される。

【0167】

(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド (I)、またはその薬学的に許容される塩（酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩（各場合においてモノ、ビスまたはトリ（トリス）酸塩）、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩（例えば、(Ia)）、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩など）などの本明細書に記載のミトコンドリア標的化ペプチド模倣物は、本明細書に記載の疾患、障害または状態の治療または予防のために、単独でまたは組み合わせて、対象に投与するための医薬組成物に組み込まれ得る。ペプチド模倣物は、治療剤、ペプチド、別のペプチド模倣物、またはそれらの混合物などの他の化合物とともに製剤化され得る。本技術の方法のいくつかの実施形態において、ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物は、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド (I)、またはその薬学的に許容される塩（例えば (Ia)）である。そのような組成物は、典型的には、活性剤および薬学的に許容される担体を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、ALS、 α シヌクレイン病、またはTDP-43タンパク質症に罹患している対象への投与のための薬剤として、または薬剤の調製において使用され得る。薬学的に許容される担体には、生理食塩水、溶媒、分散媒、コーティング剤、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などが含まれ、薬学的投与と適合する。また、補助的な活性化合物も組成物に組み込まれ得る。

【0168】

医薬組成物は、典型的には、その企図される投与経路と適合するように製剤化される。投与経路の例としては、非経口（例えば、静脈内、皮内、腹腔内、または皮下）、経口、硝子体内、吸入、経皮（局所）、眼内、眼科、髄腔内、脳室内、イオン泳動、および経粘膜の投与が挙げられる。いくつかの実施形態において、投与経路は、経口である。いくつかの実施形態において、投与経路は、皮下である。非経口、皮内、または皮下適用のために使用される溶液または懸濁物として、以下の成分を含むことができる。注射用水、生理食塩水溶液、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、または他の合成溶媒などの滅菌希釈剤；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミン四

酢酸などのキレート化剤；酢酸塩、クエン酸塩、リン酸塩などの緩衝液、および塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの張性を調整するための薬剤。pHは、塩酸または水酸化ナトリウムなどの酸または塩基で調整され得る。非経口調製物を、ガラスまたはプラスチックで作製されたアンプル、使い捨てシリンジ、または複数用量バイアルに封入することができる。患者または治療する医師の便宜のために、投薬する製剤は、単独で、または治療の進行（例えば、治療の7日間）必要なすべての機器（例えば、薬物のバイアル、希釈剤のバイアル、シリンジ、および針）を含むキットで提供され得る。

【0169】

注射用の使用に適した医薬組成物は、滅菌水溶液（水溶性の場合）、または滅菌注射用溶液もしくは分散液を即時調製するための分散液および滅菌粉末を含むことができる。静脈内投与の場合、適切な担体として、生理食塩水、静菌水、CREMOPHOR EL（商標）（BASF、Parsippany、N. J.）、またはリン酸緩衝食塩水（PBS）が挙げられる。いかなる場合も、非経口投与用の組成物は無菌である必要があり、容易に注射可能性である程度まで流体である必要がある。組成物は製造および保存条件下で安定である必要があり、また細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して保護される必要がある。

【0170】

ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物を含む組成物は、担体を含み得、それは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、およびそれらの適切な混合物を含む溶媒または分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散の場合には必要な粒径を維持することによって、および界面活性剤の使用によって維持され得る。微生物作用の予防は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チオメラゾールなどによって達成され得る。グルタチオンおよび他の酸化防止剤を含んで酸化を予防することができる。多くの場合、等張剤、例えば、糖、マンニトール、ソルビトールなどの多価アルコール、または塩化ナトリウムを組成物中に含むことが有利である。注射用組成物の持続的吸収は、組成物中に吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを含めることによってもたすことができる。

【0171】

滅菌注射用溶液は、必要な量の活性化合物を、必要に応じて上記に列挙した成分の1つまたは組み合わせを含む適切な溶媒に組み込んだ後、濾過滅菌することによって調製され得る。概して、分散液は、基本の分散媒、および上に列挙されるものから必要とされる他の成分を含む滅菌ビヒクルに活性化合物を組み込むことによって調製される。滅菌注射用溶液を調製するための滅菌粉末の場合、典型的な調製方法は、予め滅菌濾過したその溶液から活性成分に加えて任意の追加の所望の成分の粉末を得ることができる真空乾燥および凍結乾燥を含む。

【0172】

経口組成物は、概して、不活性希釈剤または食用担体を含む。経口治療投与の目的のために、活性化合物は、賦形剤とともに組み込まれ得、錠剤、トローチ剤、またはカプセル剤、例えば、ゼラチンカプセル剤の形態で使用され得る。経口組成物を、洗口液として使用するための流体担体を使用して調製することもできる。薬学的に適合する結合剤、および／またはアジュバント材料は、組成物の一部として含まれ得る。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、以下の成分、または同様の性質の化合物のうちのいずれかを含むことができる。微結晶性セルロース、トラガントゴムもしくはゼラチンなどの結合剤；デンプンもしくは乳糖などの賦形剤、アルギン酸、プリモゲル、もしくはトウモロコシデンプンなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸塩などの潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；スクロースもしくはサッカリンなどの甘味剤；またはペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジ風味料などの香味剤。

【0173】

1つは、化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、またはそれらの混合物を不活性材料とともに希釈するか、または体積を増加させることができる。これらの希釈剤は、炭水化物、特にマンニトール、ラクトース、無水ラクトース、セルロース、スクロース、改変デキストラン、およびデンプンを含み得る。三リン酸カルシウム、炭酸マグネシウムおよび塩化ナトリウムを含む特定の無機塩もまた、充填剤として使用され得る。いくつかの市販の希釈剤は、Fast-Flow、Emdex、STA-Rx 1500、EmcompressおよびAvicelである。

【0174】

崩壊剤は、化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、またはそれらの混合物と不活性物質との固体剤形への製剤中に含まれ得る。崩壊剤として使用される材料には、デンプンに基づく市販の崩壊剤であるExplotabを含むデンプンが含まれるが、これらに限定されない。デンプングリコール酸ナトリウム、アンバーライト、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ウルトラミロペクチン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、オレンジピール、酸性カルボキシメチルセルロース、天然スポンジおよびベントナイトすべてを使用してよい。崩壊剤の別の形態は、不溶性陽イオン交換樹脂である。粉末ゴムは、崩壊剤および結合剤として使用され得、これらには、寒天、カラヤまたはトラガカントなどの粉末ゴムが含まれ得る。アルギン酸およびそのナトリウム塩は、崩壊剤としても有用である。

10

【0175】

結合剤を使用して、化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、またはそれらの混合物を不活性材料とともに保持して硬質錠剤を形成し、アカシア、トラガカント、デンプンおよびゼラチンなどの天然生成物由来の材料を含み得る。他には、メチルセルロース（MC）、エチルセルロース（EC）、およびカルボキシメチルセルロース（CMC）が含まれる。ポリビニルピロリドン（PVP）およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）は、両方とも、治療薬を造粒するためにアルコール溶液中で使用され得る。

20

【0176】

抗摩擦剤は、製剤化プロセス中の付着を予防するために、化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、またはそれらの混合物の製剤中に含まれてもよい。潤滑剤は、治療剤と打ち型の壁との間の層として使用され得、これらには、マグネシウムおよびカルシウム塩を含むステアリン酸、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、液体パラフィン、植物油およびワックスが含まれ得るがこれに限定されない。ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、様々な分子量のポリエチレングリコール、カルボワックス4000および6000などの可溶性潤滑剤も使用され得る。

30

【0177】

製剤化中に薬物の流動特性を改善し、圧縮中の再配置を補助し得る流動促進剤を添加し得る。流動促進剤は、デンプン、タルク、ヒュームドシリカ、焼成シリカ、および水和シリコアルミナートを含み得る。

【0178】

化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、またはそれらの混合物を水性環境に溶解させるのを助けるために、界面活性剤を湿潤剤として添加してもよい。界面活性剤には、ラウリル硫酸ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、およびスルホン酸ジオクチルナトリウムなどの陰イオン性洗剤が含まれ得る。使用可能であり、塩化ベンザルコニウムおよび塩化ベンゼトニウムを含むことができる陽イオン性洗剤。界面活性剤として製剤に含まれ得る潜在的な非イオン性洗剤には、ラウロマクロゴール400、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレン水添ヒマシ油10、50、および60、モノステアリン酸グリセロール、ポリソルベート40、60、65、および80、スクロース脂肪酸エステル、メチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースが含まれる。これらの界面活性剤は、この技術の化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、もしくはそれらの混合物または誘導体の製剤中に、単独でまたは異なる比率の混合物としてのいずれかで存在し得る。

40

50

【0179】

経口で使用され得る医薬品には、ゼラチンで作られたプッシュフィットカプセル、ならびにゼラチンとグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤とで作られた軟質の密封カプセルが含まれる。プッシュフィットカプセルは、活性成分を、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および／またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、ならびに任意選択で安定剤と混合した活性成分に含むことができる。軟質カプセルにおいて、活性化化合物を、脂肪油、液体パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの適切な液体中に溶解または懸濁し得る。加えて、安定剤を添加してもよい。経口投与用に製剤化したマイクロスフェアも使用し得る。そのような微粒子は、当技術分野において十分に定義されている。経口投与のためのすべての製剤は、そのような投与に適切な投薬量である必要がある。

10

【0180】

吸入による投与の場合、本出願に従った使用のための化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物またはそれらの混合物は、適切な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切なガスを使用して、加圧されたパックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレー提示の形態で便宜的に送達され得る。いくつかの実施形態において、化合物は、適切な噴射剤、例えば、二酸化炭素などのガスを含む加圧された容器もしくはディスペンサーまたはネブライザーからのエアロゾルスプレーの形態で送達され得る。そのような方法には、米国特許第6,468,798号に記載されているものが含まれる。加圧されたエアロゾルの場合、投薬単位は、計量された量を送達するためのバルブを提供することによって決定され得る。吸入器または注入器においての使用のための例えばゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、化合物およびラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤の粉末混合物を含んで製剤化され得る。

20

【0181】

化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、またはそれらの混合物は、吸入中に哺乳動物の肺に送達され、肺上皮内層を横断して血流に渡ることができる。吸入された分子の他の報告には、Adjei et al., Pharm Res 7:565-569 (1990)、Adjei et al., Int J Pharmaceutics 63:135-144 (1990) (酢酸ロイプロリド)、Braquet et al., J Cardiovasc Pharmacol 13 (suppl. 5):143-146 (1989) (エンドセリン-1)、Hubbard et al., Annal Int Med 3:206-212 (1989) (抗トリプシン)、Smith et al., 1989, J Clin Invest 84:1145-1146 (α-1-プロテイナーゼ)、Oswain et al., 1990, "Aerosolization of Proteins", Proceedings of Symposium on Respiratory Drug Delivery II, Keystone, Colorado, March, (組換えヒト成長ホルモン)、Debs et al., 1988, J Immunol 140:3482-3488 (インターフェロングammaおよび腫瘍壊死因子アルファ) およびPlatzら 米国特許第5,284,656号 (顆粒球コロニー刺激因子、参照により組み込まれる) が挙げられる。全身効果のための薬物の肺内送達のための方法および組成物は、Wongらに1995年9月19日に発行された米国特許第5,451,569号 (参照により組み込まれる) に記載されている。

30

40

【0182】

本技術の実施において使用が企図されるのは、ネブライザー、計量用量吸入器、および粉末吸入器が含まれるがこれらに限定されない治療用生成物の肺送達のために設計された広範囲の機械器具であり、これらはすべて、当業者に精通している。

【0183】

本技術の実施に適切な市販の器具のいくつかの具体例は、Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Mo. によって製造されたUltraventネブライザ

50

一、Marquest Medical Products, Englewood, Colo. によって製造されたAcorn IIネブライザー、Glaxo, Inc., Research Triangle Park, North Carolinaによって製造されたVentolin計量用量吸入器、およびFisons Corp., Bedford, Mass. によって製造されたSpinhaler粉末吸入器である。

【0184】

眼科用または眼内用製剤の場合、本明細書に記載のミトコンドリア標的化ペプチド模倣物（治療剤、ペプチドまたは他のペプチド模倣物の有無にかかわらず、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(I)、その薬学的に許容される塩（酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩（各場合においてモノ、ビスまたはトリ（トリス）酸塩）、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩（例えば、(Ia)）、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩など）またはそれらの医薬組成物を眼または眼付近の領域に送達する任意の適切な様式が使用され得る。眼科用製剤については、概してMitra(ed.), Ophthalmic Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Inc., New York, N. Y. (1993) およびまたはHavener, W. H., Ocular Pharmacology, C. V. Mosby Co., St. Louis (1983) を参照されたい。眼内または眼付近への投与に適切な製剤の非限定的な例としては、眼用インサート、ミニタブレット、および点眼薬、軟膏、およびインサイチュゲルなどの局所製剤が挙げられるがこれに限定されない。一実施形態において、コンタクトレンズは、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(I)、またはその薬学的に許容される塩（酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩（各場合においてモノ、ビスまたはトリ（トリス）酸塩）、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩（例えば、(Ia)）、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩など）などの本明細書に記載のミトコンドリア標的化ペプチド模倣物でコーティングされる。いくつかの実施形態において、単回用量は、眼に投与される0.1 ng~5000 μg、1 ng~500 μg、または10 ng~100 μgのミトコンドリア標的化ペプチド模倣物を含む。

