

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6445046号  
(P6445046)

(45) 発行日 平成30年12月26日 (2018.12.26)

(24) 登録日 平成30年12月7日 (2018.12.7)

(51) Int.Cl.

F I

**C O 7 D 405/14 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4025 (2006.01)**  
**A 6 1 K 39/395 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/28 (2006.01)**

C O 7 D 405/14 C S P  
A 6 1 K 31/4025  
A 6 1 K 39/395 N  
A 6 1 K 39/395 D  
A 6 1 P 25/00

請求項の数 13 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-565212 (P2016-565212)  
(86) (22) 出願日 平成27年4月27日 (2015.4.27)  
(65) 公表番号 特表2017-514829 (P2017-514829A)  
(43) 公表日 平成29年6月8日 (2017.6.8)  
(86) 国際出願番号 PCT/EP2015/058998  
(87) 国際公開番号 W02015/165833  
(87) 国際公開日 平成27年11月5日 (2015.11.5)  
審査請求日 平成30年4月27日 (2018.4.27)  
(31) 優先権主張番号 1407506.3  
(32) 優先日 平成26年4月29日 (2014.4.29)  
(33) 優先権主張国 英国 (GB)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 513032275  
グラクソスミスクライン、インテレクト  
アル、プロパティ、ディベロップメント  
、リミテッド  
GLAXOSMITHKLINE INT  
ELLECTUAL PROPERTY  
DEVELOPMENT LIMITED  
イギリス国ミドルセックス、ブレントフォ  
ード、グレート、ウエスト、ロード、98  
O  
(74) 代理人 100091982  
弁理士 永井 浩之  
(74) 代理人 100091487  
弁理士 中村 行孝

最終頁に続く

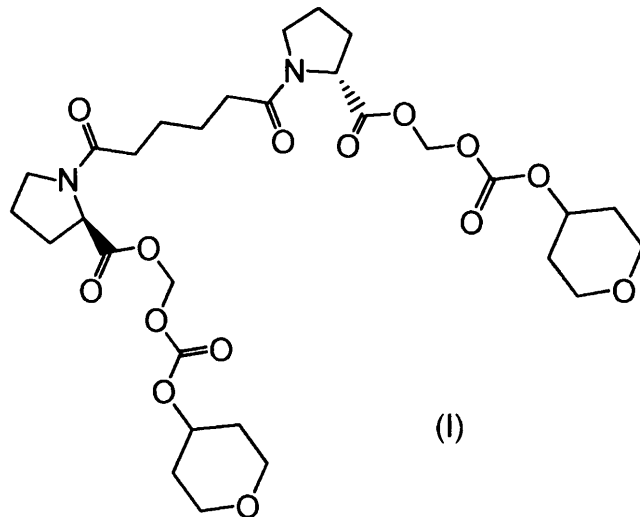
(54) 【発明の名称】 1, 1' - (1, 6-ジオキソ-1, 6-ヘキサンジイル) ビス-D-プロリンのプロドラッグ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



10

に従う化合物（2 R , 2 ' R）-ビス（（（（（テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル）オキシ）カルボニル）オキシ）メチル）1 , 1 ' - アジポイルビス（ピロリジン - 2 -

20

カルボキシレート）。

## 【請求項 2】

結晶形態の、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

治療上有効な量の請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物と、場合により、1 種類以上の薬学上許容可能な担体および / または賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

## 【請求項 4】

経口投与のための、請求項 3 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 5】

1 以上の投与形態の抗 S A P 抗体と、1 以上の投与形態の請求項 1 ~ 4 のいずれか一項

30

に記載の化合物または医薬組成物とを含んでなる、キット。

## 【請求項 6】

療法における使用のための、請求項 3 または 4 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 7】

S A P の枯渇における使用のための、請求項 3 または 4 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 8】

S A P 枯渇が有益である疾患または障害の治療における使用のための、請求項 3 または 4 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 9】

前記疾患または障害が、アミロイドーシス、アルツハイマー病、2 型真性糖尿病および

40

変形性関節症からなる群から選択される、請求項 8 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 10】

前記疾患または障害がアミロイドーシスである、請求項 8 または 9 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 11】

前記疾患または障害が全身性アミロイドーシスである、請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 12】

アミロイドーシスの治療における使用のための、抗 S A P 抗体と共投与される、請求項 3 または 4 に記載の医薬組成物。

50

## 【請求項 13】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物または医薬組成物と、抗 S A P 抗体とを含んでなる、アミロイドーシスの治療における使用のための、組み合わせ医薬。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、新規化合物 (2 R, 2' R) - ビス ( ( ( ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) オキシ ) カルボニル ) オキシ ) メチル ) 1, 1' - アジボイルビス ( ピロリジン - 2 - カルボキシレート )、それを含んでなる医薬組成物および血清アミロイド P 成分 ( S A P ) の枯渇が有益である疾患または障害の治療のためのその使用に関する。

10

## 【背景技術】

## 【0002】

血清アミロイド P 成分 (Serum amyloid P component) ( S A P ) は、肝臓によってのみ産生される正常な、構造的に不変の可溶性の非原繊維性構成血漿糖タンパク質、質量 127, 310 Da である。これは、円盤状の構成で環状 5 量体の対称性を有する非共有結合的に会合された 5 つの同一の 25, 462 Da のプロトマーで構成される。扁平な - ゼリーロールから構成され、鎖を接合する緊密に繋がれたループを有する各サブユニットは、無傷の 5 量体の平面 B (結合) 面上に単一のカルシウム依存性リガンド結合部位を含む。S A P は、多価相互作用によって与えられる高いアピディティであらゆる種類のアミロイド原繊維と結合する。この厳密にカルシウム依存性の相互作用は、あらゆる種類のヒトアミロイド沈着物総てにヒト S A P が普遍的に存在する原因であり、それゆえに、そのタンパク質の名前の由来になっており、名前の P は、このアミロイド成分の起源である血漿を表す。特定のリガンドとの特異的カルシウム依存性結合能力に加えて、ヒト S A P の重要な特性は、そのタンパク質自体が本質的にタンパク質分解に対して耐性があることである。アミロイド原繊維とのその貪欲な結合は相互に安定しており、in vitro ではタンパク質分解および食細胞分解から原繊維を強く保護し<sup>1</sup>、in vivo ではアミロイドの残存に大きく寄与する<sup>2</sup>。これらの観察はアミロイドーシスにおける治療標的としての S A P のバリデーションの基礎となる (M B P e p p y s & T L B l u n d e l l、米国特許第 6126918 号、2000 年 10 月 3 日)。さらに、新生アミロイド原繊維との S A P の結合はアミロイド原繊維形成を強く促進する<sup>3-5</sup>。欧州特許出願第 0915088 号には、アミロイド原繊維との S A P の結合の競合的阻害剤である化合物、ならびにそれらの製造方法が開示されている。そこに開示された化合物の 1 つは、( R ) - 1 - [ 6 - [ ( R ) - 2 - カルボキシ - ピロリジン - 1 - イル ] - 6 - オキソ - ヘキサノイル ] ピロリジン - 2 - カルボン酸 ( C P H P C ) である。

20

30

## 【0003】

S A P に対するこれらのバリンドローム二価リガンドの投与は、国際公開第 2003/013508 号、米国特許第 7,045,499 号；米国特許第 7,691,897 号；および米国特許第 8,173,694 号に記載されているように、その化合物が投与される限り、循環からの S A P の迅速かつほぼ完全な枯渇を引き起こす<sup>6,7</sup>。この処置はまた、アミロイド沈着物に関連する S A P の量を減少させるが、S A P を総て除去するわけではない<sup>7</sup>。

40

## 【0004】

アミロイドは、異常な不溶性の細胞外沈着物であり、主に特徴的なタンパク質原繊維<sup>8</sup>と、豊富なプロテオグリカンおよびグリコサミノグリカンとから構成される。約 25 種の異なる、関連のない、本来可溶性の球状タンパク質が、種々の種類の全身性アミロイドーシスを引き起こすアミロイド原繊維を形成するが、総てのアミロイド原繊維は非常に類似した形態と同じ交差 コア構造を有する。この構造はコンゴレッド色素分子の規則配列に結合し、それにより、強い交差偏光中で特徴的な赤 - 緑の複屈折を生じる：アミロイドのゴールドスタンダードな診断基準。特定の可溶性の非原繊維性血漿タンパク質もまたアミロイド沈着物中に存在し得るが、唯一血清アミロイド P 成分 ( S A P ) だけは、あらゆる

50

種類のアミロイド原繊維とのその貪欲な、特異的カルシウム依存性結合によって、ヒトアミロイド沈着物総てにおいて普遍的である。

【 0 0 0 5 】

アミロイド沈着物は、罹患した組織および器官の構造および機能を破壊し、重篤な疾患であるアミロイドーシスを引き起こす。全身性アミロイドーシスは、身体全体の結合組織および血管壁だけでなく、主要器官の柔組織中に存在し得るが、脳質自体には存在し得ないアミロイド沈着物によって引き起こされる稀ながら致命的な病気である。限局性アミロイドーシスでは、アミロイド沈着物は、単一の解剖学的部位または単一の器官 / 組織系に限定されている。アミロイド沈着が脳血管の壁に限定されている脳アミロイド血管症は、限局性アミロイドーシスの最も一般的かつ重要な形態である。それは、認知症のアルツハイマー病患者および非認知症個体の両方において大脳内出血の大部分の原因となり、従って、それ自体が認知症の重要な原因である。

10

【 0 0 0 6 】

C P H P C による全身性アミロイドーシス患者の処置では、薬物を投与する限り循環 S A P はほぼ完全に枯渇したが、アミロイド沈着物に結合した S A P の総てが除去されなかった<sup>7</sup>。患者は処置中臨床的に安定したままであり、新たなアミロイド蓄積はなく、それらの器官機能は維持されたが、アミロイドの退縮はなかった。これは恐らく、アミロイドに結合している S A P の完全な除去が失敗したためであった。組織中のアミロイド沈着物は疾患の直接の原因であるため、それらを排除することが非常に望ましい。この満たされていない重要な医学的必要性が、アミロイド沈着物に結合した S A P が抗ヒト S A P 抗体の標的として使用される、アミロイドーシスの治療に対する新しいアプローチの発明につながった。このような抗体は、血漿中の S A P と結合して組織に損傷を与える免疫複合体を形成し、このプロセスで消費されてそれらはアミロイド中の S A P との結合に利用できなくなることから、S A P の正常な循環濃度を有する患者に安全にまたは効果的に抗体を投与することはできなかった。しかしながら、C P H P C の事前投与は循環から S A P を枯渇させるため、抗 S A P 抗体は、安全に注入することができ、アミロイド沈着物中に残っている残留 S A P と結合するために利用可能なままである。アミロイド関連 S A P との抗体の結合は、補体系を活性化し、貪食のためにマクロファージを動員し、アミロイド沈着物を破壊し、臨床的利益をもたらす。

20

【 0 0 0 7 】

国際特許出願国際公開第 2 0 0 9 / 0 0 0 9 2 6 号には、アミロイドーシスの潜在的治療のために、S A P に特異的な抗体と共投与される、循環から S A P を枯渇させる化合物の使用が開示されている。

30

【 0 0 0 8 】

国際特許出願国際公開第 2 0 0 9 / 1 5 5 9 6 2 号には、マウスモノクローナル抗体 A b p 1 が開示され、アミロイドーシスの治療における潜在的使用のために、循環から S A P を枯渇させる化合物と共投与され得る様々なマウスモノクローナル抗体についての結合および有効性のデータが提供されている。

【 0 0 0 9 】

国際特許出願国際公開第 2 0 1 1 / 1 0 7 4 8 0 号には、S A P に特異的な、抗原結合タンパク質、特に、ヒト化抗体、およびアミロイド沈着に関連する疾患の治療におけるそれらの潜在的使用が開示されている。

40

【 0 0 1 0 】

組織の構造および機能を破壊する細胞外アミロイド沈着によって明白に直接的に引き起こされるアミロイドーシスの稀な臨床症状に加えて、2つのよく見られる重要な疾患：アルツハイマー病および2型糖尿病でもアミロイド沈着物は存在する。これらの後者の疾患では、アミロイド沈着物は微細であり、それぞれ、脳およびランゲルハンス島に限定されており、それらはそれぞれ神経変性および糖尿病の病因に寄与し得るかどうかもまたはどのように寄与し得るかは知られていない。従って、アルツハイマー病および2型糖尿病はアミロイドーシスの形態に分類することができず、アミロイド関連疾患とみなすべきである

50

。それにもかかわらず、それらの疾患ではアミロイド沈着物は常に存在し、沈着物にはまた、常にSAPが含まれる<sup>15-19</sup>。アルツハイマー病での脳にはまた、神経原繊維変化として知られる別のタイプの異常な不溶性原繊維性タンパク質凝集体が含まれ、SAPは、アミロイドと同様にこれらと貪欲に結合する<sup>15-19</sup>。SAPを有するが、アミロイドではない神経原繊維変化、前頭側頭型認知症を含む他のタイプの認知症での脳に存在する。

#### 【0011】

アミロイドーシスにおけるその役割に加えて、またそれとは全く無関係に、ヒトSAPは脳ニューロンと結合しそれに入り、*in vitro*および*in vivo*でニューロンのアポトーシスを引き起こす<sup>9-13</sup>。ユニークで、医薬品グレードの純粋なヒトSAP<sup>14</sup>はシナプス伝達を破壊し、器官型齧歯類脳スライスにおいて異常な対のパルス比および長期増強を引き起こすことが示されている。

10

#### 【0012】

従って、ヒトSAPの脳の神経毒性は、ヒトにおける神経変性に寄与する可能性が高い<sup>9-12, 20</sup>。認知症の共通する危険因子の大部分がSAPへの脳曝露を増加させるという事実は、この概念と一致している。従って、重要な危険因子である年齢は、正常なSAP濃度への老齢脳の長期間の曝露と関連し、一方、閉鎖性頭部外傷および脳出血の主要な危険因子は、脳への血液の侵入を引き起こし、脳のSAP含有量を急増させる。アルツハイマー病では、SAPの脳内含有量は、アミロイド沈着物との結合および神経原繊維変化から異常に高い<sup>15-19</sup>。これはまた、神経原繊維変化を伴うがアミロイド沈着物を伴わない他の認知症においてもそうである可能性がある。重要なことに、認知症のアルツハイマー病患者では、死亡時に認知機能障害がなく、剖検時に斑および神経原繊維変化の共存を伴うまたは伴わない高齢者よりも高い脳内SAP含有量が報告されている<sup>20</sup>。脳のSAP含有量と認知症との間の有意な正の相関<sup>20</sup>は、SAPの原因としての役割と一致している。

20

#### 【0013】

脳脊髄液中のSAPの量、ならびに脳アミロイド沈着物および神経原繊維変化に結合しているSAPの量はそれぞれ、全身の細胞外液中および全身のアミロイド沈着物上よりも劇的に低い。正常な20~50mg/Lから<0.1mg/Lへの、CPHPCによる血漿SAPの枯渇は、アルツハイマー病患者におけるCSF S A P濃度を2~30μg/Lから<0.1μg/Lに低下させる<sup>21</sup>。ヒトのSAPは、肝臓によってのみ産生され、血液を介して脳に到達する<sup>22</sup>。従って、CPHPC処置は、脳脊髄液から事実上総てのSAPを除去し、SAP結合は完全に可逆的であるため、脳アミロイド沈着物および神経原繊維変化からもそれを除去する。さらに、アルツハイマー病患者では、CPHPCは、脳脊髄液に入り<sup>21</sup>、そこでそれはまた、アミロイド原繊維と、神経原繊維変化および脳のニューロンとの遊離SAPの結合をブロックすることができる。総てのアミロイド原繊維タイプは、*in vitro*でプロテアーゼおよび食細胞によって分解される可能性があり<sup>1</sup>、全身のアミロイド沈着物は、それぞれの原繊維前駆体タンパク質の存在量が十分に減少すると*in vivo*でゆっくり自然消退する<sup>8</sup>。従って、アミロイドクリアランスの機構は*in vivo*で機能する。ヒトSAPが、アミロイドとの結合とは無関係に、それ自体が神経細胞傷害性であることの確認によって<sup>9-13</sup>、SAP枯渇の潜在的で付加的な直接的利益が示される。

30

40

#### 【0014】

総ての血漿タンパク質は、*in vivo*で罹患したまたは損傷した関節に入るが、様々な異なる関節症の患者では、臨床的に検出可能な滲出がないいくつかの関節への放射性標識SAPの取込みが観察された。さらに、滑膜滲出液中のSAPの濃度は、SAPの分子サイズから予想される濃度よりも実質的に低く、シンチグラフィーにより可視化されたSAPは溶解状態で遊離していないが、実際には関節内の固体構造と結合していたことが示された。高齢者の滑膜、関節軟骨および/または関節包は、変形性関節症の程度または重篤度よりもむしろ年齢と関係する微細なアミロイド沈着物を含むことが多く、これらの

50

沈着物によりSAPの局在を説明することができる。SAPはまた、*in vivo*だけでなく*in vitro*でも、露出したDNAおよびクロマチンと、ならびにアポトシス細胞と貪欲に結合する。従って、変形性関節症の関節における細胞死の増加は、SAP沈着のためのリガンドを提供し得る。国際公開第2004/108131号には、変形性関節症の症状を緩和する、C PHP C ( ( R ) - 1 - [ 6 - [ ( R ) - 2 - カルボキシ - ピロリジン - 1 - イル ] - 6 - オキソ - ヘキサノイル ] ピロリジン - 2 - カルボン酸 ) の注射による変形性関節症患者の処置が開示されている。

#### 【0015】

ヒトSAPは、*in vitro*および*in vivo*の両方で、総ての形態の遊離DNAと、またクロマチンとも貪欲に結合する。実際、SAPは、DNAとのカルシウム依存性相互作用により特異的に結合する唯一の正常ヒト血漿タンパク質である<sup>23, 24</sup>。対照的に、マウスおよびウマを含むいくつかの他の種からのSAPは、たとえDNAと結合したとしても弱く、イヌおよびウサギはSAP遺伝子を有してさえいないため、SAPを産生しない。免疫原自体の注射によるよりむしろ免疫原をコードするDNAの注射により免疫が達成されるDNAワクチン接種は、感染に対する防御免疫の誘導への非常に望ましいアプローチとしておよび癌における潜在的な免疫療法的介入として広く研究されている。しかしながら、DNAワクチン接種は、マウス、イヌ、ウサギおよびウマでは有効であるが、ヒトや、ヒトと同じように、DNAと貪欲に結合するSAPを有するウシでは一貫して失敗した。DNAワクチン接種が効く種では、SAPはDNAと結合しないかまたは存在しない。さらに、ヒトSAPのトランスジェニック発現を有するマウスにおける実験およびそれを枯渇させるためのC PHP Cの使用により、ヒトSAPの存在がDNAワクチン接種の効力をブロックすることが確認されている<sup>25, 26</sup>。

#### 【0016】

SAPはいくつかの細菌種と結合するが、他の種とは結合しない。SAPが結合する病原菌では、SAPは、*in vitro*および*in vivo*で強力な抗オプソニン効果を有し、食作用および生物の死滅を減少させ、その結果、宿主の先天性免疫系からそれらを保護する<sup>27</sup>。感染性および病原性を促進するこの効果は、SAPと細菌との結合を阻害するためのC PHP Cの投与によって無効となる<sup>27</sup>。SAPはまた、侵襲性カンジダ症に罹患している患者の組織内の真菌細胞の表面に結合して存在する<sup>28</sup>。この結合は、真菌タンパク質から形成されたアミロイド原繊維の病原生物表面での存在を反映する<sup>28</sup>。

#### 【0017】

C PHP Cは、薬理学上有効であるが、経口バイオアベイラビリティは約3～5%と非常に低く、変動するため、所望のSAP枯渇を達成するのに最適であるのは静脈内注入または皮下注射による非経口投与だけである。しかしながら、治療的SAP枯渇の既存の潜在的適応症の大部分は長期投与が必要である。長期静脈内投与は実際的ではない。長期皮下投与は実現可能であるが、注射は針を刺す不快感を引き起こし得、これは一部の患者には忍容されない<sup>7</sup>。

#### 【0018】

国際公開第2003/051836号には、SAP枯渇が有益な効果を有する疾患の治療に有用なD-プロリンプロドラッグが開示されている。そこに開示された25の実施例は、主として油状物として得られ、それらのうち5つだけは固体であった。欧州特許庁での手続では、国際公開第2003/051836号の対応欧州特許の分割出願は、( R ) - 1 - ( 6 - { ( R ) - 2 - [ 1 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルオキシ ) - エトキシカルボニル ] - ピロリジン - 1 - イル } - 6 - オキソ - ヘキサノイル ) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 1 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルオキシ ) エチルエステルに向けられた請求項とともに提出された。提出時、グラクソスミスクライングループ会社(the GlaxoSmithKline group of companies) ( グラクソグループリミテッド(Glaxo Group Limited) ) は、ペントラキシンセラピューティクスリミテッド(Pentraxin Therapeutics Limited) と、欧州特許第0915088号および国際公開第2003/051836号、および

10

20

30

40

50

その対応出願へのライセンスを含むライセンス・研究提携契約(a Licence and Research Collaboration Agreement)を結んでいる。

【 0 0 1 9 】

従って、経口投与後に S A P を効率的に枯渇させることが可能な量で C P H P C を生成することが可能であり、同時に、医薬開発に好適な物理化学的性質を有する化合物が必要とされている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

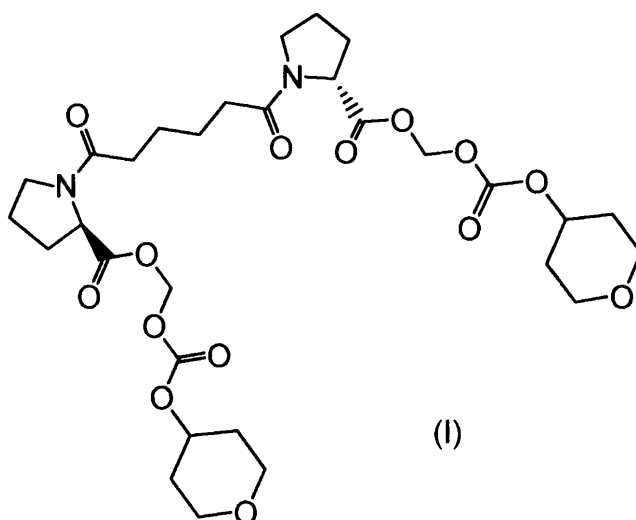
【 0 0 2 0 】

驚くべきことに、式 ( I ) に従う化合物 ( 2 R , 2 ' R ) - ビス ( ( ( ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) オキシ ) カルボニル ) オキシ ) メチル ) 1 , 1 ' - アジポイルビス ( ピロリジン - 2 - カルボキシレート ) は、医薬開発に好適な物理化学的性質を有し、経口投与後に S A P を効率的に枯渇させることが可能な量で C P H P C を生成することが可能であることが見出された。

【 0 0 2 1 】

従って、第 1 の態様では、本発明は、式 ( I ) に従う化合物 ( 2 R , 2 ' R ) - ビス ( ( ( ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) オキシ ) カルボニル ) オキシ ) メチル ) 1 , 1 ' - アジポイルビス ( ピロリジン - 2 - カルボキシレート ) を提供する：

【化 1 】



【 0 0 2 2 】

式 ( I ) の化合物を以下「本発明の化合物」と呼ぶ。

【 0 0 2 3 】

本発明の化合物は、良好な物理化学的性質を示し、経口投与後に S A P を効率的に枯渇させることが可能な量で C P H P C を生成することが可能である。

【 0 0 2 4 】

式 ( I ) の化合物は、C P H P C を容易に生成する、良好な p H 溶液安定性および腸ミクロソーム安定性、ならびに低い肝ミクロソーム安定性を有し、式 ( I ) の化合物は、ヒトにおける経口投与で循環レベルの C P H P C を容易に生成することを示唆する。また、それは、シトクロム p 4 5 0 とのいかなる相互作用も示さず、式 ( I ) の化合物は C Y P 4 5 0 を介した薬物間相互作用 (drug-drug interactions) ( D D I ) を示さないことを示唆する。加えて、式 ( I ) の化合物は高結晶質であり、それは活性物質の処方および医薬品の製造に関して有利である。

【 0 0 2 5 】

このプロフィールを有する化合物の使用は、S A P（血清アミロイド P 成分）の枯渇が有益である疾患または障害の治療において、例えば、アミロイドーシス（全身性アミロイドーシスおよび限局性アミロイドーシスを含む）、アルツハイマー病、I I 型糖尿病、変形性関節症、細菌感染症、侵襲性カンジダ症 (invasive candidiasis) および他の真菌感染症において、ならびに D N A ワクチンの投与との併用において利点をもたらす得る。

【 0 0 2 6 】

さらなる態様では、本発明は、治療上有効な量の式 ( I ) の化合物と、場合により、1 種類以上の薬学上許容可能な担体および / または賦形剤とを含んでなる医薬組成物を提供する。

【 0 0 2 7 】

さらなる態様では、対象における循環 S A P の枯渇のための、式 ( I ) の化合物または本明細書に記載される 1 以上の医薬組成物が提供される。

【 0 0 2 8 】

さらなる態様では、S A P 枯渇が有益である疾患の治療における使用のための、式 ( I ) の化合物または本明細書に記載される 1 以上の医薬組成物が提供される。

【 0 0 2 9 】

さらなる態様では、S A P 枯渇が有益である疾患または障害の治療方法が提供される。

【 0 0 3 0 】

さらなる態様では、S A P 枯渇が有益である疾患の治療における使用のための医薬の製造における、式 ( I ) の化合物または本明細書に記載される 1 以上の医薬組成物の使用が提供される。

【 0 0 3 1 】

さらなる態様では、1 以上の投与形態の抗 S A P 抗体（特に、国際公開第 2 0 1 1 / 1 0 7 4 8 0 号において開示されている抗体）と、1 以上の投与形態の式 ( I ) の化合物とを含んでなるキットオブパーツが提供される。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 3 2 】

発明の詳細な説明

定義

以下の用語は、以下に本明細書に提示される意味を有することが意図され、本発明の説明および範囲を理解する上で有用である。

【 0 0 3 3 】

「薬学上許容可能な」とは、米国連邦政府 (the Federal government of the United States of America) の監督官庁もしくは米国以外の国の対応官庁（例えば、E M A、欧州医薬品庁 (the European Medicines Agency) など）によって承認されたかもしくは承認可能なこと、または米国薬局方 (the United States Pharmacopeia) もしくは欧州薬局方 (European Pharmacopoeia) ( P h . E u r . ) に記載されていることを意味する。

【 0 0 3 4 】

「治療上有効な量」とは、疾患を治療するために対象に投与されたときに、その疾患についてそのような治療を達成するのに十分な化合物の量を意味する。

【 0 0 3 5 】

用語「抗体」は、免疫グロブリン様ドメインを有する分子を意味するために最も広い意味で使用され、モノクローナル抗体、組換え抗体、ポリクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、二重特異性抗体およびヘテロコンジュゲート抗体；ならびに抗原結合フラグメントを含む。本発明による抗体は、ヒト補体系を活性化し、かつ / またはアミロイド沈着物の退縮をもたらす。

【 0 0 3 6 】

「治療」という場合には、急性の治療または予防、ならびに確立された症状の緩和および / または疾患の進行の遅延を含み、無症状の患者における症状の再発の抑制を含み得ることが理解されるであろう。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 7 】

「抗体」に関連する用語「抗 S A P」、すなわち、「抗 S A P 抗体」は、C 反応性タンパク質(C-reactive protein) ( C R P ) のような密接に関連した分子を含む、他の任意のタンパク質との結合がないかまたはわずかな結合を伴ってヒト S A P と結合する抗体を意味する。

## 【 0 0 3 8 】

用語「 C D R 」は、相補性決定領域を意味する。本明細書で使用される抗体の C D R は、K a b a t 法、C h o t h i a 法、A b M 法および c o n t a c t 法を含む周知の C D R ナンバリング法のいずれかを使用して決定された C D R を意味する。

## 【 0 0 3 9 】

「循環 S A P」とは、i n v i v o および i n v i t r o で血漿中に遊離形態で存在し、組織中でアミロイド沈着物と会合していない S A P を意味する。

## 【 0 0 4 0 】

医薬組成物

療法において式 ( I ) の化合物を使用するために、それは通常、標準的な製薬実務に従って医薬組成物に処方される。

## 【 0 0 4 1 】

従って、本発明は、治療上有効な量の式 ( I ) の化合物と、場合により、1 種類以上の薬学上許容可能な担体および / または賦形剤とを含んでなる医薬組成物を提供する。

## 【 0 0 4 2 】

本発明はまた、医薬組成物を調製するための方法であって、治療上有効な量の式 ( I ) の化合物と、場合により、1 種類以上の薬学上許容可能な担体および / または賦形剤とを混合することを含んでなる方法を提供する。

## 【 0 0 4 3 】

本発明はまた、本発明の医薬組成物を含んでなる剤形を提供する。

## 【 0 0 4 4 】

好適には、周囲温度および大気圧での、混合により調製し得る本発明の医薬組成物は、通常、経口投与に適しており、従って、錠剤、カプセル剤、経口液体製剤、散剤、顆粒剤、またはロゼンジ剤の形態であり得る。

## 【 0 0 4 5 】

1 つの実施形態では、経口投与のための、本発明の医薬組成物が提供される。

## 【 0 0 4 6 】

経口投与のための錠剤およびカプセル剤は、単位用量形態であり得、従来の賦形剤、例えば、結合剤 (例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース) ; 増量剤 (例えば、ラクトース、微晶質セルロースまたはリン酸水素カルシウム) ; 錠剤滑沢剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ) ; 崩壊剤 (例えば、バレイショデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム) ; および許容される湿潤剤 (例えば、ラウリル硫酸ナトリウム) などを含み得る。錠剤は、通常の製薬実務において周知の方法に従ってコーティングし得る。