【0185】

点眼薬は、眼に直接投与され得る滅菌液体製剤を含む。いくつかの実施形態において、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(I)、またはその薬学的に許容される塩（酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩（各場合においてモノ、ビスまたはトリ（トリス）酸塩）、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩（例えば、(Ia)）、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩など）などの本明細書に記載の1つ以上のミトコンドリア標的化ペプチド模倣物を

含む点眼薬は、1つ以上の防腐剤をさらに含む。いくつかの実施形態において、点眼薬の最適 pH は、涙液の pH に等しく、約 7.4 である。

【0186】

インサイチュゲルは粘性のある液体であり、適切な pH、温度、および電解質の存在などの外部要因によって影響を受けた場合に、ゾルからゲルへの転移する能力を示す。この特性は、眼球表面からの薬物排出が遅延し、活性成分の生物学的利用能が増加する。インサイチュゲル製剤に一般的に使用されるポリマーには、ジェランガム、ポロキサマー、および酢酸セルロースフタレートが含まれるが、これらに限定されない。

【0187】

局所投与の場合、化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、またはそれらの混合物は、当技術分野で周知のように、溶液、ゲル、軟膏、クリーム、懸濁液などとして製剤化され得る。軟膏は、眼または皮膚についての局所使用などの外部使用のための半固体剤形である。いくつかの実施形態において、軟膏は、ヒトの中心部温度に近い融点または軟化点の固体または半固体炭化水素基材を含む。いくつかの実施形態において、眼に塗布された軟膏は、小さな滴に分解され、これは、結膜嚢内でより長い期間滞留し、したがって、生物学的利用能を増加させる。

【0188】

眼用インサートは、従来の眼科用薬物形態の欠点を有さない固体または半固体剤形である。それらは、鼻涙管を通る流出のような防御機構に影響を受けにくく、結膜嚢に長期間滞留する能力を示し、従来の剤形よりも安定している。これらはまた、1つ以上のミトコンドリア標的化ペプチド模倣物の正確な投薬、1つ以上のミトコンドリア標的化ペプチド模倣物の一定の速度でのゆっくりとした放出、および1つ以上のミトコンドリア標的化ペプチド模倣物の全身吸収の制限などの利点を提供する。いくつかの実施形態において、眼用インサートは、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(I)、またはその薬学的に許容される塩(酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩(各場合においてモノ、ビスまたはトリ(トリス)酸塩)、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩(例えば、(Ia))、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩など)などの本明細書に記載の1つ以上のミトコンドリア標的化ペプチド模倣物および1つ以上のポリマー材料を含む。ポリマー材料には、メチルセルロースおよびその誘導体(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC))、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン(PVP K-90)、ポリビニルアルコール、キトサン、カルボキシメチルキトサン、ゼラチン、ならびに前述のポリマーの様々な混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【0189】

ミニタブレットは、生分解性の固体剤形であり、結膜嚢への適用後にゲル中に移行し、それによって活性成分と眼球表面との間の接触期間が延長され、次いで活性成分の生物学的利用能を増加させる。ミニタブレットの利点としては、結膜嚢への適用が容易であること、鼻涙管を通る涙または流出のような防御機構への耐性があること、粘膜接着性ポリマーの存在によって引き起こされる角膜とのより長い接触、および外側担体層の膨張により適用場所において製剤から活性成分が漸進的に放出されることが挙げられる。ミニタブレットは、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(I)、またはその薬学的に許容される塩(酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸

10

20

30

40

50

塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩（各場合においてモノ、ビスまたはトリ（トリス）酸塩）、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩（例えば、（I a））、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩など）などの本明細書に記載の1つ以上のミトコンドリア標的化ペプチド模倣物および1つ以上のポリマーを含む。ミニタブレット製剤中における使用に適切なポリマーの非限定的な例としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースのようなセルロース誘導体、アクリレート（例えば、ポリアクリル酸およびその架橋形態）、カルボポールまたはカルボマー、キトサン、およびデンプン（例えば、ドラム乾燥蠟状トウモロコシデンプン）が挙げられる。いくつかの実施形態において、ミニタブレットは、1つ以上の賦形剤をさらに含む。賦形剤の非限定的な例としては、マンニトールおよびステアリン酸マグネシウムが挙げられる。

10

【0190】

眼科用または眼内用調製物は、使用中に非傷害性である抗菌成分、例えば、チメロサル、塩化ベンザルコニウム、メチルおよびプロピルパラベン、臭化ベンジルドデシニウム、ベンジルアルコール、またはフェニルエタノールなどの非毒性補助物質；塩化ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、またはグルコン酸緩衝液などの緩衝成分；ならびにソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミン、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミチレート、エチレンジアミン四酢酸などの他の従来の成分を含み得る。

20

【0191】

いくつかの実施形態において、（R）-2-アミノ-N-（（S）-1-（（（S）-5-アミノ-1-（3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ペンチル）アミノ）-3-（4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル）-1-オキソプロパン-2-イル）-5-グアニジノペンタンアミド（I）、またはその薬学的に許容される塩（酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩（各場合においてモノ、ビスまたはトリ（トリス）酸塩）、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩（例えば、（I a））、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩など）などの本明細書に記載の1つ以上のミトコンドリア標的化ペプチド模倣物を含む眼用製剤の粘度を増加させて、角膜との接触および眼における生物学的利用能を改善する。粘度は、生体膜を介して拡散せず、水中で三次元ネットワークを形成する高分子量の親水性ポリマーを添加することによって増加させることができる。そのようなポリマーの非限定的な例としては、ポリビニルアルコール、ポロキサマー、ヒアルロン酸、カルボマー、ならびに多糖、セルロース誘導体、ゲランガム、およびキサンタンガムが挙げられる。

30

【0192】

本明細書に記載の化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、またはそれらの混合物の全身投与も、経粘膜または経皮手段によるものであり得る。経粘膜または経皮投与のために、浸透されるバリアに適した浸透剤を製剤において使用する。そのような浸透剤は、概して当技術分野で既知であり、例えば、経粘膜投与用、洗剤、胆汁酸塩、およびフシジン酸誘導体が挙げられる。経粘膜投与は、鼻用スプレーの使用を介して達成することができる。経皮投与の場合、活性化合物は、概して当技術分野で既知の、軟膏（ointments）、軟膏（salves）、ゲル、またはクリームに製剤化される。一実施形態において、経皮投与は、イオン泳動によって実施されてもよい。

40

【0193】

化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、またはそれらの混合物は、担体系において製剤化され得る。担体はコロイド系であり得る。コロイド系は、リポソーム、リン脂質

50

二重層ビヒクルであり得る。一実施形態において、化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、またはそれらの混合物は、化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、またはそれらの混合物の完全性を維持しながら、リポソーム内に封入される。当業者は、リポソームを調製するための様々な方法があることを理解するであろう。(Lichtenberg, et al., Methods Biochem. Anal., 33:337-462 (1988)、Anselem, et al., Liposome Technology, CRC Press (1993)を参照されたい)。リポソーム製剤は、クリアランスを遅延させ、細胞取り込みを増加させることができる(Reddy, Ann. Pharmacother., 34(7-8):915-923 (2000)を参照されたい)。活性剤はまた、可溶性、不溶性、透過性、不透過性、生分解性、または消化促進性ポリマーまたはリポソームを含むがこれらに限定されない、薬学的に許容される成分から調製される粒子内に担持され得る。そのような粒子には、ナノ粒子、生分解性ナノ粒子、マイクロ粒子、生分解性マイクロ粒子、ナノスフェア、生分解性ナノスフェア、マイクロスフェア、生分解性マイクロスフェア、カプセル、エマルション、リポソーム、ミセル、およびウイルスベクター系が含まれるが、これらに限定されない。

【0194】

担体はまた、ポリマー、例えば、生分解性の生体適合性ポリマーマトリックスであり得る。一実施形態において、化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、またはそれらの混合物は、組成物の完全性を維持しながら、ポリマーマトリックスに埋め込まれ得る。ポリマーは、ポリペプチド、タンパク質もしくは多糖類などの天然物、またはポリ α -ヒドロキシ酸などの合成物であってもよい。例としては、例えば、コラーゲン、フィブロネクチン、エラスチン、酢酸セルロース、硝酸セルロース、多糖類、フィブリン、ゼラチン、およびこれらの組み合わせで作られた担体が挙げられる。一実施形態において、ポリマーは、ポリ乳酸(PLA)またはコポリ乳酸／グリコール酸(PLGA)である。ポリマーマトリックスは、マイクロスフェアおよびナノスフェアを含む様々な形態およびサイズで調製および単離され得る。ポリマー製剤は、治療効果の持続期間の延長をもたらし得る。(Reddy, Ann. Pharmacother., 34(7-8):915-923 (2000)を参照されたい)。ヒト成長ホルモン(hGH)についてのポリマー製剤は、臨床試験において使用されている。(Kozarich and Rich, Chemical Biology, 2:548-552 (1998)を参照されたい)。

【0195】

ポリマーマイクロスフェア持続放出製剤の例は、PCT公開WO99/15154(Tarcyら)、米国特許第5,674,534号および同第5,716,644号(いずれもZaleら)、PCT公開WO96/40073(Zaleら)、およびPCT公開WO00/38651(Shahら)に記載されている。米国特許第5,674,534号および同第5,716,644号、ならびにPCT公開WO96/40073は、塩との凝集に対して安定化されたエリスロポエチンの粒子を含むポリマーマトリックスを記載している。

【0196】

いくつかの実施形態において、治療用化合物は、インプラントおよびマイクロカプセル化送達系を含む制御放出製剤など、体からの急速な排除から治療用化合物を保護する担体とともに調製される。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸などの生分解性の生体適合性ポリマーを使用することができる。そのような製剤は、既知の技法を使用して調製され得る。材料を、例えば、Alza CorporationおよびNova Pharmaceuticals, Inc. から商業的に得ることもできる。リポソーム懸濁物(細胞特異的抗原に対するモノクローナル抗体を有する特定の細胞に標的化されるリポソームを含む)もまた、薬学的に許容される担体として使用され得る。これらを、例えば、米国特許第4,522,811号に記載されるように、当業者に既知の方法に従って調製し得る。

【0197】

治療用化合物もまた、細胞内送達を増強するために製剤化され得る。例えば、リポソーム送達系は、当技術分野で既知であり、例えば、Chonn and Cullis, "Recent Advances in Liposome Drug Delivery Systems," *Current Opinion in Biotechnology* 6: 698-708 (1995)、Weiner, "Liposomes for Protein Delivery: Selecting Manufacture and Development Processes," *Immunomethods*, 4 (3): 201-9 (1994)、およびGregoriadis, "Engineering Liposomes for Drug Delivery: Progress and Problems," *Trends Biotechnol.*, 13 (12): 527-37 (1995)を参照されたい。Mizguchi, et al., *Cancer Lett.*, 100: 63-69 (1996)は、インビボおよびインビトロの両方で、タンパク質を細胞に送達するための融合リポソームの使用を記載している。

【0198】

上記の製剤に加えて、化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、またはこれらの混合物もまた、デポー調製物として製剤化され得る。そのような長時間作用型製剤は、適切なポリマーのまたは疎水性の材料（例えば、許容される油中のエマルションとして）もしくはイオン交換樹脂で、または難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として製剤化され得る。

【0199】

化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、またはそれらの混合物は、粒子またはポリマーマイクロスフェア中で提供され得る。ポリマーマイクロスフェア持続放出製剤の例は、PCT公開WO99/15154 (Tracyら)、米国特許第5,674,534号および同第5,716,644号（いずれもZaleら）、PCT公開WO96/40073 (Zaleら)、およびPCT公開WO00/38651 (Shahら)に記載されている。米国特許第5,674,534号および同第5,716,644号、ならびにPCT公開WO96/40073は、塩との凝集に対して安定化されたエリスロポエチンの粒子を含むポリマーマトリックスを記載している。粒子は、腸溶性コーティングを含むがこれらに限定されないコーティングによって囲まれた中心部内に治療剤を含み得る。化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、またはそれらの混合物はまた、粒子全体に分散され得る。化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、またはそれらの混合物はまた、粒子内に吸着され得る。粒子は、ゼロ次放出、一次放出、二次放出、遅延放出、持続放出、即時放出、およびこれらの任意の組み合わせなどを含む、任意の次数の放出動態であり得る。粒子は、化合物に加えて、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、またはそれらの混合物、薬学および医薬の分野で慣例的に使用されるそれらの材料のうちのいずれかを含んでもよく、これらには、侵食性、非侵食性、生分解性、または非生分解性の材料、またはそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。粒子は、溶液中または半固体状態の本技術の化合物を含むマイクロカプセルであり得る。粒子は、実質的に任意の形状であってもよい。

【0200】

非生分解性および生分解性ポリマー材料の両方を、化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物またはそれらの混合物を送達するための粒子の製造に使用し得る。そのようなポリマーは、天然または合成ポリマーであり得る。ポリマーは、ポリペプチド、タンパク質もしくは多糖類などの天然物、またはポリ α -ヒドロキシ酸などの合成物であってもよい。例としては、例えば、コラーゲン、フィブロネクチン、エラスチン、酢酸セルロース、硝酸セルロース、多糖類、フィブリン、ゼラチン、およびこれらの組み合わせで作られた担体が挙げられる。特定の目的の生体接着性ポリマーには、Sawhney H S et al. (1993) *Macromolecules* 26: 581-7に記載されている生体侵食性ヒドロゲルが含まれ、これらの教示は本明細書に組み込まれる。これらには、ポリヒアルロン酸、カゼイン、ゼラチン、グルチン、ポリ酸無水物、ポリアクリル酸、ア