## 【 0 0 4 7 】

経口液体製剤は、例えば、油性懸濁液、非水性溶液、エマルジョン、シロップもしくはエリキシルの形態であり得、または投与直前に好適な水性または非水性ビヒクルを用いて再構成するための乾燥製品の形態であり得る。そのような液体製剤は、懸濁剤 (例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体または水素添加食用脂肪)、乳化剤 (例えば、レシチンまたはアラビアガム)、非水性ビヒクル (食用油、例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコールまたは精留植物油を含み得るもの)、防腐剤 (例えば、メチルまたはプロピル - p - ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸) などの従来の添加剤と、場合により、必要に応じて、従来の香味剤または着色剤、緩衝塩および甘味剤を含み得る。経口投与のための製剤は、好適には、活性化合物の制御放出をもたらすように処方され得る。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 8 】

別の実施形態では、前記剤形は錠剤またはカプセル剤である。

## 【 0 0 4 9 】

前記組成物は、投与方法に応じて、0.1重量%～99重量%、好ましくは、10～60重量%の活性物質を含有し得る。上記の障害の治療に使用される化合物の用量は、通常、その障害の重篤度、患者の体重、および他の同様の因子によって変化する。しかしながら、一般的な指針として、好適な単位用量は、0.05～5000mg、1.0～1000mg、または100～600mg、例えば、100mg、200mgまたは300mgであり得、そのような単位用量は1日2回以上、例えば、1日2回または3回投与し得る。そのような療法は、数日、数週間、数ヶ月または数年間延長し得る。

10

## 【 0 0 5 0 】

本発明はさらに、療法における使用に関しての、式(I)の化合物または本明細書に記載される医薬組成物を提供する。

## 【 0 0 5 1 】

従って、式(I)の化合物は、SAP枯渇が有益である疾患の治療において有用である。

## 【 0 0 5 2 】

本発明はさらに、SAPの枯渇における使用のための、式(I)の化合物または本明細書に記載される医薬組成物を提供する。

## 【 0 0 5 3 】

20

さらなる態様では、SAP枯渇が有益である対象における疾患または障害の治療方法であって、治療上有効な量の式(I)の化合物を投与することを含んでなる方法が提供される。

## 【 0 0 5 4 】

さらなる態様では、SAP枯渇が有益である対象における疾患または障害の治療方法であって、本明細書に記載される治療上有効な量の医薬組成物を投与することを含んでなる方法が提供される。

## 【 0 0 5 5 】

本発明はさらに、対象におけるSAPの枯渇の方法であって、治療上有効な量の式(I)の化合物をその対象に投与することを含んでなる方法を提供する。

30

## 【 0 0 5 6 】

本発明はさらに、対象におけるSAPの枯渇の方法であって、本明細書に記載される治療上有効な量の医薬組成物をその対象に投与することを含んでなる方法を提供する。

## 【 0 0 5 7 】

多くの型の感染性海綿状脳症(プリオン病)は脳内のアミロイド沈着物と関係しており、従って、本発明は、ヒト変異型クロイツフェルト・ヤコブ病、本来のクロイツフェルト・ヤコブ病、クールーおよび様々な他の型のヒトプリオン病、さらに、ウシ海綿状脳症、ミュールジカおよびヘラジカの慢性消耗病、ならびにミンクの伝染性脳症を含む、これら総ての疾患または障害に関する。

## 【 0 0 5 8 】

40

本発明はさらに、対象における疾患または障害の治療方法であって、該疾患または障害は、アミロイドーシス、アルツハイマー病、2型真性糖尿病、変形性関節症、細菌感染症、侵襲性カンジダ症(invasive candidiasis)、感染性海綿状脳症、ヒト変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(variant Creutzfeld-Jakob disease in humans)、クロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeld-Jakob disease)、クールー、他のヒトプリオン病、ウシ海綿状脳症、ミュールジカおよびヘラジカの慢性消耗病、ならびにミンクの伝染性脳症からなる群から選択され、治療上有効な量の式(I)の化合物をその対象に投与することを含んでなる方法を提供する。

## 【 0 0 5 9 】

本発明はさらに、対象における疾患または障害の治療方法であって、該疾患または障害

50

は、アミロイドーシス、アルツハイマー病、2型真性糖尿病、変形性関節症、細菌感染症、侵襲性カンジアシス(invasive candidiasis)、感染性海綿状脳症、ヒト変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(variant Creutzfeld-Jakob disease in humans)、クロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeld-Jakob disease)、クールー、他のヒトプリオン病、ウシ海綿状脳症、ミュールジカおよびヘラジカの慢性消耗病、ならびにミンクの伝染性脳症からなる群から選択され、本明細書に記載される治療上有効な量の医薬組成物をその対象に投与することを含んでなる方法を提供する。

【0060】

本発明はさらに、対象における疾患または障害の治療方法であって、該疾患または障害は、アミロイドーシス、アルツハイマー病、2型真性糖尿病および変形性関節症からなる群から選択され、治療上有効な量の式(I)の化合物をその対象に投与することを含んでなる方法を提供する。

10

【0061】

本発明はさらに、対象における疾患または障害の治療方法であって、該疾患または障害は、アミロイドーシス、アルツハイマー病、2型真性糖尿病および変形性関節症からなる群から選択され、本明細書に記載される治療上有効な量の医薬組成物をその対象に投与することを含んでなる方法を提供する。

【0062】

本発明はさらに、対象における疾患または障害の治療方法であって、該疾患または障害は、アルツハイマー病、2型真性糖尿病および変形性関節症からなる群から選択され、治療上有効な量の式(I)の化合物をその対象に投与することを含んでなる方法を提供する。

20

【0063】

本発明はさらに、対象における疾患または障害の治療方法であって、該疾患または障害は、アルツハイマー病、2型真性糖尿病および変形性関節症からなる群から選択され、本明細書に記載される治療上有効な量の医薬組成物をその対象に投与することを含んでなる方法を提供する。

【0064】

本発明はさらに、対象における疾患または障害(disorder)の治療方法であって、該疾患または障害はアミロイドーシスであり、治療上有効な量の式(I)の化合物をその対象に投与することを含んでなる方法を提供する。

30

【0065】

本発明はさらに、ヒトDNAワクチンの有効性の改善方法であって、治療上有効な量の式(I)の化合物をその対象に投与することを含んでなる方法を提供する。

【0066】

本発明はさらに、ヒトDNAワクチンの有効性の改善方法であって、本明細書に記載される治療上有効な量の医薬組成物をその対象に投与することを含んでなる方法を提供する。

【0067】

本発明はさらに、DNAワクチンと組み合わせた式(I)の化合物の使用を提供する。

40

【0068】

本発明はさらに、ヒトDNAワクチンの有効性の改善における使用のための式(I)の化合物を提供する。

【0069】

本発明はさらに、ヒトDNAワクチンの有効性の改善における使用のための、本明細書に記載される医薬組成物を提供する。

【0070】

本発明はさらに、ヒトDNAワクチンの有効性の改善における式(I)の化合物の使用を提供する。

【0071】

50

本発明はさらに、ヒトDNAワクチンの有効性の改善における本明細書に記載される医薬組成物の使用を提供する。

【0072】

本発明はさらに、ヒトDNAワクチンの有効性の改善における使用のための医薬の製造における式(I)の化合物の使用を提供する。

【0073】

「ヒトDNAワクチンの有効性における改善」とは、DNAワクチンが、ヒトDNAワクチンによりコードされる免疫原に対する免疫防御免疫応答を誘導することを可能にすることを意味する。

【0074】

前記対象は哺乳動物であり得る。前記対象は、典型的には、ヒトである。

【0075】

本発明はさらに、対象における疾患または障害の治療方法であって、該疾患または障害は、感染性海綿状脳症、ヒト変異型クロイツフェルト・ヤコブ病、クロイツフェルト・ヤコブ病、クールー、ウシ海綿状脳症、ミュールジカおよびヘラジカの慢性消耗病、ならびにミンクの伝染性脳症からなる群から選択され、治療上有効な量の式(I)の化合物をその対象に投与することを含んでなる方法を提供する。

【0076】

本発明はさらに、対象における疾患または障害の治療方法であって、該疾患または障害は、感染性海綿状脳症、ヒト変異型クロイツフェルト・ヤコブ病、クロイツフェルト・ヤコブ病、クールー、ウシ海綿状脳症、ミュールジカおよびヘラジカの慢性消耗病、ならびにミンクの伝染性脳症からなる群から選択され、本明細書に記載される治療上有効な量の医薬組成物をその対象に投与することを含んでなる方法を提供する。

【0077】

「アミロイドーシス」という用語は、全身性アミロイドーシス(限定されるものではないが、AL型アミロイドーシス、AA型アミロイドーシス、透析アミロイドーシス、ATTR(トランスサイレチン)アミロイドーシス、遺伝性全身性アミロイドーシスを含む)および限局性アミロイドーシス(限定されるものではないが、脳アミロイド血管症を含む)の両方を包含する。

【0078】

別の態様では、本発明は、SAP枯渇が有益である疾患または障害の治療における使用のための、式(I)の化合物または本明細書に記載される医薬組成物を提供する。

【0079】

別の態様では、本発明は、SAPの枯渇における使用のための、式(I)の化合物または本明細書に記載される医薬組成物を提供する。

【0080】

1つの実施形態では、本発明は、*in vivo*でのSAPの枯渇における使用のための、式(I)の化合物または本明細書に記載される医薬組成物を提供する。

【0081】

別の態様では、本発明は、アミロイドーシス、アルツハイマー病、2型真性糖尿病および変形性関節症からなる群から選択される疾患または障害の治療における使用のための式(I)の化合物を提供する。

【0082】

別の態様では、本発明は、アミロイドーシス、アルツハイマー病、2型真性糖尿病および変形性関節症からなる群から選択される疾患または障害の治療における使用のための、本明細書に記載される医薬組成物を提供する。

【0083】

1つの実施形態では、本発明は、アルツハイマー病、2型真性糖尿病および変形性関節症からなる群から選択される疾患または障害の治療における使用のための式(I)の化合物を提供する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 4 】

1つの実施形態では、本発明は、アミロイドーシスの治療における使用のための式(Ⅰ)の化合物を提供する。

## 【 0 0 8 5 】

別の態様では、本発明は、アルツハイマー病、2型真性糖尿病および変形性関節症からなる群から選択される疾患または障害の治療における使用のための、本明細書に記載される医薬組成物を提供する。

## 【 0 0 8 6 】

別の態様では、本発明は、アミロイドーシスの治療における使用のための、本明細書に記載される医薬組成物を提供する。

10

## 【 0 0 8 7 】

別の態様では、本発明は、SAP枯渇が有益である疾患または障害の治療における、式(Ⅰ)の化合物または本明細書に記載される1以上の医薬組成物の使用を提供する。

## 【 0 0 8 8 】

別の態様では、本発明は、SAPの枯渇における、式(Ⅰ)の化合物または本明細書に記載される1以上の医薬組成物の使用を提供する。

## 【 0 0 8 9 】

別の態様では、本発明は、アミロイドーシス、アルツハイマー病、2型真性糖尿病および変形性関節症からなる群から選択される疾患または障害の治療における式(Ⅰ)の化合物の使用を提供する。

20

## 【 0 0 9 0 】

別の態様では、本発明は、アミロイドーシス、アルツハイマー病、2型真性糖尿病および変形性関節症からなる群から選択される疾患または障害の治療における、本明細書に記載される医薬組成物の使用を提供する。

## 【 0 0 9 1 】

別の態様では、本発明は、アルツハイマー病、2型真性糖尿病および変形性関節症からなる群から選択される疾患または障害の治療における式(Ⅰ)の化合物の使用を提供する。

## 【 0 0 9 2 】

別の態様では、本発明は、アミロイドーシスの治療における、式(Ⅰ)の化合物の使用を提供する。

30

## 【 0 0 9 3 】

別の態様では、本発明は、アルツハイマー病、2型真性糖尿病および変形性関節症からなる群から選択される疾患または障害の治療における、本明細書に記載される医薬組成物の使用を提供する。

## 【 0 0 9 4 】

別の態様では、本発明は、アミロイドーシスの治療における、本明細書に記載される医薬組成物の使用を提供する。

## 【 0 0 9 5 】

別の態様では、本発明は、SAP枯渇が有益である疾患または障害の治療における使用のための医薬の製造における式(Ⅰ)の化合物の使用を提供する。

40

## 【 0 0 9 6 】

別の態様では、本発明は、SAPの枯渇における使用のための医薬の製造における式(Ⅰ)の化合物の使用を提供する。

## 【 0 0 9 7 】

別の態様では、本発明は、アミロイドーシス、アルツハイマー病、2型真性糖尿病および変形性関節症からなる群から選択される疾患または障害の治療における使用のための医薬の製造における式(Ⅰ)の化合物の使用を提供する。

## 【 0 0 9 8 】

別の態様では、本発明は、アルツハイマー病、2型真性糖尿病および変形性関節症から

50

なる群から選択される疾患または障害の治療における使用のための医薬の製造における式 (I) の化合物の使用を提供する。

【0099】

別の態様では、本発明は、アミロイドーシスの治療における使用のための医薬の製造における式 (I) の化合物の使用を提供する。

【0100】

アミロイドーシスの治療に使用される場合、式 (I) の化合物は抗 S A P 抗体とともに投与し得る。

【0101】

ある実施形態では、抗 S A P 抗体は、ヒト S A P の A 面に結合する。ある実施形態では、抗 S A P 抗体は、国際公開第 11 / 107480 号における配列番号 28 内に存在する重鎖相補性決定領域 (complementarity determining regions) (C D R) および配列番号 35 内に存在する軽鎖 C D R を含んでなる。ある実施形態では、抗 S A P 抗体は、国際公開第 11 / 107480 号における配列番号 28 の重鎖可変領域および配列番号 35 の軽鎖可変領域を含んでなる。ある実施形態では、抗 S A P 抗体は、ヒト I g G 1 または I g G 3 ヒト定常ドメインを含んでなる。ある実施形態では、抗 S A P 抗体は、国際公開第 11 / 107480 号における配列番号 62 の重鎖および配列番号 64 の軽鎖からなる。

【0102】

従って、さらなる態様において、本発明は、アミロイドーシスの治療方法であって、抗 S A P 抗体との共投与において、式 (I) の化合物または本明細書に記載される治療上有効な量の医薬組成物を対象に投与することを含んでなる方法を提供する。

【0103】

1つの実施形態では、抗 S A P 抗体との共投与での式 (I) の化合物の投与は逐次的である。

【0104】

さらなる実施形態では、式 (I) の化合物は最初に投与される。さらなる実施形態では、対象における循環 S A P のレベルが 2 m g / L 未満のレベルに低下したときに、抗 S A P 抗体は投与される。1つの実施形態では、循環 S A P のレベルは 1 m g / L 以下のレベルに低下した。さらなる実施形態では、循環 S A P のレベルは 0 . 5 m g / L 以下のレベルに低下した。

【0105】

循環 S A P のレベルは、市販の E L I S A (酵素免疫測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay)) キット (例えば、H y c u l t B i o t e c h 製 H K 3 3 1 H u m a n S A P E L I S A キット) を使用して測定することができる。

【0106】

さらなる実施形態では、式 (I) の化合物は、5 ~ 8 日間または対象において循環する S A P のレベルが 2 m g / L 未満のレベルに低下するまでのいずれかの長い期間で投与される。1つの実施形態では、対象において循環する S A P のレベルは 1 m g / L 以下に低下した。さらなる実施形態では、対象において循環する S A P のレベルは 0 . 5 m g / L 以下に低下した。さらなる実施形態では、式 (I) の化合物の投与は、抗 S A P 抗体 200 ~ 2000 m g (好ましくは、250 ~ 1000 m g、より好ましくは、250 ~ 600 m g) の1回用量が投与されている間、およびその後 4 ~ 6 日間継続される。これは「治療コース」を構成する - 患者は、所望の治療効果を達成するために複数回のコースを必要とすることがある。また、患者は、間欠的な反復治療を必要とする可能性もある。1つの実施形態では、治療コースは、必要に応じて、3 ~ 6 週間間隔で少なくとも1回繰り返される。さらなる実施形態では、治療コースは、必要に応じて、3 ~ 6 週間間隔で少なくとも1回繰り返され、その後 6 ~ 12 ヶ月間隔で少なくとも1回の治療コースが続く。

【0107】

さらなる態様では、S A P 枯渇が有益である対象における疾患または障害の治療方法であって、抗 S A P 抗体との共投与において、治療上有効な量の式 (I) の化合物を投与す

10

20

30

40

50

ることを含んでなる方法が提供される。

【0108】

さらなる態様では、SAP枯渇が有益である対象における疾患または障害の治療方法であって、抗SAP抗体との共投与において、本明細書に記載される治療上有効な量の医薬組成物を投与することを含んでなる方法が提供される。

【0109】

さらなる態様では、SAPの枯渇の方法であって、抗SAP抗体との共投与において、治療上有効な量の式(I)の化合物を投与することを含んでなる方法が提供される。

【0110】

さらなる態様では、SAPの枯渇の方法であって、抗SAP抗体との共投与において、本明細書に記載される治療上有効な量の医薬組成物を投与することを含んでなる方法が提供される。

10

【0111】

本発明はさらに、対象における疾患または障害の治療方法であって、該疾患または障害は、アミロイドーシス、アルツハイマー病、2型真性糖尿病および変形性関節症からなる群から選択され、抗SAP抗体との共投与において、治療上有効な量の式(I)の化合物をその対象に投与することを含んでなる方法を提供する。

【0112】

本発明はさらに、対象における疾患または障害の治療方法であって、該疾患または障害は、アミロイドーシス、アルツハイマー病、2型真性糖尿病および変形性関節症からなる群から選択され、抗SAP抗体との共投与において、本明細書に記載される治療上有効な量の医薬組成物をその対象に投与することを含んでなる方法を提供する。

20

【0113】

別の態様では、本発明は、SAP枯渇が有益である疾患または障害の治療における使用のための、抗SAP抗体との共投与での、式(I)の化合物または本明細書に記載される1以上の医薬組成物を提供する。

【0114】

別の態様では、本発明は、SAPの枯渇における使用のための、抗SAP抗体との共投与での、式(I)の化合物または本明細書に記載される1以上の医薬組成物を提供する。

【0115】

別の態様では、本発明は、アミロイドーシス、アルツハイマー病、2型真性糖尿病および変形性関節症からなる群から選択される疾患または障害の治療における使用のための、抗SAP抗体との共投与での、式(I)の化合物を提供する。

30

【0116】

別の態様では、本発明は、アミロイドーシスの治療における使用のための、抗SAP抗体との共投与での、式(I)の化合物を提供する。

【0117】

1つの実施形態では、本発明は、全身性アミロイドーシスの治療における使用のための、抗SAP抗体との共投与での、式(I)の化合物を提供する。

【0118】

1つの実施形態では、本発明は、AL型アミロイドーシスの治療における使用のための、抗SAP抗体との共投与での、式(I)の化合物を提供する。

40

【0119】

1つの実施形態では、本発明は、AA型アミロイドーシスの治療における使用のための、抗SAP抗体との共投与での、式(I)の化合物を提供する。

【0120】

1つの実施形態では、本発明は、透析アミロイドーシスの治療における使用のための、抗SAP抗体との共投与での、式(I)の化合物を提供する。

【0121】

1つの実施形態では、本発明は、ATTR(トランスサイレチン)アミロイドーシスの

50

治療における使用のための、抗 S A P 抗体との共投与での、式 ( I ) の化合物を提供する。

【 0 1 2 2 】

1 つの実施形態では、本発明は、遺伝性全身性アミロイドーシスの治療における使用のための、抗 S A P 抗体との共投与での、式 ( I ) の化合物を提供する。

【 0 1 2 3 】

1 つの実施形態では、本発明は、限局性アミロイドーシスの治療における使用のための、抗 S A P 抗体との共投与での、式 ( I ) の化合物を提供する。

【 0 1 2 4 】

1 つの実施形態では、本発明は、脳アミロイド血管症の治療における使用のための、抗 S A P 抗体との共投与での、式 ( I ) の化合物を提供する。

10

【 0 1 2 5 】

別の態様では、本発明は、アミロイドーシス、アルツハイマー病、2 型真性糖尿病および変形性関節症からなる群から選択される疾患または障害の治療における使用のための、抗 S A P 抗体との共投与での、本明細書に記載される医薬組成物を提供する。

【 0 1 2 6 】

別の態様では、本発明は、アミロイドーシスの治療における使用のための、抗 S A P 抗体との共投与での、本明細書に記載される医薬組成物を提供する。

【 0 1 2 7 】

1 つの実施形態では、本発明は、全身性アミロイドーシスの治療における使用のための、抗 S A P 抗体との共投与での、本明細書に記載される医薬組成物を提供する。

20

【 0 1 2 8 】

1 つの実施形態では、本発明は、A L 型アミロイドーシスの治療における使用のための、抗 S A P 抗体との共投与での、本明細書に記載される医薬組成物を提供する。

【 0 1 2 9 】

1 つの実施形態では、本発明は、A A 型アミロイドーシスの治療における使用のための、抗 S A P 抗体との共投与での、本明細書に記載される医薬組成物を提供する。

【 0 1 3 0 】

1 つの実施形態では、本発明は、透析アミロイドーシスの治療における使用のための、抗 S A P 抗体との共投与での、本明細書に記載される医薬組成物を提供する。

30

【 0 1 3 1 】

1 つの実施形態では、本発明は、A T T R ( トランスサイレチン ) アミロイドーシスの治療における使用のための、抗 S A P 抗体との共投与での、本明細書に記載される医薬組成物を提供する。

【 0 1 3 2 】

1 つの実施形態では、本発明は、遺伝性全身性アミロイドーシスの治療における使用のための、抗 S A P 抗体との共投与での、本明細書に記載される医薬組成物を提供する。

【 0 1 3 3 】

1 つの実施形態では、本発明は、限局性アミロイドーシスの治療における使用のための、抗 S A P 抗体との共投与での、本明細書に記載される医薬組成物を提供する。

40

【 0 1 3 4 】

1 つの実施形態では、本発明は、脳アミロイド血管症の治療における使用のための、抗 S A P 抗体との共投与での、本明細書に記載される医薬組成物を提供する。

【 0 1 3 5 】

別の態様では、本発明は、S A P 枯渇が有益である疾患または障害の治療における、抗 S A P 抗体との共投与での、式 ( I ) の化合物または本明細書に記載される医薬組成物の使用を提供する。

【 0 1 3 6 】

別の態様では、本発明は、S A P の枯渇における使用のための、抗 S A P 抗体との共投与での、式 ( I ) の化合物または本明細書に記載される医薬組成物の使用を提供する。

50

## 【 0 1 3 7 】

別の態様では、本発明は、アミロイドーシス、アルツハイマー病、2型真性糖尿病および変形性関節症からなる群から選択される疾患または障害の治療における、抗SAP抗体との共投与での、式(I)の化合物の使用を提供する。

## 【 0 1 3 8 】

別の態様では、本発明は、アミロイドーシスの治療における、抗SAP抗体との共投与での、式(I)の化合物の使用を提供する。

## 【 0 1 3 9 】

1つの実施形態では、本発明は、全身性アミロイドーシスの治療における、抗SAP抗体との共投与での、式(I)の化合物の使用を提供する。

10

## 【 0 1 4 0 】

1つの実施形態では、本発明は、AL型アミロイドーシスの治療における、抗SAP抗体との共投与での、式(I)の化合物の使用を提供する。

## 【 0 1 4 1 】

1つの実施形態では、本発明は、AA型アミロイドーシスの治療における、抗SAP抗体との共投与での、式(I)の化合物の使用を提供する。

## 【 0 1 4 2 】

1つの実施形態では、本発明は、透析アミロイドーシスの治療における、抗SAP抗体との共投与での、式(I)の化合物の使用を提供する。

## 【 0 1 4 3 】

1つの実施形態では、本発明は、ATTR(トランスサイレチン)アミロイドーシスの治療における、抗SAP抗体との共投与での、式(I)の化合物の使用を提供する。

20

## 【 0 1 4 4 】

1つの実施形態では、本発明は、遺伝性全身性アミロイドーシスの治療における、抗SAP抗体との共投与での、式(I)の化合物の使用を提供する。

## 【 0 1 4 5 】

1つの実施形態では、本発明は、限局性アミロイドーシスの治療における、抗SAP抗体との共投与での、式(I)の化合物の使用を提供する。

## 【 0 1 4 6 】

1つの実施形態では、本発明は、脳アミロイド血管症の治療における、抗SAP抗体との共投与での、式(I)の化合物の使用を提供する。

30

## 【 0 1 4 7 】

別の態様では、本発明は、アミロイドーシス、アルツハイマー病、2型真性糖尿病および変形性関節症からなる群から選択される疾患または障害の治療における、抗SAP抗体との共投与での、本明細書に記載される医薬組成物の使用を提供する。

## 【 0 1 4 8 】

別の態様では、本発明は、アミロイドーシスの治療における、抗SAP抗体との共投与での、本明細書に記載される医薬組成物の使用を提供する。

## 【 0 1 4 9 】

1つの実施形態では、本発明は、全身性アミロイドーシスの治療における、抗SAP抗体との共投与での、本明細書に記載される医薬組成物の使用を提供する。

40

## 【 0 1 5 0 】

1つの実施形態では、本発明は、AL型アミロイドーシスの治療における、抗SAP抗体との共投与での、本明細書に記載される医薬組成物の使用を提供する。

## 【 0 1 5 1 】

1つの実施形態では、本発明は、AA型アミロイドーシスの治療における、抗SAP抗体との共投与での、本明細書に記載される医薬組成物の使用を提供する。

## 【 0 1 5 2 】

1つの実施形態では、本発明は、透析アミロイドーシスの治療における、抗SAP抗体との共投与での、本明細書に記載される医薬組成物の使用を提供する。

50

## 【 0 1 5 3 】

1つの実施形態では、本発明は、A T T R (トランスサイレチン) アミロイドーシスの治療における、抗 S A P 抗体との共投与での、本明細書に記載される医薬組成物の使用を提供する。

## 【 0 1 5 4 】

1つの実施形態では、本発明は、遺伝性全身性アミロイドーシスの治療における、抗 S A P 抗体との共投与での、本明細書に記載される医薬組成物の使用を提供する。

## 【 0 1 5 5 】

1つの実施形態では、本発明は、限局性アミロイドーシスの治療における、抗 S A P 抗体との共投与での、本明細書に記載される医薬組成物の使用を提供する。

10

## 【 0 1 5 6 】

1つの実施形態では、本発明は、脳アミロイド血管症の治療における、抗 S A P 抗体との共投与での、本明細書に記載される医薬組成物の使用を提供する。

## 【 0 1 5 7 】

別の態様では、本発明は、S A P 枯渇が有益である疾患または障害の治療における使用のための医薬の製造における式 ( I ) の化合物および抗 S A P 抗体の使用を提供する。

## 【 0 1 5 8 】

別の態様では、本発明は、S A P の枯渇における使用のための医薬の製造における式 ( I ) の化合物および抗 S A P 抗体の使用を提供する。

## 【 0 1 5 9 】

20

別の態様では、本発明は、アミロイドーシス、アルツハイマー病、2型真性糖尿病および変形性関節症からなる群から選択される疾患または障害の治療における使用のための医薬の製造における式 ( I ) の化合物および抗 S A P 抗体の使用を提供する。

## 【 0 1 6 0 】

別の態様では、本発明は、アミロイドーシスの治療における使用のための医薬の製造における式 ( I ) の化合物および抗 S A P 抗体の使用を提供する。

## 【 0 1 6 1 】

1つの実施形態では、本発明は、全身性アミロイドーシスの治療における使用のための医薬の製造における式 ( I ) の化合物および抗 S A P 抗体の使用を提供する。

## 【 0 1 6 2 】

30

1つの実施形態では、本発明は、A L 型アミロイドーシスの治療における使用のための医薬の製造における式 ( I ) の化合物および抗 S A P 抗体の使用を提供する。

## 【 0 1 6 3 】

1つの実施形態では、本発明は、A A 型アミロイドーシスの治療における使用のための医薬の製造における式 ( I ) の化合物および抗 S A P 抗体の使用を提供する。

## 【 0 1 6 4 】

1つの実施形態では、本発明は、透析アミロイドーシスの治療における使用のための医薬の製造における式 ( I ) の化合物および抗 S A P 抗体の使用を提供する。

## 【 0 1 6 5 】

1つの実施形態では、本発明は、A T T R (トランスサイレチン) アミロイドーシスの治療における使用のための医薬の製造における式 ( I ) の化合物および抗 S A P 抗体の使用を提供する。

40

## 【 0 1 6 6 】

1つの実施形態では、本発明は、遺伝性全身性アミロイドーシスの治療における使用のための医薬の製造における式 ( I ) の化合物および抗 S A P 抗体の使用を提供する。

## 【 0 1 6 7 】

1つの実施形態では、本発明は、限局性アミロイドーシスの治療における使用のための医薬の製造における式 ( I ) の化合物および抗 S A P 抗体の使用を提供する。