ルギン酸塩、キトサン、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（エチルメタクリレート）、ポリ（ブチルメタクリレート）、ポリ（イソブチルメタクリレート）、ポリ（ヘキシルメタクリレート）、ポリ（イソデシルメタクリレート）、ポリ（ラウリルメタクリレート）、ポリ（フェニルメタクリレート）、ポリ（メチルアクリレート）、ポリ（イソプロピルアクリレート）、ポリ（イソブチルアクリレート）、ポリ（オクタデシルアクリレート）およびポリカプロラクトンが含まれる。

【0201】

化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物、またはそれらの混合物は、制御放出系に含まれ得る。「制御放出」という用語は、製剤からの薬物放出の様式およびプロファイルが制御される任意の薬物を含む製剤を指すことが企図される。これは、即時ならびに非即時放出製剤を指し、非即時放出製剤には、持続放出および遅延放出製剤が含まれるが、これらに限定されない。「持続放出（sustained release）」（「徐放（extended release）」とも称される）という用語は、その従来の意味で使用され、長期間にわたって薬物の漸進的放出を提供し、好ましくは、必ずしもそうではないが、長期間にわたって薬物の実質的に一定の血中レベルをもたらす薬物製剤を指す。

「遅延放出」という用語は、その従来の意味で使用され、製剤の投与とそこからの薬物の放出との間に時間の遅延がある薬物製剤を指す。「遅延放出」は、長期間にわたる薬物の漸進的放出を伴っても、または伴わなくてもよく、したがって、「持続放出」であっても、またはそうでなくてもよい。

【0202】

長期持続放出性インプラントの使用は、慢性疾患の治療に特に適切であり得る。「長期」放出は、本明細書で使用する場合、インプラント（デポ）が、少なくとも7日間、好ましくは30～60日間、治療レベルの活性成分（すなわち、化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物またはそれらの混合物）を送達するように構築および配置されることを意味する。長期持続放出性インプラントは、当業者に周知であり、上述の放出系のいくつかを含む。

【0203】

任意の化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物またはそれらの混合物の投薬量、毒性および治療有効性は、例えば、LD50（集団の50％に致死的な用量）およびED50（集団の50％に治療的有效な用量）を決定するために、細胞培養物または実験動物における標準的な薬学的手順によって、決定され得る。毒性効果と治療効果との間の用量比は、治療指数であり、LD50／ED50の比率として表され得る。高い治療指数を示す化合物が有利である。毒性の副作用を示す化合物を使用してもよいが、未感染細胞への潜在的損傷を最小限に抑え、それによって副作用を低減するために、かかる化合物を罹患組織の部位に標的化する送達システムを設計するように注意する必要がある。

【0204】

細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータを、ヒトにおける使用のためのある範囲の投薬量を製剤化する際に使用することができる。そのような化合物の投薬量は、毒性がほとんどないか、または全くないED50を含む循環濃度の範囲内であり得る。投薬量は、採用される投与形態および利用される投与経路に応じて、この範囲内で変化し得る。本方法において使用される任意の化合物の場合、治療有効な用量は、最初に細胞培養アッセイから推定され得る。用量は、細胞培養において決定されたIC50（すなわち、症状の最大半量の阻害を達成する試験化合物の濃度）を含む循環血漿濃度範囲を達成するために、動物モデルにおいて製剤化され得る。そのような情報を使用して、ヒトにおける有用な用量を正確に決定することができる。血漿中のレベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーによって測定され得る。

【0205】

典型的には、治療または予防効果を達成するために十分なミトコンドリア標的化ペプチド模倣物の有効量は、1日当たり体重1キログラム当たり約0.000001mg～1日当たり体重1キログラム当たり約10,000mgの範囲である。適切には、用量範囲は

10

20

30

40

50

、1日当たり体重1キログラム当たり約0.0001mg～1日当たり体重1キログラム当たり約100mgである。例えば、投薬量は、毎日、2日毎もしくは3日毎に1mg/kg体重もしくは10mg/kg体重、または毎週、2週間毎もしくは3週間毎に1～10mg/kgの範囲内であり得る。一実施形態において、ペプチドまたはペプチド模倣物の単回投薬量は、体重1kg当たり0.001～10,000マイクログラムの範囲である。一実施形態において、担体中のミトコンドリア標的化ペプチド模倣物濃度は、送達された1ミリリットル当たり0.2～2000マイクログラムの範囲である。例示的な治療レジメンは、1日に1回または1週間に1回の投与を伴う。治療用途において、疾患の進行が低減または終結されるまで、または対象が疾患の症状の部分的または完全な改善を示すまで、比較的短い間隔での比較的高い投薬量が必要とされることがある。その後、患者は、予防レジメンを施され得る。

10

【0206】

いくつかの実施形態において、治療有効量のミトコンドリア標的化ペプチド模倣物は、 10^{-12} ～ 10^{-6} モル、例えば、およそ 10^{-7} モルの標的組織でのペプチド模倣物の濃度として定義され得る。この濃度は、0.001～100mg/kgの全身用量または体表面積による相当用量によって送達され得る。用量のスケジュールは、単回の毎日または毎週の単回投与によってなど、標的組織での治療濃度を維持するように最適化されるだろうが、継続的投与（例えば、非経口注入または経皮的適用）も含む。

【0207】

当業者であれば、特定の因子が、対象を効果的に治療するために必要な投薬量および時機選択に影響を及ぼし得ることを理解するであろう。これには、疾患または障害の重症度、以前の治療、対象の一般的な健康および／または年齢、ならびに存在する他の疾患が含まれるが、これらに限定されない。さらに、治療有効量の本明細書に記載の化合物、治療剤、ペプチド、ペプチド模倣物またはそれらの混合物での対象の治療は、単一の治療または一連の治療を含むことができる。

20

【0208】

併用療法

いくつかの実施形態において、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(I)、またはその薬学的に許容される塩（酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩（各場合においてモノ、ビスまたはトリ（トリス）酸塩）、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩（例えば、(Ia)）、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩など）などのミトコンドリア標的化ペプチド模倣物を、ALSの予防または治療のための1つ以上の追加の療法と組み合わせ得る。本技術の方法のいくつかの実施形態において、ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物は、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(I)、またはその薬学的に許容される塩（例えば(Ia)）である。いくつかの実施形態において、追加の療法には、リルゾール(Rilutek(登録商標))、エダラボン(Radicava(登録商標))、メカセルミン、バクロフェン(Lioresal(登録商標))、ジアゼパム(Valium(登録商標))、ダントロレン(Dantrium(登録商標))、非ステロイド性抗炎症剤、抗痙攣薬（例えば、カルバマゼピン(Tegretol)またはフェニトイン(Dilantin(登録商標))）、アミトリプチリン(Elavil(登録商標))、ノルトリプチリン(Pamelor(商標))、およびロラゼパム(Ativan(登録商標))の投与が含まれるがこれらに限定

30

40

50

されない。いくつかの実施形態において、追加の療法は、エラミブレチド（SS-31またはベンダビアとしても知られる）の同時投与を含む。

【0209】

いくつかの実施形態において、リルゾールは、ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物と別々に、同時に、またはと連続して投与される。いくつかの実施形態において、リルゾールの用量は、約0.5mg/kg～約2mg/kg、約1mg/kg～約2mg/kg、約0.5mg/kg～約5mg/kg、約5mg/kg～約100mg/kg、約10mg/kg～約75mg/kg、または約25mg/kg～約50mg/kgである。いくつかの実施形態において、レスベラトロールの用量は、0.8mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg、約20mg/kg、約25mg/kg、約30mg/kg、約40mg/kg、約50mg/kg、約60mg/kg、約75mg/kg、約80mg/kg、約90mg/kg、約100mg/kg、約110mg/kg、約120mg/kg、約125mg/kg、約130mg/kg、約140mg/kg、約150mg/kg、約160mg/kg、約175mg/kg、約180mg/kg、約190mg/kg、約200mg/kg、またはそれ以上である。いくつかの実施形態において、リルゾールは、1日に2回、毎日、48時間毎に、72時間毎に、1週間に2回、1週間に1回、2週間に1回、1ヶ月に1回、2ヶ月に1回、3ヶ月に1回、または6ヶ月に1回投与される。いくつかの実施形態において、リルゾールの用量は、対象の体重および/または年齢に依存する。

10

【0210】

いくつかの実施形態において、メカセルミンは、ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物と別々に、同時に、またはと連続して投与される。いくつかの実施形態において、メカセルミンの用量は、約0.5mg/kg～約2mg/kg、約1mg/kg～約2mg/kg、約0.5mg/kg～約5mg/kg、約5mg/kg～約100mg/kg、約10mg/kg～約75mg/kg、または約25mg/kg～約50mg/kgである。いくつかの実施形態において、レスベラトロールの用量は、0.8mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg、約20mg/kg、約25mg/kg、約30mg/kg、約40mg/kg、約50mg/kg、約60mg/kg、約75mg/kg、約80mg/kg、約90mg/kg、約100mg/kg、約110mg/kg、約120mg/kg、約125mg/kg、約130mg/kg、約140mg/kg、約150mg/kg、約160mg/kg、約175mg/kg、約180mg/kg、約190mg/kg、約200mg/kg、またはそれ以上である。いくつかの実施形態において、メカセルミンは、1日に2回、毎日、48時間毎に、72時間毎に、1週間に2回、1週間に1回、2週間に1回、1ヶ月に1回、2ヶ月に1回、3ヶ月に1回、または6ヶ月に1回投与される。いくつかの実施形態において、メカセルミンの用量は、対象の体重および/または年齢に依存する。

20

30

【0211】

一実施形態において、追加の治療剤は、相乗的な治療効果が生成されるように、少なくとも1つのミトコンドリア標的化ペプチド模倣物と組み合わせて対象に投与される。例えば、少なくとも1つのミトコンドリア標的化ペプチド模倣物を、ALSの予防または治療のための1つ以上の追加の治療剤とともに投与することは、疾患の予防または治療における相加効果よりも大きいであろう。したがって、低用量の任意の個々の治療剤のうちの1つ以上をALSの治療または予防において使用し、治療有効性の増加および副作用の減少をもたらす得る。いくつかの実施形態において、少なくとも1つのミトコンドリア標的化ペプチド模倣物は、ALSの予防または治療における相乗効果がもたらされるように、1つ以上のリルゾール（Rilutek（登録商標））、エダラボン（Radicala（登録商標））、メカセルミン、バクロフェン（Lioresal（登録商標））、ジアゼパム（Valium（登録商標））、ダントロレン（Dantrium（登録商標））、非ステロイド性抗炎症剤、抗痙攣薬（例えば、カルバマゼピン（Tegretol）またはフェニトイン（Dilantin（登録商標））、アミトリプチリン（Elavil

40

50

(登録商標))、ノルトリプチリン (Pamelor (商標))、またはロラゼパム (Ativan (登録商標))と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、エラミプレチド (SS-31またはベンダビアとしても知られる)である。
【0212】

いくつかの実施形態において、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド (I)、またはその薬学的に許容される塩 (酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩 (各場合においてモノ、ビスまたはトリ (トリス) 酸塩)、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩 (例えば、(Ia))、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩など)などのミトコンドリア標的化ペプチド模倣物を、 α シヌクレイン病の予防または治療のために、1つ以上の追加の療法と組み合わせ得る。本技術の方法のいくつかの実施形態において、ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物は、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド (I)、またはその薬学的に許容される塩 (例えば (Ia))である。いくつかの実施形態において、追加の療法には、レボドパの投与が含まれるが、これに限定されない。一実施形態において、追加の治療剤は、相乗的な治療効果が生成されるように、少なくとも1つのミトコンドリア標的化ペプチド模倣物と組み合わせて対象に投与される。例えば、少なくとも1つのミトコンドリア標的化ペプチド模倣物を、 α シヌクレイン病の予防または治療のための1つ以上の追加の治療剤とともに投与することは、疾患の予防または治療における相加効果よりも大きいであろう。したがって、低用量の任意の個々の治療剤のうちの1つ以上を α シヌクレイン病の治療または予防において使用し、治療有効性の増加および副作用の減少をもたらし得る。

【0213】

いくつかの実施形態において、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド (I)、またはその薬学的に許容される塩 (酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩 (各場合においてモノ、ビスまたはトリ (トリス) 酸塩)、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩 (例えば、(Ia))、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩など)などのミトコンドリア標的化ペプチド模倣物を、TDP-43タンパク質症の予防または治療のために、1つ以上の追加の療法と組み合わせ得る。本技術の方法のいくつかの実施形態において、ミトコンドリア標的化ペプチド模倣物は、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド (I)、またはその薬学的に許容される塩 (例えば (Ia))である。いくつかの実施形態において、追加の療法には、トラゾドンを含むSSRI抗うつ薬などの抗うつ薬の投与が含まれるが、これに限定されない。一実施形態において、追加の治療剤は、相乗的な治療効果が生成されるように、少なくとも1つのミトコンドリア標的化ペプチド模倣物と組み合わせて対象に投与される。例えば、少なくとも1つのミトコンドリア標的化ペプチド模倣物をTDP-43タンパク質症の予防または治療のため