## 【 0 1 6 8 】

1つの実施形態では、本発明は、脳アミロイド血管症の治療における使用のための医薬

50

の製造における式 ( I ) の化合物および抗 S A P 抗体の使用を提供する。

【 0 1 6 9 】

1 つの実施形態では、前記疾患または障害はアミロイドーシスである。

【 0 1 7 0 】

さらなる実施形態では、前記疾患または障害は全身性アミロイドーシスである。

【 0 1 7 1 】

さらなる実施形態では、前記疾患または障害は A L 型アミロイドーシスである。

【 0 1 7 2 】

さらなる実施形態では、前記疾患または障害は A A 型アミロイドーシスである。

【 0 1 7 3 】

さらなる実施形態では、前記疾患または障害は透析アミロイドーシスである。

【 0 1 7 4 】

さらなる実施形態では、前記疾患または障害は A T T R ( トランスサイレチン ) アミロイドーシスである。

【 0 1 7 5 】

さらなる実施形態では、前記疾患または障害は遺伝性全身性アミロイドーシスである。

【 0 1 7 6 】

別の実施形態では、前記疾患または障害は限局性アミロイドーシスである。

【 0 1 7 7 】

さらなる実施形態では、前記疾患または障害は脳アミロイド血管症である。

【 0 1 7 8 】

1 つの実施形態では、前記疾患または障害はアルツハイマー病である。

【 0 1 7 9 】

1 つの実施形態では、前記疾患または障害は 2 型真性糖尿病である。

【 0 1 8 0 】

1 つの実施形態では、前記疾患または障害は変形性関節症である。

【 0 1 8 1 】

本発明の別の実施形態では、アミロイドーシスの治療に有用な、抗 S A P 抗体の 1 回分以上の単位用量および式 ( I ) の化合物の 1 回分以上の単位用量を含有する製造品、または「キットオブパーツ」が提供される。

【 0 1 8 2 】

1 つの実施形態では、前記キットオブパーツは、抗 S A P 抗体の一単位用量および式 ( I ) の化合物の 1 回分以上の単位用量を含んでなる。

【 0 1 8 3 】

好適には、前記キットオブパーツは、式 ( I ) の化合物の 1 回分以上の単位用量および抗 S A P 抗体の単位用量の別々のまたは逐次投与のために処方される。

【 0 1 8 4 】

1 つの実施形態では、前記キットオブパーツは、式 ( I ) の化合物または本明細書に記載される医薬組成物の 1 回分以上の単位用量および抗 S A P 抗体の単位用量を含んでなる容器を含んでなる。

【 0 1 8 5 】

別の実施形態では、前記キットオブパーツは、式 ( I ) の化合物または本明細書に記載される医薬組成物の 1 回分以上の単位用量を含んでなる第 1 の容器と、抗 S A P 抗体の単位用量を含んでなる第 2 の容器とを含んでなる。

【 0 1 8 6 】

前記キットオブパーツは、アミロイドーシスを治療または予防するための式 ( I ) の化合物の 1 回分以上の単位用量および抗 S A P 抗体の単位用量の投与のための指示書をさらに含んでなり得る。

【 0 1 8 7 】

本発明の他の実施形態では、式 ( I ) の化合物または本明細書に記載される医薬組成物

10

20

30

40

50

の1回分以上の単位用量およびDNAワクチンの1回分以上の単位用量を含有する製造品、または「キットオブパーツ」が提供される。

【0188】

好適な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、シリンジおよびブリストアパックなどが挙げられる。

【0189】

国際公開第2011/139917号には、トランスサイレチンの発現の調整においておよびトランスサイレチンアミロイドーシスの治療、予防、遅延または改善において潜在的に有用な抗トランスサイレチン(抗TTR)アンチセンスオリゴヌクレオチドが開示されている。

10

【0190】

別の態様では、本発明は、A T T R (トランスサイレチン)アミロイドーシスの治療方法であって、i)抗SAP抗体との共投与において、式(I)の化合物または本明細書に記載される治療上有効な量の医薬組成物を対象に投与することおよびii)治療上有効な量の抗TTRアンチセンスオリゴヌクレオチドを対象に投与することを含んでなる方法を提供する。

【0191】

本発明の1つの実施形態では、前記抗TTRアンチセンスオリゴヌクレオチドはISS420915である。

【0192】

20

1つの実施形態では、工程i)およびii)は逐次的に行われる。

【0193】

1つの実施形態では、工程ii)は、工程i)の後に行われる。

【0194】

国際公開第2009040405号には、トランスサイレチンアミロイドーシスの治療または予防において有用なトランスサイレチンの四量体形態を安定化するための薬剤が開示されている。

【0195】

従って、別の態様では、本発明は、A T T R (トランスサイレチン)アミロイドーシスの治療方法であって、i)抗SAP抗体との共投与において、式(I)の化合物または本明細書に記載される治療上有効な量の医薬組成物を対象に投与すること、およびii)国際公開第2009040405号に記載されている治療上有効な量の薬剤を対象に投与することを含んでなる方法を提供する。

30

【0196】

1つの実施形態では、工程i)およびii)は逐次的に行われる。

【0197】

1つの実施形態では、工程ii)は、工程i)の後に行われる。

【0198】

式(I)の化合物は、実質的に、反応スキーム1に従って合成し得る。

【0199】

40

式(I)の化合物は、溶媒(例えば、ジオキサン)、塩基(例えば、炭酸カリウム)および触媒量のTBAI(テトラブチルアンモニウムヨード)の存在下で式(II)の炭酸クロロメチルとCPHPCとを反応させることによって調製することができる。

【0200】

式(II)の炭酸クロロメチルは、溶媒(例えば、ジエチルエーテルまたはジクロロメタン)および塩基(例えば、ピリジンまたはジメチルアミノピリジン)の存在下でクロロメチルカルボノクロリデートとテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールとを反応させることによって調製することができる。

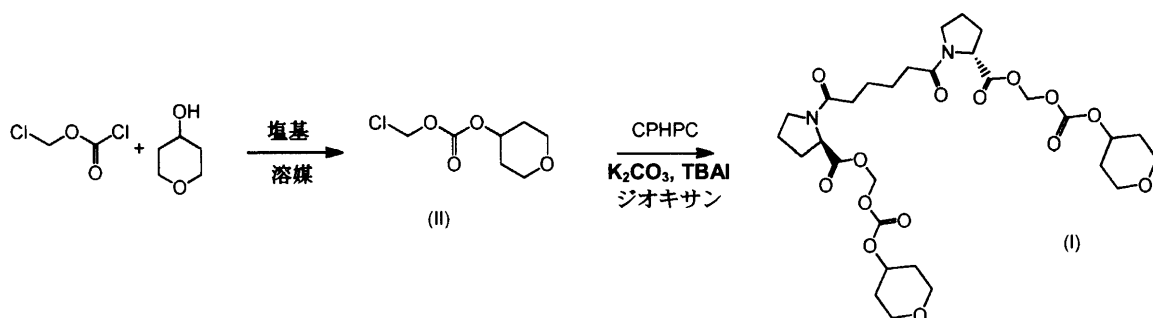
【0201】

クロロメチルカルボノクロリデート(クロロギ酸クロロメチルとしても知られている)

50

およびテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オールは市販されている (A l d r i c h)。

【化 2】

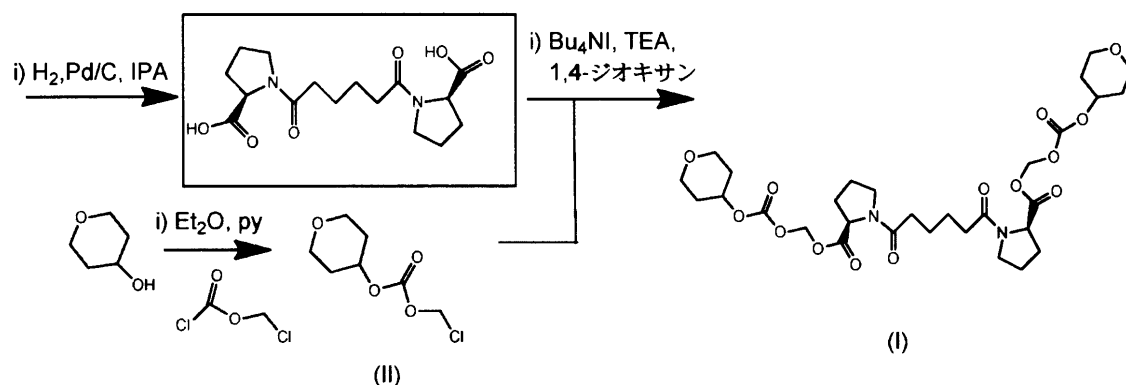
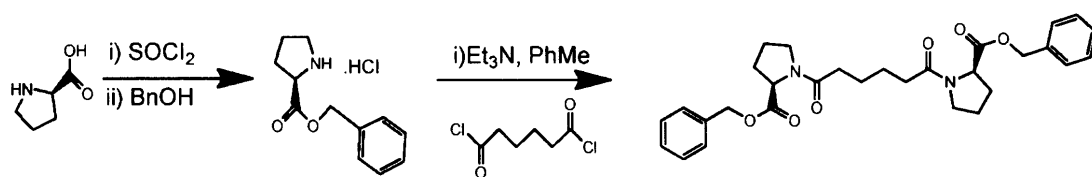


反応スキーム 1

【 0 2 0 2 】

あるいは、式 (I) の化合物は、実質的に、D - プロリン ( (R) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ) から出発して反応スキーム 2 に従って合成することができる。

【化 3】



反応スキーム 2

【 0 2 0 3 】

四角い枠内の化合物は C P H P C である。

【 0 2 0 4 】

D - プロリンは市販されている (Aldrich)。

### 【实施例】

【 0 2 0 5 】

以下の実施例により本発明を例示する。この実施例は、本発明の範囲を限定するものではなく、むしろ、本発明の化合物、組成物、および方法を調製および使用するために当業者に指針を提供することを意図している。本発明の特定の実施形態を記載しているが、当業者は、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な変更および修正を行うこ

とができることを理解するであろう。

# 【 0 2 0 6 】

本明細書において引用する、限定されるものではないが、特許および特許出願を含む総ての刊行物は、個々の刊行物が、完全に記載されているかのように引用することにより本明細書の一部とされるように具体的にかつ個々に示されているかのように引用することにより本明細書の一部とされる。

# 【 0 2 0 7 】

以下の中間体および実施例により本発明の化合物の調製を例示する。

# 【 0 2 0 8 】

## 略号

2 - M e T H F	2 - メチルテトラヒドロフラン
a q .	水性
B n O H	ベンジルアルコール
B u <sub>4</sub> N I	テトラブチルアンモニウムヨード
D C M	ジクロロメタン / 塩化メチレン
D M A P	ジメチルアミノピリジン
E S I	エレクトロスプレーイオン化
E t O A c	酢酸エチル
E t <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル
h	時間
H C l	塩化水素 / 塩酸
H P L C	高速液体クロマトグラフィー
I P A	イソプロピルアルコール
<sup>i</sup> P r <sub>2</sub> O	イソプロピルエーテル
M e C N / C H <sub>3</sub> C N	アセトニトリル
M i n	分
M S	質量分析
N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub>	硫酸ナトリウム
N M R	核磁気共鳴
P h M e	トルエン
p y	ピリジン
R T	室温
T B A I	テトラブチルアンモニウムヨード
T E A	トリエチルアミン
T O F	飛行時間
T H F	テトラヒドロフラン

# 【 0 2 0 9 】

<sup>1</sup> Hおよび<sup>13</sup> C NMRスペクトルは、B r u k e r 300または400 MHzで記録した。化学シフトは、百万分率 ( p p m、単位 ) で報告している。高分解能質量スペクトルは、分析用高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography) ( H P L C ) と連結された M i c r o m a s s L C T ( T O F ) 分光計で記録した。H P L Cは、W a t e r s X - T e r r a M S C18カラム ( 3 . 5 μ m 30 × 4 . 6 mm内径 ) において、0 . 01 M酢酸アンモニウム水溶液 ( 溶媒 A ) および100 %アセトニトリル ( 溶媒 B ) で溶出し、40 で1 . 3 m l / 分の流速で以下の溶出勾配 0 ~ 0 . 5 分 5 % B、0 . 5 ~ 3 . 75 分 5 % ~ 100 % B、3 . 75 ~ 4 . 5 分 100 % B、4 . 5 ~ 5 分 100 % ~ 5 % B、5 ~ 5 . 5 分 5 % Bを用いて行った。質量スペクトル ( M S ) は、W a t e r s L C T質量分析計でエレクトロスプレー陽イオン化 [ M H <sup>+</sup> 分子イオンを与える E S <sup>+</sup> v e ] またはエレクトロスプレー陰イオン化 [ ( M - H ) <sup>-</sup> 分子イオンを与える E S - v e ] モードを用いて記録した。

# 【 0 2 1 0 】

分析用 HPLC は、X Select XP C18 カラム (2.5  $\mu$ m 30  $\times$  4.6 mm 内径) において、0.1% ギ酸水溶液 (溶媒 A) および 0.1% ギ酸アセトニトリル溶液 (溶媒 B) で溶出し、40 で 1.8 mL/分の流速で、以下の溶出勾配 0 ~ 3.2 分: 5% ~ 100% B、3.2 ~ 4.0 分 100% B を用いて行った。質量スペクトル (MS) は、Waters ZQ 質量分析計でエレクトロスプレー陽イオン化 [MH<sup>+</sup> 分子イオンを与える ES<sup>+</sup>] またはエレクトロスプレー陰イオン化 [(M-H)<sup>-</sup> 分子イオンを与える ES<sup>-</sup>] モードを用いて記録した。

#### 【0211】

中間体 1: 炭酸クロロメチル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)

ジエチルエーテル (500 mL) 中のテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - オール (40 g、392 mmol) の溶液に、ピリジン (38.0 mL、470 mmol) を加え、溶液を 0 に冷却した。クロロメチルカルボノクロリデート (41.8 mL、470 mmol) を滴下し、白色固体を生成させた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を水 (200 mL)、HCl 0.5 N (200 mL)、次に、NaHCO<sub>3</sub> 飽和溶液 (200 mL) で洗浄した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。

#### 【0212】

トルエンを加え、溶液を減圧下で濃縮した (過剰のクロロメチルカルボノクロリデートを除去した)。炭酸クロロメチル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) (中間体 1) を無色の油状物として得た (70 g、360 mmol、収率 92%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 5.75 (s, 2 H), 4.92 (m, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 3.56 (m, 2 H), 2.02 (m, 2 H), 1.80 (m, 2 H)。

#### 【0213】

中間体 1 (別法調製): 炭酸クロロメチル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)

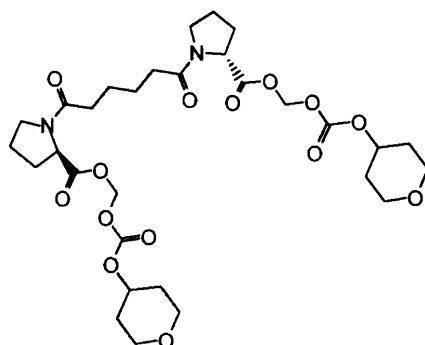
DCM (50 mL) 中のクロロメチルカルボノクロリデート (5 g、38.8 mmol) の溶液に、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - オール (3.96 g、38.8 mmol) を加え、溶液を 0 に冷却した。DMA P (4.97 g、40.7 mmol) を加え、次いで、反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCM (3  $\times$  100 mL) で抽出した。有機相を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。淡黄色油状物を、シクロヘキサン中 10% EtOAc で溶出するクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を合わせ、真空で濃縮し、必要な生成物を無色油状物として得た (2.2 g、11.3 mmol、収率 29.2%)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 5.76 (s, 2 H), 4.92 (m, 1 H), 3.94 (m, 2 H), 3.57 (m, 2 H), 2.02 (m, 2 H), 1.80 (m, 2 H)。

#### 【0214】

実施例 1: ((2R, 2'R) - ビス((( (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) オキシ) カルボニル) オキシ) メチル) 1, 1' - アジポイルビス (ピロリジン - 2 - カルボキシレート)

#### 【化 4】



#### 【0215】

溶液 A : 1, 4 - ジオキサン ( 1 L ) 中の ( 2 R , 2 ' R ) - 1 , 1 ' - アジポイルビス ( ピロリジン - 2 - カルボン酸 ) ( 35 g、103 mmol ) の攪拌懸濁液に炭酸カリウム ( 29.8 g、216 mmol ) を加え、反応混合物を 80 で 30 分間攪拌した。

【 0 2 1 6 】

溶液 B : ジオキサン ( 50 mL ) 中の炭酸クロロメチル ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) ( 42.0 g、216 mmol ) の溶液に T B A I ( 7.60 g、20.57 mmol ) を加え、混合物を室温で 15 分間攪拌した。

【 0 2 1 7 】

溶液 A に溶液 B を加えた。反応混合物を 80 で 18 時間攪拌した。

【 0 2 1 8 】

反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc ( 400 mL ) に溶かし、NaHCO<sub>3</sub> の水溶液 ( 2 × 100 mL )、チオ硫酸ナトリウムの水溶液 ( 50 mL ) および 0.5 N HCl ( 100 mL ) で洗浄した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。黄色油状物を 2 - MeTHF ( 100 mL ) に可溶化し、結晶化が起こるまで超音波処理した。混合物を室温で 1 時間静置した。沈殿物を濾過し、混合物 2 - MeTHF / iPr<sub>2</sub>O 70 / 30 で洗浄し、( 2 R , 2 ' R ) - ビス ( ( ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) オキシ ) カルボニル ) オキシ ) メチル ) 1 , 1 ' - アジポイルビス ( ピロリジン - 2 - カルボキシレート ) ( 実施例 1 ) を灰白色粉末として得た ( 42 g、64.0 mmol、収率 62.2 % )。生成物を減圧下 ( 5 ミリバール ) および 35 で 12 時間乾燥させた。

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm 5.88 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 5.73 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.87 (m, 2 H), 4.50 (m, 2 H), 3.93 (m, 4 H), 3.65 (m, 2 H), 3.55 (m, 6 H), 2.42 - 1.90 (m, 16 H), 1.84 - 1.60 (m, 8H)。

【 0 2 1 9 】

回転異性体が存在するため、いくつかの小さなピークが観察された。

【 0 2 2 0 】

( 2 R , 2 ' R ) - ビス ( ( ( ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) オキシ ) カルボニル ) オキシ ) メチル ) 1 , 1 ' - アジポイルビス ( ピロリジン - 2 - カルボキシレート ) の再結晶化

( 2 R , 2 ' R ) - ビス ( ( ( ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) オキシ ) カルボニル ) オキシ ) メチル ) 1 , 1 ' - アジポイルビス ( ピロリジン - 2 - カルボキシレート ) ( 170 g、259 mmol ) を 2 - MeTHF 中に懸濁し、完全に溶解するまで 90 に加熱した。まだ熱いうちに溶液を濾過し、室温に冷却した。沈殿物を濾過し、2 - MeTHF / iPr<sub>2</sub>O 70 / 30 の混合物で洗浄し、( 2 R , 2 ' R ) - ビス ( ( ( ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) オキシ ) カルボニル ) オキシ ) メチル ) 1 , 1 ' - アジポイルビス ( ピロリジン - 2 - カルボキシレート ) ( 130 g、198 mmol、収率 76 % ) を灰白色結晶性固体として得た。生成物を減圧下 ( 5 ミリバール ) および 35 で 12 時間乾燥させた。

LC/MS : m/z 657 [M+H]<sup>+</sup>, Rt 1.98 分。

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm 5.87 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 5.71 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.86 (m, 2 H), 4.49 (m, 2 H), 3.91 (m, 4 H), 3.63 (m, 2 H), 3.54 (m, 6 H), 2.43 - 1.85 (m, 16 H), 1.84 - 1.59 (m, 8H)。

【 0 2 2 1 】

回転異性体が存在するため、いくつかの小さなピークが観察された。

<sup>13</sup>C NMR ( 100 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 171.69, 170.85, 153.12, 82.26, 77.36, 77.05, 76.72, 73.94, 65.02, 58.41, 46.95, 34.11, 31.47, 29.02, 24.80, 24.17。

H R M S : C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub> [M+H]<sup>+</sup> の m/z 計算値 657.2870、実測値 657.2883。

【 0 2 2 2 】

XRPD データは、PANAlytical X'Pert Pro 粉末回折計、モデ

10

20

30

40

50

ルPW3040/60において、X' C e l e r a t o r 検出器を使用して取得した。取得条件は以下であった：放射線：Cu K、発生器電圧：40 kV、発生器電流：45 mA、開始角度：2.0°、終了角度：40.0°、ステップサイズ：0.0167°、ステップ当たりの時間：31.75秒。サンプル（式（I）の化合物）数ミリグラムをシリコンウエハー（ゼロバックグラウンドプレート）上に載せ、薄い粉末層を得ることによりサンプルを準備した。

【0223】

式（I）の化合物の結晶性固体形態のXRPDスペクトルを図1に示す。

【図1】

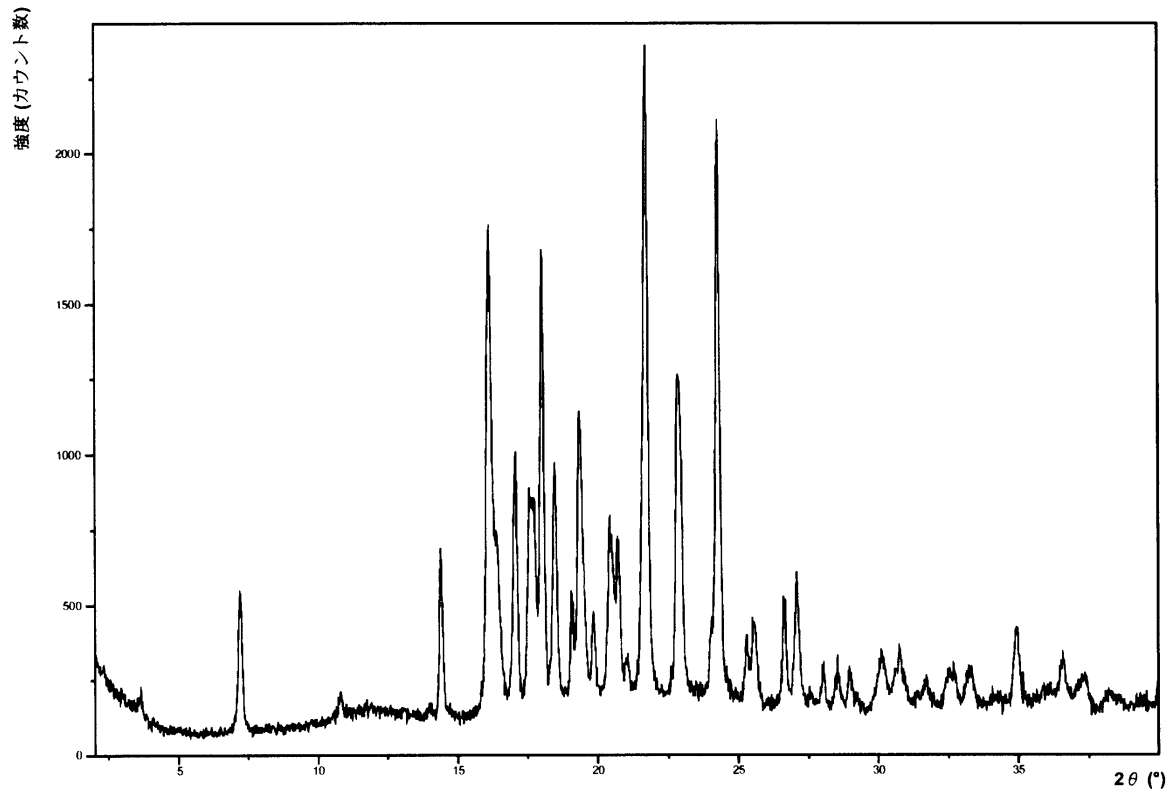


図 1: 式 (I) の化合物の XRPD スペクトル

【0224】

式（I）の化合物についての特徴的なXRPD角度およびd - 格子面間隔を表1に記載する。誤差の範囲は、各ピーク同定に対して約±0.1°である。ピーク強度は、選択配向のためにサンプルごとに変化し得る。

【0225】

ピーク位置は、Highscoreソフトウェアを用いて測定した。

【0226】

【表 1】

式 (I) の化合物	
2 $\theta$ / °	d-格子面間隔/ Å
3.6	24.4
7.2	12.3
10.8	8.2
14.4	6.2
16.1	5.5
17.1	5.2
18.0	4.9
18.5	4.8
19.8	4.5
21.7	4.1
22.9	3.9
24.3	3.7
27.1	3.3

表 1: 式 (I) の化合物についての XRPD 回折角および d-格子面間隔

【0227】

さらなる態様では、本発明は、結晶形態の式 (I) の化合物を提供する。

【0228】

さらなる態様では、本発明は、実質的に、図 1 で示される通りの XRPD スペクトルによって特徴付けられる結晶性固体としての式 (I) の化合物を提供する。

【0229】

さらなる態様では、本発明は、表 1 のピークを含んでなる XRPD スペクトルによって特徴付けられる結晶性固体としての式 (I) の化合物を提供する。

【0230】

比較化合物

以下に報告するデータは、式 (I) の化合物を (2R, 2'R) - ビス (1 - (ピバロイルオキシ) エチル) 1, 1' - アジポイルビス (ピロリジン - 2 - カルボキシレート) (比較化合物) と比較している。

【0231】

(2R, 2'R) - ビス (1 - (ピバロイルオキシ) エチル) 1, 1' - アジポイルビス (ピロリジン - 2 - カルボキシレート) ((R) - 1 - (6 - {(R) - 2 - [1 - (2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシ) - エトキシカルボニル] - ピロリジン - 1 - イル} - 6 - オキソ - ヘキサノイル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 1 - (2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシ) - エチルエステルとしても知られている) は、国際公開第 2003/051836 号に開示されている実験プロトコールに従って合成することができる

。

## 【 0 2 3 2 】

物理化学的性質物理的形態

式 ( I ) の化合物は、結晶性固体として得ることができる。対照的に、比較化合物は油状物として得られる ( 国際公開第 2 0 0 3 / 0 5 1 8 3 6 号参照 ) 。

## 【 0 2 3 3 】

溶解度溶解度を決定するためのプロトコール

式 ( I ) の化合物の既知量を好適な容器 ( 例えば、スクリュキャップ付き透明ガラスバイアル ) に秤量し、必要な媒体の既知容量を加えた ( 例えば、人工胃液 (Simulated Gastric Fluid) pH 1 . 6 [ S G F ]、摂食時における人工腸液 (Simulated Fed State Intestinal Fluid) pH 6 . 5 [ F e S S I F ]、空腹時における人工腸液 (Simulated Fasted State Intestinal Fluid) pH 6 . 5 [ F a S S I F ]、水 [ 精製水 ]、またはブリトン・ロビンソン緩衝液 (Britton-Robinson buffer) )。化合物を 3 0 秒 ~ 1 分間ボルテックス混合することにより媒体で湿潤させた。次いで、サンプルを目視観察して、溶解していない固体が残っていることを確認した。サンプルを穏やかなミキサー ( 例えば、ローラーミキサーなど ) に移し、所望の時点に達するまで攪拌した。適当な時間に、サンプルを視覚的に再評価した。総ての固体が溶解していた場合、溶解度は  $> x \text{ mg/ml}$  として記録した。ここで、 $x$  は、使用した既知の重量を加えた容量で割ったものである。溶解していない固体が残っていた場合、サンプルの一部を採取し、遠心分離して、固体を除去し、透明な上清を残した。上清を好適な希釈液で容量測定希釈して、分析に適した濃度の分析サンプルを得た。次いで、この希釈サンプルを、既知の濃度の標準と比較して H P L C などの好適な方法により分析した。次いで、化合物の溶解度を、標準の濃度、標準の相対応答 ( 例えば、ピーク面積 ) および記載した分析サンプル、ならびに分析サンプルの希釈の知識を用いて計算することができる。

## 【 0 2 3 4 】

様々な水性媒体中への式 ( I ) の化合物の溶解度を以下の表 2 に示す。

## 【 0 2 3 5 】

## 【 表 2 】

試験した媒体	4 時間時点での溶解度 (mg/ml)
SGF	5.2
FaSSIF	4.4
FeSSIF	5.0
水	5.5

表 2: 4 時間時点での水、FeSSIF、FaSSIF および SGF 中への式 ( I ) の化合物の溶解度

## 【 0 2 3 6 】

従って、式 ( I ) の化合物は生物学的に関連した媒体中への溶解性が高い。

## 【 0 2 3 7 】

シトクロム p 4 5 0 および薬物 - 薬物相互作用

式 ( I ) の化合物および比較化合物を、以下のシトクロム p 4 5 0 ( C Y P 4 5 0 ) アッセイにより評価した。結果を以下の表 3 に示す。

## 【 0 2 3 8 】

蛍光発生基質を用いて b a c t o s o m e s 源由来の酵素シトクロム P 4 5 0 ( C Y P ) 3 A 4、2 C 9、2 C 1 9、1 A 2 および 2 D 6 における阻害を評価するために、アッセイを設計した。化合物 ( 式 ( I ) の化合物または比較化合物 ) をメタノールに 1 . 6 5

mMで溶解した。娘溶液は、メタノールで660  $\mu$ M、264  $\mu$ M、106  $\mu$ M、42  $\mu$ M、17  $\mu$ M、6.8  $\mu$ M、2.7  $\mu$ M、1.1  $\mu$ Mおよび0.43  $\mu$ Mで調製した。NADPH補因子は、NaHCO<sub>3</sub> 2%溶液1mL当たりグルコース-6-リン酸(7.8mg)、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ(6単位)、NADP(1.7mg)を用いて調製した。

#### 【0239】

基質調製物は以下の通りであった：

- ・7-メトキシ-4-トリフルオロメチルクマリン-3-酢酸エチルエステル(FCA)：アセトニトリル中12.5mM
- ・エトキシレゾルフィン(ER)：アセトニトリル中0.05mM
- ・4-メチルアミノメチル-7-メトキシクマリン(MMC)：メタノール中2.5mM

10

- ・3-ブチリル-7メトキシクマリン(BMC)：DMSO中2.5mM
- ・7-ベンジルオキシキノリン(7BQ)：アセトニトリル中2.5mM
- ・ジエトキシフルオレセイン(DEF)：アセトニトリル中0.1mM