10

20

30

40

50

の1つ以上の追加の治療剤とともに投与することは、疾患の予防または治療における相加効果よりも大きいであろう。したがって、低用量の任意の個々の治療剤のうちの1つ以上をTDP-43タンパク質症の治療または予防において使用し、治療有効性の増加および副作用の減少をもたらす得る。

【0214】

いくつかの実施形態において、複数の治療剤は、任意の順序で、または同時にさえ投与され得る。同時の場合、複数の治療剤は、単一の、統一された形態で、または複数の形態で提供され得る（例としてのみ、単一の丸剤として、または2つの別個の丸剤としてのいずれか）。治療剤のうちの1つは、複数の用量で与えられ得るか、または両方が複数の用量として与えられ得る。同時でない場合、複数回投与の間の時機選択は、0週間超から4週間未満まで変化し得る。加えて、組み合わせの方法、組成物、および製剤は、2つの薬剤のみの使用に限定されるものではない。

【実施例】

【0215】

本技術は、以下の実施例によってさらに例示され、これは、いかなる形でも限定するものとして解釈されるべきではない。

【0216】

実施例1—動物モデルにおけるALSの治療におけるミトコンドリア標的化ペプチド模倣化合物の使用

本実施例は、疾患の動物モデルにおけるALSの治療において、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(I)、またはその薬学的に許容される塩（酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩（各場合においてモノ、ビスまたはトリ（トリス）酸塩）、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩（例えば、(Ia)）、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩など）、立体異性体、互変異性体、水和物、および／もしくは溶媒和物などのミトコンドリア標的化ペプチド模倣化合物の使用を示す。

【0217】

方法

研究設計。n=20（雄10、雌10）SOD1 G93A高コピートランスジェニックマウスの3つの実験群に、ビヒクル対照、0.5mg/kgの(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド（そのトリスHCl塩(Ia)として）、または5.0mg/kgの(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド（そのトリスHCl塩(Ia)として）の腹腔内投与を介して毎日投薬した。動物は8週齢から投薬され、人道的寿命末期（動物が横に置かれたときに30秒以内にいずれの側からも自身を直すことができないことによって定義される）まで投薬された。実験的エンドポイントおよび生存中収集および観察は以下の通りであった。

1. 体重測定。体重の毎日記録。

2. 神経学的採点。毎週のNeuroScoreは、5点の等級付けシステムに基づく神経学的疾患の進行の定性的評価である。採点は以下のように定義される。

点数0：マウスが尻尾で吊り下げられたときに後ろ足を横正中線から完全に伸展し、

10

20

30

40

50

マウスはこの伸展を2秒間保持することができ、3回連続して吊り下げられる。

点数1：尻尾で吊り下げられている間、脚の伸展部が横正中線に向かって倒れたり、部分的に倒れたり、後ろ足が震えたりする。

点数2：12インチの歩行中、つま先は少なくとも2回下に曲がるか、または、足の任意の部分がケージの底またはテーブルに沿って引きずられる。

点数3：硬直した麻痺または最小限の関節運動、足は前進運動には使用されていない。

点数4：マウスは、いずれの側からも30秒以内に自身を直すことはできない。

3. 握力試験。毎週の前肢の握力は以下のように実施される。

a. 対象の体重を測定し、少なくとも60分間試験室に適應させる。

b. 装置：マウスに適した握り用グリッドを装備したBiosebグリッパ強度計。

c. マウスは、視覚的に配置でき、マウスが前足でグリッドを握るように、尻尾によってグリッドに向かって下げられる。

d. 対象は、3回連続の試行の間、グリッドから水平方向にしっかりと引き離され（ベンチに平行）、試行の合間にベンチで短い休憩時間（約30秒）がある。

e. 3回の前足および3回の全足試行のグラム単位の平均力を体重に対する正規化の有無で解析する。

4. 後眼窩採血。2週間毎の後眼窩の眼の出血により、薬物曝露レベルならびにヒト患者におけるALS疾患の進行と相関することが示されている軸索損傷のバイオマーカーであるニューロフィラメント軽鎖のレベルを決定する。簡単に述べると、マウスをO₂中のイソフルラン（5%誘導、2%維持）で鎮静化する。麻酔の水平面に到達すると、マウスをイソフルランから断ち、血液を後眼窩洞から25μLのガラスキャピラリーチューブで採取し、側面を交互に連続出血させる。200μLの全血を、3.5μLの25X HALTプロテアーゼ阻害剤カクテルを含むBD K₂EDTAマイクロテナー収集チューブに収集し、処理のために氷上に保持する。マウスを麻酔から回復させ、その後家のケージに戻す。

【0218】

結果

(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミドの全身投与は、ALSにおける神経症状の進行を遅延させる。上述のように、マウスを、8週齢から人道的寿命末期まで、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(Ia)、またはビヒクル対照の腹腔内注射で毎日処置した。神経学的疾患の進行を、5点の神経学的採点評価尺度を使用して毎週測定した（上記に示される採点測定基準については、試験設計を参照されたい）。5.0mg/kgの用量での(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド（そのトリスHCl塩(Ia)として）は、二元配置ANOVAによって決定されたように、ビヒクルで処置された動物に対して雄動物における神経症状発症の進行を遅延させた（図1A）。このトランスジェニックモデルにおいては、より軽度の表現型を示す雌マウスにおいて効果はなかった（図1B）。

【0219】

(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミドの全身投与は、ALSマウスモデルにおいて寿命を延ばす。5.0mg/kgで(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベ

ンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペントアンアミドを投薬された雄動物の寿命は、ビヒクル対照と比較して有意に増加した(図1C)。このトランスジェニックモデルにおいて、より軽度の疾患表現型を示す雌マウスにおいては効果がなかった(図1D)。

【0220】

(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペントアンアミドの全身投与は、ALSマウスモデルにおいて筋力の低下を減弱させる。図2Aおよび表1Aに示すように、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペントアンアミド(そのトリスHCl塩(Ia)として)の全身投与は、雄のSOD1 G93Aトランスジェニックマウスにおける握力の喪失を減弱する。握力の値は、ベースライン(8週目)および各動物の寿命末期を通して決定された。個々の動物の減少の平均を、薬物の10週間後の動物について示す。高用量(5.0 mg/kg)の(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペントアンアミド(そのトリスHCl塩(Ia)として)で処置された雄動物は、効果の大きさが統計的有意性をわずかに下回ったが、握力の喪失からの保護の傾向を示した($p=0.08$)。

【表1】

表1A. 雄のSOD1 G93Aトランスジェニックマウスにおける握力の統計分析。					
ダネットの多重比較検定	平均差分	差分の95.00%CI	有意?	概要	調整されたP値
ビヒクル対0.5 mg/kg	-0.7940	-1.4/2.3~1.2/6.4	いいえ	ns	0.9857
ビヒクル対5.0 mg/kg	-11.90	-25.3/3~1.539	いいえ	ns	0.0855

10

20

30

40

50

【表 2】

表 1 B. 雌の SOD1 G93A トランスジェニックマウスにおける握力の統計分析。					
ダネットの多重比較検定	平均差分	差分の 95 . 00% C I	有意?	概要	調整された P 値
ビヒクル対 0.5 mg / kg	-6.081	-28.93 ~ 16.77	いいえ	n s	0.7518
ビヒクル対 5.0 mg / kg	-7.905	-29.16 ~ 13.35	いいえ	n s	0.5847

10

【0221】

(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミドの全身投与は、ALS マウスモデルにおいてニューロフィラメント軽鎖 (NfL) の血漿蓄積を減少させる。(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミドの全身投与は、雄の SOD1 G93A トランスジェニックマウスの血漿中のニューロフィラメント軽鎖 (NfL) の蓄積を減少させる。(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミドまたはビヒクル対照の投与の 10 週間後の軸索損傷のマーカーである NfL の血漿レベルが、図 3 A および 3 B 図 (および表 2 A ~ 2 B) に示される。5.0 mg / kg での (R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド (そのトリス HCl 塩 (Ia) として) は、雄のトランスジェニックマウスにおける NfL の蓄積に統計的に有意な影響を与え、CNS における軸索損傷からの保護を示唆した (図 3 A)。雌マウスは、NfL の全体的なレベルは低く、このモデルにおける雌マウスに関連するより軽度の疾患表現型と一致していたことに留意されたい (図 3 B)。

20

30

40

50

【表 3】

表 2 A. 雄の SOD1 G93A トランスジェニックマウスにおける血漿 NfL レベルの統計分析。					
ダネットの多重比較検定	平均差分	差分の 95 . 00 % C I	有意 ?	概要	調整された P 値
ビヒクル対 0.5 mg / kg	897.8	-2295 ~ 4091	いいえ	n s	0.7331
ビヒクル対 5.0 mg / kg	3469	68.21 ~ 6870	はい	*	0.0453

10

【表 4】

表 2 B. 雌の SOD1 G93A トランスジェニックマウスにおける血漿 NfL レベルの統計分析。					
ダネットの多重比較検定	平均差分	差分の 95 . 00 % C I	有意 ?	概要	調整された P 値
ビヒクル対 0.5 mg / kg	-1075	-4678 ~ 2529	いいえ	n s	0.7058
ビヒクル対 5.0 mg / kg	1291	-2417 ~ 4999	いいえ	n s	0.6270

20

【0222】

図 4（および表 3）に示すように、雄の SOD1 G93A トランスジェニックマウスにおいて、血漿ニューロフィラメントレベルと動物生存率との間に有意な相関がある。描かれるのは、人道的寿命末期でのそれらの年齢の関数としてプロットされたこの研究におけるすべての雄マウスについての血漿 NfL レベルである。軸索損傷バイオマーカーの蓄積と動物の寿命との間の相関は非常に重要であり、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド (Ia) が、に CNS 内の軸索喪失または損傷の保護を介して少なくとも部分的雄の SOD1 G93A マウスの寿命を延ばすことを示唆する。

30

40

50

【表 5】

表 3. 雄の SOD1 G93A トランスジェニックマウスにおける血漿ニューロフィラメントレベルと動物生存率との間の相関の統計分析。	
ピアソン r	
r	-0.7953
95%信頼区間	-0.9134 ~ -0.5538
R の 2 乗	0.6325
P 値	
P (両側)	<0.0001
P 値の概要	****
有意? ($\alpha=0.05$)	はい
XY ペアの数	21

【0223】

これらの結果は、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(I)、またはその薬学的に許容される塩(酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩(各場合においてモノ、ビスまたはトリ(トリス)酸塩)、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩(例えば、(Ia))、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩など)、立体異性体、互変異性体、水和物、および／もしくは溶媒和物などのミトコンドリア標的化ペプチド模倣化合物が、以下の症状のうちの1つ以上を改善するのに有用であるため、ALSの治療において有用であることを示す。ALSの神経学的症状の発症の遅延、生存率の増加、筋力の低下の減弱、および／または血漿ニューロフィラメント軽鎖(NfL)レベルの減少。したがって、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミドは、それを必要とする対象へのALSの治療のための方法において有用である。

【0224】

実施例2-ALSの治療におけるミトコンドリア標的化ペプチド模倣化合物の使用

本実施例は、ALSの治療を必要とする対象におけるALSの治療において、(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(I)、またはその薬学的に許容される塩(酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩(各場合においてモノ、ビスまたはトリ(トリス)酸塩)、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩(例えば、(Ia))、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩など)、立体異性体、互変異性体、水和物、および／もしくは溶媒和物などのミトコンドリア標的化ペプチド模倣化合物の使用を予言的に示す。

【0225】

方法

A L Sを有すると疑われるか、またはA L Sを有すると診断された対象は、1 m g / k g 体重の (R) - 2 - アミノ - N - ((S) - 1 - ((S) - 5 - アミノ - 1 - (3 - ベンジル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ペンチル) アミノ) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2 , 6 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 5 - グアニジノペントアンアミド (I) 、またはその薬学的に許容される塩 (酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩 (各場合においてモノ、ビスまたはトリ (トリス) 酸塩) 、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩 (例えば、 (I a)) 、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩など) 、立体異性体、互変異性体、水和物、および / もしくは溶媒和物を単独で、またはA L Sの治療または予防のための1つ以上の追加の治療剤と組み合わせて、毎日の投与を受ける。ペプチド模倣物および / もしくは追加の治療剤は、当技術分野で既知の方法に従って、経口、局所的、全身的、静脈内、皮下、硝子体内、腹腔内、または筋肉内に投与される。対象は、例えば、筋力低下、筋消耗 (萎縮) 、筋痙攣、筋痙縮、動作緩慢、バランス不良、協調運動障害、声質の変化、構音障害、嚥下障害、不完全な閉眼、流涎、情動調節障害、早死、脳トランスロケータタンパク質 - 1 8 k D a (T S P O) 発現の増加、およびニューロフィラメント軽鎖 (N f L) の血漿蓄積が含まれるがこれらに限定されないA L Sに関連する徴候および症状の存在および / もしくは重症度について毎週評価させるであろう。治療は、A L Sの1つ以上の徴候または症状が改善または排除されるまで維持される。

【 0 2 2 6 】

結果

A L Sを有すると疑われるか、またはA L Sを有すると診断され、治療有効量の (R) - 2 - アミノ - N - ((S) - 1 - ((S) - 5 - アミノ - 1 - (3 - ベンジル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ペンチル) アミノ) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2 , 6 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 5 - グアニジノペントアンアミド (I) 、またはその薬学的に許容される塩 (酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩 (各場合においてモノ、ビスまたはトリ (トリス) 酸塩) 、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩 (例えば、 (I a)) 、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩など) 、立体異性体、互変異性体、水和物、および / もしくは溶媒和物を受けている対象は、A L Sに関連する1つ以上の症状の重症度の低減または消失を示すだろうと予測される。1つ以上の追加の治療剤と組み合わせた (R) - 2 - アミノ - N - ((S) - 1 - ((S) - 5 - アミノ - 1 - (3 - ベンジル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ペンチル) アミノ) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2 , 6 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 5 - グアニジノペントアンアミド (I) の投与は、することは、ミトコンドリア標的化ペプチド模倣化合物または追加の治療剤単独で処置した対象において観察されるものと比較して、この点で相乗効果を有するであろうことがさらに期待される。

【 0 2 2 7 】

これらの結果は、 (R) - 2 - アミノ - N - ((S) - 1 - ((S) - 5 - アミノ - 1 - (3 - ベンジル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ペンチル) アミノ) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2 , 6 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 5 - グアニジノペントアンアミド (I) 、またはその薬学的に許容される塩 (酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩 (各場

合においてモノ、ビスまたはトリ（トリス）酸塩）、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩（例えば、（I a））、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩など）、立体異性体、互変異性体、水和物、および／もしくは溶媒和物が、ALSの治療において有用であることを示すだろう。これらの結果は、（R）-2-アミノ-N-（（S）-1-（（（S）-5-アミノ-1-（3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル）ペンチル）アミノ）-3-（4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル）-1-オキソプロパン-2-イル）-5-グアニジノペンタンアミド（I）、またはその薬学的に許容される塩（酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、スベレート塩、乳酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくはマレイン酸塩（各場合においてモノ、ビスまたはトリ（トリス）酸塩）、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリトリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩（例えば、（I a））、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩など）、立体異性体、互変異性体、水和物、および／もしくは溶媒和物が、以下の症状のうちの1つ以上を改善するのに有用であることを示すだろう。筋力低下、筋消耗（萎縮）、筋痙攣、筋痙縮、動作緩慢、バランス不良、協調運動障害、声質の変化、構音障害、嚥下障害、不完全な閉眼、流涎、情動調節障害、早死、脳トランスロケータタンパク質-18 kDa（TSP0）発現の増加、およびニューロフィラメント軽鎖（NfL）の血漿蓄積。したがって、ペプチド模倣物は、ALSの治療のためのその治療を必要とする対象を治療する方法において有用である。

10

20

【0228】

実施例3-本技術のミトコンドリア標的化ペプチド模倣化合物は、エラミプレチドと比較して高い脳露出を示し、ミトコンドリア保護効果を示す

本実施例は、ラットモデルにおいて、脳取り込みおよびミトコンドリア活性酸素種（ROS）を低減し、酸化ストレスの条件下でATP生成を維持することに対する化合物Iaの薬理学的効果に関して、（R）-2-アミノ-N-（（S）-1-（（（S）-5-アミノ-1-（3-ベンジル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル）ペンチル）アミノ）-3-（4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルフェニル）-1-オキソプロパン-2-イル）-5-グアニジノペンタンアミド（Ia）とエラミプレチドとを比較する。

30

【0229】

方法

Sprague Dawleyラットに、5 mg/kgの化合物Iaまたはエラミプレチド（時点当たりn=4）を皮下注射した。示された時点で動物を殺し、経心臓灌流を実施した。全脳ホモジネート中の薬物レベルを、LC-MS/MSによって決定した。結果を図5Aに示す。

【0230】

血管収縮ペプチドエンドセリン-1（ET-1、注射当たり240 pmol）での中大脳動脈閉塞を介してSprague Dawleyラットにおいて虚血性脳卒中を誘導した。虚血発症の24時間前および4時間前に、5 mg/kgの皮下注射を介して、化合物Iaを各ラットに投与した。高分解能呼吸測定（OxyGraph O2K）を使用して、虚血発症の24時間後に梗塞部から摘出した脳ホモジネートにおいてミトコンドリア呼吸を測定した。呼吸制御比を、複合体Iに支持される酸化的リン酸化を複合体Iに連結したリーク呼吸で割ったものとして算出した。結果を図5Bに示す、**p<0.01、一元配置ANOVA。

40

【0231】

結果

化合物Iaの脳への曝露は、エラミプレチドの曝露よりも高く（図5A）、化合物Iaは、酸化ストレスの条件下で脳内のミトコンドリア呼吸を回復した（図5B）。これらの知見は、化合物Iaが、中枢神経系におけるミトコンドリア損傷が病態機構に寄与する神

50

経変性疾患の治療に適切であることを示している。

【0232】

実施例4—ミトコンドリア標的化ペプチド模倣化合物は、変異体 α シヌクレイン形質導入マウスの黒質におけるドーパミン作動性ニューロン喪失を減弱させる

本実施例は、神経変性疾患のモデルで可能な薬効を調べる手段としての変異体アルファシヌクレイン誘発性ドーパミン作動性ニューロン喪失のマウスモデルにおける(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド(Ia)の使用を示す。

10

【0233】

方法

病原性A53T変異を保有するヒトアルファシヌクレインのAAV9媒介ウイルス送達を使用して、黒質緻密部(SNc)におけるドーパミン作動性ニューロン喪失を野生型C57BL/6マウスにおいて誘導した。SNc当たり 4×10^{10} 個のウイルス粒子を定位手術を介して両側に注射した。ウイルス形質導入を実施したとき、動物は9週齢であった。動物は、ウイルス形質導入の24時間前に開始し、5週間継続して、(Ia)の腹腔内投与で毎日処置された。実験群は以下の通りであった。

1. 群A—AAV A53T注入、ビヒクル処置(n=7)
2. 群B1—AAV A53T注入、0.5mg/kgでの(Ia)処置(n=8)
3. 群B2—AAV A53T注入、5.0mg/kgでの(Ia)処置(n=8)
4. 群C1—偽AAV9注入、0.5mg/kgでの(Ia)処置(n=6)
5. 群C2—偽AAV9注入、5.0mg/kgでの(Ia)処置(n=7)

20

【0234】

ウイルス形質導入の5週間後、動物を殺し、脳を取り出し、免疫組織化学のために処理し、黒質緻密部における細胞数計測(すなわち、TH陽性ニューロンの数)を自動化された立体的解析を介して実施した。連続切片を切断し、チロシンヒドロキシラーゼ(TH)で染色して、ドーパミン作動性ニューロンの数を数えた。結果を図6Aおよび図6Bに示す、**p<0.01対群、***p<0.001対群A;⁰⁰p<0.001対群C1およびC2。

30

【0235】

血漿ニューロフィラメント軽鎖レベルを、殺時に収集された血液からのSIMOAアッセイによって決定し、結果を図6Cに示す。群間に一元配置ANOVAによる統計的有意性は見られない。

【0236】

結果

黒質におけるドーパミン作動性ニューロンの変異体アルファシヌクレイン誘発性喪失は、化合物Iaによって有意に減弱された、図6Aおよび6B。ニューロフィラメントレベルは、この誘導プロトコルによって上昇しなかった(図6C)。したがって、化合物Iaでの処置は、変異体アルファシヌクレイン毒性に続く黒質におけるドーパミン作動性ニューロンの喪失を予防した。したがって、これらのデータは、化合物Iaが、パーキンソン病(PD)、認知症を伴うPD、レビー小体型認知症、および多系統萎縮などのアルファシヌクレイン病によって引き起こされる神経変性疾患の治療または予防のための方法において有用であり得ることを示している。

40

【0237】

実施例5—ミトコンドリア標的化ペプチド模倣化合物は、上位運動ニューロンを発現する一次変異体TDP43において神経保護的である

本実施例は、prip-TDP-43^{A315T}-UeGFPマウスモデルに由来する一次細胞における(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4

50

ーヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド (Ia) の神経保護効果を調べる。

【0238】

方法

prp-TDP-43^{A315T}-UeGFPマウスモデルに由来する初代細胞において研究を行った (Gautam, et al. Acta Neuropathol. 2019 Jan; 137 (1): 47-69)。簡潔に述べると、これらのマウスは、病原性ヒトTDP43導入遺伝子を発現し、これは、eGFPレポーターマウスの背景で、ミトコンドリア、核、および小胞体において重度の構造変化をもたらす。導入遺伝子 (prp) およびレポーター (UCL1) の両方が、組織特異的プロモーター要素によって駆動され、TDP43変異を担持する蛍光性緑色の皮質脊髄運動ニューロンの発生をもたらす。eGFPレポーターの内因性蛍光を利用して、皮質脊髄運動ニューロンをインサイチュで直接可視化することができる。混合された皮質培養物は、prp-TDP-43^{A315T}-UeGFPマウスの脳に由来し、3回の細胞分裂のために無血清最小培地で分割させた。培地+/-薬物を除去し、毎日補充した。実験で利用した化合物Iaの用量は、10nM、100nMおよび1000nMであった。薬物をDMSOビヒクル中で調製し、DMSOをビヒクル対照として使用した (<1%体積/体積)。標準的な蛍光顕微鏡法を使用して細胞を画像化した。GFP発現細胞に対して自動画像化ソフトウェア (NIH Image J) を使用して、神経突起長を算出した。3つの独立した生物学的複製を実施し、各複製ごとに少なくとも10個の運動ニューロンを画像化した。細胞当たりの平均神経突起長を図7に示す。統計分析を、ダネットの多重比較試験を使用した一元配置ANOVAによって実施した。***p<0.001対ビヒクル、****p<0.0001対ビヒクル。

【0239】

結果

化合物Iaを用いた処置は、A315T変異体TDP43トランスジェニックマウスに由来する初代上位運動ニューロン培養物において評価したすべての用量で神経突起長を改善した。したがって、これらのデータは、化合物Iaが、ALSおよび前頭側頭葉変性症 (FTLD) を含むTDP-43タンパク質症の疾患を治療または予防するための方法において有効であり得ることを示している。

【0240】

均等物

本技術は、本出願に記載される特定の実施形態に関して限定されるものではなく、本技術の個々の態様の単一の例示として企図される。当業者には明らかであろうように、本技術の多くの修正および変形は、その趣旨および範囲から逸脱することなく行うことができる。本明細書に列挙されるものに加えて、本技術の範囲内の機能的に均等な方法および装置は、前述の説明から当業者に明白であろう。かかる修正および変形は、添付の特許請求の範囲の範囲内に入ることが企図される。本技術は、添付の特許請求の範囲の条件によってのみ、そのような特許請求の範囲が権利を与えられる均等物の全範囲とともに限定される。本技術は、特定の方法、試薬、化合物組成物、または生物学系に限定されず、もちろん、変化し得ることが理解されるべきである。本明細書で使用される専門用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的とし、限定することを企図するものではないことも理解されたい。

【0241】

加えて、本開示の特徴または態様がマーカッシュ群の観点で説明される場合、当業者は、それにより、本開示がマーカッシュ群の任意の個々のメンバーまたはメンバーの下位群の観点でも説明されることを認識するであろう。

【0242】

当業者には理解されるであろうように、ありとあらゆる目的のために、特に書面による説明を提供する点で、本明細書で開示されるすべての範囲はまた、ありとあらゆる可能な部分的範囲およびそれらの組み合わせの部分的範囲を包含する。任意の列挙された範囲は

、同じ範囲が少なくとも等しい半分、3分の1、4分の1、5分の1、10分の1などに分解されることを十分に説明し、可能にするものとして容易に認識することができる。非限定的な例として、本明細書で論じられる各範囲は、下3分の1、中3分の1、および上3分の1などに容易に分解することができる。また、当業者によって理解されるように、「最大」、「少なくとも」、「より大きい」、「より小さい」などのすべての言語は、列挙された数を含み、その後上述の部分的範囲に分解されることができる範囲を指す。最後に、当業者に理解されるであろうように、範囲は、各個々のメンバーを含む。したがって、例えば、1～3個の細胞を有する群は、1、2、または3個の細胞を有する群を指す。同様に、1～5個の細胞を有する群は、1、2、3、4、または5個の細胞を有する群を指す。

10

【0243】

本明細書で参照または引用されるすべての特許、特許出願、仮出願、および刊行物は、それらが本明細書の明示的な教示と矛盾しない範囲で、すべての図および表を含むそれらの全体が参照により組み込まれる。

【0244】

他の実施形態は、以下の特許請求の範囲内に記載される。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔1〕筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療または予防を必要とする対象において筋萎縮性側索硬化症（ALS）を治療または予防するための方法であって、前記対象に、治療有効量のペプチド模倣物（R）-2-アミノ-N-（（S）-1-（（（S）-5-アミノ-1-（3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ペンチル）アミノ）-3-（4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル）-1-オキソプロパン-2-イル）-5-グアニジノペンタンアミド、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、および／もしくは溶媒和物を投与することを含む、方法。

20

〔2〕前記対象が、ALSを有すると診断されている、前記〔1〕に記載の方法。

〔3〕前記ALSが、家族性である、先行態様のいずれか一項に記載の方法。

〔4〕前記家族性ALSが、スーパーオキシドジスムターゼ1（SOD1）遺伝子またはTARDBP遺伝子における変異によって引き起こされる、前記〔3〕に記載の方法。

〔5〕前記ペプチド模倣物が、2週間以上、毎日投与される、先行態様のいずれか一項に記載の方法。

30

〔6〕前記ペプチド模倣物が、12週間以上、毎日投与される、先行態様のいずれか一項に記載の方法。

〔7〕前記治療または予防が、筋力低下、筋消耗（萎縮）、筋痙攣、筋痙縮、動作緩慢、バランス不良、協調運動障害、声質の変化、構音障害、嚥下障害、不完全な閉眼、流涎、情動調節障害、早死、および脳トランスロケータタンパク質-18kDa（TSPO）発現の増加のうちの1つ以上を含むALSの1つ以上の徴候または症状の前記治療または予防を含む、先行態様のいずれか一項に記載の方法。

〔8〕前記治療または予防が、ニューロフィラメント軽鎖（NfL）の血漿蓄積の前記治療または予防を含む、先行態様のいずれか一項に記載の方法。

〔9〕前記対象が、哺乳動物である、先行態様のいずれか一項に記載の方法。

40

〔10〕前記哺乳動物対象が、ヒトである、前記〔9〕に記載の方法。

〔11〕前記ペプチド模倣物が、経口または皮下に投与される、先行態様のいずれか一項に記載の方法。

〔12〕前記ペプチド模倣物が、局所的、鼻腔内、全身的、静脈内、腹腔内、皮内、眼内、眼科的、髄腔内、脳室内、イオン泳動的、経粘膜的、硝子体内、または筋肉内に投与される、前記〔1〕～〔11〕のいずれか一項に記載の方法。

〔13〕前記対象に追加の治療を、別々に、連続して、または同時に施すことをさらに含む、先行態様のいずれか一項に記載の方法。

〔14〕前記追加の治療が、治療剤の投与を含む、前記〔13〕に記載の方法。

〔15〕前記治療剤が、リルゾール（Rilutek（登録商標））、エダラボン（Ra

50

d i c a v a (登録商標))、メカセルミン、バクロフェン (L i o r e s a l (登録商標))、ジアゼパム (V a l i u m (登録商標))、ダントロレン (D a n t r i u m (登録商標))、非ステロイド性抗炎症剤、抗痙攣薬 (例えば、カルバマゼピン (T e g r e t o l (登録商標)) またはフェニトイン (D i l a n t i n (登録商標)))、アミトリプチリン (E l a v i l (登録商標))、ノルトリプチリン (P a m e l o r (商標))、およびロラゼパム (A t i v a n (登録商標)) からなる群から選択される、前記〔14〕に記載の方法。

〔16〕ペプチド模倣物および追加の治療的処置の組み合わせが、前記ALSの予防または治療における相乗効果を有する、前記〔15〕に記載の方法。

〔17〕前記薬学的に許容される塩が、酒石酸塩、フマル酸塩、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩を含む、先行態様のいずれか一項に記載の方法。

〔18〕前記ペプチド模倣物が、トリスHCl塩、ビスHCl塩、またはモノHCl塩として製剤化される、前記〔1〕～〔16〕のいずれか一項に記載の方法。

〔19〕筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の治療または予防を必要とする対象において筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を治療または予防するための薬剤の調製における組成物の使用であって、前記組成物が、治療有効量のペプチド模倣物 (R) - 2 - アミノ - N - ((S) - 1 - (((S) - 5 - アミノ - 1 - (3 - ベンジル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ペンチル) アミノ) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 5 - グアニジノペンタンアミド、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、および／もしくは溶媒和物を含む、使用。

〔20〕前記対象が、ALSを有すると診断されている、前記〔19〕に記載の使用。

〔21〕前記ALSが、家族性である、前記〔19〕または〔20〕に記載の使用。

〔22〕前記家族性ALSが、スーパーオキシドジスムターゼ1 (SOD1) 遺伝子またはTARDBP遺伝子における変異によって引き起こされる、前記〔21〕に記載の使用。

〔23〕前記ペプチド模倣物が、2週間以上、毎日投与されることが企図される、前記〔19〕～〔22〕のいずれか一項に記載の使用。

〔24〕前記ペプチド模倣物が、12週間以上、毎日投与されることが企図される、前記〔19〕～〔22〕のいずれか一項に記載の使用。

〔25〕前記治療または予防が、筋力低下、筋消耗 (萎縮)、筋痙攣、筋痙縮、動作緩慢、バランス不良、協調運動障害、声質の変化、構音障害、嚥下障害、不完全な閉眼、流涎、情動調節障害、早死、および脳トランスロケータタンパク質 - 18 kDa (TSP0) 発現の増加のうちの1つ以上のうちの1つ以上を含むALSの1つ以上の徴候または症状の前記治療または予防を含む、前記〔19〕～〔24〕のいずれか一項に記載の使用。

〔26〕前記治療または予防が、ニューロフィラメント軽鎖 (NfL) の血漿蓄積の前記治療または予防を含む、前記〔19〕～〔24〕のいずれか一項に記載の使用。

〔27〕前記対象が、哺乳動物である、前記〔19〕～〔26〕のいずれか一項に記載の使用。

〔28〕前記哺乳動物対象が、ヒトである、前記〔27〕に記載の使用。

〔29〕前記ペプチド模倣物が、経口または皮下投与のために製剤化される、前記〔19〕～〔28〕のいずれか一項に記載の使用。

〔30〕前記ペプチド模倣物が、局所的、鼻腔内、全身的、静脈内、腹腔内、皮内、眼内、眼科的、髄腔内、脳室内、イオン泳動的、経粘膜的、硝子体内、または筋肉内投与のために製剤化される、前記〔19〕～〔28〕のいずれか一項に記載の使用。

〔31〕前記ペプチド模倣物が、追加の治療と別々に、連続して、または同時に使用されることが企図される、前記〔19〕～〔30〕のいずれか一項に記載の使用。

〔32〕前記追加の治療が、治療剤の使用を含む、前記〔31〕に記載の使用。

〔33〕前記治療剤が、リルゾール (R i l u t e k (登録商標))、エダラボン (R a

10

20

30

40

50

d i c a v a (登録商標)、メカセルミン、バクロフェン (L i o r e s a l (登録商標)、ジアゼパム (V a l i u m (登録商標)、ダントロレン (D a n t r i u m (登録商標)、非ステロイド性抗炎症剤、抗痙攣薬 (例えば、カルバマゼピン (T e g r e t o l) またはフェニトイン (D i l a n t i n (登録商標))、アミトリプチリン (E l a v i l (登録商標)、ノルトリプチリン (P a m e l o r (商標)、およびロラゼパム (A t t i v a n (登録商標)) からなる群から選択される、前記〔32〕に記載の使用。

〔34〕ペプチド模倣物および追加の治療の組み合わせが、前記ALSの予防または治療における相乗効果を有する、前記〔31〕～〔33〕のいずれか一項に記載の使用。

〔35〕前記薬学的に許容される塩が、酒石酸塩、フマル酸塩、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩を含む、前記〔19〕～〔34〕のいずれか一項に記載の使用。

〔36〕前記ペプチド模倣物が、トリスHCl塩、ビスHCl塩、またはモノHCl塩として製剤化される、前記〔19〕～〔34〕のいずれか一項に記載の使用。

〔37〕筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の治療または予防を必要とする対象において筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を治療または予防する際の使用のための、ペプチド模倣物 (R) - 2 - アミノ - N - ((S) - 1 - ((S) - 5 - アミノ - 1 - (3 - ベンジル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ペンチル) アミノ) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 5 - グアニジノペンタンアミド、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、および／もしくは溶媒和物。

〔38〕前記対象が、ALSを有すると診断されている、使用のための、前記〔37〕に記載のペプチド模倣物。

〔39〕前記ALSが、家族性である、前記〔37〕または〔38〕に記載のペプチド模倣物。

〔40〕前記家族性ALSが、スーパーオキシドジスムターゼ1 (SOD1) 遺伝子またはTARDBP遺伝子における変異によって引き起こされる、前記〔39〕に記載のペプチド模倣物。

〔41〕前記ペプチド模倣物が、2週間以上、毎日投与されることが企図される、使用のための、前記〔37〕～〔40〕のいずれか一項に記載のペプチド模倣物。

〔42〕前記ペプチド模倣物が、12週間以上、毎日投与されることが企図される、使用のための、前記〔37〕～〔40〕のいずれか一項に記載のペプチド模倣物。

〔43〕前記治療または予防が、筋力低下、筋消耗 (萎縮)、筋痙攣、筋痙縮、動作緩慢、バランス不良、協調運動障害、声質の変化、構音障害、嚥下障害、不完全な閉眼、流涎、情動調節障害、早死、および脳トランスロケータタンパク質 - 18 kDa (TSPO) 発現の増加のうちの1つ以上を含むALSの1つ以上の徴候または症状の前記治療または予防を含む、使用のための、前記〔37〕～〔42〕のいずれか一項に記載のペプチド模倣物。

〔44〕前記治療または予防が、ニューロフィラメント軽鎖 (NfL) の血漿蓄積の前記治療または予防を含む、使用のための、前記〔37〕～〔42〕のいずれか一項に記載の使用。

〔45〕前記対象が、哺乳動物である、使用のための、前記〔37〕～〔44〕のいずれか一項に記載のペプチド模倣物。

〔46〕前記哺乳動物対象が、ヒトである、使用のための、前記〔45〕に記載のペプチド模倣物。

〔47〕前記ペプチド模倣物が、経口または皮下投与のために製剤化される、使用のための、前記〔37〕～〔46〕のいずれか一項に記載のペプチド模倣物。

〔48〕前記ペプチド模倣物が、局所的、鼻腔内、全身的、静脈内、腹腔内、皮内、眼内、眼科的、髄腔内、脳室内、イオン泳動的、経粘膜的、硝子体内、または筋肉内投与のた

10

20

30

40

50

めに製剤化される、使用のための、前記〔37〕～〔46〕のいずれか一項に記載のペプチド模倣物。

〔49〕前記ペプチド模倣物が、追加の治療と別々に、連続して、または同時に使用されることが企図される、使用のための、前記〔37〕～〔48〕のいずれか一項に記載のペプチド模倣物。

〔50〕前記追加の治療が、治療剤の使用を含む、使用のための、前記〔49〕に記載のペプチド模倣物。

〔51〕前記治療剤が、リルゾール（Rilutek（登録商標））、エダラボン（Radicalava（登録商標））、メカセルミン、バクロフェン（Lioresal（登録商標））、ジアゼパム（Valium（登録商標））、ダントロレン（Dantrium（登録商標））、非ステロイド性抗炎症剤、抗痙攣薬（例えば、カルバマゼピン（Tegretol）またはフェニトイン（Dilantin（登録商標）））、アミトリプチリン（Elavil（登録商標））、ノルトリプチリン（Pamelor（商標））、およびロラゼパム（Ativan（登録商標））からなる群から選択される、使用のための、前記〔50〕に記載のペプチド模倣物。

〔52〕ペプチド模倣物および追加の治療の組み合わせが、前記ALSの予防または治療における相乗効果を有する、使用のための、前記〔49〕～〔51〕のいずれか一項に記載のペプチド模倣物。

〔53〕前記薬学的に許容される塩が、酒石酸塩、フマル酸塩、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩を含む、使用のための、前記〔37〕～〔52〕のいずれか一項に記載のペプチド模倣物。

〔54〕前記ペプチド模倣物が、トリスHCl塩、ビスHCl塩、またはモノHCl塩として製剤化される、使用のための、前記〔37〕～〔53〕のいずれか一項に記載のペプチド模倣物。

〔55〕αシヌクレイン病またはTDP-43タンパク質症の治療または予防を必要とする対象においてαシヌクレイン病またはTDP-43タンパク質症を治療または予防するための方法であって、前記対象に、治療有効量のペプチド模倣物（R）-2-アミノ-N-（（S）-1-（（（S）-5-アミノ-1-（3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ペンチル）アミノ）-3-（4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル）-1-オキソプロパン-2-イル）-5-グアニジノペンタンアミド、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、および／もしくは溶媒和物を投与することを含む、方法。

〔56〕前記対象が、αシヌクレイン病またはTDP-43タンパク質症を有すると診断されている、前記〔55〕に記載の方法。

〔57〕前記αシヌクレイン病が、パーキンソン病（PD）、認知症を伴うPD、レビー小体型認知症、または多系統萎縮症（MSA）であり、前記TDP-43タンパク質症が、筋萎縮性側索硬化症（ALS）または前頭側頭葉変性症（FTLD）である、前記〔55〕または〔56〕に記載の方法。

〔58〕前記ペプチド模倣物が、2週間以上、毎日投与される、前記〔55〕～〔57〕のいずれか一項に記載の方法。

〔59〕前記ペプチド模倣物が、12週間以上、毎日投与される、前記〔55〕～〔58〕のいずれか一項に記載の方法。

〔60〕前記αシヌクレイン病の治療または予防が、未治療の対照と比較して、前記対象におけるドーパミン作動性ニューロンの喪失を減弱させることを含む、前記〔55〕～〔59〕のいずれか一項に記載の方法。

〔61〕前記TDP-43タンパク質症の治療または予防が、未治療の対照と比較して、前記対象における神経突起長の増加を含む、前記〔55〕～〔59〕のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

〔62〕前記対象が、哺乳動物である、前記〔55〕～〔61〕のいずれか一項に記載の方法。

〔63〕前記哺乳動物対象が、ヒトである、前記〔62〕に記載の方法。

〔64〕前記ペプチド模倣物が、経口または皮下に投与される、前記〔55〕～〔63〕のいずれか一項に記載の方法。

〔65〕前記ペプチド模倣物が、局所的、鼻腔内、全身的、静脈内、腹腔内、皮内、眼内、眼科的、髄腔内、脳室内、イオン泳動的、経粘膜的、硝子体内、または筋肉内に投与される、前記〔55〕～〔63〕のいずれか一項に記載の方法。

〔66〕前記対象に追加の治療を、別々に、連続して、または同時に施すことをさらに含む、前記〔55〕～〔65〕のいずれか一項に記載の方法。

〔67〕前記追加の治療が、治療剤の投与を含む、前記〔66〕に記載の方法。

〔68〕前記治療剤が、前記αシヌクレイン病の治療のためのレボドパを含み、前記治療剤が、前記TDP-43タンパク質症の治療のための選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)抗うつ薬を含む、前記〔67〕に記載の方法。

〔69〕ペプチド模倣物および追加の治療的処置の組み合わせが、αシヌクレイン病またはTDP-43タンパク質症の予防または処置における相乗効果を有する、前記〔66〕～〔68〕のいずれか一項に記載の方法。

〔70〕前記薬学的に許容される塩が、酒石酸塩、フマル酸塩、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩を含む、前記〔55〕～〔69〕のいずれか一項に記載の方法。

〔71〕前記ペプチド模倣物が、トリスHCl塩、ビスHCl塩、またはモノHCl塩として製剤化される、前記〔55〕～〔70〕のいずれか一項に記載の方法。

〔72〕αシヌクレイン病またはTDP-43タンパク質症の治療または予防を必要とする対象においてαシヌクレイン病またはTDP-43タンパク質症を治療または予防するための薬剤の調製における組成物の使用であって、前記組成物が、治療有効量のペプチド模倣物(R)-2-アミノ-N-((S)-1-((S)-5-アミノ-1-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ペンチル)アミノ)-3-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-5-グアニジノペンタンアミド、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、および／もしくは溶媒和物を含む、使用。

〔73〕前記対象が、αシヌクレイン病またはTDP-43タンパク質症を有すると診断されている、前記〔72〕に記載の使用。

〔74〕前記αシヌクレイン病が、パーキンソン病(PD)、認知症を伴うPD、レビー小体型認知症、または多系統萎縮症(MSA)であり、前記TDP-43タンパク質症が、筋萎縮性側索硬化症(ALS)または前頭側頭葉変性症(FTLD)である、前記〔72〕または〔73〕に記載の使用。

〔75〕前記ペプチド模倣物が、2週間以上、毎日投与されることが企図される、前記〔72〕～〔74〕のいずれか一項に記載の使用。

〔76〕前記ペプチド模倣物が、12週間以上、毎日投与されることが企図される、前記〔72〕～〔75〕のいずれか一項に記載の使用。

〔77〕前記αシヌクレイン病の治療または予防が、未治療の対照と比較して、前記対象におけるドーパミン作動性ニューロンの喪失を減弱させることを含む、前記〔72〕～〔76〕のいずれか一項に記載の使用。

〔78〕前記TDP-43タンパク質症の治療または予防が、未治療の対照と比較して、前記対象における神経突起長の増加を含む、前記〔72〕～〔76〕のいずれか一項に記載の使用。

〔79〕前記対象が、哺乳動物である、前記〔72〕～〔78〕のいずれか一項に記載の使用。

〔80〕前記哺乳動物対象が、ヒトである、前記〔79〕に記載の使用。

10

20

30

40

50

〔８１〕前記ペプチド模倣物が、経口または皮下投与のために製剤化される、前記〔７２〕～〔８０〕のいずれか一項に記載の使用。

〔８２〕前記ペプチド模倣物が、局所的、鼻腔内、全身的、静脈内、腹腔内、皮内、眼内、眼科的、髄腔内、脳室内、イオン泳動的、経粘膜的、硝子体内、または筋肉内投与のために製剤化される、前記〔７２〕～〔８０〕のいずれか一項に記載の使用。

〔８３〕前記対象に追加の治療を、別々に、連続して、または同時に施すことをさらに含む、前記〔７２〕～〔８２〕のいずれか一項に記載の使用。

〔８４〕前記追加の治療が、治療剤の投与を含む、前記〔８３〕に記載の使用。

〔８５〕前記治療剤が、前記 α シヌクレイン病の治療のためのレボドパを含み、前記治療剤が、前記ＴＤＰ－４３タンパク質症の治療のための選択的セロトニン再取り込み阻害剤（ＳＳＲＩ）抗うつ薬を含む、前記〔８４〕に記載の使用。

〔８６〕ペプチド模倣物および追加の治療的処置の組み合わせが、 α シヌクレイン病またはＴＤＰ－４３タンパク質症の予防または処置における相乗効果を有する、前記〔８３〕～〔８５〕のいずれか一項に記載の使用。

〔８７〕前記薬学的に許容される塩が、酒石酸塩、フマル酸塩、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩を含む、前記〔７２〕～〔８６〕のいずれか一項に記載の使用。

〔８８〕前記ペプチド模倣物が、トリスＨＣｌ塩、ビスＨＣｌ塩、またはモノＨＣｌ塩として製剤化される、前記〔７２〕～〔８７〕のいずれか一項に記載の使用。

〔８９〕 α シヌクレイン病またはＴＤＰ－４３タンパク質症の治療または予防を必要とする対象において α シヌクレイン病またはＴＤＰ－４３タンパク質症を治療または予防する際の使用のための、ペプチド模倣物（Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－５－アミノ－１－（３－ベンジル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）ペンチル）アミノ）－３－（４－ヒドロキシ－２，６－ジメチルフェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）－５－グアニジノペンタンアミド、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、水和物、および／もしくは溶媒和物。

〔９０〕前記対象が、 α シヌクレイン病またはＴＤＰ－４３タンパク質症を有すると診断されている、使用のための、前記〔８９〕に記載のペプチド模倣物。

〔９１〕前記 α シヌクレイン病が、パーキンソン病（ＰＤ）、認知症を伴うＰＤ、レビー小体型認知症、または多系統萎縮症（ＭＳＡ）であり、前記ＴＤＰ－４３タンパク質症が、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）または前頭側頭葉変性症（ＦＴＬＤ）である、前記〔８９〕または〔９０〕に記載のペプチド模倣物。

〔９２〕前記ペプチド模倣物が、２週間以上、毎日投与されることが企図される、使用のための、前記〔８９〕～〔９１〕のいずれか一項に記載のペプチド模倣物。

〔９３〕前記ペプチド模倣物が、１２週間以上、毎日投与されることが企図される、使用のための、前記〔８９〕～〔９２〕のいずれか一項に記載のペプチド模倣物。

〔９４〕前記 α シヌクレイン病の治療または予防が、未治療の対照と比較して、前記対象におけるドーパミン作動性ニューロンの喪失を減弱させることを含む、使用のための、前記〔８９〕～〔９３〕のいずれか一項に記載のペプチド模倣物。

〔９５〕前記ＴＤＰ－４３タンパク質症の治療または予防が、未治療の対照と比較して、前記対象における神経突起長の増加を含む、使用のための、前記〔８９〕～〔９３〕のいずれか一項に記載のペプチド模倣物。

〔９６〕前記対象が、哺乳動物である、使用のための、前記〔８９〕～〔９５〕のいずれか一項に記載のペプチド模倣物。

〔９７〕前記哺乳動物対象が、ヒトである、使用のための、前記〔９６〕に記載のペプチド模倣物。

〔９８〕前記ペプチド模倣物が、経口または皮下投与のために製剤化される、使用のための、前記〔８９〕～〔９７〕のいずれか一項に記載のペプチド模倣物。

〔９９〕前記ペプチド模倣物が、局所的、鼻腔内、全身的、静脈内、腹腔内、皮内、眼内

10

20

30

40

50

、眼科的、髄腔内、脳室内、イオン泳動的、経粘膜的、硝子体内、または筋肉内投与のために製剤化される、使用のための、前記〔８９〕～〔９８〕のいずれか一項に記載のペプチド模倣物。

〔１００〕前記ペプチド模倣物が、追加の治療と別々に、連続して、または同時に使用されることが企図される、使用のための、前記〔８９〕～〔９９〕のいずれか一項に記載のペプチド模倣物。

〔１０１〕前記追加の治療が、治療剤の使用を含む、使用のための、前記〔１００〕に記載のペプチド模倣物。

〔１０２〕前記治療剤が、前記 α シヌクレイン病の治療のためのレボドパを含み、前記治療剤が、前記ＴＤＰ－４３タンパク質症の治療のための選択的セロトニン再取り込み阻害剤（ＳＳＲＩ）抗うつ薬を含む、使用のための、前記〔１０１〕に記載のペプチド模倣物。

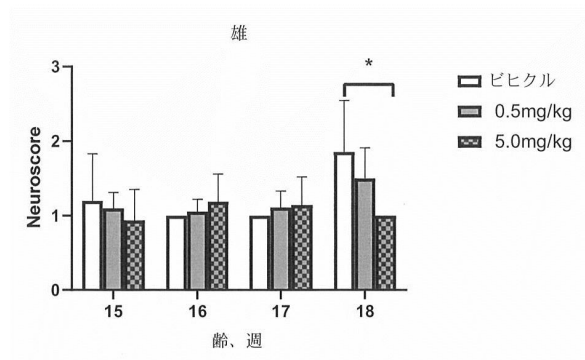
〔１０３〕ペプチド模倣物および追加の治療的処置の組み合わせが、 α シヌクレイン病またはＴＤＰ－４３タンパク質症の予防または処置における相乗効果を有する、使用のための、前記〔１００〕～〔１０２〕のいずれか一項に記載のペプチド模倣物。

〔１０４〕前記薬学的に許容される塩が、酒石酸塩、フマル酸塩、モノ酢酸塩、ビス酢酸塩、トリ酢酸塩、モノトリフルオロ酢酸塩、ビストリフルオロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、モノ塩酸塩、ビス塩酸塩、トリ塩酸塩、モノトシル酸塩、ビストシル酸塩、またはトリトシル酸塩を含む、使用のための、前記〔８９〕～〔１０３〕のいずれか一項に記載のペプチド模倣物。

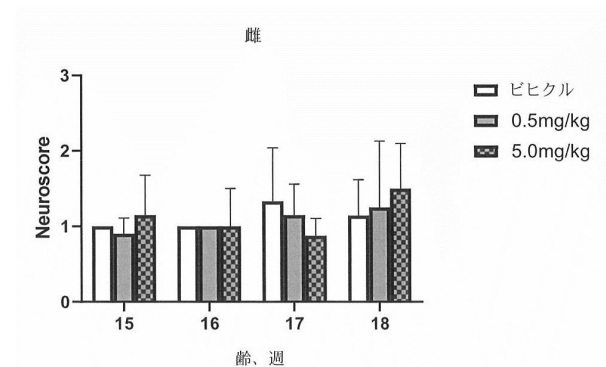
〔１０５〕前記ペプチド模倣物が、トリスＨＣｌ塩、ビスＨＣｌ塩、またはモノＨＣｌ塩として製剤化される、使用のための、前記〔８９〕～〔１０４〕のいずれか一項に記載のペプチド模倣物。

【図面】

【図１Ａ】



【図１Ｂ】



10

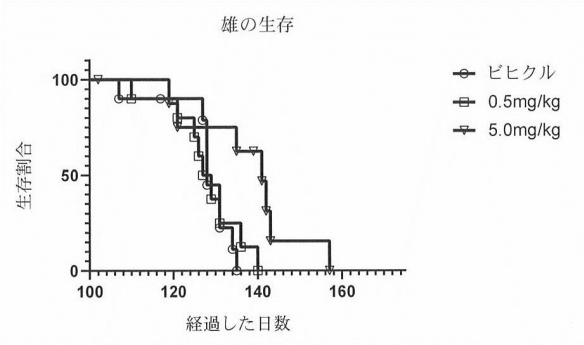
20

30

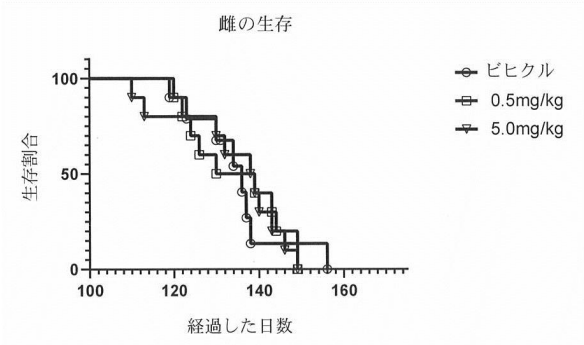
40

50

【図 1 C】

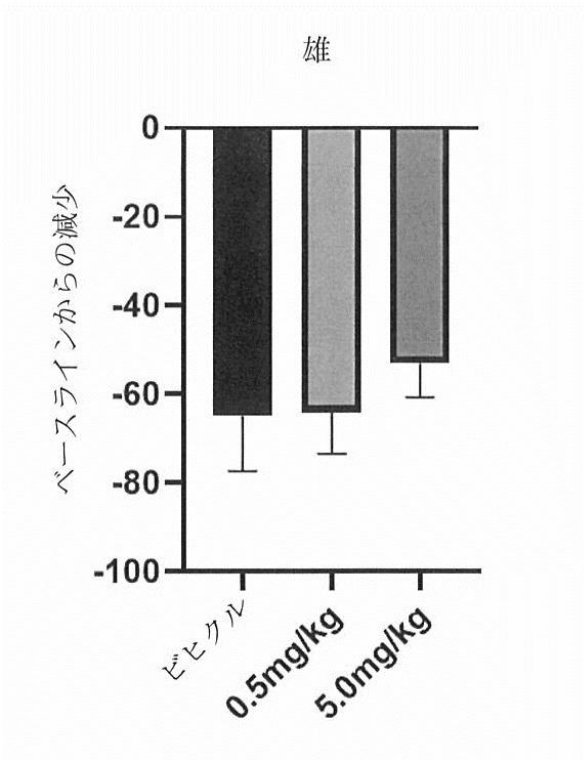


【図 1 D】

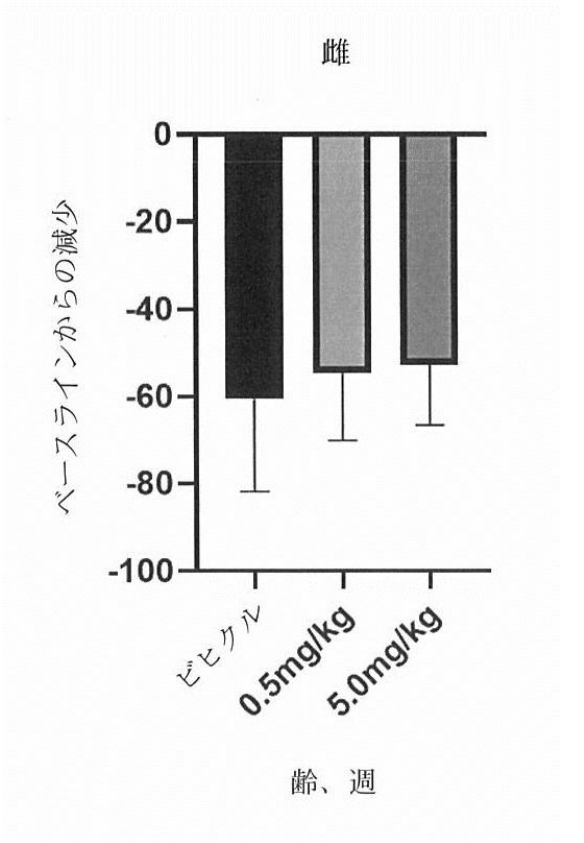


10

【図 2 A】



【図 2 B】



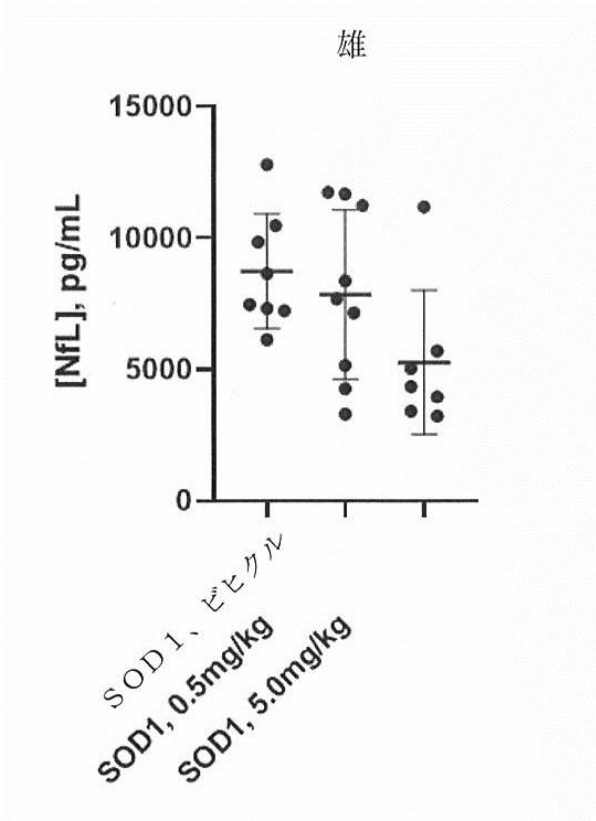
20

30

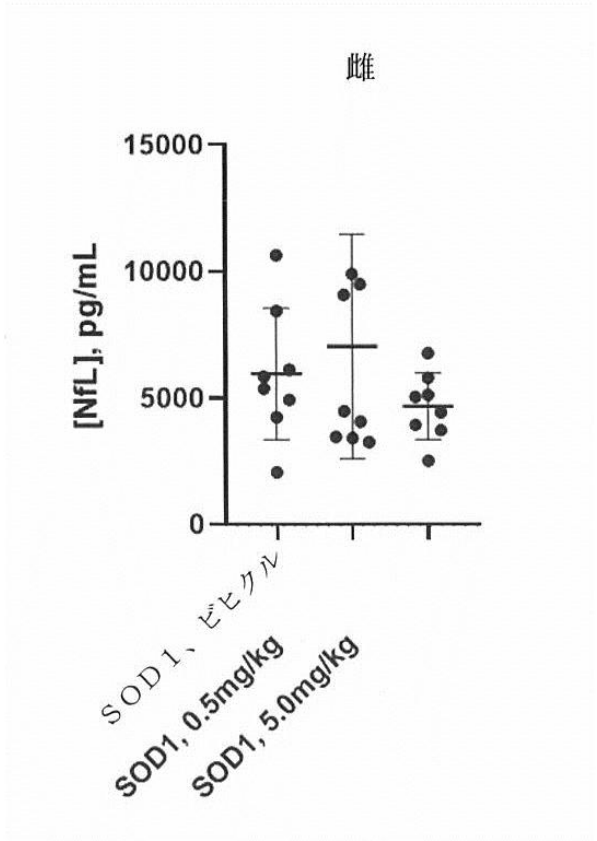
40

50

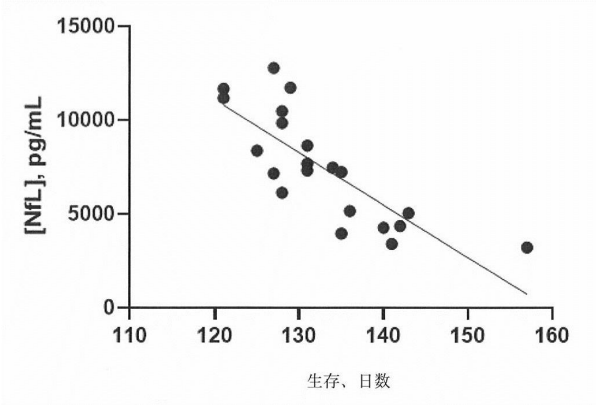
【図 3 A】



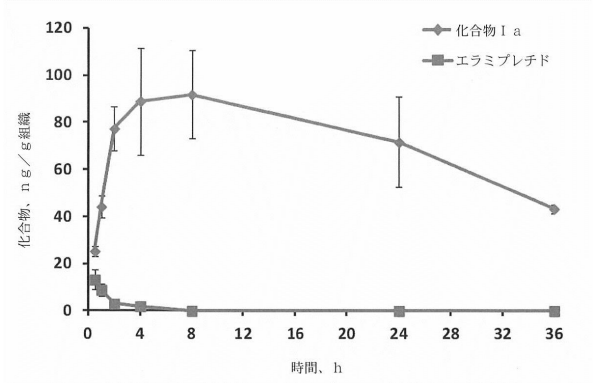
【図 3 B】



【図 4】



【図 5 A】



10

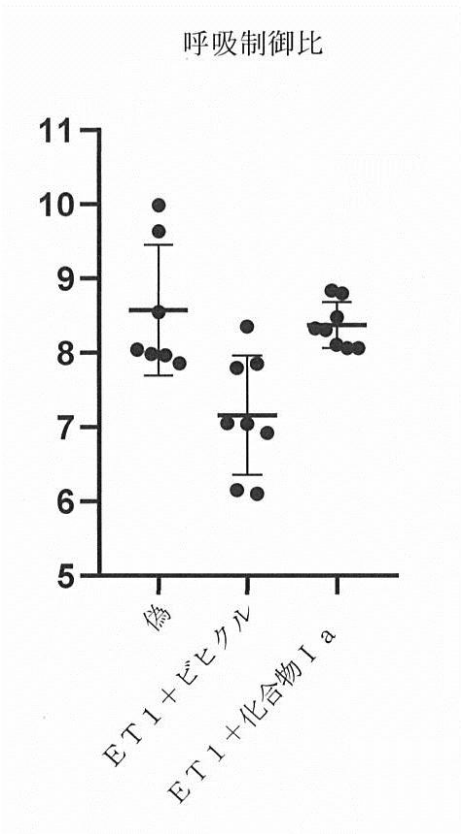
20

30

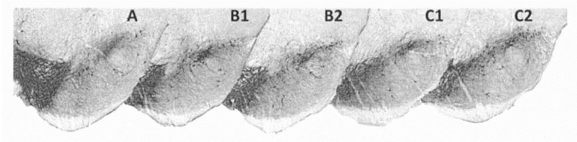
40

50

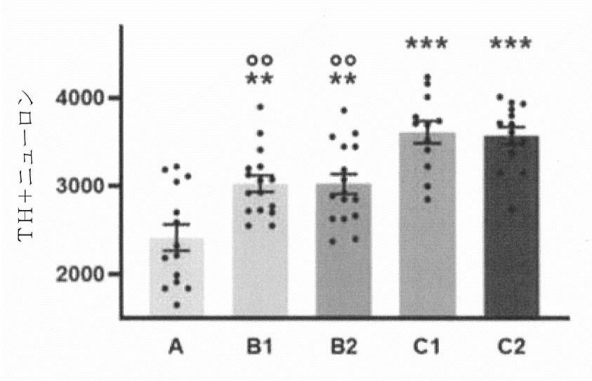
【図 5 B】



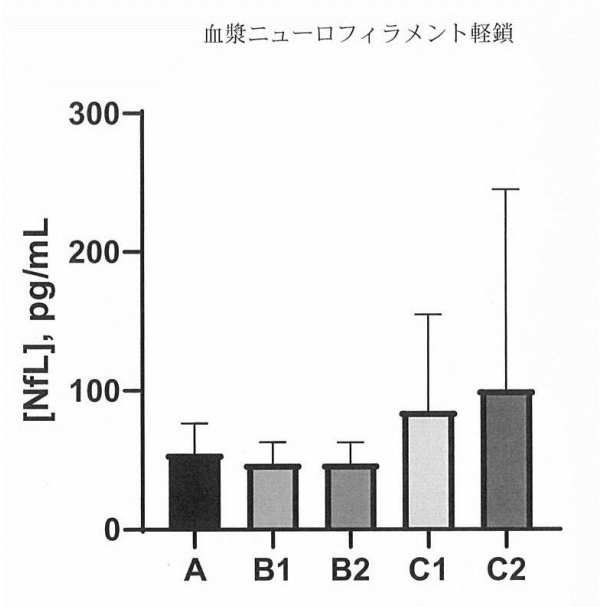
【図 6 A】



【図 6 B】



【図 6 C】



10

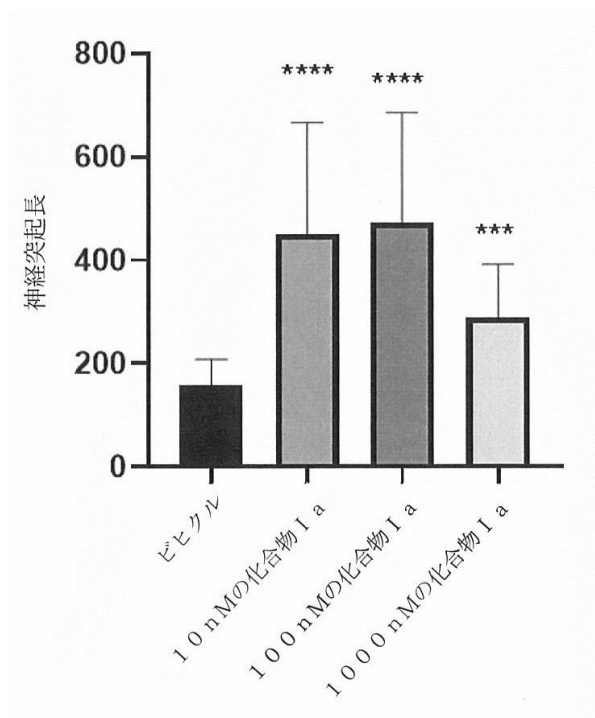
20

30

40

50

【図 7】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/4245(2006.01)

A 6 1 K 31/4245

(54)【発明の名称】 イル)ペンチル)アミノ)－3－(4－ヒドロキシ－2,6－ジメチルフェニル)－1－
オキソプロパン－2－イル)－5－グアニジノペンタンアミド

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(72)発明者 キーフ デニス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01730 ベッドフォード アルコット ストリート 9

(72)発明者 ゼン グオズー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02420 レキシントン メリアム ストリート 14

(72)発明者 ブロッコリ ヴァニア

イタリア 20900 モンツァ ヴィア サンソヴィノ 3

審査官 原口 美和

(56)参考文献 国際公開第2019/118878 (WO, A1)

Cell Death and Disease, 2018年, Vol. 9, No. 67, pp. 1-17

Annals of Neurology, 1996年, Vol. 39, pp. 158-165

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 38/05

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 21/02

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 43/00

A 6 1 K 31/4245

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)