#### 【0240】

1mL当たりタンパク質10mgの濃度のbactosomes(Cypex供給)はリン酸バッファー(50mM pH7.4)で希釈した：

- ・bactosomes CYP2C9 0.33mLと、バッファー23.8mLおよびFCA 0.11mL
- ・bactosomes CYP1A2 0.33mLと、バッファー23.6mLおよびER 0.275mL
- ・bactosomes CYP2D6 0.33mLと、バッファー23.8mLおよびMMC 0.11mL
- ・bactosomes CYP2C19 0.33mLと、バッファー23.8mLおよびBMC 0.11mL
- ・bactosomes CYP3A4H 0.33mLと、バッファー23.6mLおよび7BQ 0.275mL
- ・bactosomes CYP3A4L 0.33mLと、バッファー23.6mLおよびDEF 0.275mL

20

30

#### 【0241】

ブレインキュベーションは、化合物溶液5  $\mu$ Lを希釈bactosomes 220  $\mu$ Lと混合し、37℃で10分加温することにある。インキュベーションは、NADPH 25  $\mu$ Lを添加することにより開始した。次いで、基質代謝産物の蛍光をSAFIRE機器(Tecan製)で5分読み取った：

- ・FCA(2C9)：410nmでの励起および510nmでの発光
- ・ER(1A2)：530nmでの励起および590nmでの発光
- ・MMC(2D6)：410nmでの励起および485nmでの発光
- ・BMC(2C19)：410nmでの励起および465nmでの発光
- ・7BQ(3A4H)：410nmでの励起および530nmでの発光
- ・DEF(3A4L)：485nmでの励起および530nmでの発光

40

#### 【0242】

化合物濃度に対する基質生成の阻害をプロットすることによりIC<sub>50</sub>値の決定が可能になった。

#### 【0243】

【表 3】

	式 (I) の化合物	比較化合物
CYP450 酵素	IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)
CYP1A2	>33	>33
CYP2C19	>33	>33
CYP2C9	>33	26
CYP2D6	>33	>33
CYP3A4 (7BQ)	>33	5.5
CYP3A4 (DEF)	>33	1.1

表 3: 式 (I) の化合物 (実施例 1) および比較化合物によるシトクロム p450 酵素の阻害。

## 【0244】

組換えヒト CYP450 を用いた蛍光法によるスクリーニングアッセイでは、式 (I) の化合物およびそのモノエステル誘導体は、主要なヒト肝臓シトクロム P450 類 (CyPex): CYP3A4 - DEF および 3A4 - 7BQ の有意な阻害を示さず、IC<sub>50</sub> > 33 μM であった。他のアイソフォームもまた、両方の化合物によって有意に阻害を受けず、IC<sub>50</sub> > 33 μM であった。対照的に、比較化合物は、CYP3A4 - DEF および CYP3A4 - 7BQ の有意な阻害を示した。

## 【0245】

全身濃度が低くなる化合物では、腸阻害だけが関連する (CYP3A は腸細胞に存在し、腸細胞初回通過に関与する) ため、CYP3A4 阻害だけが関連する。

## 【0246】

物理的安定性物理的安定性を決定するためのプロトコール:

様々な pH のバッファー中での化合物の物理的安定性を決定するために、アッセイを設計した。式 (I) の化合物を DMSO に 1 mg/ml で溶解した。リン酸バッファー (PBS) は、pH 6.0、7.0、7.5、8.0 の 4 種のバッファーを得るために、K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 50 mM 溶液および KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 50 mM 溶液を混合することにより調製した。

## 【0247】

安定性研究は、室温で行い、DMSO 溶液 8 μl を pH 6.0、7.0、7.5 または 8.0 の PBS 50 mM (1% DMSO) 792 μl に添加することにより開始した。混合物 75 μl を 0、1 時間、2 時間、4 時間および 24 時間に採取し、アセトニトリルを含有する内部標準 225 μl を加えた。

## 【0248】

サンプル 2 μl を、液体クロマトグラフィーシステムに注入し、Ascentis C18 カラム (50 × 2.1 mm 内径、2.7 μm) で、0.1% ギ酸水溶液 (A) および 0.1% ギ酸アセトニトリル溶液 (B) で溶出し、50 で 0.5 mL/分で、以下の溶出 2 分勾配: 1.2 分かけて 5 ~ 95% B、0.6 分かけて 95% B およびカラムの再平

衡化のために 0.1 分、を用いた。

【 0 2 4 9 】

サンプルは、エレクトロスプレー供給源を用いた、ポジティブモードでの質量分析により、以下の質量転移によって分析した：

- ・ 式 ( I ) の化合物： 6 5 7 ~ 3 8 4
- ・ C P H P C のモノエステル： 4 9 9 ~ 2 2 6
- ・ C P H P C： 3 4 1 ~ 2 2 6

[ 図 2 ]

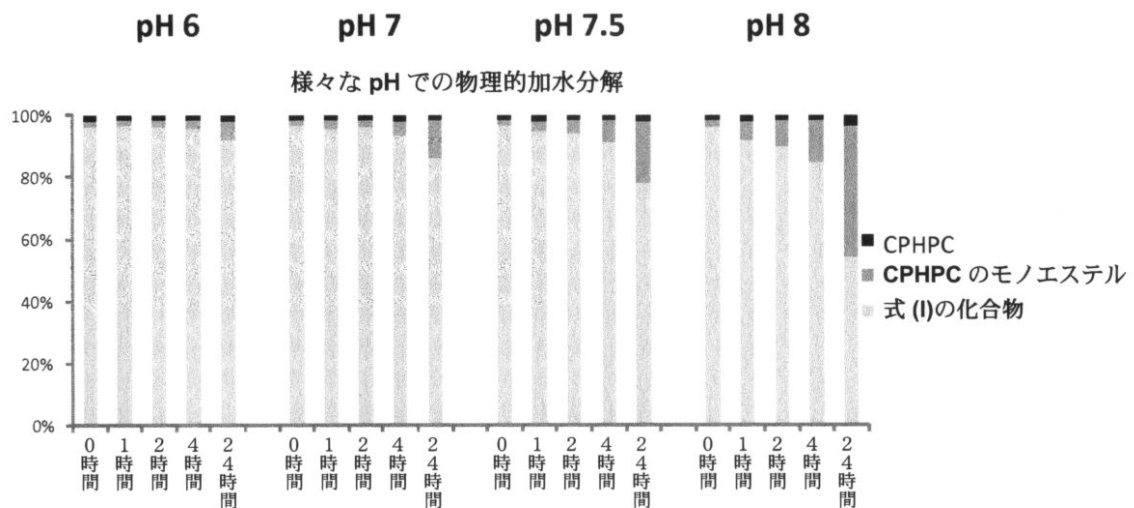
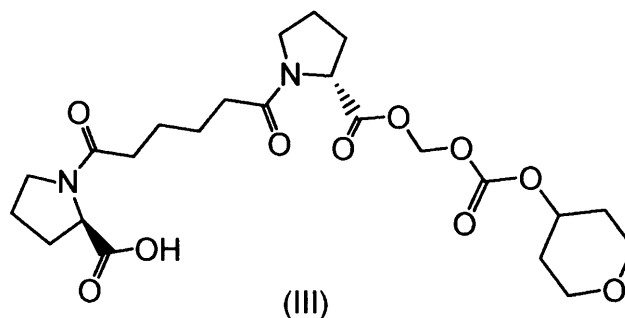


図 2: pH6、7、7.5および8のリン酸緩衝生理食塩水中の式 (I) の化合物の *In vitro* で物理的加水分解

【 0 2 5 0 】

「 C P H P C のモノエステル」とは、式 ( I I I ) の化合物 ( R ) - 1 - ( 6 - オキシ - 6 - ( ( R ) - 2 - ( ( ( ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) オキシ ) カルボニル ) オキシ ) メトキシ ) カルボニル ) ピロリジン - 1 - イル ) ヘキサノイル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸を意味する。

【 化 5 】



【 0 2 5 1 】

式 ( I ) の化合物の加水分解を異なる pH ( pH 6 ~ pH 8 ) で評価し、結果を上記の図 2 に示している。式 ( I ) の化合物は、 7.5 未満の pH では加水分解の影響を受けにくいようであった。式 ( I ) の化合物の 20 % 未満は酸性環境 ( pH 7.0 未満 ) で 24 時間後に加水分解された。

## 【 0 2 5 2 】

腸および肝臓ミクロソーム加水分解

## 腸および肝臓ミクロソームアッセイプロトコール

ミクロソームマトリックス中での化合物の安定性を決定するために、アッセイを設計した。化合物（式（I）の化合物）をDMSOに1mg/mlで溶解した。娘溶液は、メタノール/水（50/50）で30.3ng/mlで調製した。ミクロソーム（Xenotech製）は、リン酸バッファー（50mM pH7.4）で1ml当たりタンパク質0.625mgに希釈した。

## 【 0 2 5 3 】

ブレインキュベーションは、ミクロソーム溶液395μlとNaHCO<sub>3</sub>（2%）100μlとを37℃で7分加温することからなつた。インキュベーションは、娘溶液5μlを添加することにより開始した。50μlアリコートの混合物を、0分、3分、6分、12分および30分に採取し、アセトニトリルを含有する内部標準150μlで急冷した。

10

## 【 0 2 5 4 】

4000rpmで10分遠心分離を行った後、サンプル2μlを、液体クロマトグラフィーシステムに注入し、Ascenis C18カラム（50×2.1mm内径、2.7μm）において、0.1%ギ酸水溶液（A）および0.1%ギ酸アセトニトリル溶液（B）で溶出し、50℃で0.5mL/分で、以下の2分の溶出勾配：1.2分かけて5~95%B、0.6分かけて95%Bおよびカラムの再平衡化のために0.1分、を用いた。

20

## 【 0 2 5 5 】

サンプルは、エレクトロスプレー供給源を用いた、ポジティブモードでの質量分析により、以下の質量転移によって分析した：

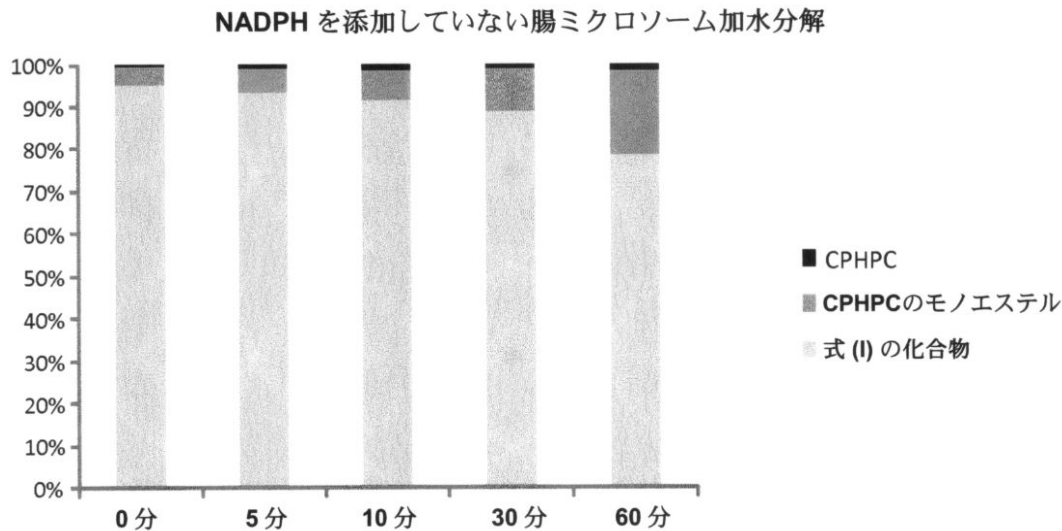
- ・ 式（I）の化合物：657~384
- ・ CPHPCのモノエステル：499~226
- ・ CPHPC：341~226

## 【 0 2 5 6 】

親の消失だけでなく、推測される代謝産物、すなわち、モノエステルおよび二酸形態の出現のパーセンテージを計算するために、対照を加えた。

[ 図 3 ]

30



**図 3:** ヒトマイクロソームにおける式 (I) の化合物の *In vitro* での腸マイクロソーム安定性  
「0/5/10/30/60min」とは、分析のために混合物からサンプルを採取した時間 (単位: 分)  
を指す。

#### 【 0 2 5 7 】

図 3 から分かるように、式 (I) の化合物は、60 分後でさえも、ヒト腸マイクロソーム中で低い加水分解速度を示し、式 (I) の化合物は腸内で過度に不安定ではなく、吸収することができることを示唆している。

#### 【 0 2 5 8 】

腸から、式 (I) の化合物は、腸壁を通して輸送され、血流および肝臓 (いずれも S A P の循環部位である) に輸送される。

#### 【 0 2 5 9 】

血液加水分解を決定するためのプロトコール

新鮮な血液中での化合物の安定性を決定するために、アッセイを設計した。化合物 (式 (I) の化合物) を DMSO に 1 mg / ml で溶解した。娘溶液は、DMSO で 100 μg / ml で調製した。新鮮な血液は、等張バッファー (pH 7.4) で 1 / 2 希釈した。

#### 【 0 2 6 0 】

プレインキュベーションは、血液 792 μl を 37 °C で 7 分加温することからなつた。インキュベーションは、娘溶液 5 μl を添加することにより開始した。混合物 50 μl を、0 分、5 分、15 分、30 分および 60 分に採取した。水 50 μl をサンプルに加え、その後、アセトニトリルを含有する内部標準 300 μl で急冷した。

#### 【 0 2 6 1 】

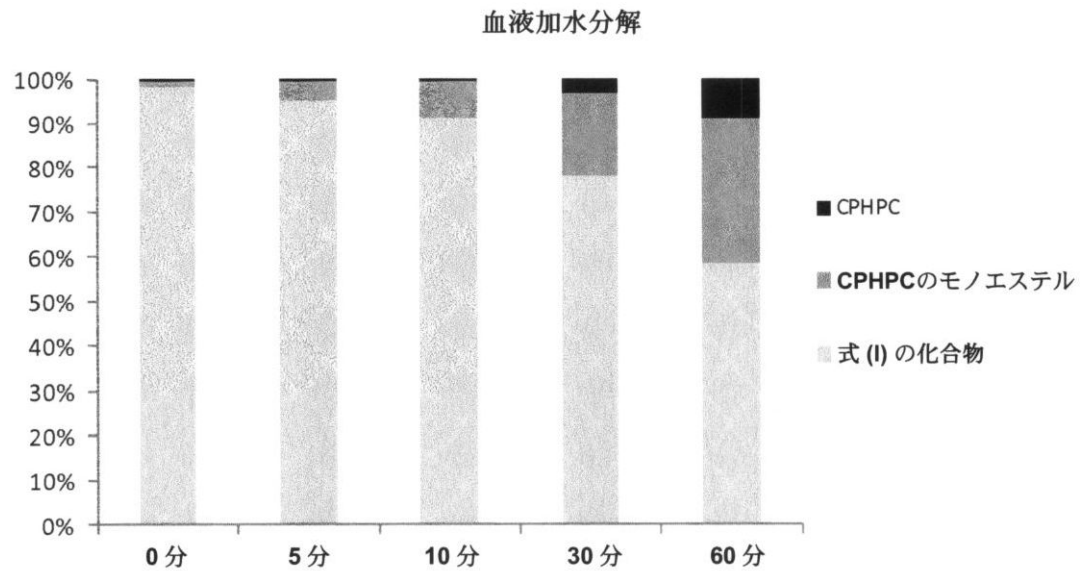
4000 rpm で 10 分遠心分離を行った後、サンプル 2 μl を、液体クロマトグラフィーシステムに注入し、Ascentis C18 カラム (50 × 2.1 mm 内径、2.7 μm) で、0.1 % ギ酸水溶液 (A) および 0.1 % ギ酸アセトニトリル溶液 (B) で溶出し、50 °C で 0.5 mL / 分で、2 分にわたって以下の溶出勾配: 1.2 分かけて 5 ~ 95 % B、0.6 分かけて 95 % B およびカラムの再平衡化のために 0.1 分、を用いた。サンプルは、エレクトロスプレー供給源を用いた、ポジティブモードでの質量分析により、以下の質量転移によって分析した:

- ・ 式 (I) の化合物: 657 ~ 384
- ・ CPHPC のモノエステル: 499 ~ 226
- ・ CPHPC: 341 ~ 226

#### 【 0 2 6 2 】

親の消失だけでなく、推測される代謝産物、すなわち、モノエステルおよび二酸形態の出現のパーセンテージを計算するために、対照を加えた。

[ 図 4 ]



10

20

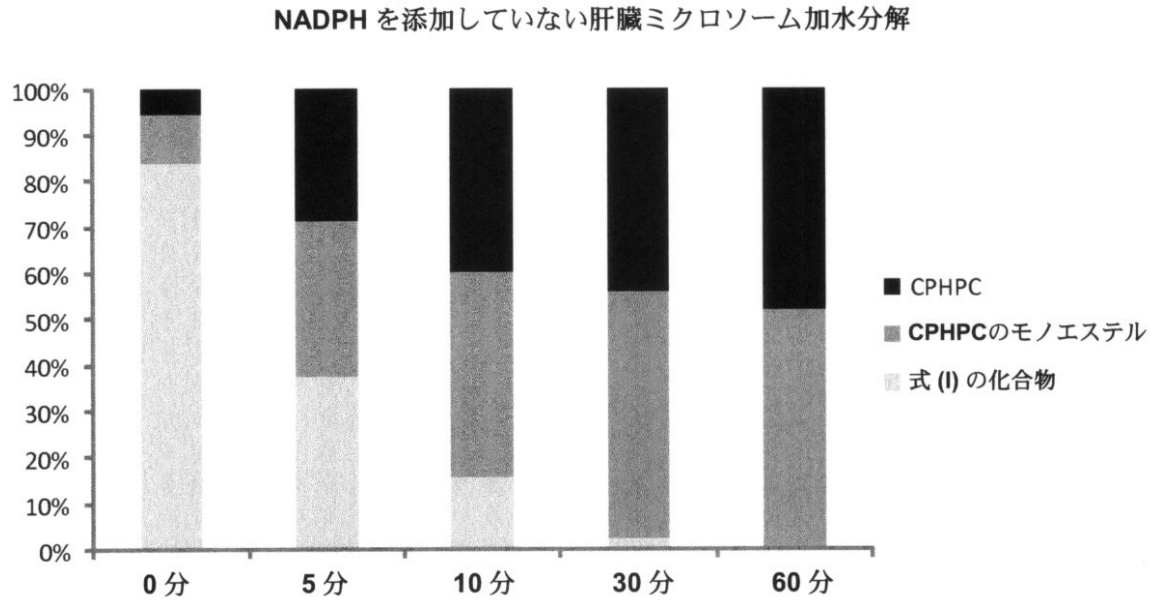
図 4: ヒト血液における式 (I) の化合物の *In vitro* での血液の安定性。

「0/5/10/30/60min」とは、分析のために混合物からサンプルを採取した時間 (単位 分) を指す。

【 0 2 6 3 】

*in vitro* での肝臓ミクロソーム活性を、上に詳述したプロトコール (腸および肝臓ミクロソームアッセイプロトコール) を用いて評価した。

[ 図 5 ]



10

図 5: ヒト肝臓ミクロソームにおける式 (I) の化合物の *In vitro* での肝臓ミクロソーム安定性。「0/5/10/30/60min」とは、分析のために混合物からサンプルを採取した時間 (単位 分) を指す。

20

【 0 2 6 4 】

ヒト肝臓ミクロソームでは、CPHPCへの式 (I) の化合物の高い加水分解速度が観察され (30分以内にCPHPCへの約50%変換が達成された)、式 (I) の化合物は一度吸収されたら活性CPHPCに切断され得ることを示唆している。

【 0 2 6 5 】

参考文献：

1. Tennent, G.A., Lovat, L.B. and Pepys, M.B. (1995) Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid fibrils of Alzheimer's disease and systemic amyloidosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**: 4299-4303.
2. Botto, M., Hawkins, P.N., Bickerstaff, M.C.M., Herbert, J., Bygrave, A.E., McBride, A., Hutchinson, W.L., Tennent, G.A., Walport, M.J. and Pepys, M.B. (1997) Amyloid deposition is delayed in mice with targeted deletion of the serum amyloid P component gene. *Nature Med.*, **3**: 855-859.
3. Hamazaki, H. (1995) Amyloid P component promotes aggregation of Alzheimer's  $\beta$ -amyloid peptide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **211**: 349-353.
4. Myers, S.L., Jones, S., Jahn, T.R., Morten, I.J., Tennent, G.A., Hewitt, E.W. and Radford, S.E. (2006) A systematic study of the effect of physiological factors on  $\beta_2$ -microglobulin amyloid formation at neutral pH. *Biochemistry*, **45**: 2311-2321.
5. Mold, M., Shrive, A.K. and Exley, C. (2012) Serum amyloid P component accelerates the formation and enhances the stability of amyloid fibrils in a physiologically significant under-saturated solution of amyloid- $\beta_{42}$ . *Journal of Alzheimer's Disease*, **29**: 875-881.
6. Pepys, M.B., Herbert, J., Hutchinson, W.L., Tennent, G.A., Lachmann, H.J., Gallimore, J.R., Lovat, L.B., Bartfai, T., Alanine, A., Hertel, C., Hoffmann, T., Jakob-Roetne, R., Norcross, R.D., Kemp, J.A., Yamamura, K., Suzuki, M., Taylor, G.W., Murray, S., Thompson, D., Purvis, A., Kolstoe, S., Wood, S.P. and Hawkins, P.N. (2002) Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature*, **417**: 254-259.
7. Gillmore, J.D., Tennent, G.A., Hutchinson, W.L., Gallimore, J.R., Lachmann, H.J., Goodman, H.J.B., Offer, M., Millar, D.J., Petrie, A., Hawkins, P.N. and Pepys, M.B. (2010) Sustained pharmacological depletion of serum amyloid P component in patients with systemic amyloidosis. *Br. J. Haematol.*, **148**: 760-767.
8. Pepys, M.B. (2006) Amyloidosis. *Annu. Rev. Med.*, **57**: 223-241.
9. Urbányi, Z., Lakics, V. and Erdő, S.L. (1994) Serum amyloid P component-induced cell death in primary cultures of rat cerebral cortex. *Eur. J. Pharmacol.*, **270**: 375-387.
10. Duong, T., Acton, P.J. and Johnson, R.A. (1998) The *in vitro* neuronal toxicity of pentraxins associated with Alzheimer's disease brain lesions. *Brain Res.*, **813**: 303-312.
11. Urbányi, Z., Laszlo, L., Tomasi, T.B., Toth, E., Mekes, E., Sass, M. and Pazmany, T. (2003) Serum amyloid P component induces neuronal apoptosis and beta-amyloid immunoreactivity. *Brain Res.*, **988**: 69-77.
12. Urbányi, Z., Sass, M., Laszy, J., Takacs, V., Gyertyan, I. and Pazmany, T. (2007) Serum amyloid P component induces TUNEL-positive nuclei in rat brain after intrahippocampal administration. *Brain Res.*, **1145**: 221-226.
13. Pisalyaput, K. and Tenner, A.J. (2008) Complement component C1q inhibits  $\beta$ -amyloid- and serum amyloid P-induced neurotoxicity via caspase- and calpain-independent mechanisms. *J. Neurochem.*, **104**: 696-707.
14. Pepys, M.B., Gallimore, J.R., Lloyd, J., Li, Z., Graham, D., Taylor, G.W., Ellmerich, S., Mangione, P.P., Tennent, G.A., Hutchinson, W.L., Millar, D.J., Bennett, G., More, J., Evans, D., Mistry, Y., Poole, S. and Hawkins, P.N. (2012) Isolation and characterization of pharmaceutical grade human pentraxins, serum amyloid P component and C-reactive protein, for clinical use. *J. Immunol. Methods*, **384**: 92-102.
15. Duong, T., Pommier, E.C. and Scheibel, A.B. (1989) Immunodetection of the amyloid P component in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.*, **78**: 429-437.
16. Kalaria, R.N., Galloway, P.G. and Perry, G. (1991) Widespread serum amyloid P immunoreactivity in cortical amyloid deposits and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease and other degenerative disorders. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **17**: 189-201.
17. Kalaria, R.N., Golde, T.E., Cohen, M.L. and Yonkin, S.G. (1991) Serum amyloid P component in Alzheimer's disease. Implications for dysfunction of the blood-brain barrier. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **640**: 145-148.

10

20

30

40

18. Duong, T., Doucette, T., Zidenberg, N.A., Jacobs, R.W. and Scheibel, A.B. (1993) Microtubule-associated proteins tau and amyloid P component in Alzheimer's disease. *Brain Res.*, **603**: 74-86.
19. Perlmutter, L.S., Barrón, E., Myers, M., Saperia, D. and Chui, H.C. (1995) Localization of amyloid P component in human brain: vascular staining patterns and association with Alzheimer's disease lesions. *J. Comp. Neurol.*, **352**: 92-105.
20. Crawford, J.R., Bjorklund, N.L., Taglialetela, G. and Gomer, R.H. (2012) Brain serum amyloid P levels are reduced in individuals that lack dementia while having Alzheimer's disease neuropathology. *Neurochem. Res.*, **37**: 795-801.
21. Kolstoe, S.E., Ridha, B.H., Bellotti, V., Wang, N., Robinson, C.V., Crutch, S.J., Keir, G., Kukkastenehmas, R., Gallimore, J.R., Hutchinson, W.L., Hawkins, P.N., Wood, S.P., Rossor, M.N. and Pepys, M.B. (2009) Molecular dissection of Alzheimer's disease neuropathology by depletion of serum amyloid P component. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**: 7619-7623.
22. Hawrylycz, M.J., Lein, E.S., Guillozet-Bongaarts, A.L., Shen, E.H., Ng, L., Miller, J.A., van de Lagemaat, L.N., Smith, K.A., Ebbert, A., Riley, Z.L., Abajian, C., Beckmann, C.F., Bernard, A., Bertagnolli, D., Boe, A.F., Cartagena, P.M., Chakravarty, M.M., Chapin, M., Chong, J., Dalley, R.A., Daly, B.D., Dang, C., Datta, S., Dee, N., Dolbeare, T.A., Faber, V., Feng, D., Fowler, D.R., Goldy, J., Gregor, B.W., Haradon, Z., Haynor, D.R., Hohmann, J.G., Horvath, S., Howard, R.E., Jeromin, A., Jochim, J.M., Kinnunen, M., Lau, C., Lazarz, E.T., Lee, C., Lemon, T.A., Li, L., Li, Y., Morris, J.A., Overly, C.C., Parker, P.D., Parry, S.E., Reding, M., Royall, J.J., Schulkin, J., Sequeira, P.A., Slaughterbeck, C.R., Smith, S.C., Sodt, A.J., Sunkin, S.M., Swanson, B.E., Vawter, M.P., Williams, D., Wohnoutka, P., Zielke, H.R., Geschwind, D.H., Hof, P.R., Smith, S.M., Koch, C., Grant, S.G.N. and Jones, A.R. (2012) An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. *Nature*, **489**: 391-399.
23. Pepys, M.B. and Butler, P.J.G. (1987) Serum amyloid P component is the major calcium-dependent specific DNA binding protein of the serum. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **148**: 308-313.
24. Butler, P.J.G., Tennent, G.A. and Pepys, M.B. (1990) Pentraxin-chromatin interactions: serum amyloid P component specifically displaces H1-type histones and solubilizes native long chromatin. *J. Exp. Med.*, **172**: 13-18.
25. Wang, Y., Guo, Y., Wang, X., Huang, J., Shang, J. and Sun, S. (2011) Human serum amyloid P functions as a negative regulator of the innate and adaptive immune responses to DNA vaccines. *J. Immunol.*, **186**: 2860-2870.
26. Wang, Y., Guo, Y., Wang, X., Huang, J., Shang, J. and Sun, S. (2011) Serum amyloid P component facilitates DNA clearance and inhibits plasmid transfection: implications for human DNA vaccine. *Gene Ther.*: [Epub ahead of print].
27. Noursadeghi, M., Bickerstaff, M.C.M., Gallimore, J.R., Herbert, J., Cohen, J. and Pepys, M.B. (2000) Role of serum amyloid P component in bacterial infection: protection of the host or protection of the pathogen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**: 14584-14589.
28. Gilchrist, K.B., Garcia, M.C., Sobonya, R., Lipke, P.N. and Klotz, S.A. (2012) New features of invasive candidiasis in humans: amyloid formation by fungi and deposition of serum amyloid P component by the host. *J Infect Dis*, **206(9)**: 1473-1478.

10

20

30

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
		A 6 1 P	43/00 1 2 1

(74)代理人 100082991  
弁理士 佐藤 泰和

(74)代理人 100105153  
弁理士 朝倉 悟

(74)代理人 100143971  
弁理士 藤井 宏行

(74)代理人 100172557  
弁理士 鈴木 啓靖

(72)発明者 アレクシ、ドニ  
フランス国レ、ジュリス、ゼドア、ド、クールタブフ、アブニュ、デュ、ケベック、25、サント  
ル、ド、ルシエルシュ、ラボラトワル、グラクソスミスクライン、ソシエテ、パル、アクション、  
シンプリフィエ

(72)発明者 オリピエ、ミルゲ  
フランス国レ、ジュリス、ゼドア、ド、クールタブフ、アブニュ、デュ、ケベック、25、サント  
ル、ド、ルシエルシュ、ケアオブ、ラボラトワル、グラクソスミスクライン、ソシエテ、パル、ア  
クション、シンプリフィエ

(72)発明者 ジェローム、トゥム  
フランス国レ、ジュリス、ゼドア、ド、クールタブフ、アブニュ、デュ、ケベック、25、サント  
ル、ド、ルシエルシュ、ラボラトワル、グラクソスミスクライン、ソシエテ、パル、アクション、  
シンプリフィエ

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特表2005-515211(JP,A)  
特開平11-209343(JP,A)  
Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2006年, 41, p.395-407

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 0 7 D 4 0 5 / 0 0  
A 6 1 K 3 1 / 0 0  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )