

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-508765

(P2012-508765A)

(43) 公表日 平成24年4月12日(2012.4.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	4 C 0 6 3
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	4 H 0 4 5
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 77 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-536511 (P2011-536511)	(71) 出願人	511116063
(86) (22) 出願日	平成21年11月13日 (2009.11.13)		リンク・メディスン・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成23年7月12日 (2011.7.12)		アメリカ合衆国マサチューセッツ州021
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/064375		42, ケンブリッジ, ファースト・ストリ
(87) 国際公開番号	W02010/056985		ート 161
(87) 国際公開日	平成22年5月20日 (2010.5.20)	(74) 代理人	100140109
(31) 優先権主張番号	61/114, 219		弁理士 小野 新次郎
(32) 優先日	平成20年11月13日 (2008.11.13)	(74) 代理人	100075270
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 小林 泰
(31) 優先権主張番号	61/121, 373	(74) 代理人	100080137
(32) 優先日	平成20年12月10日 (2008.12.10)		弁理士 千葉 昭男
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行
		(74) 代理人	100135415
			弁理士 中濱 明子
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を使用するタンパク症の治療

(57) 【要約】

タンパク症の治療において有用な低投与量のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を含んでなる方法及び医薬組成物が提供される。これらの低投与量は、これらの化合物が最初にそのために設計された腫瘍学的治療において使用される投与量より低い。治療は、それを必要とする患者に、治療的に有効な量のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を投与することを含み、ここにおいて、この量は、R a s 又は他の腫瘍学に関係する基質のファルネシル化に実質的に影響することなく、自食作用経路に関係する非R a s のF T アーゼ基質のファルネシル化を阻害するために有効である。本発明による治療は、更にアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、神経栄養受容体活性化剤、NMDAアンタゴニスト、アミロイド沈積阻害剤、統合失調症治療剤、抗鬱剤、抗不安症剤、又は抗酸化剤を含むことができる。

【選択図】 図2

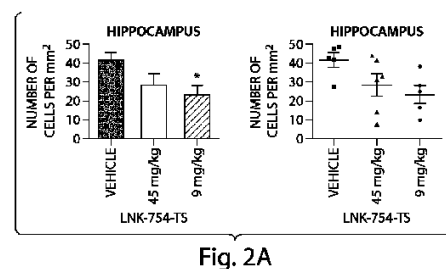


Fig. 2A

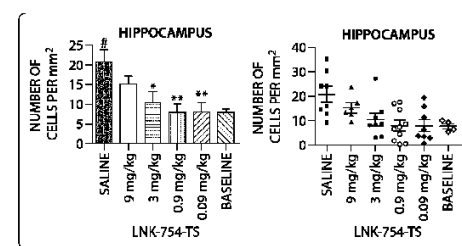


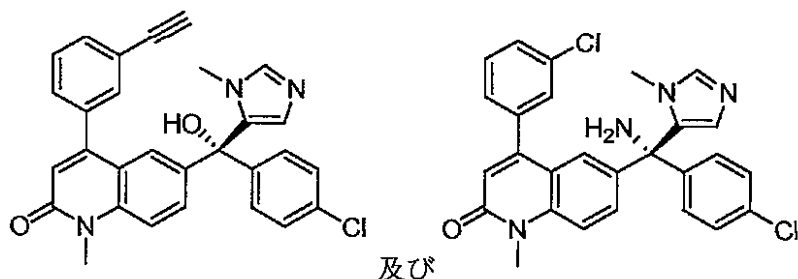
Fig. 2B

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式：

【化 1】



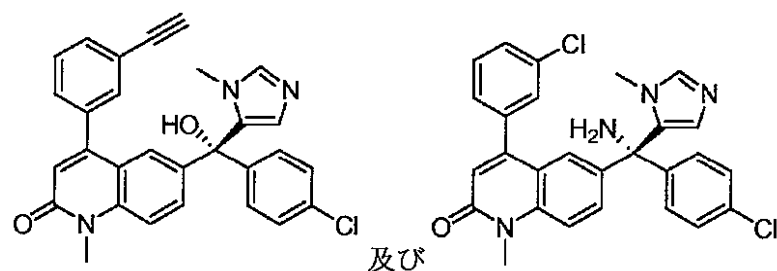
10

の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を、一日当たり約 0.1 mg ないし一日当たり約 50 mg の範囲の量で患者に投与することを含んでなる、患者のタンパク症を治療する方法において使用するための、化合物又は医薬的に受容可能なその塩。

【請求項 2】

以下の式：

【化 2】



20

から選択される化合物又は医薬的に受容可能なその塩を含んでなり、そして一日当たり約 0.1 mg ないし一日当たり約 50 mg の範囲の量の化合物又は医薬的に受容可能なその塩を患者に投与する、タンパク症の患者を治療するための医薬の製造における、化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用。

30

【請求項 3】

方法が、一日当たり約 0.5 mg ないし一日当たり約 30 mg の範囲の量の前記化合物又は医薬的に受容可能なその塩を患者に投与することを含んでなる、請求項 1 に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、或いは請求項 2 に記載の使用。

【請求項 4】

前記方法が、一日当たり約 4 mg ないし一日当たり約 20 mg の範囲の量の前記化合物又は医薬的に受容可能なその塩を患者に投与することを含んでなる、請求項 1 又は 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、或いは請求項 2 に記載の使用。

40

【請求項 5】

前記方法が、脳中の Ras のファルネシル化を約 50 % より多く阻害するために十分ではない量の前記化合物又は医薬的に受容可能なその塩を患者に投与することを含んでなる、請求項 1、3 又は 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、或いは請求項 2 に記載の使用。

【請求項 6】

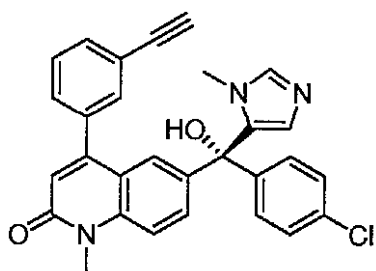
前記方法が、UCH-L1 のファルネシル化を阻害するために十分な量の前記化合物又は医薬的に受容可能なその塩を患者に投与することを含んでなる、請求項 1 又は 3-5 のいずれか 1 項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、或いは請求項 2 に記載の使用。

【請求項 7】

50

前記方法が、以下の式：

【化 3】



10

の医薬的に受容可能な D-酒石酸塩を患者に投与することを含んでなる、請求項 1 又は 3-6 のいずれか 1 項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、或いは請求項 2 に記載の使用。

【請求項 8】

前記タンパク症の患者が、神経変性疾患、認知障害、リソソーム蓄積症、眼疾患、炎症性疾患、心血管性疾患、又は増殖性疾患に罹っている、請求項 1 又は 3-7 のいずれか 1 項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、或いは請求項 2 に記載の使用。

【請求項 9】

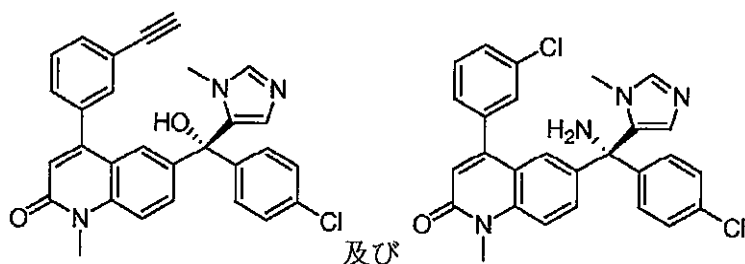
前記神経変性疾患が、パーキンソン病、びまん性レビー小体病、多系統萎縮症、パントテン酸キナーゼ関連神経変性症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、及びアルツハイマー病から選択される、請求項 1 又は 3-8 のいずれか 1 項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、或いは請求項 2 に記載の使用。

20

【請求項 10】

前記治療方法が、以下の式：

【化 4】



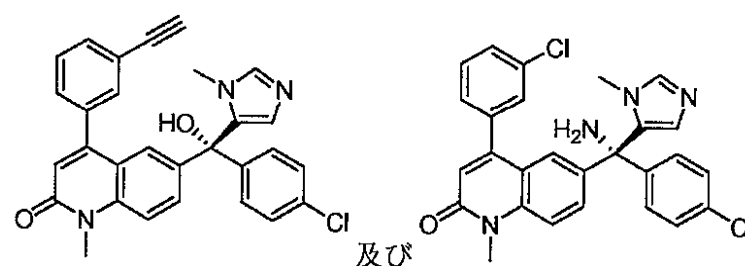
30

から選択される化合物又は医薬的に受容可能なその塩、及び治療的に有効な量の非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を患者に投与することを更に含んでなる、請求項 1 又は 3-9 のいずれか 1 項に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、或いは請求項 2 に記載の使用。

【請求項 11】

以下の式：

【化 5】



40

又は医薬的に受容可能なその塩から選択される化合物又は医薬的に受容可能なその塩、及び治療的に有効な量の非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を含んでなる、タンパク

50

症の患者を治療するための医薬の製造における、化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用。

【請求項 1 2】

前記非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤が、ドーパミンアゴニスト、DOPAデカルボキシラーゼ阻害剤、ドーパミン前駆体、モノアミノオキシダーゼ遮断剤、カテコールO-メチルトランスフェラーゼ阻害剤、抗コリン剤、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、神経栄養受容体の活性化剤、ガンマーセクレターゼ阻害剤、PDE10阻害剤、及びNMDAアンタゴニストからなる群から選択される、請求項 1 0 に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、或いは請求項 1 1 に記載の使用。

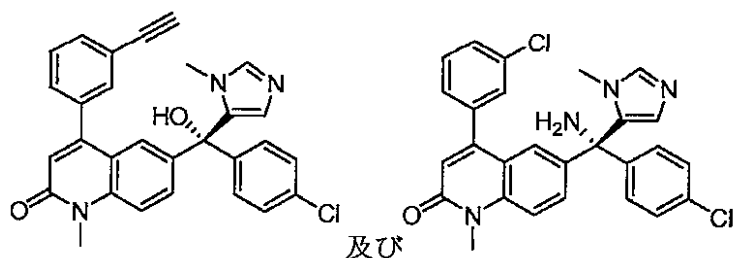
【請求項 1 3】

前記患者がヒトである、請求項 1、3-1 0、又は 1 2 に記載の化合物又は医薬的に受容可能なその塩、或いは請求項 2 又は 1 2 に記載の使用。

【請求項 1 4】

約 0.1 mg ないし約 50 mg の以下の式：

【化 6】



から選択される化合物又は医薬的に受容可能なその塩、及び医薬的に受容可能な賦形剤を含んでなる、タンパク症の患者を治療するための医薬組成物。

【請求項 1 5】

約 0.5 ないし約 30 mg の前記化合物又は医薬的に受容可能なその塩を含んでなる、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

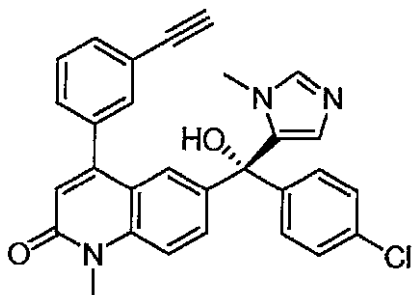
【請求項 1 6】

約 4 ないし約 20 mg の前記化合物又は医薬的に受容可能なその塩を含んでなる、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記医薬的に受容可能な塩が、以下の式：

【化 7】



の D-酒石酸塩である、請求項 1 2-1 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記タンパク症の患者が、神経変性疾患、認知障害、リソソーム蓄積症、眼疾患、炎症性疾患、心血管性疾患、及び増殖性疾患に罹っている、請求項 1 2-1 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記神経変性疾患が、パーキンソン病、びまん性レビー小体病、多系統萎縮症、パントテン酸キナーゼ関連神経変性症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、及びアルツハイ

10

20

30

40

50

マー病から選択される、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連する出願)

[0001] 本出願は、そのそれぞれが、本明細書中で参考文献としてその全てが援用される、2008年12月10日に提出された米国特許仮出願61/121,373号、及び2008年11月13日に提出された61/114,219号に対する、35 U. S. C. § 119(e)に基づく優先権を主張するものである。

【0002】

(技術分野)

[0002] 本発明は、タンパク症、特にパーキンソン病、びまん性レビー小体病、多系統萎縮症(MSA—この名称は、最初三つの別個の用語：シャイドレーガー症候群、線条体黒質変性症(SD)、及びオリブ橋小脳萎縮症(OPCA)を含んでいた)、パントテン酸キナーゼ関連神経変性症(例えば、PANK1)、認知障害、認知症、筋委縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン病(HD)、及びアルツハイマー病(AD)を含む神経変性疾患、並びに鬱病、不安症、リソソーム蓄積症、免疫性疾患、ミトコンドリア性疾患、眼疾患、炎症性疾患、心血管性疾患、又は増殖性疾患のような他の病理学的疾患に関係する他の異常なタンパク質代謝或いは蓄積を含むものの治療における、選択されたファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を使用するための投与計画に関する。

【背景技術】

【0003】

[0003] タンパク症は、異常なタンパク質の代謝又は蓄積が関係する疾病、疾患、又は不全である。幾つかのタンパク症は、神経変性疾患、認知障害、リソソーム蓄積症、免疫性疾患、ミトコンドリア性疾患、眼疾患、炎症性疾患、心血管性疾患、及び増殖性疾患、等を含むことができる。更に、タンパク症の包括的定義下に含まれるものは、シヌクレイン病、タウオパチー、アミロイドパチー、TDP-43タンパク症等のような特定の病態である。

【0004】

[0004] タンパク症は、神経細胞及びグリア細胞の選択的に脆弱な集団中のα-シヌクレインタンパク質の異常な凝集物を含有する共通の病変を共有する神経変性疾患の多様な群である。ある種の証拠は、異常な線維状凝集体及び／又はそれより小さい可溶性の前線維状毒性凝集物のいずれかの形成を、パーキンソン病(PD)、びまん性レビー小体病(DLB)、多系統萎縮症(MSA)、及びパントテン酸キナーゼ関連神経変性症(例えば、PANK1)を含む脳の鉄濃度の疾患を含む、神経変性疾患に影響された脳の領域の臨床的症状及び変性の開始並びに進行に結び付ける。これらの疾病のための現時点の治療の選択は、広く変化する利益を伴う、カルビドパーレボドパ、抗コリン剤、及びモノアミンオキシダーゼ阻害剤のような対症療法を含む。最良の反応者、即ち特発性のパーキンソン病患者においてさえ、レボドパに対する最初の良い反応は、典型的には治療の最初の5ないし7年後、運動性の変動及び衰弱した機能障害のような薬物誘導合併症によって影が薄くなる。残りの疾患において、現時点の療法は、妥当な症状的利益を提供する。これらの疾病の重度に衰弱させる特質及びその罹患率から、当技術において、タンパク症の治療及び管理に対する新規な方法に対する明白な必要性が存在する。

【0005】

[0005] 認知障害及び認知症は、広く蔓延し、そして衰弱させることができる他の神経性症状である。認知障害及び認知症は、各種の因子及び疾病の症状によって引き起こされることができる。例えば、認知障害又は認知症は、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、心血管性疾患、血管性認知症、多発性硬化症性認知症、パーキンソン病及びパーキンソン病性認知症、レビー小体病、ピック病、アルツハイマー病、中度の認知障害、ハンチントン病、AIDS及びAIDS関連認知症、脳腫瘍、脳病変、癲癇、多発性硬化症、ダウン症候

10

20

30

40

50

群、レット症候群、進行性核上性麻痺、前頭葉症候群、統合失調症、外傷性脳疾患、冠動脈バイパス移植手術後遺症、電撃痙攣性療法による認知障害、化学療法による認知障害、薬物乱用の履歴による認知障害、注意欠陥性疾患（ADD）、注意欠陥多動性障害（ADHD）、自閉症、失読症、鬱病、双極性疾患、外傷後ストレス性疾患、無感動、筋無力症、睡眠時無呼吸による執務時中の認知障害、トゥレット症候群、自己免疫性血管炎、全身性紅斑性狼瘡、リウマチ性多発性筋痛症、肝臓の症状、代謝性疾患、クーフス病、副腎白質ジストロフィー、異染色性白質ジストロフィー、貯蔵症、感染性血管炎、梅毒、神経梅毒、ライム病、脳内出血後の合併症、甲状腺機能低下症、B12欠乏症、葉酸欠乏症、ナイアシン欠乏症、チアミン欠乏症、水頭症、無酸素症後の合併症、プリオン病（クロイツフェルトーヤコブ病）、脆弱X症候群、フェニルケトン尿症、栄養失調症、及び神経線維腫症、メープルシロップ尿症、高カルシウム血症、甲状腺機能低下症、並びに低血糖症によって起こされることができ。認知症は、通常、正常な加齢から予想されるものを超えた身体の損傷又は疾病による認知機能の進行性の低下として定義される。認知症は、記憶、推論、注意、言語、及び問題解決に伴う問題に関する精神的機能の喪失として説明される。より高いレベルの機能が、典型的には最初に影響される。認知症は、正常な日常生活の機能に対する個人の能力を妨げる。

【0006】

[0006]早期発生型パジェット病及び前頭側頭型認知症（IBMPFD）に伴う封入体筋炎は、筋肉、骨、及び脳に影響することができる症状である。IBMPFDの最初の徴候は、しばしば筋肉の衰弱（筋障害）であり、これは、典型的には中年成人期にあらわれる。衰弱は最初臀部及び肩の筋肉で起こり、階段を上ること、及び腕を肩より上にあげることが困難になる。疾患が進行すると、衰弱は腕及び足の他の筋肉に展開する。筋肉の衰弱は、更に呼吸器及び心臓（心）筋肉に影響し、生命を脅かす呼吸困難及び心不全に導くことができる。

【0007】

[0007]アルツハイマー病は、高齢者の認知症及び認知障害の主要な原因であり、そして先進国における心血管性疾患、癌、及び脳卒中に次ぐ死亡の主要な原因である。認知症の事例の70%までは、アルツハイマー病により、血管性疾患が二番目の最も普通の原因である。60歳のヒトの間のADの発生頻度は約1%である。ADの発生率は、約5年ごとに倍になっている。Forsyth, Phys. Ther. 78:1325-1331, 1998; Evans et al., JAMA 262:2551-2556, 1989; これらのそれぞれは本明細書中に参考文献として援用される。ADは、米国単独で、推定400万人の人を苦しめ、年間1千億ドルの費用がかかっている。Schumock, J. Health Syst. Pharm. 55(52):17-21, 1998; Hay & Ernst, Am. J. Public Health 77:1169-1175, 1987; これらのそれぞれは本明細書中に参考文献として援用される。

【0008】

[0008]認知障害及び認知症の治療は、三つの主要な分野：特異的な根底にある病態生理を標的とする薬理学的介入；特異的症状を寛解する薬理学的薬剤；及び行動性の介入に分類することができる。今日までのADにおける認知障害の唯一の好結果な治療は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（例えば、タクリン、ドネペジル、リバスチグミン、及びガランタミン）及びNMDAアンタゴニスト（例えば、メマンチン）のような対症治療である。タンパク症の治療における他の病理学的方法に対する必要性が存在する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Forsyth, Phys. Ther. 78:1325-1331, 1998.

【非特許文献2】Evans et al., JAMA 262:2551-2556, 1989.

【非特許文献3】Schumock, J. Health Syst. Pharm. 55 (52): 17-21, 1998.

【非特許文献4】Hay & Ernst, Am. J. Public Health 77: 1169-1175, 1987.

【発明の概要】

【0010】

[0009]本発明は、タンパク症（例えば、パーキンソン病、びまん性レビー小体病、多系統萎縮症、パントテン酸キナーゼ関連神経変性（例えばPANK1）のような神経変性疾患）、又は他の神経性症状（例えば、認知障害）を治療するための低投与量のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（FTI）の使用における最近の発見に由来する。タンパク症疾病の一つの群は、タンパク質、アルファシヌクレインの毒性レベルが蓄積し、ある範囲の疾病及び／又は疾患を引き起こすシヌクレイン病である。筋委縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病（HD）、及びアルツハイマー病（AD）；認知障害、ミトコンドリア性疾患、眼疾患、炎症性疾患、心血管性疾患、及び増殖性疾患、等のような他の神経変性疾患のような異常なシヌクレインの代謝又は蓄積が関係する他の疾病も、更に本発明に基づく低投与量のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤で治療することができる。各種の一次毒性タンパク質病態を伴う多発性神経変性疾患を含む他のタンパク症も、更に末梢の、非CNS器官及び組織の疾病に役立つことができるタンパク症のように、記載されているように治療することができる。

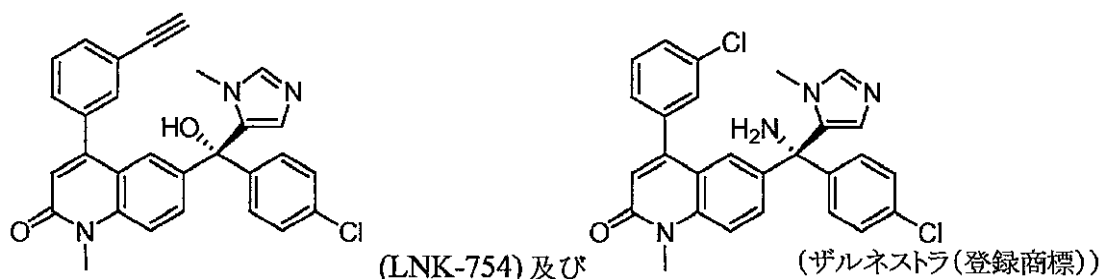
10

【0011】

[0010]本発明のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、以下の式：

【0012】

【化1】



30

【0013】

から選択される化合物又はその塩である。

[0011]ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、本来細胞の増殖及び分化を調節し、そして従って癌の治療における治療標的であるRasタンパク質のファルネシル化を阻害するために開発された。癌細胞において、Rasのファルネシル化の最大の阻害は、細胞死をもたらす。Rasは、その全てがC-末端から四つ目のアミノ酸残基のシステイン残基においてファルネシル化されたCaax-CO₂Hタンパク質（ここで、aは、脂肪酸側鎖を持つアミノ酸である）の幅広いファミリーのメンバーである。動物モデル及びヒトの両方において癌の治療における治療の有効性を達成するために高い投与量のFTIを必要とする。このような高い投与量の範囲は、RasのようなCaax-CO₂Hファルネシルトランスフェラーゼ基質タンパク質の群を標的とし、そして癌に対する有効性のために必要なRas及び関連タンパク質のファルネシル化の高いレベルの抑制を達成するための両方のために必要である。例えば、動物モデルからの証拠は、腫瘍細胞における毒性を示し始めるために、Rasのファルネシル化を、少なくとも平均50%抑制しなければならないことを示す（図3）。ザルネストラ（登録商標）及びLNK-754の両方の第I相臨床の結果は、癌の治療における有効性を達成するために、高い投与量が必要であることを示す。具体的には、第I相臨床及び連続投与を使用した薬理学的研究後の第II/I相試験に対するザルネストラ（登録商標）の推奨投与量は、300mgを一日2回、即ち一日当たり600mgであった（Crul, M., et al. Journal o

40

50

f Clinical Oncology, vol. 20, no. 11, 2002, 2726 参照) ; 進行癌におけるザルネストラ (登録商標) のもう一つの第 I 相治験からの推奨第 I 相投与量計画は、500mg を一日 2 回、即ち一日当たり 1000mg であった (Zujewski, J., et al. J. Clin. Oncol. 18:927-941, 2000 参照; そして進行白血病を有する患者によるもう一つのザルネストラ (登録商標) の第 I 相治験から助言された投与量は、600mg を一日 2 回、即ち、一日当たり 1200mg であった (Ryan, D. P., et al. Proc. Am. Clin. Oncol. 19:185a, 2000 参照)。同様に、進行悪性腫瘍を持つ患者における LNK-754 の第 I 相研究は、640mg を一日 2 回、即ち一日当たり 1280mg の投与量が、ras 発現腫瘍に対して臨床的に有効であるために必要な投与量より僅かに少ないと考えられることを示した (Moulder, S. L., et al. Clinical Cancer Research, vol, 10, 2004, 7127-7135 参照)。

【0014】

[0012] CaaX 配列を有する Ras のような古典的ファルネシルトランスフェラーゼ基質に加えて、更にファルネシルトランスフェラーゼ (FTアーゼ) によってファルネシル化することができる非標準的タンパク質基質の群が明らかになっている。これらのタンパク質の例は、C-末端配列CKAA (配列番号: 2) (ここでAはアラニンである) を有するユビキチンC-末端エステラーゼL1 (UCH-L1) である。UCH-L1は、神経細胞のような末端的に分化した細胞中に発現するタンパク質であり、そしてRas及び他のCaaX-CO₂Hタンパク質と全く異なったファルネシル化の動力学を有する。結果として、UCH-L1及び/又は他の非CaaX-CO₂Hタンパク質のFTアーゼによるファルネシル化が、Ras及び関連するCaaX-CO₂Hタンパク質のファルネシル化を阻害するために必要とするより、かなり低い濃度のFTIにおいて、FTIによって阻害することができることは明白である。

【0015】

[0013] いずれもの特定の理論によって束縛されることを望むものではないが、タンパク質排除経路に関係するUCH-L1及び/又は他の非CaaX-CO₂HのFTアーゼ基質のファルネシル化が、タンパク症の治療に関係する可能性のある標的であると考えられる。従って、タンパク症を持つ患者を治療するために必要なLNK-754又はザルネストラ (登録商標) 或いはその塩のようなFTIの治療的に有効な量は、非CaaX-CO₂HのFTアーゼ基質 (例えば、UCH-L1) のファルネシル化を阻害するために必要とする量のみであるものである。これらの投与量は、腫瘍学の適用における腫瘍の成長を有効に阻害する使用されるものよりはるかに低い。タンパク症の治療のための標的が、恐らくUCH-L1又は恐らくは他の非CaaX-CO₂HのFTアーゼ基質であることが提示された場合、LNK-754又はザルネストラ (登録商標) 或いはその塩の投与量は、Rasのファルネシル化に実質的に影響することなく、非CaaX-CO₂Hタンパク質のファルネシル化を阻害するために適合させることができる。このような方法において、Rasのファルネシル化の阻害に伴う副作用及び/又は高い投与量のFTIの投与を避けるか又は少なくとも減少することができる。驚くべきことに、UCH-L1及び他の非CaaX-CO₂HのFTアーゼ基質のファルネシル化の阻害は、癌の治療においてRasのファルネシル化に依存すると考えられる腫瘍の成長を、治療的に阻害するために必要な濃度より、5倍、10倍、50倍、又は100倍も低いLNK-754及びザルネストラ (登録商標) 濃度で起こる。従って、UCH-L1及び他の非CaaX-CO₂HのFTアーゼ基質のファルネシル化の阻害は、一日当たり約0.1mgないし一日当たり約150mg、特に一日当たり0.1mgないし一日当たり約50mg、更に特に一日当たり約0.5mgないし一日当たり約30mg、更に特に一日当たり約4mgないし一日当たり約20mg投与することによって影響することができる。UCH-L1及び他の非CaaX-CO₂HのFTアーゼ基質のファルネシル化は、FTIによって阻害されるために、タンパク質のゲラニルゲラニル化を阻害することなく、タンパク質のファルネシル化を

阻害する能力を持つ F T I（即ち、ファルネシルトランスフェラーゼ（F T アーゼ）の阻害剤）が、本発明において特に有用である。二重の活性を持つ F T I は、F T アーゼ特異的阻害剤と比較してより大きい毒性を伴う。

【0016】

[0014]更に、低い濃度又は投与量の F T I によって見られる効果は、非ファルネシル化基質機構によってもたらされる。従って、低い濃度又は投与量の F T I の効果は、F T I 単独の、タンパク症に関係する生化学／生理学的経路に影響する一つ又はそれより多い細胞内タンパク質／類との相互作用であることができる。同様に、低い濃度又は投与量の F T I によって見られる効果は、F T I の、F T アーゼ及びタンパク症に関係する生化学／生理学的経路に影響する一つ又はそれより多い細胞内タンパク質／類との相互作用によってもたらされることができる。

10

【0017】

[0015]癌を治療するために使用されるこのような高い投与量の F T I が、タンパク症の治療のような他の症状の治療において特に有用ではないことが発見されている。例えば、高い投与量（45 mg / kg）の F T I、L N K-754 は、処置された M a s l i a h

D-系の遺伝子導入 α -シヌクレインマウスの脳の α -シヌクレイン陽性神経細胞の数を有意に低下しなかった（図 2 A）；然しながら、低い投与量（0.09 mg / kg ないし 9 mg / kg）の L N K-754 で処置されたマウスは、有意な減少を示した。図 2 a 及び 2 b を参照されたい。低い投与量の L N K-754（癌のマウスモデルにおいて有効であることが見いだされた投与量より低い）は、神経性症状の治療において有用であることが思いがけなく見出されている。神経性症状（例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病）の治療における、L N K-754 又はザルネストラ（登録商標）或いは医薬的に受容可能なその塩のような F T I の効力は、投与量が、癌の異種移植マウスモデルにおいて治療的に有効であることが見いだされた範囲に入った場合減少する。F T I が高い投与量で C a a X-C O₂ H タンパク質のファルネシル化を有意に阻害し始めるために、これは、低い投与量の F T I によって刺激される経路を阻害することができることが可能である。例えば、U C H-L 1 のファルネシル化の阻害が、タンパク質排除の経路を刺激することによってマクロオートファジーのような毒性タンパク質の排除を刺激する場合、C a a X-C O₂ H タンパク質のファルネシル化の阻害は、タンパク質排除に関係する他のタンパク質に影響し、高い F T I 投与量によるタンパク質排除の阻害をもたらすことができる。

20

30

【0018】

[0016]更に、低い濃度又は投与量の F T I において、F T I の他の細胞内タンパク質との、F T アーゼの関与を伴う又は伴わない相互作用、例えば微小管のアセチル化機構は、タンパク症の治療的処置の非ファルネシル化基質機構をもたらすことができる。

【0019】

[0017] α -シヌクレイン遺伝子導入マウスの F T I、ザルネストラ（登録商標）及び L N K-754 による処置は、海馬における α -シヌクレインのレベルを減少することが見いだされ、そしてこれらのマウスは、ベヒクル単独を投与された遺伝子導入マウスより僅かな α -シヌクレイン封入を示した。図 2 は、シヌクレイン病に対する M a s l i a h D-系遺伝子導入 α -シヌクレインマウスモデルにおける L N K-754 に対する効力のデータを示す。一つの試行は、高い投与量の 45 mg / kg 及び 9 mg / kg の L N K-754 で行われた。図 2 A を参照されたい。高い投与量の 45 mg / kg の L N K-754 は、処置されたマウスの脳内の α -シヌクレイン陽性神経細胞の数を有意に低下したことは見いだせなかった。然しながら、驚くべきことに、低い投与量（9 mg / kg の L N K-754）は、処置されたマウスの脳内の α -シヌクレイン陽性神経細胞の数を有意に低下したことが見いだされた。この発見に基づき、2 番目の低投与量の試行を、0.09 mg / kg のような低い投与量を使用して、そして 9 mg / kg 迄拡大して行った。図 2 B を参照されたい。注意すべきことは、2 番目の試行において使用された L N K-754 の投与量は、全て癌のマウスモデルにおいて有効であることが見いだされた投与量より低

40

50

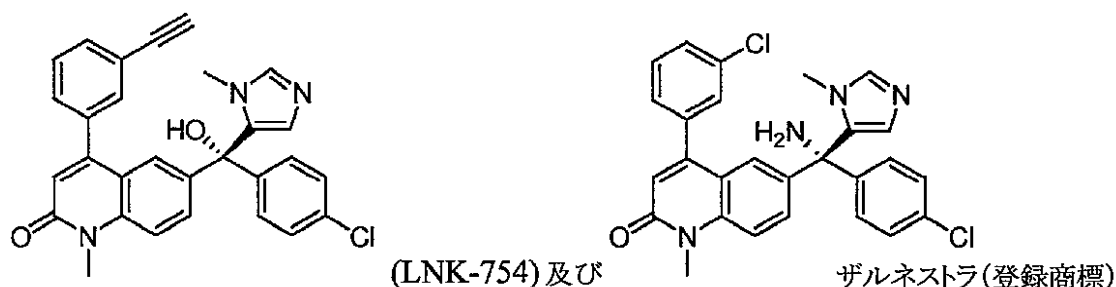
かったが、しかしこの試行における最低の投与量、 0.9 及び 0.09 mg/kg は、遺伝子導入マウスにおける α -シヌクレイン陽性神経細胞の数を、有意に低下した。

【0020】

[0018]本発明は、タンパク症の患者を治療する方法において使用するための化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、この方法は以下の式：

【0021】

【化2】



10

【0022】

から選択される化合物又は医薬的に受容可能なその塩を、一日当たり約 0.1 mg ないし一日当たり約 50 mg の範囲の量で患者に投与することを含んでなる。もう一つの側面において、本発明は、タンパク症の患者を治療するための医薬の製造における化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用を提供し、ここにおいて、この医薬は、LNK-754及びザルネストラ（登録商標）から選択される化合物又は医薬的に受容可能なその塩を含んでなり、そして患者に投与される化合物又は医薬的に受容可能なその塩の量は、一日当たり約 0.1 mg ないし一日当たり約 50 mg の範囲である。本発明は、タンパク症の患者を治療する方法を提供し、ここにおいて、この方法は、LNK-754又はザルネストラ（登録商標）或いは医薬的に受容可能なその塩から選択される化合物を、一日当たり約 0.1 mg ないし一日当たり約 50 mg の範囲の量で患者に投与することを含んでなる。

20

【0023】

[0019]本発明は、タンパク症の患者を治療する方法において使用するための化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、ここにおいて、この方法は、LNK-754又はザルネストラ（登録商標）或いは医薬的に受容可能なその塩の一日当たり約 0.5 mg ないし一日当たり約 30 mg の範囲の量を患者に投与することを含んでなる。本発明は、タンパク症の患者を治療する方法を提供し、ここにおいて、化合物又は医薬的に受容可能なその塩は、一日当たり約 0.5 mg ないし一日当たり約 30 mg の範囲である。

30

【0024】

[0020]本発明は、タンパク症の患者を治療する方法において使用するための化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、ここにおいて、この方法は、LNK-754又はザルネストラ（登録商標）或いは医薬的に受容可能なその塩の、一日当たり約 4 mg ないし一日当たり約 20 mg の範囲の量を患者に投与することを含んでなる。本発明は、タンパク症の患者を治療する方法を提供し、ここにおいて、化合物又は医薬的に受容可能なその塩の量は、一日当たり約 4 mg ないし一日当たり約 20 mg の範囲である。

40

【0025】

[0021]本発明は、タンパク症の患者を治療する方法において使用するための化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、ここにおいて、この方法は、LNK-754又はザルネストラ（登録商標）或いは医薬的に受容可能なその塩の、脳内のRasのファルネシル化を約 50% より多く阻害するために十分ではない量を患者に投与することを含んでなる。本発明は、タンパク症の患者を治療する方法を提供し、ここにおいて、化合物又は医薬的に受容可能なその塩の量は、脳内のRasのファルネシル化を約 50% より多く阻害するために十分ではない。

【0026】

[0022]本発明は、タンパク症の患者を治療する方法において使用するための化合物又は

50

医薬的に受容可能なその塩を提供し、ここにおいて、この方法は、L N K-7 5 4又はザルネストラ（登録商標）或いは医薬的に受容可能なその塩の、U C H-L 1のファルネシル化を阻害するために十分な量を患者に投与することを含んでなる。本発明は、タンパク症の患者を治療する方法を提供し、ここにおいて、化合物又は医薬的に受容可能なその塩の量は、U C H-L 1のファルネシル化を阻害するために十分である。本発明は、タンパク症の患者を治療する方法を提供し、ここにおいて、化合物又は医薬的に受容可能なその塩の量は、U C H-L 1のファルネシル化を阻害するために十分である。

【0027】

[0023]本発明は、タンパク症の患者を治療する方法において使用するための化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、ここにおいて、この方法は、L N K-7 5 4の医薬的に受容可能なD-酒石酸塩を患者に投与することを含んでなる。本発明は、タンパク症の患者を治療する方法を提供し、ここにおいて、この方法は、L N K-7 5 4の医薬的に受容可能なD-酒石酸塩を患者に投与することを含んでなる。

10

【0028】

[0024]本発明は、タンパク症の患者を治療する方法において使用するための化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、ここにおいて、タンパク質症の患者は、神経変性疾患、認知障害、リソソーム蓄積症、眼疾患、炎症性疾患、心血管性疾患、又は増殖性疾患に罹っている。本発明は、神経変性疾患に罹ったタンパク症の患者を治療する方法を提供する。一つの側面において、神経変性疾患は、パーキンソン病、びまん性レビー小体病、多系統萎縮症、パントテン酸キナーゼ関連神経変性症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、及びアルツハイマー病から選択される。

20

【0029】

[0025]本発明は、タンパク症の患者を治療する方法において使用するための化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、ここにおいて、この治療の方法は、更にL N K-7 5 4又はザルネストラ（登録商標）或いは医薬的に受容可能なその塩から選択される化合物、及び治療的に有効な量の非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を患者に投与することを含んでなる。本発明は、タンパク症の患者を治療する方法を提供し、ここにおいて、この方法は、更にL N K-7 5 4又はザルネストラ（登録商標）或いは医薬的に受容可能なその塩から選択される化合物、及び治療的に有効な量の非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を患者に投与すること含んでなる。

30

【0030】

[0026]本発明は、タンパク症の患者を治療するための医薬の製造における化合物又は医薬的に受容可能なその塩の使用を提供し、ここにおいて、医薬は、L N K-7 5 4又はザルネストラ（登録商標）或いは医薬的に受容可能なその塩、及び治療的に有効な量の非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を含んでなる。

【0031】

[0027]本発明は、タンパク症の患者を治療する方法において使用するための化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、ここにおいて、この非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、ドーパミンアゴニスト、D O P Aデカルボキシラーゼ阻害剤、ドーパミン前駆体、モノアミンオキシダーゼ遮断剤、カテコールO-メチルトランスフェラーゼ阻害剤、抗コリン剤、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、神経栄養受容体の活性化剤、ガンマーセクレターゼ阻害剤、P D E 1 0阻害剤、及びN M D Aアンタゴニストからなる群から選択される。

40

【0032】

[0028]本発明は、タンパク症の患者を治療する方法において使用するための化合物又は医薬的に受容可能なその塩を提供し、ここにおいて、患者は、ヒトである。本発明は、タンパク症の患者を治療する方法を提供し、ここにおいて、患者は、ヒトである。

【0033】

[0029]本発明は、タンパク症の患者を治療するための医薬組成物を提供し、ここにおいて、この組成物は、約0.1mgないし約50mgのL N K-7 5 4又はザルネストラ（

50

登録商標) 或いは医薬的に受容可能なその塩から選択される化合物、及び医薬的に受容可能な賦形剤を含んでなる。

【0034】

[0030] 本発明は、医薬組成物を提供し、ここにおいて、この組成物は、更に約0.5ないし約30mgのLNK-754又はザルネストラ(登録商標) 或いは医薬的に受容可能なその塩を含んでなる。本発明は、医薬組成物を提供し、ここにおいて、この組成物は、更に約4ないし約20mgのLNK-754又はザルネストラ(登録商標) 或いは医薬的に受容可能なその塩を含んでなる。

【0035】

[0031] 本発明は、医薬組成物を提供し、ここにおいて、この組成物は、LNK-754の医薬的に受容可能なD-酒石酸塩を含んでなる。

[0032] 本発明は、タンパク症の患者を治療するための医薬組成物を提供し、ここにおいて、タンパク症の患者は、神経変性疾患、認知障害、リソソーム蓄積症、眼疾患、炎症性疾患、心血管性疾患、及び増殖性疾患に罹っている。本発明は、神経変性疾患に罹っているタンパク症の患者を治療するための医薬組成物を提供し、ここにおいて、神経変性疾患は、パーキンソン病、びまん性レビー小体病、多系統萎縮症、パントテン酸キナーゼ関連神経変性症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、及びアルツハイマー病から選択される。

【図面の簡単な説明】

【0036】

【図1】 [0033] 図1は、癌に対するマウスモデルにおけるLNK-754-TSの効力を示す。3T3H-ras(61L)異種移植無胸腺マウスモデルにおける10日間のBID投与は、マウスにおける腫瘍の成長を抑制するために、少なくとも体重のキログラム当たり25mg/kgのLNK-754-TSが必要であることを証明している。Pfizer Investigational New Drug Application for CP-609,754, Section 8, Pharmacology and Toxicology, dated November 19, 1999から。更に、Moulder et al, Clinical Cancer Research 10:7127-7135, Nov. 1, 2004を参照されたい。

【図2】 [0034] 図2は、シヌクレイン病のマウスモデルにおけるLNK-754-TSの効力を示す(Masliah系-Dの α -シヌクレイン遺伝子導入マウス)。Aは、高い投与量のLNK-754-TS、45mg/kg及び9mg/kgの試行である。投与は、POのBIDで3か月間である。Bは、低い投与量のLNK-754-TSの試行である。投与はPOのBIDで3か月間である。LNK-754-TSは、9mg/kg及びそれ以下で有効であることが見いだされた。グラフは、生後9か月の α -シヌクレイン遺伝子導入マウスの海馬における α -シヌクレイン陽性細胞の数である。生理食塩水で処置されたマウスは、基線のマウスと比較した場合、年齢依存性の病態の増加が特徴的である。全てのLNK-754-TSの適用された投与は、有意なレベルに達しなかった9mg/kgの群を除き、 α -シヌクレインIR細胞の数の有意な減少に導いた。データは、平均+SEMを示す。#は、基線に対して $p < 0.05$ である；食塩水に対して $* P < 0.05$ 、 $** P < 0.01$ である。

【図3】 [0035] 図3は、3T3のH-ras(61L)異種移植腫瘍を保有する無胸腺マウスにおける連続的に注入されたLNK-754(CP-609,754)(7日間の処置)に対する薬物動態学的及び薬力学的データを与える。100ng/mLより上の連続的血清レベル及びRasのファルネシル化の少なくとも50%の阻害において、腫瘍成長の有意な阻害が見られた。Pfizer Investigational New Drug Application for CP-609,754, Section 8, Pharmacology and Toxicology, dated November 19, 1999から。更に、Moulder et al, Clinical Cancer Research 10:7127-7135, Nov. 1, 2004を

参照されたい。

【図4】[0036]図4は、増加する量のLNK-754-TS並びにザルネストラ（登録商標）及びラパマイシンによる72時間の処置におけるSH-SY5Y細胞中のLC3のmRNAの相対的レベルを示す。

【図5】[0037]図5は、SH-SY5Y細胞のLNK-754-TS処置が、HDJ2に対するRasのファルネシル化の阻害に対して異なった用量-反応曲線をもたらすことを証明する。試料は同じ実験から誘導された。

【図6】[0038]図6は、アルファシヌクレイン遺伝子導入マウスの前頭皮質中の可溶性／細胞質のRasレベルに対する低投与量のLNK-754-TS処置の効果を示すゲルである。

【図7】[0039]図7は、アルファシヌクレイン遺伝子導入マウスの前頭皮質中の可溶性／細胞質のRasレベルに対する低投与量のLNK-754-TS処置の効果を示すグラフであり、そして図6のゲルからのデータの定量化である。

【図8】[0040]図8aは、LC3のmRNAが、LNK-754-TS（0.01-100nM）、ティピファニブ（ザルネストラ（登録商標）；100nM）、及びラパマイシン（1μM）による72時間のSH-SY5Y細胞の処置によって増加されることを示す棒グラフである。データは、対照と比較した（*） $p \leq 0.05$ 、（**） $p \leq 0.01$ 及び（***） $p \leq 0.001$ として注釈されたニューマン-クールス（Newman-Kuels）事後検定を伴うANOVAによる統計的有意性を伴う、平均±SEM（ $n \geq 5$ ）として与えられている。[0041]図8bは、点状のLC3の免疫染色が、LNK-754-TS（100nM）、ティピファニブ（ザルネストラ（登録商標）；100nM）及びラパマイシン（1μM）で処置されたSH-SY5Y細胞において増加していることを示す。細胞核は、DAPIで対比染色された（スケールバーは50μmである）。[0042]図8cは、LC3-IITタンパク質のレベルが、バフィロマイシンA1（10μM）の存在中のLNK-754-TS（100nM）によるSH-SY5Y細胞の処置によって増加することを示すゲルである。データは、対応スチューデントt検定による統計的有意性を伴う平均±SEMとして与えられている（ $n = 4$ 、 $p < 0.05$ ）。[0043]図8dは、LNK-754-TS（100nM）及びティピファニブ（ザルネストラ（登録商標）；100nM）によって影響されていない自食作用関連遺伝子の組のmRNAレベルを示す棒グラフであり、一方ラパマイシン（1μM）は、mTOR（ラパマイシンの作用が經由する）の下流であるAtg1に対する自食作用の転写の上方制御を引き起こす。データは、対照と比較した（*） $p \leq 0.05$ 、（**） $p \leq 0.01$ 及び（***） $p \leq 0.001$ として注釈されたニューマン-クールス（Newman-Kuels）事後検定を伴うANOVAによる統計的有意性を伴う、平均±SEM（ $n \geq 5$ ）として与えられている。[0044]図8eは、p62のmRNAが、LNK-754-TS（100nM）処置によって増加することを示す棒グラフである。データは、対照と比較した（*） $p \leq 0.05$ 、（**） $p \leq 0.01$ 及び（***） $p \leq 0.001$ として注釈されたニューマン-クールス（Newman-Kuels）事後検定を伴うANOVAによる統計的有意性を伴う、平均±SEM（ $n \geq 5$ ）として与えられている。[0045]図8fは、ラパマイシン（10nM-10μM）が、p70S6Kのリン酸化におけるmTOR依存性の減少を引き起こす（しかしLNK-754-TSでは起こさない）ことを示すゲルである。

【図9-1】[0046]図9aは、二つの異なった投与量のLNK-754-TS（0.9mg/kg（ $n = 8$ ）及び0.09mg/kg（ $n = 9$ ）、24時間毎に2回）における3ヶ月間の処置が、皮質及び海馬の両方の沈着を停止することを示す二つのグラフである。[0047]図9bは、遺伝子導入αシヌクレイン過剰発現マウスの3か月間のLNK-754-TS（2mg/kg（ $n = 9$ ）72時間毎に1回）による処置を示すグラフである。この実験において、マウスは、基質のαシヌクレイン蓄積の高い基線（処置の開始前）レベルを有し、そして処置の経過中進行しなかった（ベヒクル対基線）。然しながら、LNK-754-TSによる処置は、αシヌクレインの免疫反応性を、基線及びベヒクル

10

20

30

40

50

で処置した対照より低く有意に減少している。

【図 9-2】[0048]図 9 c は、細胞体及び神経線維網中の α -シヌクレイン（緑色）の明白な減少、並びに神経細胞構築物（赤色 = Ne u N）における効果の欠如を証明する 3 ヶ月の投与試行からの、代表的な海馬切片（免疫反応性の減少は約 50 % である）を示す一連の画像である。データは、平均 $\pm$ S E M ($n \geq 5$) として与えられ、そしてニューマン-クールス (Newman-Kuel s) 事後検定を伴う A N O V A による統計的有意性は、ベヒクル群と比較して (*) $p \leq 0.05$ 、及び (***) $p \leq 0.001$ として注釈されている。

【図 10】[0049]図 10 a は、遺伝子導入マウスの脳中で 3 か月かけて増加（ベヒクル処置対基線）した、二つの異なった抗体（A T 1 8 0 抗体によりリン酸化された T a u 及び H T 7 抗体による全 T a u）による免疫染色によって測定された T a u 免疫反応性を示すグラフである。L N K-7 5 4-T S の 3 ヶ月の処置（0.09 mg / k g ($n = 6$)、24 時間毎に 1 回）は、P-T a u (A T 1 8 0) 免疫反応性を有意に減少したが、全 T a u (H T 7) レベルは変化しなかった。[0050]図 10 b は、L N K-7 5 4-T S による処置（0.09 mg / k g ($n = 6$)、24 時間毎に 1 回）が、もがき反応を有意に増加し、そして非遺伝子導入マウスにおいて見られるものと同等のレベルに浮遊を減少することを示す一連の二つのグラフである。データは、ベヒクルと比較した (*) $p \leq 0.05$ 、(**) $p \leq 0.01$ 及び (***) $p \leq 0.001$ として注釈されたニューマン-クールス (Newman-Kuel s) (a に対して) 又はダネット事後検定のいずれかを伴う A N O V A の繰返し測定による統計的有意性を伴う、平均 $\pm$ S E M として与えられている。

【図 11】[0051]図 11 a は、アルツハイマー病の A P P / P S 1 遺伝子導入マウスモデル（増加したレベルの脳の A - b e t a 1-4 2 を有する）における L N K-7 5 4-T S による処置（0.9 mg / k g ($n = 5$)、24 時間毎に 1 回）が、2 ヶ月の投与後にベヒクル群と比較して有意な認識の改良を起こすことを示すグラフである。[0052]図 11 b は、図 11 a と同じ A P P / P S 1 の実験における L N K-7 5 4-T S による処置（0.9 mg / k g ($n = 5$)、24 時間毎に 1 回）が、ベヒクルと比較して、海馬台の領域の A β プラークの数（灰色の棒）の有意な減少を示したことを示す一連の二つのグラフである。データは、(#) として注釈された $p \leq 0.05$ のスチューデント T 検定の統計的有意性を伴う平均 $\pm$ S E M として与えられている。[0053]図 11 c は、第 2 の、しかし同じ A P P / P S 1 遺伝子導入マウスにおける研究において、ベヒクル群と比較した場合、L N K-7 5 4-T S による 12 日間の投与（0.9 mg / k g ($n = 20$)、24 時間毎に 1 回）後の認知の改良があることを示すグラフである。非遺伝子導入マウスも更に試験した（黒丸）。データは、平均 $\pm$ S E M 並びにベヒクル群と比較した (*) $p \leq 0.05$ 、(**) $p \leq 0.01$ 及び (***) $p \leq 0.001$ として注釈されたダネット事後検定を伴う A N O V A の繰返し測定による統計的有意性として与えられている。

【図 12】[0054]図 12 は、L N K-7 5 4-T S の 9 mg / k g 又は 0.9 mg / k g のいずれかの 1 回投与後の、W T マウスにおける血漿及び脳中の薬物動態特性を示すグラフである。

【図 13】[0055]図 13 は、5 mg / k g の 20 % ベーターシクロデキストリン中の p. o. の 1 回投与で投与した場合の、C 5 7 B L / 6 マウスにおけるザルネストラ（登録商標）の薬物動態特性を示すグラフである。

【図 14】[0056]図 14 は、C _{m a x} におけるヒト末梢血単核細胞内の F T アーゼの阻害を示すグラフである（各種の投与量における L N K-7 5 4-T S の 1 回の経口投与の 2 時間後）。

【発明を実施するための形態】

【0037】

定義

[0057]本明細書中で使用される場合、用語“動物”は、動物界のいずれものメンバーを指す。幾つかの態様において、“動物”は、発育のいずれもの段階のヒトを指す。幾つか

の態様において、“動物”は、発育のいずれもの段階の非ヒトの動物を指す。ある態様において、非ヒト動物は、哺乳動物（例えば、齧歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長類、及び／又はブタ）である。幾つかの態様において、動物は、制約されるものではないが、哺乳類、鳥類、爬虫類、両棲類、魚類、及び／又は虫類を含む。幾つかの態様において、動物は、遺伝子導入動物、遺伝子改変動物、及び／又はクローンであることができる。

【0038】

[0058] 本明細書中で使用される場合、数に対する言及中の用語“約”又は“約”は、他に記述されない限り又は文脈から明白でない限り、一般的に数のいずれかの方向（より大きい又はより小さい）において5%、10%、15%、又は20%の範囲内に入る数を含むとして取られる（このような数が、可能な値の0%より小さいか又は100%を超える場合を除く）。

【0039】

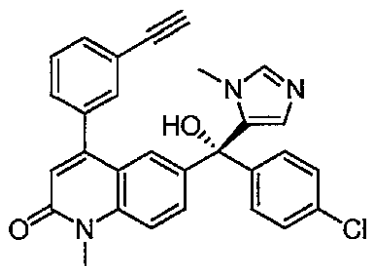
[0059] 本明細書中で使用される場合、用語“ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤”は、一般的に *in vivo* でファルネシル化されることが知られているタンパク質のファルネシル化を阻害するいずれもの化合物を指す。特に、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、ファルネシルトランスフェラーゼ（FTアーゼ）を特異的に阻害する。ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、好ましくはゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ（GGTアーゼ）を実質的に阻害しない。ある態様において、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、UCH-L1のファルネシル化を阻害する。ある態様において、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、自食作用を活性化するか又はタンパク質排除を刺激する。ある態様において、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、非CaaxのC末端ファルネシル化配列を持つタンパク質のファルネシル化を阻害する。ある態様において、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、C末端のファルネシル化配列-CKAA-CO₂H（配列番号：2）を持つタンパク質のファルネシル化を阻害する。ある態様において、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤の投与量は、Ras又はファルネシル化配列-*Caax*-CO₂Hを持つ他のタンパク質を阻害することなく、非*Caax*ファルネシル化配列を持つタンパク質のファルネシル化を阻害するために、用量設定することができる。ある態様において、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤の投与量は、Ras又はファルネシル化配列-*Caax*-CO₂Hを持つ他のタンパク質のファルネシル化を阻害することなく、UCH-L1又はファルネシル化配列-CKAA-CO₂H（配列番号：2）を持つ他のタンパク質のファルネシル化を阻害するために、用量設定することができる。ある態様において、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、非ファルネシル化基質機構によりタンパク質凝集に影響する。FTIは、更なる細胞内タンパク質と、FTアーゼを伴って又は伴わずに相互作用して、自食作用又はタンパク質排除に関係する生化学的或いは生理学的経路に影響することにより関係することができる。

【0040】

[0060] 本明細書中で使用される場合、用語“LNK-754”は、以下の構造：

【0041】

【化3】



【0042】

を有する化合物を指す。同意語は、CP609754、OSI754、及び‘754を含

10

20

30

40

50

む。

[0061]別の化学名は：(R)-6-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシル-(1-メチル-1-H-イミダゾール-5-イル)-メチル]-4-(3-エチニルフェニル)-1-メチル-2-(1H)-キノリノン及び(R)-6-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシル-(3-メチル-3-H-イミダゾール-4-イル)-メチル]-4-(3-エチニルフェニル)-1-メチル-2-(1H)-キノリノンを含む。

【0043】

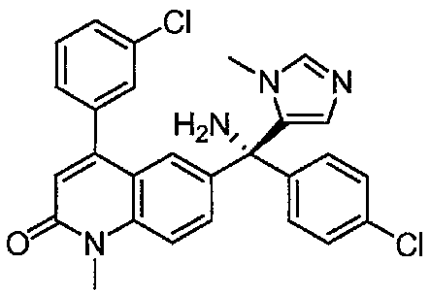
[0062]本明細書中で使用される場合、用語“LNK-754-TS”は、LNK-754のD-酒石酸塩を意味する。LNK-754-TSに対する別の化学名は：(2S, 3S)-ジヒドロキシブタン二酸(R)-6-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシル-(1-メチル-1-H-イミダゾール-5-イル)-メチル]-4-(3-エチニルフェニル)-1-メチル-2-(1H)-キノリノン及び(2S, 3S)-ジヒドロキシブタン二酸(R)-6-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシル-(3-メチル-3-H-イミダゾール-4-イル)-メチル]-4-(3-エチニルフェニル)-1-メチル-2-(1H)-キノリノンを含む。

【0044】

[0063]本明細書中で使用される場合、用語“ザルネストラ（登録商標）”は、以下の構造：

【0045】

【化4】



【0046】

を有する化合物を指す。

[0064]同意語は、R115777、ティピファニブ、及び(R)-6-(アミノ(4-クロロフェニル)-(1-メチル-1-H-イミダゾール-5-イル)メチル)-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2-(1H)-キノリノンを含む。

【0047】

[0065]本明細書中で使用される場合、用語“in vitro”は、生物体（例えば、動物、植物、及び／又は微生物）内ではなく、人工的な環境、例えば、試験管又は反応器中、細胞培養物中等において起こるイベントを指す。

【0048】

[0066]本明細書中で使用される場合、用語“in vivo”は、生物体（例えば、動物、植物、及び／又は微生物）内で起こるイベントを指す。

[0067]本明細書中で使用される場合、用語“患者”又は“被験者”は、本発明の組成物を投与することができるいずれもの生物体を指す。典型的な患者は、動物（例えば、マウス、ラット、非ヒト霊長類、及びヒトのような哺乳動物；昆虫；虫類；等）を含む。一つの態様において、患者はヒトである。幾つかの態様において、患者は、疾病、疾患、及び／又は症状に罹っていることができる。幾つかの態様において、患者は、疾病、疾患及び／又は症状に対して敏感であることができる。

【0049】

[0068]本明細書中で使用される場合、用語“タンパク症の患者”は、異常なタンパク質代謝又は蓄積によって特徴づけられるいずれもの疾患を含むタンパク症（例えば、タンパク症を発症する病気に罹りやすい、例えば遺伝的に罹りやすい）と診断されたか、又はそ

10

20

30

40

50

れに影響されたか、或いはその発症の危険性がある患者を指す。用語“タンパク症を持つ患者”は、異常なタンパク質代謝又は蓄積によって特徴づけられるいずれもの疾患を含むタンパク症と診断された又はそれに影響された患者を指す。用語“タンパク症を発症する危険性がある患者”は、異常なタンパク質代謝又は蓄積によって特徴づけられるいずれもの病気及び／又は疾患に罹りやすい、例えば、遺伝的にタンパク症）を発症しやすいヒトを指す。タンパク症は、神経変性疾患、認知障害、リソソーム蓄積症、免疫性疾患、ミトコンドリア性疾患、眼疾患、及び幾つかの増殖性疾患を含む。タンパク症の患者は、当業者による症状診断及び神経病学的試験によって及び／又はある場合には遺伝子スクリーニング、脳のスキャン、S P E C、P E T画像法、等と関連して、容易に確認することができる。

10

【0050】

[0069]本発明の方法において、用語“タンパク症”は、パーキンソン病、びまん性レビー小体病、多系統萎縮症（M S A—この名称は、最初三つの別個の用語：シャイドレーガー症候群、線条体黒質変性症（S D）、及びオリブ橋小脳萎縮症（O P C A）を含んでいた）、パントテン酸キナーゼ関連神経変性症（例えば、P A N K 1）、認知障害、認知症、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、ハンチントン病（H D）、及びアルツハイマー病（A D）を含む神経変性疾患、並びに鬱病、不安症、リソソーム蓄積症、免疫性疾患、ミトコンドリア性疾患、眼疾患、炎症性疾患、心血管性疾患、又は増殖性疾患のような他の病理学的疾患に関係する他の異常なタンパク質代謝或いは蓄積を含む。

【0051】

20

[0070]本明細書中で使用される場合、用語“シヌクレイン病の患者”は、シヌクレイン病、及び／又は病的シヌクレイン凝集によって特徴づけられるいずれもの神経変性疾患と診断された又はそれによって影響された患者（例えば、シヌクレイン病を発症する病気に罹りやすい、例えば遺伝的に罹りやすい）を指す。パーキンソン病、びまん性レビー小体病（D L B D）、多系統萎縮症（M S A）、及びパントテン酸キナーゼ関連神経変性症（例えば、P A N K 1）を含む脳の鉄濃度の疾患を含む幾つかの神経変性疾患は、集合的にシヌクレイン病としてグループ化される。これらの患者は、当業者による症状診断及び神経病学的試験によって及び／又はある場合には遺伝子スクリーニング、脳のスキャン、S P E C、P E T画像法、等と関連して容易に確認することができる。

【0052】

30

[0071]用語“シヌクレイン病を持つ患者”は、シヌクレイン病の疾患と診断された又はそれによって影響された患者を指す。用語“シヌクレイン病を発症する危険性がある患者”は、シヌクレイン病を発症する病気に罹りやすい、例えば遺伝的に罹りやすいヒトを指す。シヌクレイン病の患者は、当業者による症状診断及び神経病学的試験によって及び／又はある場合には遺伝子スクリーニング、脳のスキャン、S P E C、P E T画像法、等と関連して容易に確認することができる。

【0053】

[0072]本発明の方法において、用語“シヌクレイン病”は、 α -シヌクレインの病的蓄積によって特徴づけられる神経性疾患を指す。この疾患の群は、必ずしも制約されるものではないが、パーキンソン病、びまん性レビー小体病（D L B D）、多系統萎縮症（M S A）、及びパントテン酸キナーゼ関連神経変性症（例えば、P A N K 1）を含む脳の鉄濃度の疾患を含む。

40

【0054】

[0073]本明細書中で使用される場合、用語“タンパク質”は、ポリペプチド（即ち、ペプチド結合によって互いに連結された少なくとも二つのアミノ酸の紐）を指す。タンパク質は、アミノ酸以外の共有的に連結した分子（例えば、糖タンパク質、プロテオグリカン、等であることができる）を含むことができ、及び／又は他に加工又は改変することができる。当業者は、“タンパク質”が、細胞によって製造されるような完全なペプチド鎖（シグナル配列を伴う又は伴わない）であることができるか、又はその特徴的部分であることができることを認識するものである。当業者は、タンパク質が、時には、例えば一つ又

50

はそれより多いジスルフィド結合によって連結された、或いは他の手段によって会合された一つより多いペプチド鎖を含むことができることを認識するものである。ポリペプチドは、L-アミノ酸、D-アミノ酸、又は両方を含有することができ、そして当技術において既知の各種のアミノ酸の改変又は類似体のいずれもを含有することができる。有用な改変は、例えば、末端のアセチル化、ファルネシル化、アミド化、メチル化、等を含む。幾つかの態様において、タンパク質は、天然のアミノ酸、非天然のアミノ酸、合成アミノ酸、及びこれらの組合せを含んでなることができる。用語“ペプチド”は、一般的に約100アミノ酸より少ない、約50アミノ酸より少ない、20アミノ酸より少ない、又は10アミノ酸より少ない長さを有するポリペプチドを指すために使用される。幾つかの態様において、タンパク質は、抗体、抗体の断片、その生物学的に活性なタンパク質、及び／又はその特徴的部分である。

10

【0055】

[0074]一般的に“低分子”は、大きさが約2000g/molより小さい有機分子であると当技術において理解されている。幾つかの態様において、低分子は、約1500g/molより小さいか、又は約1000g/molより小さい。幾つかの態様において、低分子は、約800g/molより小さいか、又は約500g/molより小さい。幾つかの態様において、低分子は、非重合性又は非オリゴマー性でる。幾つかの態様において、低分子は、タンパク質、ペプチド、又はアミノ酸ではない。幾つかの態様において、低分子は、核酸又はヌクレオチドではない。幾つかの態様において、低分子は、糖又は多糖ではない。

20

【0056】

[0075]本明細書中で使用される場合、用語“実質的に”は、興味の対象の特徴又は特性の完全さ又は完全に近い程度或いは度合を示す量的条件を指す。生物学的技術の当業者は、生物学的及び化学的現象が、極めてまれに、完結に達し及び／又は完結まで進行し、絶対的結果を達成するか、或いは回避することを理解するものである。従って、本明細書中で使用される用語“実質的に”は、多くの生物学的及び化学的現象において固有の完全さの潜在的欠損を捉えるために本明細書中で使用される。

【0057】

[0076]疾病、疾患、及び／又は症状に“罹った”ヒトは、疾病、疾患、及び／又は症状と診断されるか、及び／又は一つ又はそれより多いその徴候を示す。

30

[0077]疾病、疾患、及び／又は症状に“感受性”であるヒトは、疾病、疾患、及び／又は症状を診断されていない。幾つかの態様において、疾病、疾患、及び／又は症状に感受性であるヒトは、疾病、疾患、及び／又は症状の徴候を示すことができる。幾つかの態様において、疾病、疾患、及び／又は症状に感受性であるヒトは、疾病、疾患、及び／又は症状の徴候を示さないことができる。幾つかの態様において、疾病、疾患、及び／又は症状に感受性であるヒトは、疾病、疾患、及び／又は症状を発症するものである。幾つかの態様において、疾病、疾患、及び／又は症状に感受性であるヒトは、疾病、疾患、及び／又は症状を発症しないものである。

【0058】

[0078]本明細書中で使用される場合、表現“治療剤”は、患者に投与された場合、治療効果を有する、及び／又は所望の生物学的及び／又は薬理学的効果を発揮するいずれもの薬剤を指す。幾つかの態様において、治療剤は、疾病、疾患、及び／又は症状（例えばタンパク症）の一つ又はそれより多い徴候又は特徴を、緩和、寛解、解放、阻害、予防、開始の遅延、重篤度を軽減し、及び／又は発症を減少するために使用することができるいずれもの物質である。

40

【0059】

[0079]本明細書中で使用される場合、用語“治療的に有効な量”は、Rasのファルネシル化を腫瘍学的な適用において必要な程度まで阻害することなく、UCH-L1又は他のファルネシル化標的のファルネシル化を阻害する、L NK-754又はザルネストラ（登録商標）或いはその塩のようなFTI、或いはFTIを含んでなる組成物の量を意味す

50

る。ある態様において、L N K-7 5 4又はザルネストラ（登録商標）或いはその塩は、U C H-L 1のファルネシル化を、約7 0 %、8 0 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、又は9 9 . 9 %より多く阻害する。ある態様において、治療的に有効な量のF T Iは、R a sのファルネシル化を、1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、又は6 0 %より多く阻害しない。ある態様において、治療的に有効な量のF T Iは、Cがシステインであり、aが脂肪族アミノ酸残基であり、そしてXがセリン、メチオニン、グルタミン、アラニン、又はトレオニンである-C a a X-C O₂ Hのファルネシル化配列を持つタンパク質のファルネシル化を、1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、又は6 0 %より多く阻害しない。ある態様において、神経性疾患を治療するL N K-7 5 4又はザルネストラ（登録商標）或いはその塩の治療的に有効な量は、F T Iの治療的に有効な腫瘍学的投与量より少ない。幾つかの態様において、物質の治療的に有効な量は、タンパク症をに罹った又はそれに感受性である患者に投与した場合、タンパク症を、治療、診断、予防、及び／又はその発症を遅延するために十分な量である。当業者によって認識されるものであるように、F T Iの有効な量は、所望する生物学的終点、放出されるF T I、治療される疾病又は症状、治療される患者、等のような因子によって変化することができる。

10

【0060】

[0080]癌の治療又は腫瘍学的適用において使用するためのF T Iの治療的に有効な量は、癌細胞における細胞毒性効果をもたらすために必要な範囲迄R a sのファルネシル化を阻害するために必要なF T Iの量である。ある態様において、これは、癌の動物モデルにおいて有効であることが観察されたものと、ヒトにおいて同等な投与量である。ある態様において、癌の治療において使用するためのF T Iの治療的に有効な量は、少なくとも5 0 %のR a sのファルネシル化の阻害をもたらす。

20

【0061】

[0081]本明細書中で使用される場合、用語“治療する”、“治療”、又は“治療すること”は、疾病、疾患、及び／又は症状の一つ又はそれより多い徴候又は特徴の部分的又は完全な回復、寛解、解放、阻害、重篤度の軽減、及び／又は発症の減少のために使用されるいずれもの方法を指す。幾つかの態様において、治療は、疾病、疾患、及び／又は症状の初期の徴候のみを示す患者に、疾病、疾患、及び／又は症状に伴う病態が発症する危険性を減少する目的のために行うことができる。

【0062】

[0082]本明細書中で使用される場合、用語“予防する”、“予防”、又は“予防すること”は、疾病、疾患、及び／又は症状の一つ又はそれより多い徴候又は特徴の開始を、部分的に又は完全に予防又は遅延するためのいずれもの方法を指す。予防は、疾病、疾患、及び／又は症状の徴候を示していない患者に行うことができる。

30

【0063】

[0083]用語化合物の立体化学的な異性体の形態は、本明細書中で使用される場合、同一配列の結合によって結合された同一原子で構成されているが、しかし化合物が保有することができる相互転換不可能な異なった三次元の構造を有する全ての可能な化合物を含む。他に記述するか又は示さない限り、化合物の化学的命名は、その化合物が取ることができる全ての可能な立体化学的異性体の形態の混合物を包含する。混合物は、この化合物の基本的分子構造の全てのジアステレオ異性体及び／又は鏡像異性体を含有することができる。純粋な形態又は互いの混合物のいずれかの化合物の全ての立体化学的異性体の形態は、本発明の範囲に包含されることを意図している。

40

【0064】

[0084]幾つかの化合物は、更にその互変異性の形態でも存在することができる。このような形態は、上記の式中に明確に示されていないが、本発明の範囲に含まれることを意図している。

【0065】

[0085]各種の形態の“プロドラッグ”が、当技術において既知である。このようなプロドラッグ誘導体の例に対して：

50

Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, 42:309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen;

Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard, p. 113-191 (1991);

H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992); 10

H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); 及び

N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984) を参照されたい。

【0066】

[0086]本発明の化合物及び組成物に関して本明細書中に記載される方法及び構造は、更に医薬的に受容可能な酸又は塩基付加塩並びにこれらの化合物の全ての立体異性体の形態及び組成物にも適用される。

【0067】

20

[0087]本発明のある化合物は、特別な幾何又は立体異性体の形態で存在することができる。本発明は、本発明の範囲に入るような、cis-及びtrans-異性体、R-及びS-鏡像異性体、ジアステレオ異性体、(D)-異性体、(L)-異性体、これらのラセミ混合物、及びこれらの他の混合物を含む全てのこのような化合物を考慮している。更なる不斉炭素原子は、アルキル基のような置換基中に存在することができる。全てのこのような異性体、並びにそれらの混合物は、本発明に含まれることを意図している。ある態様において、本発明は、本明細書中に約記載される構造のいずれかによって表される化合物に関し、ここにおいて、化合物は単一の立体異性体である。

【0068】

30

[0088]例えば、本発明の化合物の特別な鏡像異性体が所望される場合、これは、不斉合成によって、又はキラル助剤による誘導によって調製することができ、ここで、得られたジアステレオ異性体の混合物は分離され、そして助剤基は開裂されて、純粋な所望の鏡像異性体が得られる。別の方法として、分子が、アミノのような塩基性官能基を、又はカルボキシのような酸性官能基を含有する場合、ジアステレオ異性体の塩を、適当な光学的に活性な酸又は塩基と形成し、続いてこのようにして得られたジアステレオ異性体の、当技術において公知の分別結晶化又はクロマトグラフ的手段により分割し、そしてその後純粋な鏡像異性体を回収する。

【0069】

40

[0089]先に記載した化合物の考慮された同等物は、他の方法でそれに対応し、そしてその同一の一般的特質（例えば、抗タンパク症ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤化合物として機能する）を有し、化合物の効力に不都合に影響しない一つ又はそれより多い置換基の簡単な変更が行われている化合物を含む。本発明の化合物は、本明細書中に記載される反応スキーム中に例示される方法によって、又はその改変によって、容易に入手可能な出発物質、試薬及び慣用的な合成方法を使用して調製することができる。これらの反応において、それら自体既知であるが、しかし本明細書に記述されていない変種の使用を行うことも更に可能である。本発明は、LNK-754又は医薬的に受容可能なその塩、例えば、D-酒石酸塩を合成する方法を含む。

【0070】

[0090]本発明の目的のために、化学元素は、Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87の見返しのCAS版 50

元素周期表によっている。

【0071】

[0091]もう一つの側面において、本発明は、治療的に有効な量の一つ又はそれより多い本明細書中に記載される化合物を、一つ又はそれより多い医薬的に受容可能な担体（添加剤）及び／又は希釈剤と一緒に含んでなる医薬組成物を提供する。詳細に記載されるように、本発明の医薬組成物は、次：経口投与、例えば水薬（水性又は非水性溶液或いは懸濁液）、錠剤、例えば、頬側、舌下、及び全身的吸収を標的とするもの、巨丸薬、散薬、顆粒、舌への適用のためのペースト；例えば皮下、筋肉内、静脈内、又は硬膜外注射による、例えば滅菌溶液又は懸濁液のような、或いは持続放出製剤としての非経口投与；例えばクリーム、軟膏、又は制御放出貼布又は皮膚、肺、又は口腔空洞に適用する噴霧剤としての局所適用；例えばベッサリー、クリーム又はフォームのような腔内又は直腸内；舌下；眼；経皮；又は鼻腔、肺及び他の粘膜表面のために適合されたものを含む固体又は液体の形態の投与のために特別に処方することができる。

10

【0072】

[0092]表現“医薬的に受容可能な”は、健全な医学的判断の範囲内であり、ヒト及び動物の組織と接触する使用のために適した、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題或いは合併症を伴わず、妥当な利益／危険性比で釣り合った化合物、物質、組成物、及び／又は剤形を指すために本明細書中で使用される。

【0073】

[0093]表現“医薬的に受容可能な担体”は、本明細書中で使用される場合、液体又は固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、或いは主題化合物を、一つの器官、又は身体の一部からもう一つの器官、又は身体の一部に運搬又は輸送することに関係する溶媒カプセル化物質のような医薬的に受容可能な物質、組成物又はベヒクルを意味する。それぞれの担体は、製剤の他の成分と適合性であり、そして患者に対して有害ではないという意味において“受容可能”でなければならない。医薬的に受容可能な担体として役立つことができる物質の幾つかの例は：ラクトース、グルコース及びスクロースのような糖；コーンスターチ及びジャガイモデンプンのようなデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロースのようなセルロース及びその誘導体；粉末トラガカントゴム；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバター及び座薬ワックスのような賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及び大豆油のような油；プロピレングリコールのようなグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコールのようなポリオール；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルのようなエステル；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムのような緩衝剤；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張生理食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコール；pH緩衝溶液；ポリエステル、ポリカーボネート及び／又はポリ酸無水物；並びに医薬製剤中で使用される非毒性の適合性物質を含む。

20

30

【0074】

[0094]本明細書中に記載したように、本発明の化合物のある態様は、アミノ又はアルキルアミノのような塩基性官能基を含有することができ、そして従って、医薬的に受容可能な酸と医薬的に受容可能な塩を形成することが可能である。これに関する用語“医薬的に受容可能な塩”は、本発明の化合物の比較的非毒性の無機及び有機酸付加塩を指す。これらの塩は、投薬ベヒクル中で、又は剤形製造過程中の *in situ* で、又はその遊離塩基の形態の本発明の純粋な化合物を、適した有機又は無機酸と別個に反応させ、そしてこのようにして形成された塩を、その後の精製中に単離することによって調製することができる。代表的な塩は、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、及びラウリルスルホン酸塩等を含む。例えば、本明細書中に参考文献として援用される Berge et al. (1977) “Pharmaceutical Salts”

40

50

, J. Pharm. Sci. 66: 1-19 を参照されたい。

【0075】

[0095] 主題の化合物の医薬的に受容可能な塩は、化合物の慣用的な非毒性の塩、或いは例えば、非毒性の有機又は無機酸からの第四アンモニウム塩を含む。例えば、このような慣用的な非毒性の塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸、等のような無機酸から誘導されたもの；及び酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イソチオン酸、等のような有機酸から調製された塩を含む。

10

【0076】

[0096] 他の事例において、本発明の化合物は、一つ又はそれより多い酸性の官能基を含むことができ、そして従って、医薬的に受容可能な塩基と医薬的に受容可能な塩を形成することが可能である。用語“医薬的に受容可能な塩”は、これらの場合、本発明の化合物の比較的非毒性の無機及び有機塩基付加塩を指す。これらの塩は、同様に投与ベヒクル中で、又は剤形の製造中に *in situ* で、或いはその遊離酸の形態の精製された化合物を、医薬的に受容可能な金属カチオンの水酸化物、炭酸塩又は重炭酸塩のような適した塩基、アンモニア、或いは医薬的に受容可能な有機の第一、第二又は第三アミンと別個に反応させることによって調製することができる。適当な塩基塩の形態は、例えば、アンモニウム塩、アルカリ及びアルカリ土類金属塩、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム塩等、有機塩基との塩、例えば、ベンザチン、N-メチルーD-グルカミン、ヒドラバミン塩、並びに例えば、アルギニン、リシン等のようなアミノ酸との塩を含む。代表的なアルカリ及びアルカリ土類塩は、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、及びアルミニウム塩等を含む。塩基付加塩の形成のために有用な代表的な有機アミンは、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン等を含む。例えば、上掲の *Berge et al.* を参照されたい。湿潤剤、乳化剤並びにラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、並びに着色剤、放出剤、被覆剤、甘味、風味及び芳香剤、保存剤及び抗酸化剤も、更に組成物中に存在することができる。

20

30

【0077】

[0097] 用語、酸又は塩基付加塩は、更に化合物が形成することが可能な水和物及び溶媒付加形態を含んでなる。このような形態の例は、例えば、水和物、アルコール和物等である。

【0078】

[0098] 表現“非経口投与”及び“非経口的に投与される”は、本明細書中で使用される場合、経腸及び局所投与以外の、通常注射による、そして制約されるものではないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、角皮下、関節内、被膜下、くも膜下、髄腔内、及び胸骨内注射及び注入を含む投与の様式を意味する。

40

【0079】

[0099] 表現“全身投与”、“全身的に投与する”、“末梢投与”、及び“末梢的に投与される”は、本明細書中で使用される場合、化合物、薬物又は他の物質の中樞神経系への直接以外の、それが患者の全身に入り、そして従って代謝及び他の同様な過程にかかるような投与、例えば皮下投与であることを意味する。

【0080】

[0100] 本明細書中で使用される場合、用語“認知障害を持つ患者”は、認知障害と診断されたか、それによって影響されたか、又はその発症の危険性がある患者を指す。認知障害は、いずれもの病因から起こる。認知障害の例示的な原因は、神経変性疾患、神経性疾患、精神医学的疾患、遺伝子性疾患、感染性疾患、代謝性疾患、心血管性疾患、血管性

50

疾患、加齢、外傷、栄養失調、小児期疾患、化学療法、自己免疫性疾患、及び炎症性疾患を含む。認知障害に伴う特別な疾病は、制約されるものではないが、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、心血管性疾患、血管性認知症、多発性硬化症性認知症、パーキンソン病及びパーキンソン病性認知症、レビー小体病、ピック病、アルツハイマー病、中度の認知障害、ハンチントン病、A I D S 及び A I D S 関連認知症、脳腫瘍、脳病変、癲癇、多発性硬化症、ダウン症候群、レット症候群、進行性核上性麻痺、前頭葉症候群、統合失調症、外傷性脳疾患、冠動脈バイパス移植手術後遺症、電撃痙攣性療法による認知障害、化学療法による認知障害、薬物乱用の履歴による認知障害、注意欠陥性疾患（A D D）、注意欠陥多動性障害（A D H D）、自閉症、失読症、鬱病、双極性疾患、外傷後ストレス性疾患、無感動、筋無力症、睡眠時無呼吸による執務時中の認知障害、トゥレット症候群、自己免疫性血管炎、全身性紅斑性狼瘡、リウマチ性多発性筋痛症、肝臓の症状、代謝性疾患、クーフス病、副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー、貯蔵症、感染性血管炎、梅毒、神経梅毒、ライム病、脳内出血後の合併症、甲状腺機能低下症、B 1 2 欠乏症、葉酸欠乏症、ナイアシン欠乏症、チアミン欠乏症、水頭症、無酸素症後の合併症、プリオン病（クロイツフェルトーヤコブ病）、脆弱 X 症候群、フェニルケトン尿症、栄養失調症、神経線維腫症、メープルシロップ尿症、高カルシウム血症、甲状腺機能低下症、高カルシウム血症、並びに低血糖症を含む。認知障害の程度は、健康管理の専門家によって評価されることができる。制約されるものではないが、ミニメンタルステート検査、認知症症状評価スケール、及び A D A S を含む、認知力を評価するための各種の標準化された試験が利用可能である。このような試験は、典型的には認知障害の測定可能な得点を与える。

【0081】

[00101]本明細書中で使用される場合、用語“鬱病を持つ患者”は、鬱病と診断されたか、それによって影響されたか、又はその発症の危険性がある患者を指す。T a u を過剰発現している遺伝子導入マウスのファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤による治療に基づけば、強制水泳試験における、対照マウスと比較した、もがき反応の増加及び浮遊の減少によって示される T a u 導入遺伝子誘導の鬱病の減少が、処置されたマウスにおいて見られた。更に、T A U を過剰発現している F T I で処置されたマウスは、非遺伝子導入マウスと同じ行動を示した。処置されたマウスは、更に扁桃体中のリン酸化された T A U の減少を示した。

【0082】

[00102]本明細書中で使用される場合、用語“不安症を持つ患者”は、不安症と診断されたか、それによって影響されたか、又はその発症の危険性がある患者を指す。

（本発明のいくつかの態様の詳細な説明）

[00103]本発明は、癌を治療するために必要なレベルで R a s のファルネシル化を阻害しない、及び／又は癌の異種移植マウスモデルにおける治療的に有効な投与量と同等なヒト及び他の哺乳動物における投与量より低い低投与量のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を使用して、タンパク症を持つ患者を治療するための治療の方法及び医薬組成物を提供する。このような低投与量のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、R a s 及び恐らくは関連するファルネシル化標的のファルネシル化の阻害に伴う副作用及び毒性を減少する。ある態様において、この投与量のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、R a s のファルネシル化に実質的に影響することなく、神経性疾患を有効に治療するために、U C H - L 1 のファルネシル化を選択的に阻害する。癌の治療において有用であることを意図する高投与量の F T I は、タンパク症の治療において有効ではないことが見いだされている。対照的に、癌の治療において有用であるものより低い投与量は、タンパク症の適用において有効であることが見いだされている。低い濃度又は投与量の F T I によって見られる効果は、タンパク質のファルネシル化の阻害に関係しない機構によってもたらすことができる。例えば、F T I 単独、又は F T I / F T アーゼ / ファルネシルリン酸又は F T I / F T アーゼ複合体は、微小管及び H D A C を含む一つ又はそれより多い細胞内タンパク質／類と相互作用して、タンパク症に関係する生化学／生理学的経路に影響するこ

とができる。ある態様において、本発明は、タンパク症を持つ患者を治療するための方法を提供する。ある態様において、本発明は、パーキンソン病（PD）、びまん性レビー小体病（DLBD）、多系統萎縮症（MSA）、及びパントテン酸キナーゼ関連神経変性症（例えば、PANK）のようなプロトタイプのシヌクレイン病を持つ患者を治療するための方法を提供する。他の態様において、本発明は、筋委縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病（HD）、又はアルツハイマー病（AD）のような神経変性疾患、又は認知障害、鬱病、又は不安症のような他の神経性疾患を持つ患者を治療するための方法を提供する。典型的には、FTIで治療される神経性症状は、毒性に導く細胞中のタンパク質の凝集及び／又はタンパク質の蓄積を伴う。

【0083】

[00104]いずれもの特定の理論又は作用の機構によって束縛されることを望むものではないが、本発明の方法は、タンパク質の排除を誘導すること（例えば、その蓄積が各種の神経性症状において病原性である α -シヌクレイン、ホスホ-Tau、Tau、又は細胞内A-ベータの排除及び／又は分解を加速すること）において有用である。ある態様において、本発明の方法は、自食作用を誘導する。ある態様において、本発明の方法は、神経細胞の自食作用を誘導する。ある態様において、この治療の方法は、分解を刺激する結果として、 α -シヌクレイン又は他の毒性タンパク質の蓄積を阻害する。他の態様において、この治療方法は、分解を刺激する結果として、 α -シヌクレイン又は他の毒性タンパク質の凝集を阻害する。なお他の態様において、この治療方法は、可溶性及び不溶性 α -シヌクレイン又は他の毒性タンパク質の両方のレベルを減少する。本発明は、Ras及び／又は関連するタンパク質のファルネシル化を実質的に阻害することなく、タンパク質排除経路に関係するUCH-L1又は他のタンパク質のファルネシル化を阻害するために有効な量のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばLNK-754又はザルネストラ（登録商標）或いは医薬的に受容可能なその塩を、患者に投与する段階を含む毒性タンパク質の蓄積に伴うタンパク症の疾病を持つ患者を治療するための方法を提供する。ある態様において、このファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤の投与される量は、Cがシステインであり、Kがリシンであり、Aがアラニンであり、aが脂肪族アミノ酸残基であり、そしてXが独立にセリン、メチオニン、グルタミン、アラニン、又はトレオニンであるCaax-CO₂Hのファルネシル化配列を持つタンパク質のファルネシル化を実質的に阻害することなく、CKAA-CO₂H（配列番号：2）のようなCaax-CO₂Hファミリーに属さないファルネシル化配列を持つタンパク質のファルネシル化を阻害するために有効である。ある態様において、UCH-L1又は他の非Caax-CO₂HのFTアーゼ基質のファルネシル化状態を直接決定するより、HDJ2のような代用マーカーがヒトの臨床又は動物研究において使用される。所望により、Rasのファルネシル化が決定される。ある態様において、本発明の方法を使用して治療される患者は、哺乳動物である。ある態様において、患者は、ヒトである。ヒトは、男性又は女性であることができ、そしてヒトは、発育のいずれもの段階であることができる。本発明によって使用するためのLNK-754又はザルネストラ（登録商標）或いはその塩を含んでなる医薬組成物も、更に提供される。

【0084】

[00105]一つの側面において、本発明は、それに罹った患者のタンパク症を治療する方法を提供し、この方法は、Rasのファルネシル化に実質的に影響しない及び／又は癌の異種移植マウスモデルにおいて有効な投与量より低い低投与量のFTIを患者に投与することを含んでなる。タンパク症は、各種の病因のいずれのためでもあることができる。

【0085】

ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤

[00106] ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、ファルネシルトランスフェラーゼ（FTアーゼ）を、特異的に阻害し、これによって一つ、幾つか又は多くの標的タンパク質／類（例えば、Ras、UCH-L1、HDJ2）のファルネシル化の阻害に導く。ある態様において、一定の投与量で使用されたファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、

U C H - L 1 のファルネシル化を阻害する。ある態様において、一定の投与量で使用されたファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、非 C a a X - C O₂ H の F T アーゼ基質のファルネシル化を阻害する。ある態様において、一定の投与量で使用されたファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、H D J 2 のファルネシル化を阻害する。ある態様において、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、R a s タンパク質のファルネシル化を阻害するために開発されることができる。ある態様において、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、タンパク質のゲラニルゲラニル化に実質的に影響しない。例えば L N K - 7 5 4 及びザルネストラ（登録商標）は、僅かないし無の G G T アーゼ阻害活性を持つ、選択的な F T アーゼ阻害剤であることが見出されている。より大きい毒性が、二重の阻害活性（即ち、F T アーゼ及び G G T アーゼの両方を阻害する）を有する F T I において見られる。一般的に、毒性及び他の好ましくない副作用を最小化するために、F T アーゼ特異的阻害剤が好ましい。ある態様において、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、単独で、又は F T アーゼと共に、自食作用又はタンパク質排除経路に関係する一つ、幾つか又は多くの細胞内タンパク質と相互作用する。

10

【0086】

[00107] F T I は、標的ペプチド又はタンパク質のファルネシル化を、ファルネシルトランスフェラーゼによって阻害する。阻害活性は、*in vivo* 又は *in vitro* のアッセイによって決定することができる。アッセイは、特定の標的タンパク質又はペプチド（例えば、R a s、H D J 2、U C H - L 1、等）のファルネシル化に基づくことができる。ある態様において、ファルネシルトランスフェラーゼ（F T アーゼ）を使用する *in vitro* アッセイ中で測定されるような I C₅₀ は、約 1 0 0 nM より少ない。ある態様において、I C₅₀ は、約 5 0 nM より少ない。ある態様において、I C₅₀ は、約 1 0 nM より少ない。ある態様において、I C₅₀ は、約 5 nM より少ない。ある態様において、I C₅₀ は、約 1 nM より少ない。アッセイ中で使用されるファルネシルトランスフェラーゼは、組換え F T アーゼ、精製された F T アーゼ、部分的に精製された F T アーゼ、粗製 F T アーゼ、或いは細胞又は組織中の F T アーゼ活性であることができる。

20

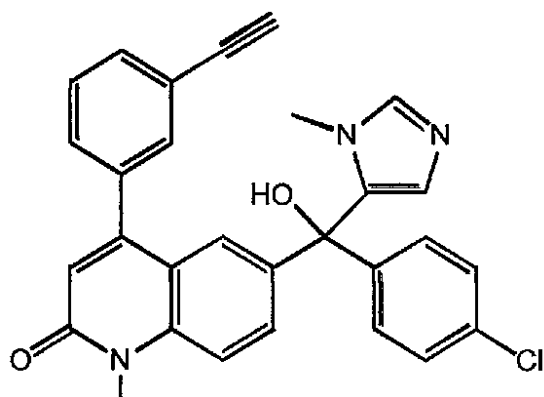
【0087】

[00108] 本発明のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、以下の式：

【0088】

【化5】

30



LNK-754

40

【0089】

の化合物[00109]又は医薬的に受容可能な誘導体、プロドラッグ、類似体、立体異性体、異性体、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、又はその塩を、治療的に有効な投与量及び頻度で含む。ある態様において、化合物の酒石酸塩が投与される。ある態様において、化合物の D - 酒石酸塩が投与される。

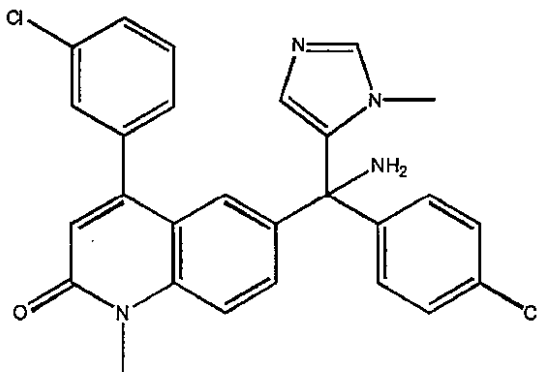
【0090】

[00110] 本発明のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、以下の式：

50

【0091】

【化6】



ザルネストラ(登録商標)

10

【0092】

の化合物[00111] 又は医薬的に受容可能な誘導体、プロドラッグ、類似体、立体異性体、異性体、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、又はその塩を、治療的に有効な投与量及び頻度で含む。

【0093】

タンパク症及び他の神経性症状の治療におけるFTIの使用

20

[00112]本明細書中で使用される場合、用語“タンパク症”は、一つ又はそれより多い種類のタンパク質（例えば、制約されるものではないが、例えば α -シヌクレイン、アミロイドベータタンパク質、及び／又はtauタンパク質）の病的蓄積及び／又は凝集に伴う疾病、疾患、及び／又は症状をを指す。幾つかの態様において、タンパク症は、タンパク質の折り畳み、分解（例えば、自食作用）、運搬、等の一つ又はそれより多くにおける病理学的変化を含むことができる。自食作用は、ミクロ自食作用、マクロ自食作用、シャペロン仲介自食作用、マイトファジー、ペキソファジーを含むことができる。幾つかのタンパク症は、神経変性疾患を含むことができ、幾つかは、認知障害を含むことができ、幾つかは、リソソーム蓄積症、幾つかは、免疫性疾患を含むことができ、幾つかは、ミトコンドリア性疾患を含むことができ、幾つかは、眼の疾患を含むことができ、幾つかは、炎症性疾患を含むことができ、幾つかは、心血管性疾患を含むことができ、そして幾つかは、増殖性疾患を含むことができる、等である。タンパク症の包括的定義下に含まれるものは、シヌクレイン病、タウパチー、アミロイドパチー、TDP-43タンパク症等のような特異的病態である。タンパク症に関係する例示的なタンパク質は：PD、レビー小体病、及び他のシヌクレイン症の場合 α -シヌクレイン；AD及びある種の他の神経変性疾患の場合Tau及びA β ；ALSの場合SOD1及びTDP-43；ハンチントン病の場合ハンチンチン、網膜色素変性の場合ロドプシン、及び集合的にリソソーム蓄積症として知られる疾病の場合多くのタンパク質を含む。実際、リソソーム蓄積症において、しばしばある種の脂質、例えばグリコシルセラミド又はコレステロール、或いはある種のタンパク質（例えば、ATPシンターゼのサブユニットc）、或いはある種の損傷した細胞器官又は細胞器官の断片、例えば断片化したミトコンドリアの蓄積がある。

30

40

【0094】

シヌクレイン病

[00113]本発明は、シヌクレイン病に関する方法を提供する。シヌクレイン病は、 α -シヌクレインタンパク質の異常な凝集を含有する病変との共通の会合を共有する多様な疾患の群である。典型的には、このような病変は、神経細胞及びグリア細胞の選択的に脆弱な集団中に見出される。ある種の証拠は、異常な線維状凝集体及び／又はそれより小さい可溶性の前線維状毒性凝集物のいずれかの形成を、パーキンソン病（PD）、びまん性レビー小体病（DLBD）、多系統萎縮症（MSA—この名称は、最初三つの別個の用語：シャイドレーガー症候群、線条体黒質変性症（SD）、及びオリブ橋小脳萎縮症（OP

50

C A)を含んでいた)、及びパントテン酸キナーゼ関連神経変性症(例えば、PANK1)を含む脳の鉄濃度の疾患を含む、神経変性疾患に影響された脳の領域の臨床的症状及び変性の発症並びに進行に結び付ける。

【0095】

[00114]シヌクレインは、アミノ末端の殆ど、酸性のカルボキシ末端領域中のポリペプチドの半分にわたって分布されている反復性の不完全な繰返しK T K E G V (配列番号: 1)によって特徴づけられる小さいタンパク質(123ないし143アミノ酸)である。 α 、 β 、及び γ と命名された三つのヒトのシヌクレインタンパク質があり、そしてこれらは、それぞれ染色体4 2 2 1. 3-q 2 2、5 q 2 3、及び10 q 2 3. 2-q 2 3. 3に位置付けられた別個の遺伝子によってコードされる。最も最近にクローン化されたシヌクレインタンパク質シノレチンは、 γ -シヌクレインに近い相同性を有し、そして主として網膜内に発現する。老人性斑前駆体タンパク質(NACP)、SYN1又はシネルフィン(synelfin)の非アミロイド成分とも呼ばれる α -シヌクレインは、熱的に安定な、機能が良好に定義されていない“天然に折り畳まれていない”タンパク質である。これは、主として、これをシナプス前終末に局在化する中枢神経系(CNS)の神経細胞中に発現する。電子顕微鏡による研究は、 α -シヌクレインを軸索末端のシナプスの小嚢に極めて近位に局在化し、神経伝達又はシナプス構成における α -シヌクレインの役割を示唆し、そして生化学的分析は、 α -シヌクレインの小さい画分はベシクル膜に伴うことができるが、しかし殆どの α -シヌクレインは細胞質ゾルにあることを明らかにした。

【0096】

[00115]遺伝子的及び病理組織学的証拠は、 α -シヌクレインが、特異的神経変性疾患の幾つかのタンパク質性封入特性の主要な成分であるという考えを支持する。病的なシヌクレイン凝集は、 β 及び γ シヌクレインがこれらの封入体中で検出されなかったために、 α -シヌクレインアイソフォームに限定される。 α -シヌクレイン陽性凝集体の存在は、疾病特異的である。レビー小体、パーキンソン病(PD)及びびまん性レビー小体病(DLB D)の病理組織学的特徴である神経細胞の線維性の細胞質封入体は、 α -シヌクレインに対する抗体で強く標識されている。PDの病態に伴うジストロフィー性のユビキチン陽性神経突起は、レビー神経突起(LN)と命名され、そしてCA2/CA3ユビキチン神経突起も、更に α -シヌクレイン陽性である。更に、LB疾患を持つ患者の中脳中の僅かに膨潤した神経細胞及びグリア細胞の銀陽性封入体の核周囲部中の糸様構造である、LBの推定上の前駆体であるペールボディー(Pale body)も、更に α -シヌクレインに対して免疫反応性である。 α -シヌクレインは、グリア細胞封入体(GCI)及びMSA中の神経細胞細胞質封入体、並びに1型脳鉄蓄積(PANK1)の主要成分である可能性がある。 α -シヌクレインの免疫反応性は、アルツハイマー病(AD)の老人性斑中の幾つかの変性神経突起、並びに筋萎縮性側索硬化症(ALS)のコード及び皮質中に存在する。 α -シヌクレインの免疫反応性は、遺伝子導入及びPD、AD、ALS、及びHDの毒素誘導マウスモデルにおいて顕著である。

【0097】

[00116]更なる証拠は、 α -シヌクレインが、LB、LN、及びGCIの繊維状成分の実際の構成要素であるという概念を支持している。免疫電子顕微鏡による研究は、これらの原線維が*in situ*で α -シヌクレイン抗体により強く標識されていることを証明している。直線及びねじれた形態を持つサルコシル不溶性 α -シヌクレイン線維は、更にDLBD及びMSAの脳の抽出物において観察することができる。更に、 α -シヌクレインは、*in situ*で可視化されるサルコシル不溶性原線維又は線維と同じ幅を持つ伸長されたホモポリマーを、*in vitro*で構築することができる。重合は、ランダムなコイルから、これらの線維のチオフラビン-S反応性と一致する反平行の β -シート構造への二次構造の同時変化を伴う。更に、PDに伴う α -シヌクレインの変異、A53Tは、組換えA53T α -シヌクレインが、野生型 α -シヌクレインより大きい重合に対する傾向を有するために、この過程を加速することができる。この変異は、更にポリマーの超微細構造にも影響する；線維は僅かに幅広く、そして二本の原線維から構築されたよう

に、外観上更にねじれている。A 3 0 P 変異も、更に α -シヌクレインが重合する傾向を適度に増加するが、しかしこの変異の病的影響も更にその小囊への結合の減少に関係することができる。興味あることに、カルボキシル末端的に切断された α -シヌクレインは、全長のタンパク質より更に線維を形成しやすいものであることができる。

【0098】

[00117]ある態様において、F T I は、シヌクレイン病：パーキンソン病を持つ患者を治療するために本発明によって使用される。パーキンソン病（P D）は、動作緩慢、硬直、振戦、及び姿勢の不安定性、並びに他の非運動性徴候によって特徴づけられる神経性疾患である。P Dの病的徴候は、黒質緻密部（S N p c）における神経細胞の喪失及び残った神経細胞のレビー小体の出現である。運動性徴候が現れる前に、S N p c 中の約50%より多い細胞が喪失される必要があるように見受けられる。伴われる症状は、しばしば小さい手書き文字（小字症）、脂漏症、起立性低血圧症、排尿困難症、便秘及び他の消化器機能不全、睡眠障害、鬱病及び他の精神神経性現象、認知症、並びに臭覚障害（早期に起こる）を含む。パーキンソン症候群を持つ患者は、P Dを持たない一般の人口と比較して約2倍の大きい死亡率を有する。これは、大きい脆弱性又は運動性の減少に起因する。

【0099】

[00118]P Dの診断は、主として臨床であり、そして上記で列挙した臨床の知見に基づく。パーキンソン症候群は、動作緩慢、硬直、及び／又は振戦のいずれもの二つの組合せを指す。P Dは、パーキンソン症候群の最も普通の原因である。パーキンソン症候群の他の原因は、薬物、主としてハルドールのような主要な精神安定剤の副作用、基底核に關係する脳卒中、並びにびまん性レビー小体病（D L B D）、進行性核上性麻痺（P S P）、前頭側頭型認知症（F T D）、M S A、及びハンチントン病のような他の神経変性疾患である。P Dの病的特徴は、典型的には黒質の影響された神経細胞中に、そしてある程度皮質中に見られる細胞質内封入体であるレビー小体である。最近、 α -シヌクレインが、散発性パーキンソン症候群のレビー小体の主要成分であることが確認されている。

【0100】

[00119]パーキンソン症候群は、幾つかの個体においてウイルス、脳卒中、又は毒素迄明確に追跡することができるが、ほとんどの場合、いずれもの特別な事例のパーキンソン病の原因は、知られていない。P Dに寄与することができる環境的影響は、重金属（例えば、鉄、亜鉛、銅、水銀、マグネシウム及びマンガン）、アルキル化リン酸塩、及びオルト位の（o r t h o n a l）塩素に対する井戸水の飲用、農業的及び工業的暴露を含むことができる。パラコート（除草剤）も、更にP Dを含むパーキンソン症候群の蔓延の増加を伴う。喫煙は、P Dの発症の減少を伴う。現時点の総意は、P Dは、高い遺伝的感受性と組合されたまれな毒素、又は比較的低い遺伝的感受性と組合された普通の毒素のいずれかによって引き起こされることができるということである。

【0101】

[00120]小さいパーセントのP Dを発症する危険性を持つ患者は、例えば遺伝子分析によって確認することができる。P Dに伴うある種の遺伝的因子に対する良好な証拠がある。P Dを常染色体優性遺伝する大きな家系が報告されている。例えば、 α -シヌクレインにおける変異は、一つの家系の原因であり、そしてS N C A 遺伝子（ α -シヌクレインをコードする遺伝子）の三重化は、他のP Dに伴う。

【0102】

[00121]本発明によれば、用語、シヌクレイン病の患者は、更にD L B Dによって影響されたか、又はそれを発症する危険性のある患者を包含する。本発明によるF T I は、D L B Dを持つ患者を治療するために使用することができる。これらの患者は、当業者によって、症状診断、又は遺伝子スクリーニング、脳のスキャン、S P E C T、P E T 画像化、等によって容易に確認することができる。

【0103】

[00122]D L B Dは、高齢のヒトの神経変性認知症の二番目に最も普通の原因であり、これは、65歳以上の一般人口の7%、そして80歳を超えるものの30%に影響してい

る。これは、シナプスタンパク質 α -シヌクレインの正常な凝集に基づく神経症の病態を共有する臨床症状の範囲の一部である。DLBDは、パーキンソン病の過程に起こる認知症の多くの臨床的及び病理的特徴を有する。他の臨床及び神経学的診断基準に加えて、DLBDをPDと区別するために“1年則”を使用することができる。この法則によれば、パーキンソン症候群の12か月以内の認知症の発症は、DLBDと認定され、一方、認知症の発症前の12ヶ月より多いパーキンソン症候群は、PDと認定される。DLBDの中心的特徴は、正常な社会的及び勤務的機能を妨害するために十分な程度の進行性の認知低下を含む。顕著な又は持続性の記憶障害は、必ずしも早期の段階で起こらないが、しかしこれは、ほとんどの場合、進行に伴い明白となる。注意力及び前頭皮質的技能並びに視覚的空間的能力の試験における欠陥は、特に顕著であることができる。

10

【0104】

[00123]その二つが、可能らしく、そして一つは可能性のあるDLBDの診断のために必須である核となる診断の特徴は、注意及び注意力における、明白な変化を伴う認知能力の変動、典型的には良好にそして詳細に形成される反復性の視覚的幻覚、及びパーキンソン症候群の自然な特徴である。更に、繰返しの転倒、失神、意識の一時的喪失、神経遮断剤感受性、列序性妄想、幻覚及び他の様相、REM睡眠行動障害並びに鬱病のような幾つかの支持する特徴が存在することができる。DLBDを持つ患者は、言語記憶の試験においてアルツハイマー病を持つものより良好であったが、しかし視覚性能試験においては悪かった。この特性は、疾病の重篤度の範囲にわたって維持することができるが、しかし全体的な困難さのために、後の段階において認識することは困難であり得る。DLBDは、典型的には進行性の悪化の背景における混乱の反復性のエピソードと共に存在する。DLBDを持つ患者は、皮質及び皮質下の神経心理学的機能障害の、実質的な注意欠損及び顕著な前頭皮質下及び視覚空間的機能障害との組合せを示す。これらの援助は、この疾病をアルツハイマー病から区別する。

20

【0105】

[00124]急速眼球運動（REM）睡眠行動障害は、REM睡眠中の単純な又は複雑な運動行動を伴う鮮明な、そして恐ろしい夢によって明らかにされる睡眠時随伴症である。この疾患は、しばしばシヌクレイン病、DLBD、PD、及びMSAに伴うが、しかしこれは、まれにアミロイドパチー及びタウパチーにおいて起こる。REM睡眠行動障害／認知症における機能障害の神経心理学的パターンは、DLBDにおいて報告されているものと同様であり、そしてアルツハイマー病において報告されているものと定量的に異なっている。神経変性疾患に伴うREM睡眠行動障害の神経病理学的研究は、レビー小体病又は多系統萎縮症を示している。過眠症の特徴であるREM睡眠覚醒分離（REM睡眠行動障害、昼間睡眠過剰症、幻覚、脱力発作）は、DLBD、並びにPDの幾つの特徴を説明する。睡眠障害は、DLBDに典型的な変動に寄与することができ、そしてその治療は、変動及び生活の質をを改良する。DLBDを発症する危険性のある患者は、確認することができる。繰返す転倒、失神、意識の一次的喪失、及び鬱病は、認知障害を持つ高齢者に共通であり、そしてDLBDの可能な診断（赤旗）として役立つことができる。対照的に、REM睡眠行動障害における過眠症の感受性は、DLBDを高度に予測することができる。これらの検出は、疑問の高度の指針を有し、そして適当なスクリーニングのための質問を質問する臨床医に依存する。

30

40

【0106】

[00125]LBBDによって影響されたか、又はそれを発症する危険性のあるシヌクレイン病の患者の臨床診断は、神経画像処理の治験によって支持することができる。DLBDに伴う変化は、海馬及び内側側頭葉体積のMRIによる保存、並びにSPECTによる後頭部低灌流を含む。一般化された萎縮症、白質の変化、及び全体の脳の萎縮症の進行の速度のような他の特徴は、鑑別診断において有用ではない。黒質線条体分解のマーカーである尾状核及び被殻におけるドーパミン運搬の喪失は、ドーパミン作動性SPECTによって検出することができ、そして臨床の鑑別診断において、役立つことを証明することができる。DLBDの死後診断に伴う異常走査に対して、83%の感受性及び100%の特異性

50

が報告されている。

【0107】

[00126] D L B Dを診断するための総意的基準は、レビー小体確認のためのユビキチンの免疫組織化学的検査及びレビー小体の数及び分布による三つの分類；脳幹優勢、縁辺系、又は新皮質への段階付を含む。最近開発された α -シヌクレインの免疫組織化学的検査は、更なるレビー小体を可視化することができ、そして更に従来認識された神経症の病態下でレビー神経突起と呼ばれたものを示すことにおいて良好である。 α -シヌクレインに対する抗体の使用は、多くのD L B D事例の診断評点を、脳幹及び縁辺系群から新皮質群へ移動した。

【0108】

[00127] 殆どのD L B Dを持つ患者において、 α -シヌクレイン又は他のパーキンソン病関連遺伝子における遺伝子の変異はない。m R N A発現の増加のための正常な野生型 α -シヌクレインの病理学的上方制御は、可能な機構であるか、或いは α -シヌクレインが不溶性となるか又は更に凝集することが可能となるために、レビー小体を形成することができる。もう一つの可能性は、 α -シヌクレインが、機能障害性のプロテアソーム系によって異常に加工され、そして従って毒性の“前原線維”が製造されることである。これらの毒性原線維のレビー小体への隔離は、神経線維による、これが簡単に神経変性の残骸となるより、細胞内部の生物学的ストレスと戦う努力を反映することができる。

【0109】

[00128] D L B Dの正確な診断のための標的症状は、錐体外路運動の特徴、認知障害、精神神経性の特徴（幻覚、鬱病、睡眠障害、及び付随する行動障害を含む）、又は自律神経障害を含むことができる。

【0110】

[00129] 本発明の方法は、D L B Dを治療するための一つ又はそれより多い医薬との組合せにおいて使用することができる。例えば、最低の受容可能な投与量のレボドパをD L B Dを治療するために使用することができる。D 2受容体アンタゴニスト、特に伝統的な神経遮断剤は、D L B D患者に2ないし3倍の死亡率を伴って重度の感受性の反応を誘発することができる。上記で考察したコリンエステラーゼ阻害剤も、更にD L B Dの治療において使用することができる。

【0111】

[00130] ある態様において、多系統萎縮症を治療するために、F T Iが本発明によって使用される。M S Aは；運動、認知、自律神経及び他の身体の機能に影響する症状の組合せによって特徴づけられる神経変性疾患であり、従って標識は“多系統萎縮症”である。M S Aの原因は知られていない。M S Aの症状は、発症及び重篤度の分布においてヒトによって変化する。このために、名称は、最初三つの別個の用語：シャイドレーガー症候群、線条体黒質変性症（S D）、及びオリブ橋小脳萎縮症（O P C A）を含んでいた。

【0112】

[00131] シャイドレーガー症候群において、最も顕著な症状は、自律神経系に関するもの；血圧、排尿機能、及び意識的制御に関係しない他の機能である。線条体黒質変性症は、緩慢な動作及び硬直のようなパーキンソン症候群を引き起こし、一方O P C Aは、主として均衡、協調、及び発声に影響する。M S Aの症状は、更に起立性高血圧、男性の不能、排尿困難性、便秘、発声及び嚥下の困難性、並びに霞目を含むことができる。

【0113】

[00132] M S Aの初期の診断は、通常患者の注意深い面接及び身体の検査を行うことによって行われる。コンピューター断層撮影、走査、磁気共鳴画像（M R I）、及びポジトロン照射型断層撮影（P E T）を含む幾つかの種類の脳画像を、実証的研究として使用することができる。シネメットのようなドーパミン置換療法に対する不完全な、そして比較的良好ではない反応は、運動緩慢及び硬直（パーキンソン症候群）の徴候がP Dのためではないことの手掛りであることができる。複数の脳の系統の、顕著な自立神経性機能障害との特徴的關係は、M S Aの定義的特徴であり、そして検死におけるものは、この診断を

10

20

30

40

50

確認する。M S Aを持つ患者は、ある種の脳細胞中のグリア細胞質封入体の存在を、同様に有することができる。プロトタイプのレビー小体は、M S A中には存在しない。然しながら、免疫組織化学検査による α -シヌクレインの染色は、顕著である。パーキンソン病と比較して、シネメットに対する不良な反応に加えて、姿勢の不安定性、起立時の低血圧（起立時低血圧）横臥時の高血圧、排尿困難症、不能、便秘、発声及び嚥下困難症のようなM S Aを強く示唆する幾つかの他の観察が、緩慢性及び硬直性に対する比率の範囲外に存在する。

【0114】

[00133]本発明の方法は、M S Aを治療するための一つ又はそれより多い別の医薬と組合て使用することができる。典型的には、M S Aの各種の症状を治療するために使用することができる薬物は、疾病の進行に伴い有効でなくなってくる。P Dを治療するためのレボドパ及びドーパミンアゴニストは、時にM S Aの緩慢さ及び硬直のために有効である。起立性高血圧は、コルチゾン、ミドドリン、又は血圧を上昇する他の薬物により改良することができる。男性の不能は、陰茎移植又は薬物により治療することができる。失禁は、薬物治療又はカテーテル処置により治療することができる。便秘は、食物繊維の増加又は緩下剤により改良することができる。

【0115】

アミロイドパチー

[00134]本発明は、アミロイドパチーに関する方法を提供する。例えば、幾つかの態様において、本発明は、細胞中のアミロイドベータ毒性を減少する方法を提供し、この方法は、治療的に有効な量の提供される化合物を、細胞に投与することを含んでなる。幾つかの態様において、本発明は、細胞中のアミロイドベータタンパク質の蓄積を減少する方法を提供し、この方法は、治療的に有効な量の提供される化合物を、細胞に投与することを含んでなる。幾つかの態様において、細胞は、神経細胞である。幾つかの態様において、細胞は、アミロイドベータタンパク質を発現する。幾つかの態様において、本発明は、脳のアミロイドベータ毒性を減少する方法を提供し、この方法は、治療的に有効な量の提供される化合物を、ヒトに投与することを含んでなる。幾つかの態様において、本発明は、脳中のアミロイドベータタンパク質の蓄積を減少する方法を提供し、この方法は、治療的に有効な量の提供される化合物を、ヒトに投与することを含んでなる。ある態様において、アミロイドパチーは、アルツハイマー病である。

【0116】

タウパチー

[00135]本発明は、タウパチーに関する方法を提供する。タウパチーは、ニューロン及びグリア中の過リン酸化されたt a uタンパク質からなる糸状の沈積物の存在によって特徴づけられる神経変性疾患である。異常なt a uのリン酸化並びにニューロン及びグリア細胞中の沈積は、タウパチーの主要な特徴の一つである。用語タウオパチーは、最初前頭側頭性認知症（F T D）及び大量のt a u沈着物を伴うファミリーを説明するために使用された。この用語は、今はt a uの蓄積が病因に直接関係するように見受けられる広がったt a u病態を伴う疾病の群を定義するために使用される。主要な神経変性タウパチーは、脳及び脊髄中の糸状のt a u沈積物によって特徴づけられる散発性及び遺伝性疾患を含む。

【0117】

[00136]タウパチーの大部分において、グリア及び神経細胞のt a u封入体は、唯一の又は主要なC N S病変である。このようなタウパチーの例示は、萎縮性側索硬化症（A L S）、パーキンソン症候群、好銀性顆粒性認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化症、染色体17に連結する前頭側頭性認知症、皮質基底核変性症、ピック病、進行性核上性麻痺、進行性皮質下神経膠症、及び変化型認知症を含む。

【0118】

[00137]更に、タウパチーは、t a uタンパク質の有意な線維及び凝集物が見いだされる疾病、疾患及び症状の大きい群を特徴づける。例示てきなこのような疾病、疾患、及び

症状は、散発性及び／又は家族性アルツハイマー病（A D）、萎縮性側索硬化症／パーキンソン症候群性認知症の合併症（A L S－F T D P）、好銀性顆粒性認知症、ボクサー認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化症、ダウン症候群、前頭側頭性認知症、染色体17に連結するパーキンソン症候群（F T D P－17）、ゲルストマン－シュトロイスラー－シャインカー病、ハレルホルデン－スバツ病、封入体筋炎、クロイツフェルト－ヤコブ病（C J D）、多系統萎縮症、ニーマン－ピック病（N P C）、ピック病、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、進行性核上性麻痺（P S P）、亜急性硬化性全脳炎、変化優位型アルツハイマー病、皮質基底変性症、（C B D）、筋緊張性ジストロフィー、神経原線維変化を伴う非グアナミアン（g u a n a m i a n）運動ニューロン性疾患、脳炎後パーキンソン症候群、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、進行性皮質下神経膠症、亜急性硬化性全脳炎、及び変化型認知症を含む。

10

【0119】

T a u病変が他の異常なタンパク質病変との関係で見いだされる神経変性疾患は、二次タウパチーと考えられる。例は、アルツハイマー病及びプリオンタンパク質、B r i、又はα－シヌクレインが凝集しているある種の疾病を含む。T a uは、恐らく最初の病因因子ではないが、t a u凝集体は、最後の変性に寄与している。

【0120】

認知障害

[00139]本発明は、認知障害に関する方法を提供する。認知障害は、認知障害又は認知症と診断されたか、それによって影響されたか、又はそれを発症する危険性がある患者を指す。認知障害又は認知症は、いずれもの病因からも生じる。認知障害及び認知症の例示的な原因は、神経変性疾患、神経性疾患、精神病、遺伝子性疾患、感染性疾患、代謝性疾患、心血管性疾患、血管性疾患、加齢、外傷、栄養失調、幼児期疾病、化学療法、自己免疫性疾患、及び炎症性疾患を含む。認知障害及び認知症に伴う特別な疾病は、制約されるものではないが、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、心血管性疾患、血管性認知症、多発性硬化症性認知症、パーキンソン病及びパーキンソン病性認知症、レビー小体病、ピック病、アルツハイマー病、中度の認知障害、ハンチントン病、A I D S及びA I D S関連認知症、脳腫瘍、脳病変、癲癇、多発性硬化症、ダウン症候群、レット症候群、進行性核上性麻痺、前頭葉症候群、統合失調症、外傷性脳疾患、冠動脈バイパス移植手術後遺症、電撃痙攣性療法による認知障害、化学療法による認知障害、薬物乱用の履歴による認知障害、注意欠陥性疾患（A D D）、注意欠陥多動性障害（A D H D）、自閉症、失読症、鬱病、双極性疾患、外傷後ストレス性疾患、無感動、筋無力症、睡眠時無呼吸による執務時中の認知障害、トゥレット症候群、自己免疫性血管炎、全身性紅斑性狼瘡、リウマチ性多発性筋痛症、肝臓の症状、代謝性疾患、クーフス病、副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー、貯蔵症、感染性血管炎、梅毒、神経梅毒、ライム病、脳内出血後の合併症、甲状腺機能低下症、B 1 2 欠乏症、葉酸欠乏症、ナイアシン欠乏症、チアミン欠乏症、水頭症、無酸素症後の合併症、プリオン病（クロイツフェルト－ヤコブ病）、脆弱X症候群、フェニルケトン尿症、栄養失調症、神経線維腫症、メーブルシロップ尿症、高カルシウム血症、甲状腺機能低下症、高カルシウム血症及び低血糖症を含む。認知障害の程度は、健康管理の専門家によって評価されることができる。制約されるものではないが、ミニメンタルステート検査、認知症症状評価スケール、及びA D A Sを含む、認知力を評価するための各種の標準化された試験が、利用可能である。このような試験は、典型的には認知障害の測定可能な得点を与える。ある態様において、治療又は予防される認知障害は、アルツハイマー病に伴う。ある態様において、認知障害は、精神病（例えば、統合失調症）に伴う。ある態様において、治療又は予防される認知障害は、遺伝子性疾患に伴う。ある態様において、治療又は予防される認知障害は、感染性疾患（例えば、H I V、梅毒）に伴う。

20

30

40

[00140]認知症は、普通、正常な加齢から予想されるものを越えた身体の損傷又は疾病による認知機能の進行性の低下として定義される。認知症は、記憶、推論、注意力、言語、及び問題解決に伴う問題に関する精神的機能の喪失として説明される。より高いレベルの

50

機能が、典型的には最初に影響される。認知症は、正常な日常生活での機能に対する個人の能力を妨げる。本発明は、血管性認知症を治療する方法を含む。

【0121】

鬱病

[00141]本発明は、鬱病に関する方法を提供する。鬱病は、鬱病と診断されたか、それによって影響されたか、又はそれを発症する危険性がある患者を指す。T a uを過剰発現している遺伝子導入マウスのファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤による処置に基づけば、対照マウスと比較して、強制水泳試験において、もがき反応の増加及び浮遊の減少によって示されるT a u導入遺伝子誘導の鬱病の減少が、処置されたマウスにおいて見られた。更に、T A Uを過剰発現しているF T Iで処置されたマウスは、非遺伝子導入マウスと同じ行動を示した。処置されたマウスは、更に扁桃体中のリン酸化されたT A Uの減少を示した。

10

【0122】

不安症

[00142]本発明は、不安症に関する方法を提供する。不安症は、幾つかの形態の精神的疾患／類において起こる憂慮及び精神的緊張の状態と診断されたか、それによって影響されたか、又はそれを発症する危険性がある患者を指す。不安状態は、各種の原因に由来することができる。マウスの研究に基づけば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、抗不安剤として使用することができる。

【0123】

リソソーム蓄積症

[00143]本発明は、リソソーム蓄積症に関する方法を提供する。リソソーム蓄積症は、例えばゴーシェ病又はファブリー病におけるようなリソソーム酵素活性の一次欠損、例えばムコスルファチドーシスにおけるようなリソソーム酵素の翻訳後加工の欠損、若しくは例えばI I I A型ムコリピドーシスにおけるようなリソソーム酵素の輸送の欠損、又は例えばダノン病におけるような酵素ではないリソソームタンパク質の欠損、或いは例えば遅発型小児性神経セロイドリポフスチン沈着症の変形におけるような非リソソームタンパク質の欠損を含む多くの欠損から生じることができる。リソソーム蓄積症において、しばしばある種の脂質、例えばグリコシルセラミド又はコレステロール、又はある種のタンパク質、例えばA T Pシンターゼのサブユニットc、或いはある種の損傷した細胞小器官又は細胞小器官の断片、例えば断片となったミトコンドリアの蓄積が存在する。細胞ファージ性反応の薬物誘導の刺激は、リソソーム蓄積症において治療的利益であることができ；このようなファージ反応は、ミクロ自食作用、マクロ自食作用、シャペロン仲介自食作用、マイトファジー、ペキソファジーを含むことができる。

20

30

【0124】

[00144]代表的なリソソーム蓄積症は、例えば、活性化因子欠損症／G M 2 ガングリオシド蓄積症、アルファーマンノース症、アスパルチルグルコサミン尿症、ベーターマンノース症、糖タンパク質糖鎖不全症候群、コレステロールエステル蓄積症、慢性ヘキササミニダーゼA欠乏症、F型コバラミン欠乏症、シスチン蓄積症、ダノン病、ファブリー病、ファーバー病、フコシド症、ガラクトシアリドーシス、ゴーシェ病（例えば、I型、I I型、I I I型）、G M 1 ガングリオシド蓄積症（例えば、小児性、遅発型小児性／若年性、成人性／慢性）、G M₁ ガングリオシド蓄積症、G M₂ ガングリオシド蓄積症、G M₃ ガングリオシド蓄積症、糖原病I I型、Iー細胞病／ムコリピドーシスI I型、小児性遊離シアル酸蓄積症／I S S D、若年性ヘキササミニダーゼA欠乏症、カンザキ病、クラッベ病（例えば、小児性発症、遅延性発症）、ラクトシルセラミド蓄積症、異染性白質ジストロフィー、ムコ多糖性疾患、偽ハーラー多発性ジストロフィー／ムコリピドーシスI I I A型（例えば、M P S I ハーラー症候群、M P S I シャイエ症候群、M P S I ハーラーシャイエ症候群、M P S I I ハンター症候群、サンフィリップ症候群A型／M P S I I I A、サンフィリップ症候群B型／M P S I I I B、サンフィリップ症候群C型／M P S I I I C、サンフィリップ症候群D型／M P S I I I D、モルキオA型／M P S I V A、

40

50

モルキオB型／MPS I V B、MPS I Xヒアルロニダーゼ欠損症、MPS V I マロトーラミー、MPS V I I スライ症候群、ムコリピドーシス I /シアリドーシス、ムコリピドーシス I I I C、ムコリピドーシス I V 型)、多種スルファターゼ欠損症、ニーマンピーック病 (例えば、A 型、B 型、C 型)、精神セロイドリポフスチン症 (例えば、CLN 6 病-非定型遅発型小児性、遅発症変形、早期発生若年、バッテンスピルマイヤーボート/若年性NCL/CLN 3 病、遅発型小児性CLN 5 のフィンランド変形型、ジャンスキービールショウスキー病/遅発型小児性CLN 2 /TPP 1 病、クーフス/成人発症NCL/CLN 4 病、北部型 (northern) 癲癇/遅発型小児性CLN 8 の変形、サンタボーリーハルシア (Santavuori-Haltia) /小児性CLN 1 /PTT 病、ベーターマンノース症)、ボンペ病/糖原病 I I 型、ボンペ病、濃化異骨症、サンドホフ病/GM 2 ガングリオシド蓄積症 (例えば、成人性発症、小児性、若年性)、シンドラー病、サラ病/シアル酸蓄積症、シアル酸蓄積症、シアリドーシス、テューザックス病/GM 2 ガングリオシド蓄積症、又はウォルマン病を含む。

【0125】

免疫性疾患

[00145]本発明は、免疫性疾患又は不全に関する方法を提供する。免疫性疾患又は不全は、例えば、心臓、腎臓、肝臓、骨髄、皮膚、角膜、血管、肺、脾臓、腸、四肢、筋肉、神経組織、十二指腸、小腸、脾臓島細胞のような組織の機能の全て又は一部を置換えるための合成又は有機移植片物質、細胞、器官又は組織の、異種移植等を含む移植後の拒絶である。本発明は、更に移植片対宿主疾患、リウマチ様関節炎、全身性紅斑性狼瘡、甲状腺炎、ハシモト甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I 型糖尿病ブドウ膜炎、若年性発症又は最近発症の糖尿病、ブドウ膜炎、グレーブス病、乾癬、アトピー性皮膚炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、血管炎、自己抗体仲介疾患、再生不良性貧血、エヴァンス症候群、自己免疫性溶血性貧血、等のような自己免疫性疾患の治療又は予防を含む免疫性疾患の治療にすることができる。本発明は、更に、例えば、B 又は C 型肝炎によって起こるもの、HIV、黄色ブドウ球菌感染、ウイルス性脳炎、敗血症、損傷が炎症性反応によって誘導される寄生虫感染症 (例えば、ライ病) を含む外傷性又は病原誘導の免疫調節不全のような異常な免疫反応及び/又は活性化を起こす感染性疾患の治療及び予防に関する。

【0126】

[00146]幾つかの態様において、本発明は、宿主対移植片疾病 (特に同種細胞による)、リウマチ様関節炎、全身性紅斑性狼瘡、乾癬、アトピー性皮膚炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性大腸炎の他の形態 (コラーゲン形成大腸炎、リンパ球性大腸炎、虚血性大腸炎、ダイバージョン大腸炎、ベーチェット症候群、感染性大腸炎、不定型大腸炎) 及び/又は多発性硬化症の治療又は予防に関する。

【0127】

[00147]別に又は更に、幾つかの態様において、本発明は、異質遺伝子の自家細胞への導入及びコードされた産物の発現のような遺伝子療法の治療に伴う免疫反応の治療又は予防に関する。

【0128】

[00148]宿主自体の免疫反応によって引き起こされる、又は悪化される疾病の例示は、多発性硬化症、紅斑性狼瘡、乾癬、肺線維症、及びリウマチ様関節炎のような自己免疫性疾患、並びに免疫反応が、アテローム性動脈硬化症、炎症性疾患、骨髄炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、及びしばしば器官移植拒絶をもたらす宿主対移植片疾患 (GVHD) のような病変形成に寄与する疾病である。更なる例示的な炎症性疾患状態は、線維筋痛症、骨関節炎、サルコイドーシス、全身性硬化症、シェーグレン症候群、皮膚の炎症 (例えば乾癬)、糸球体腎炎、増殖性網膜症、再狭窄、及び慢性炎症を含む。

【0129】

ミトコンドリア性疾患

[00149]本発明は、ミトコンドリア性疾患に関する方法を提供する。ミトコンドリア性疾患は、ミトコンドリア成分をコードする、ミトコンドリアDNA 又は核遺伝子における

後天性又は遺伝性変異によって引き起こされる。これらは、更に薬物、感染又は他の環境的原因の不都合な影響による、後天的なミトコンドリアの機能障害の結果であることができる。

【0130】

[00150]ミトコンドリアDNAの遺伝は、常染色体性及び伴性遺伝とは異なって行動する。ミトコンドリアDNAは、核のDNAとは異なり、厳密に母親から遺伝し、そしてそれぞれのミトコンドリアの細胞小器官は、典型的には複数のmtDNAのコピーを含有する。細胞分裂間に、ミトコンドリアDNAのコピーは、二つの新しいミトコンドリア間をランダムに隔離し、そして次いでこれらの新しいミトコンドリアは、更なるコピーを製造する。結果として、母親から遺伝されたmtDNAの僅かなコピーのみが不完全である場合、ミトコンドリア分裂は、殆どの不完全なコピーを、単に新しいミトコンドリアの一つにすることを起こすことができる。ミトコンドリア性疾患は、影響されたミトコンドリアの数があるレベルに達したときに、臨床的に明白となることができ；この現象は、‘閾値発現’と呼ばれる。ミトコンドリアDNAの変異は、核のDNAが有するエラーチェック能力に欠けるために、しばしば起こる。これは、ミトコンドリアDNA性疾患が自然に、そして比較的しばしば起こることができることを意味する。更に、ミトコンドリアDNAの複製を制御する酵素中の欠陥は、ミトコンドリアDNAの変異を起こすことができる。

10

【0131】

[00151]ミトコンドリア性疾患は、酸化リン酸化の電子運搬鎖のタンパク質複合体の変化による脳ミトコンドリア性脳症及び／又は筋肉ミトコンドリア性筋障害の変異によって特徴づけられる、いずれもの臨床的に異質な多系統性疾病を含む。幾つかの態様において、本発明は、ミトコンドリア性疾患の治療及び予防に関する。例えば、本発明は、レーバー遺伝性視神経萎縮症、MERFF（赤色ぼろ線維を伴うミオクロヌス癲癇）、MELAS（抗乳酸血症及び脳卒中様症状を伴うミトコンドリア脳症）；アルパース症候群、ロウ症候群、ラフト症候群、メンケス縮毛症候群、ツェルウェーガー症候群、ミトコンドリア筋症、及び肢根型点状軟骨異形成症の治療及び予防のための方法を提供する。

20

【0132】

[00152]いずれもの特定の理論に束縛されることを意図するものではないが、本発明の化合物は、ミトコンドリアの機能障害によって特徴づけられる神経性症状（例えば、認知欠損、筋肉虚弱、心機能不全）の疾病を起こすニューロンの機能障害及び死を保護する。これらの疾病において、機能を障害されたミトコンドリアが蓄積する。ミトコンドリア循環の正常な機構は、増加した需要を維持することは不可能である。本発明の化合物は、完全に機能的なミトコンドリアの再生に導くいわゆるマイトファジー経路を刺激する。

30

【0133】

[00153]MELAS、MERFF、LHON（レーバー遺伝性視神経萎縮症）、CPEO（慢性進行性外眼筋麻痺）、KSS（カーンズーセイヤー症候群）、MNGIE（ミトコンドリア神経胃腸脳症）、NARP（神経障害、運動失調、網膜色素変性症及び下垂症）、リー症候群、アルパースーフッテンロッハー病、カーンズーセイヤー症候群、ピアソン症候群、及びルフト病は、この機構によって治療可能なミトコンドリア性疾患の例である。

40

【0134】

眼疾患

[00154]本発明は、眼疾患に関する方法を提供する。幾つかの態様において、本発明の化合物は、眼の徴候の治療のために有用であり、これは細胞の自食作用を刺激する化合物からの利益を得る。眼の徴候は、制約されるものではないが、網膜色素変性症、湿潤及び乾燥型の加齢関連黄斑変性症、高眼圧症、緑内障、角膜変性症、角膜分離症、シュタルガルト病、常染色体優勢型ドルーゼン、ベスト黄斑変性症、ミオシリン緑内障、又はMallattia Leventinesを含む。

【0135】

炎症性疾患

50

[00155]本発明は、炎症性疾患に関する方法を提供する。ある態様において、炎症性疾病、疾患、及び症状は、一つ又はそれより多い炎症性骨盤疾患、尿道塩、日焼け、副鼻腔炎、間質性肺炎、脳炎、髄膜炎、心筋炎、腎炎、骨髄炎、筋炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮膚炎、歯肉炎、虫垂炎、腓炎、胆嚢炎、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、糸球体腎炎、皮膚筋炎、強皮症、血管炎、気管支、アレルギー性、内因性、外因性及び粉塵喘息のような喘息、特に慢性又は難治性喘息（例えば遅発型喘息性気道反応性増進）及び気管支炎、慢性閉塞性気道障害（COPD）、多発性硬化症、リウマチ様関節炎、制約されるものではないがセリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、腓炎、クローン病、潰瘍性大腸炎を含む胃腸管の疾患、腸から離れて影響する食物関連アレルギー、例えば片頭痛、鼻炎及び湿疹を含むアレルギー性疾患を含むことができる。症状は、乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎及び薬物性鼻炎を含む急性鼻炎、アレルギー性、萎縮性鼻炎及び慢性鼻炎を含む鼻粘膜の炎症、クループ性、繊維素性及び偽膜性鼻炎、並びに腺病質鼻炎を含む膜性鼻炎、神経性鼻炎（枯草病）を含む季節性鼻炎、並びに血管運動性鼻炎、サルコイドーシス、農夫肺及び関連疾患、肺線維症及び特発性間質性肺炎、急性腓炎、慢性腓炎及び成人性呼吸促迫症候群及び／又は急性炎症性反応（急性呼吸促迫症候群及び虚血／再灌流損傷のような）によって特徴づけられた。

10

【0136】

心血管性疾患

[00156]本発明は、心血管性疾患に関する方法を提供する。例示的な特別の心血管性疾病、疾患及び症状は、一つ又はそれより多い心筋虚血、心筋梗塞、血管過形成、心肥大、鬱血性心不全、巨心症、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、高血圧及び／又は狭心症を含むことができる。ある態様において、心血管性疾患、疾患又は症状は、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、急性冠動脈性症状、不安定性狭心症又は急性心筋梗塞、安定性狭心症、脳卒中、虚血性脳卒中、アテローム性動脈硬化症又は再狭窄に伴う炎症性又は自己免疫性疾患である。幾つかの態様において、本発明は、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、血管炎、結節性多発性動脈炎、及び／又は心筋炎のような循環器疾患の治療及び予防に関する。

20

【0137】

増殖性疾患

[00157]本発明は、増殖性疾患に関する方法を提供する。一般的に、細胞増殖性疾患、疾病又は症状は、異常な細胞増殖、好ましくは異常な細胞増殖の増加によって特徴づけられる各種の症状を包含する。例えば、細胞増殖性疾患、疾病又は症状は、制約されるものではないが、癌、免疫が仲介する反応及び疾病（例えば、移植片拒絶、宿主対移植片疾患、遺伝子療法に対する免疫反応、自己免疫性疾患、病原体誘導の免疫調節不全、等）、ある種の循環性疾患、及びある種の神経変性疾患を含む。

30

【0138】

[00158]ある態様において、本発明は、癌を治療又は予防する方法に関する。一般的に、癌は、異常な細胞の制御されない増殖及び蔓延によって特徴づけられる疾病の群である。このような疾病の例は、細胞腫、肉腫、白血病、リンパ腫等である。

【0139】

[00159]例えば、癌は、制約されるものではないが、白血病並びに皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病／リンパ腫（ATLL）、B細胞リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性非リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、中皮症、頭頸部癌（例えば、口腔、喉頭及び食道）、尿生殖器癌（例えば、前立腺、膀胱、腎臓、子宮、卵巣、精巣、直腸及び大腸）、肺癌、乳癌、膵臓癌、黒色腫及び他の皮膚癌、胃癌、脳腫瘍、肝臓癌及び甲状腺癌のような成人の普通の固形腫瘍、及び／又は脳腫瘍、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、骨腫瘍、及び軟組織肉腫のような小児期の固形腫瘍のようなヒトT細胞リンパ球向性ウイルス（HTLV）に伴われるリンパ腫のようなリンパ腫を含む。

40

50

【0140】

[00160] 幾つかの態様において、本発明は、白血病の治療又は予防に関する。例えば、幾つかの態様において、本発明は、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、及び／又は成人T細胞白血病／リンパ腫の治療及び予防に関する。ある態様において、本発明は、AMLの治療又は予防に関する。ある態様において、本発明は、ALLの治療又は予防に関する。ある態様において、本発明は、CMLの治療又は予防に関する。ある態様において、本発明は、CLLの治療又は予防に関する。

【0141】

[00161] 幾つかの態様において、本発明は、リンパ腫の治療又は予防に関する。例えば、幾つかの態様において、本発明は、ホジキン又は非ホジキン（例えば、末梢T細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫のようなT細胞リンパ腫）リンパ腫の治療又は予防に関する。

10

【0142】

[00162] 幾つかの態様において、本発明は、骨髄腫及び／又は骨髄異形成症候群の治療又は予防に関する。幾つかの態様において、本発明は、固形腫瘍の治療又は予防に関する。幾つかのこのような態様において、本発明は、肺、乳房、大腸、肝臓、膵臓、腎臓、前立腺、卵巣、及び／又は脳のような固形腫瘍の治療又は予防に関する。幾つかの態様において、本発明は、膵臓癌の治療又は予防に関する。幾つかの態様において、本発明は、腎臓癌の治療又は予防に関する。幾つかの態様において、本発明は、前立腺癌の治療又は予防に関する。幾つかの態様において、本発明は、肉腫の治療又は予防に関する。幾つかの態様において、本発明は、軟組織肉腫の治療又は予防に関する。幾つかの態様において、本発明は、一つ又はそれより多い免疫が仲介する反応及び疾病の治療又は予防の方法に関する。

20

【0143】

[00163] 特定の理論に束縛されることを望むものではないが、UCH-L1又は他の非Caax-CO₂HのFTアーゼ基質のファルネシル化の阻害は、自食作用を刺激し、これによってタンパク質排除を増加すると考えられる。UCH-L1又は他の非Caax-CO₂HのFTアーゼ基質のファルネシル化の阻害は、Rasタンパク質のファルネシル化を阻害するために必要なものより低投与量のFTIで達成することができる。従って、タンパク症の治療において有用なFTIの投与量は、癌と比較して低い。ある態様において、タンパク症の治療におけるFTIの投与は、癌の異種移植モデルにおいて観察された治療的に有効な投与量のヒトにおける同等な投与量より、約2倍、5倍、10倍、20倍、25倍、50倍、100倍、500倍、又は1000倍少ない。

30

【0144】

[00164] 幾つかの態様において、本発明のFTI又は医薬組成物は、慢性的にタンパク症を持つ患者に提供される。慢性治療は、1ヶ月又はそれより多い、1ヶ月ないし1年の間、1年又はそれより多い、或いはそれより長いような長期間の繰返し投与の、いずれもの形態を含む。多くの態様において、慢性治療は、FTI又はその医薬組成物を、繰返し患者の生涯にわたって投与することを含む。好ましい慢性治療は、例えば一日1回又はそれより多い回数、週に1回又はそれより多い回数、月に1回又はそれより多い回数の規則的投与を含む。ある態様において、治療は、間欠的である。好ましい間欠治療は、1日おき、3日おき、等の投与を含むものである。別の方法として、間欠治療は、一定期間の毎日投与、それに続く等しい又はそれより多い休止の期間を含むものである。例えば、治療は3日摂取して3日休み；5日摂取して5日休み；7日摂取して7日休み等を含むことができる。このような間欠治療は、長期間継続することができる。

40

【0145】

[00165] 一般的に、FTIの日量のような適した投与量は、治療効果を生じるために有効な最低のFTIの量であるものである。このような有効な投与量は、一般的に先に記載した因子によるものである。

【0146】

50

[00166]ある特別な態様において、成人のヒトのための、FTI（LNK-754又はザルネストラ（登録商標）或いは医薬的に受容可能なその塩）の日量は、約0.1mgないし150mgの範囲である。ある態様において、日量は、約0.1mgないし約50mgの範囲である。ある態様において、日量は、約0.5mgないし約30mgの範囲である。ある態様において、日量は、約4mgないし約20mgの範囲である。ある態様において、日量は、約10mgないし約30mgの範囲である。ある態様において、日量は、約10mgないし約25mgの範囲である。ある態様において、日量は、約10mgないし約30mgの範囲である。ある態様において、FTIの日量は、約1mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、又は約50mgである。

10

【0147】

[00167]一般的に、患者に対するFTIの投与量は、示された効果のために使用する場合、一日当たり、体重のkg当たり約7ないし10,500mgの範囲であるものである。好ましくは、日量は、一日当たり、体重のkg当たり約7ないし3500mgの範囲であるものである。更に好ましくは、日量は、体重のkg当たり約35ないし2100mgの化合物の範囲であるものであり、そしてなお更に好ましくは、体重のkg当たり280ないし1400mgの化合物であるものである。然しながら、より低い又はより高い投与量を使用することができる。このような投与量は、適用可能な動物モデルにおいて（例えば、遺伝子導入された齧歯類モデルにおいて）有用であり、そして適当であることが見いだされた投与量に対応することができる。幾つかの態様において、患者に投与される投与量は、患者の生理機能が、年齢、疾病の進行、体重又は他の因子により変化した場合、改変することができる。

20

【0148】

[00168]ある態様において、FTIの投与から得られる曲線下面積（AUC）は、約2000ng・時/mLより小さい。ある態様において、AUCは、約1500ng・時/mLより小さい。ある態様において、AUCは、約1000ng・時/mLより小さい。ある態様において、AUCは、約500ng・時/mLより小さい。ある態様において、AUCは、約100ng・時/mLより小さい。ある態様において、AUCは、約50ng・時/mLより小さい。ある態様において、FTIは、毎日ではないが、しかし二日毎、三日毎、四日毎、1週間毎、月に2週間、又は1か月おきに投与される。ある態様において、FTIは、1週間おきに投与される。ある態様において、FTIは、3週間毎に投与される。ある態様において、FTIは、4週間毎に投与される。FTIが、投与間に複数日投与されない場合、投与は、一日又は複数日継続することができる。例えば、FTIが4週間毎に投与される場合、これは、1週間毎日投与し、続いて3週間FTIを投与しないことができる。ある態様において、先に記載したような所望の日量を得るために、FTIの制御放出製剤が使用される。ある態様において、FTIは、間欠的に投与される。例えば、患者を、1ヶ月毎日治療することができ、そして次いで治療を2-6ヶ月停止することができる、そして次いで繰り返される。

30

【0149】

[00169]本発明の方法は、疾病又は前述の薬物治療の副作用から起こる、タンパク症を治療するために現時点で使用されている薬物治療を含む一つ又はそれより多い他の医薬との組合せで使用することができる。

40

【0150】

[00170]例えば、本発明の方法は、PDを治療するための他の医薬剤との組合せで使用する。主としてカルボドパ及びレボドパ（シネメット及びシネメットCR）を含有する組合せ製品の形態のレボドパは、治療の頼みの綱であり、そしてPDの治療のための最も有効な薬剤である。レボドパは、脳中で酵素によってドーパミンに転換される物質であるドーパミンの前駆体である。カルボドパは、末梢カルボキシラーゼ阻害剤であり、これは、副作用を防止し、そして全体の投与必要量を減少する。シネメットの出発投与量は、毎食前の25/100又は50/200錠剤である。運動障害は過剰投与からも

50

たらされることができ、そして更に長期の（例えば数年）の使用後に普通に見られる。直接作用するドーパミンアゴニストは、より少ないこの副作用を有することができる。約15%の患者は、レボドパに反応しない。スタレボ（カルボドパ、レボドパ、及びエンタカポン）は、“薬効無効（wearing-off）”の徴候又は症状を経験している患者のための新しい組合せ製剤である。製剤は、カルボドパ及びレボドパ（PDを治療するためのもっとも広く使用されている薬剤）をカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害剤であるエンタカポンと組合せている。カルボドパは、レボドパの副作用を減少する一方、エンタカポンは、レボドパが脳内で活性である時間を、約10%の長さまで延長する。

【0151】

[00171]アマンタジン（Amantidine）（SYMMETREL（登録商標））は、シナプス前ニューロンへのドーパミンの再取込みを遮断することを含む複数の機構によって作用すると考えられる温和な薬剤である。これは、更に貯蔵部位からのドーパミンの放出を活性化し、そしてグルタミン酸受容体遮断活性を有する。これは、初期の単剤療法として使用され、そして投与は、一日200ないし300mgである。アマンタジンは、優勢な振戦を持つ患者において特に有用であることができる。副作用は、踝膨張及び赤痣を含む。これは、更に疾病の後期段階で薬物誘導運動障害の強さを減少するためにも有用であることができる。

【0152】

[00172]抗コリン剤（トリヘキシフェニジル、メシル酸ベンズトロピン、プロシクリジン、アーテン、コゲンチン）は、ドーパミン作動性系において直接は作用しない。直接作用するドーパミンアゴニストは、ブロモクリプチン（bromocriptine）（パーロデル）、ペルゴリド（ペルマックス）、ロピニロール（レキップ）、及びプラモベキソール（ミラベックス）を含む。これらの薬剤は、レボドパ（シネメット）より実質的に更に費用がかかり、そして更なる利益は、議論の余地がある。どのドーパミン受容体を刺激するかによって、D1及びD2アゴニストは、D1及びD2受容体を刺激することによってエルゴリドのように、抗パーキンソン効果を発揮することができる。ミラベックス及びレキップは、より新しい薬剤である。両方とも多少ドーパミン受容体のために選択され、D2受容体に対して最高の親和性を持ち、そして更にD3受容体における活性をも持つ。一般的に、直接のドーパミンアゴニストは、レボドパより、錯乱のような不都合な精神神経性の副作用を生じる可能性がある。レボドパとは異なり、直接のドーパミンアゴニストは、ドーパミンへの転換を受けず、従って、これらが代謝された場合、潜在的に毒性のフリーラジカルを生じない。直接のドーパミンアゴニストの早期の使用は、“オン-オフ”効果及び運動障害のようなドーパミン自体によるドーパミン受容体の直接刺激に伴う後期の合併症を発症する傾向を減少することも更に可能である。

【0153】

[00173]低い投与量で摂取されるセレギリン（デプレニル（Diprenyl）、又はエルデプリル）のようなモノアミンオキシダーゼ-B阻害剤（MAO）は、パーキンソン症候群の進行を減少することができる。これらの化合物は、付属医療として使用することができる。セレギリンが、レボドパに対する必要性をおよそ3ヶ月遅らせたことが記述されているが、しかしこのデータの解釈は、薬物の温和な対症利益によって混乱している。然しながら、阻害剤の選択的MAO-B群の幾つかのメンバーに対する神経保護的效果に対するは理論的及びin vitroの支持は、そのままである（例えばラサギリン）。

【0154】

[00174]カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害剤（COMT）は、更に本発明の組合せ治療において使用することができる。カテコール-O-メチルトランスフェラーゼは、レボドパを分解する酵素であり、そして阻害剤は、分解の速度を減少するために使用することができる。エンタカポンは、末梢的に作用するCOMT阻害剤であり、これは、本発明のある種の方法及び組成物において使用することができる。1997年にFDAによって認可されたタスマール又はトルカポンも、更に本発明のある種の方法及び組成物において使用することができる。PDの薬物療法によって誘導又は悪化される精神医学

的副作用は、精神病、錯乱、興奮、幻覚、及び妄想を含む。これらは、ドーパミンの薬物療法を減少することによって、抗コリン剤、アマンタジン又はセレギリンを減少又は中止することによって、或いは低投与量のクロザピン又はクエチアピンのような非定型の統合失調症治療剤を使用することによって治療することができる。

【0155】

[00175]本発明の方法は、更にPDの治療のために、外科的療法と組合せて使用することができる。外科的治療は、現在PDの医療管理に失敗したものに対して推奨される。片側性視床切開を、腫瘍を減少するために使用することができる。これは、医療に反応しない片側性振戦を持つ患者に対してしばしば考慮される。両側性の方法は勧めない。振戦のための視床の片側性深部脳刺激も、更に振戦のために利益であることができる。片側性淡蒼球破壊術は、反対側の薬物誘導運動障害を減少するために有効な技術である。ガンマナイフ手術－視床切開術又は淡蒼球破壊術－は、慣用的手術に対する放射線医学の別法として行うことができる。然しながら、現時点の好ましい神経外科的介入は、両側性の視床下核の刺激である。神経移植戦術は、実験的のままである。外科手術及び薬物治療に加えて、パーキンソン症候群における物理療法は、筋肉の正常な緊張、柔軟性を維持し、そして姿勢及び歩様を改善する。

【0156】

[00176]本発明は、タンパク症の患者に、LNK-754又はザルネストラ（登録商標）或いは医薬的に受容可能なその塩を、治療的に有効な量で投与することを含んでなる、タンパク症を持つ患者を治療するための方法を提供する。ある態様において、治療的に有効な量は、毒性タンパク質の排除を誘導するために必要な量である。ある態様において、治療的に有効な量は、Rasのファルネシル化を実質的に阻害せずに、毒性タンパク質の排除を誘導するために必要な量である。ある態様において、治療的に有効な量は、非Caax-CO₂HのFTアーゼ基質、例えば、UCH-L1のファルネシル化を阻害するために必要な量である。ある態様において、治療的に有効な量は、Rasのファルネシル化を癌の治療のために必要な程度まで阻害することなく、非Caax-CO₂HのFTアーゼ基質、例えば、UCH-L1のファルネシル化を阻害するために必要な量である。ある態様において、治療的に有効な量は、Rasのファルネシル化の阻害と比較して、非Caax-CO₂HのFTアーゼ基質、例えばUCH-L1のファルネシル化の2倍大きい阻害に導く量である。ある態様において、治療的に有効な量は、Rasのファルネシル化の阻害と比較して、非Caax-CO₂HのFTアーゼ基質、例えばUCH-L1のファルネシル化の3倍大きい阻害に導く量である。ある態様において、治療的に有効な量は、Rasのファルネシル化の阻害と比較して、非Caax-CO₂HのFTアーゼ基質、例えばUCH-L1のファルネシル化の5倍大きい阻害に導く量である。ある態様において、治療的に有効な量は、Rasのファルネシル化の阻害と比較して、非Caax-CO₂HのFTアーゼ基質、例えばUCH-L1のファルネシル化の10倍大きい阻害に導く量である。ある態様において、治療的に有効な量は、Rasのファルネシル化の阻害と比較して、非Caax-CO₂HのFTアーゼ基質、例えばUCH-L1のファルネシル化の50倍大きい阻害に導く量である。ある態様において、治療的に有効な量は、Rasのファルネシル化の阻害と比較して、非Caax-CO₂HのFTアーゼ基質、例えばUCH-L1のファルネシル化の100倍大きい阻害に導く量である。ある態様において、治療的に有効な量は、Rasのファルネシル化の阻害と比較して、非Caax-CO₂HのFTアーゼ基質、例えばUCH-L1のファルネシル化の500倍大きい阻害に導く量である。ある態様において、治療的に有効な量は、Rasのファルネシル化の阻害と比較して、非Caax-CO₂HのFTアーゼ基質、例えばUCH-L1のファルネシル化の1000倍大きい阻害に導く量である。幾つかの態様において、この方法は、更に神経性疾患を治療するために有効な量の一つ又はそれより多い非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤化合物を、患者に投与することを含んでなる。幾つかの態様において、非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤化合物は、ドーパミンアゴニスト、DOPAデカルボキシラーゼ阻害剤、ドーパミン前駆体、モノアミンオキシダーゼ遮断剤、カテコールO-メチルト

10

20

30

40

50

ランスフェラーゼ阻害剤、抗コリン剤、ガンマーセクレターゼ阻害剤、PDE10阻害剤、及びNMDAアンタゴニストからなる群から選択される。幾つかの態様において、非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、メマンチンである。幾つかの態様において、非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤化合物は、アリセプト及び他のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤からなる群から選択される。

【0157】

[00177]本発明は、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を使用してタンパク質症の疾患を治療するための方法を提供する。UCH-L1が、*in vivo*でファルネシル化されることが今や発見されている。UCH-L1は、膜と会合し、そしてこの膜との会合は、ファルネシル化によって仲介されている。ファルネシル化されたUCH-L1は、更に α -シヌクレインの蓄積を安定化する。ある態様において、本発明は、UCH-L1膜の解離及び α -シヌクレインの分解の加速をもたらすものである、UCH-L1のファルネシル化の防止又は阻害に関する。 α -シヌクレインの蓄積は、PD、DLBD、及びMSAにおいて病原性であるため、 α -シヌクレインの分解及び／又は α -シヌクレイン蓄積の阻害の増加は、 α -シヌクレインの病原性蓄積に伴う毒性を寛解する。幾つかの態様において、本発明は、細胞中の α -シヌクレイン毒性を減少する方法を提供し、この方法は、治療的に有効な量の本発明の化合物を、細胞に投与することを含んでなる。幾つかの態様において、細胞は神経細胞である。幾つかの態様において、この細胞は、 α -シヌクレインを発現している。

【0158】

[00178]本発明は、更にファルネシルトランスフェラーゼの阻害剤を使用してタンパク質症を治療するための方法を提供する。特別の理論に束縛されることを望むものではないが、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、自食作用を活性化すると考えられる。もう一つの自食作用活性化剤ラバマイシンは、更に齧歯類において抗鬱病効果を有することが示されている。Cleary et al, Brain Research Bulletin 76:469-73, 2008。

【0159】

[00179]ファルネシル基によるタンパク質の改変は、多くのタンパク質の機能に重要な影響を有することができる。ファルネシル化されたタンパク質は、典型的には、更なるC末端改変現象を受け、これは、三つのC末端アミノ酸のタンパク分解性の除去及びその α -炭素カルボン酸のC末端システインのカルボキシメチル化を含む。これらのC末端改変は、タンパク質-膜の会合、並びにタンパク質-タンパク質の相互作用を容易にする。ファルネシル化は、基質タンパク質のC末端において存在するCaaxモチーフを認識するヘテロ二量体酵素であるタンパク質ファルネシルトランスフェラーゼ（FTアーゼ）によって触媒される。FTアーゼは、ファルネシル基をピロリン酸ファルネシルから移動し、そしてファルネシル及びCaaxモチーフ中のシステイン残基間のチオエーテル連結を形成する。多くのFTアーゼの阻害剤が開発され、そして当技術において既知である。

【0160】

医薬組成物

[00180]本発明は、更に本発明によって使用するためのFTI及び医薬的に受容可能な担体又は賦形剤を含んでなる医薬組成物、製剤、及び製造品を提供する。幾つかの態様において、医薬組成物、製剤、又は製造品は、本明細書中に記載されるような神経性疾患を治療するために有効な一つ又はそれより多い非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤化合物を、更に含んでなる。例示的な非ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、本明細書中に記載されている。

【0161】

[00181]組成物、製剤及び製造品は、典型的には患者への投与のために適当な量のそれぞれの薬剤を含む。幾つかの態様において、製造品は、包装物質及び本発明の化合物を含んでなる。幾つかの態様において、製造品は、化合物を本明細書中に記載されるようにタンパク質症を治療するために患者に投与することができることを示すラベル又は包装挿入物

を含んでなる。

【0162】

[00182]本発明の医薬組成物は、経口、鼻腔、局所（頬側及び舌下を含む）、直腸、膣及び／又は非経口投与のために適したものを含む。組成物は、好都合には単位剤形で与えることができ、そして製薬の技術において公知のいずれもの方法によって調製することができる。単一の剤形を製造するために担体物質と混合することができる活性成分（即ち、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤）の量は、治療される宿主、及び投与の特定の様式によって変化するものである。単一の剤形を製造するために担体物質と混合することができる活性成分の量は、一般的に治療効果を生じる化合物の量であるものである。一般的に、この量は、約1%ないし約99%、好ましくは約5%ないし約70%、最も好ましくは約10%ないし約30%の活性物質の範囲であるものである。

10

【0163】

[00183]これらの組成物を調製する方法は、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を担体及び、所望により、一つ又はそれより多い補助的成分と一緒にする工程を含む。一般的に、製剤は、FTIを液体媒体と、又は微細に分割された固体担体と、或いは両方と均質に、そして緊密に一緒にし、そして次いで必要な場合、製品を成形することによって調製される。

[00184]経口投与のために適した本発明の組成物は、それぞれ所定の量の本発明の化合物を活性成分として含有する、カプセル、カシェ、丸薬、錠剤、ロゼンジ（芳香付された基剤、通常スクロース及びアラビアゴム又はトラガカントゴムを使用する）、粉末、顆粒、或いは水性又は非水性液体中の溶液若しくは懸濁液、或いは水中油又は油中水の液体乳剤、或いはエリキシル又はシロップ、或いはトローチ（ゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアラビアゴムのような不活性基剤を使用）及び／又は口内洗浄剤等の形態であることができる。FTIは、更に巨丸剤、舐剤、又はペーストとして投与することもできる。

20

【0164】

[00185]経口投与のための本発明の固体剤形（カプセル、錠剤、丸薬、糖衣錠、粉末、顆粒等）において、活性成分（即ち、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤）は、クエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウムのような一つ又はそれより多い医薬的に受容可能な担体、及び／又は次：デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び／又はサリチル酸のような充填剤又は増量剤；例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及び／又はアラビアゴムのような結合剤；グリセロールのような湿潤剤；寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムのような崩壊剤；パラフィンのような溶液遅延剤；第四アンモニウム化合物のような吸収促進剤；例えばセチルアルコール、モノステアリン酸グリセロール、及び非イオン性界面活性剤のような保水剤；カオリン及びベントナイト粘土のような吸収剤；タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体のポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物のような潤滑剤；並びに着色剤のいずれもと混合される。カプセル、錠剤及び丸薬の場合、医薬組成物は、更に緩衝剤を含むことができる。同様な種類の固体の組成物は、更にラクトース又は乳糖、並びに高分子量ポリエチレングリコール等を使用して、軟質及び硬質ゼラチンカプセルの充填剤として使用することもできる。

30

40

【0165】

[00186]錠剤は、所望により一つ又はそれより多い補助的成分と共に圧縮或いは成形によって製造することができる。圧縮される錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、グリコール酸デンプンナトリウム又は架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性又は分散剤を使用して調製することができる。成形される錠剤は、粉末の化合物の混合物を不活性の液体希釈剤で湿潤化する、適した機械中で製造することができる。

【0166】

50

[00187]錠剤並びに糖衣錠、カプセル、丸薬及び顆粒のような本発明の医薬組成物の他の固体剤形は、所望により割線を入れるか、又は医薬処方技術において公知の腸溶性被覆及び他の被覆のような被覆及び殻を伴って調製することができる。これらは、更に例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマー基質、リポソーム及び／又は微小球を、所望の放出特性を得るために変化する比率で使用して、その中の活性成分の緩徐又は制御放出が得られるように処方することができる。これらは、急速放出のために処方、例えば冷凍乾燥することができる。これらは、例えば細菌留保フィルターを通す濾過、或いは滅菌水、又は幾つかの他の注射媒体中に使用直前に溶解することができる滅菌固体組成物の形態で、滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。これらの組成物は、更に所望により不透明化剤を含有することができ、そしてこれらが、活性成分（類）を、胃腸管のある部分のみで、又は好ましくはそこで、所望により遅延様式で放出する組成物であることができる。使用することができる包埋組成物は、重合性物質及びワックスを含む。活性成分は、更に、適当な場合一つ又はそれより多い上記の賦形剤を伴うマイクロカプセル化形態であることができる。

10

【0167】

[00188]本発明の化合物の経口投与のための液体剤形は、医薬的に受容可能な乳剤、ミクロ乳剤、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルを含む。活性成分に加えて、液体剤形は、例えば、水又は他の溶媒のような当技術において普通に使用される不活性希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ピーナッツ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにこれらの混合物のような可溶化剤及び乳化剤を含有することができる。

20

【0168】

[00189]不活性希釈剤の他に、経口組成物は、更に湿潤剤、乳化及び懸濁剤、甘味剤、芳香剤、着色剤、賦香剤、及び保存剤のようなアジュバントを含むことができる。

[00190]懸濁液は、活性化合物に加えて、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天及びトラガカントゴム、並びにこれらの混合物のような懸濁剤を含有することができる。

30

【0169】

[00191]直腸又は膣投与のための本発明の医薬組成物の製剤は、座薬として与えられ、これは、一つ又はそれより多い本発明の化合物を、例えばココアバター、ポリエチレングリコール、座薬ワックス又はサリチル酸塩を含んでなる一つ又はそれより多い適した不刺激性賦形剤又は担体と混合することによって調製することができ、そしてこれは、室温で固体であるが、しかし体温において液体であり、そして従って、直腸又は膣の空洞で溶融し、そして活性化合物を放出するものである。

【0170】

[00192]本発明の化合物の局所又は経皮投与のための剤形は、粉末、噴霧剤、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、貼布及び吸入剤を含む。活性化合物は、医薬的に受容可能な担体、及びいずれもの保存剤、緩衝剤、又は必要とすることができる噴射剤と、滅菌条件下で混合することができる。

40

【0171】

[00193]軟膏、ペースト、クリーム、及びゲルは、本発明の活性化合物に加えて、動物及び植物の脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカントゴム、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、サリチル酸、タルク及び酸化亜鉛、又はこれらの混合物のような賦形剤を含有することができる。

【0172】

[00194]粉末及び噴霧剤は、F T Iに加えて、ラクトース、タルク、サリチル酸、水酸

50

化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末、又はこれらの物質の混合物のような賦形剤を含有することができる。噴霧剤は、更にクロロフルオロ炭化水素並びにブタン及びプロパンのような揮発性非置換炭化水素のような慣例的な噴射剤を含有することができる。

【0173】

[00195]経皮貼布は、F T I の身体への制御放出を与える更なる利益を有する。適当な媒体中へのF T I の溶解又は分散は、このような剤形を製造することができる。吸収向上剤も、更に皮膚を通過するF T I の流れを増加するために使用することができる。速度制御膜を与えるか、又はF T I をポリマー基質又はゲル中に分散するかのいずれかは、このような流れの速度を制御することができる。

10

【0174】

[00196]眼科製剤、眼用軟膏、粉末、溶液等も、更に本発明の範囲であることを意図している。

[00197]非経口投与のために適した本発明の医薬組成物は、一つ又はそれより多い医薬的に受容可能な滅菌等張水性又は非水性溶液、分散物、懸濁液又は乳液、或いは使用直前に滅菌注射用溶液又は分散物に戻すことができる滅菌粉末との組合せのF T I を含んでなり、これは、糖、アルコール、抗酸化剤、緩衝剤、殺細菌剤、意図する受容者の血液と等張な製剤を与える溶質或いは懸濁又は乳化剤を含有することができる。

【0175】

[00198]本発明の医薬組成物中で使用することができる適した水性又は非水性担体の例は、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、等のような）、及びこれらの適した混合物、オリーブ油のような植物油、並びにオレイン酸エチルのような注射用有機エステルを含む。適当な流動性は、例えばレシチンのような被覆物質の使用によって、分散物の場合必要な粒子の大きさの維持によって、そして界面活性剤の使用によって維持することができる。

20

【0176】

[00199]これらの組成物は、更に保存剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤のようなアジュバントを含有することができる。F T I に対する微生物の作用の防止は、各種の抗細菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸、等の包含によって確実にすることが出来る。組成物中に糖、塩化ナトリウム、等のような等張剤を含むことも好ましいことであることができる。更に、注射用医薬の形態の延長された吸収は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンのような吸収を遅延する薬剤の包含によってもたらすことができる。

30

【0177】

[00200]医薬的に受容可能な抗酸化剤の例は、アスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重硫酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、等のような水溶性抗酸化剤；パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール（B H A）、ブチル化ヒドロキシトルエン（B H T）、レシチン、没食子酸プロピル、アルファートコフェロール、等のような油溶性抗酸化剤；及びクエン酸、エチレンジアミン四酢酸（E D T A）、ソルビトール、酒石酸、リン酸のような金属キレート化剤、等を含む。

40

【0178】

[00201]幾つかの事例において、薬物の効果を延長するために、皮下又は筋肉内注射からの薬物の吸収を遅延することが好ましい。これは、不良な水に対する溶解度を有する結晶質又は非晶質物質の液体懸濁物の使用によって達成することができる。その結果、薬物の吸収の速度は、その溶解の速度に依存し、これは次に、結晶の大きさ及び結晶の形態に依存することができる。別の方法として、非経口的に投与される薬物の形態の遅延吸収は、薬物を油性ベヒクル中に溶解又は分散することによって達成される。

【0179】

[00202]注射用のデポーの形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドのような生分解可能なポリマー中の主題化合物のマイクロカプセル化基質を形成することによって製造される

50

。薬物とポリマーの比率、及び使用される特定のポリマーの特質によって、薬物放出を制御することができる。他の生分解可能なポリマーの例は、ポリ（オルトエステル）及びポリ（酸無水物）を含む。デポーの注射用製剤は、更に薬物を、身体の組織と適合性であるリポソーム又はマイクロ乳剤中に封入することによって調製される。

【0180】

[00203]ある態様において、化合物又は医薬製剤は、経口投与される。他の態様において、化合物又は医薬製剤は、静脈内に投与される。投与の別の経路は、舌下、筋肉内、及び経皮投与を含む。

【0181】

[00204]FTIが医薬としてヒト又は動物に投与される場合、これらは、それ自体又は例えば、0.1%ないし99.5%（更に好ましくは、0.5%ないし90%）の活性成分を、医薬的に受容可能な担体との組合せにおいて含有する医薬組成物として与えることができる。

10

【0182】

[00205]本発明の組成物は、経口、非経口、局所、又は直腸に与えることができる。これらは、もちろん投与の経路に適した形態で与えられる。例えば、これらは、錠剤又はカプセルの形態で、注射、吸入、眼のローション、軟膏、座薬、等、注射、注入又は吸入；ローション又は軟膏による局所；及び座薬による直腸による投与によって投与される。経口投与が好ましい。

【0183】

[00206]これらの化合物は、経口、例えば噴霧剤によるような鼻腔、直腸、腔内、非経口、大槽内、及び粉末、軟膏又は液滴によるような局所を含む、頬側及び舌下を含むいずれもの適した投与の経路によって、ヒト又は他の動物に治療のために投与することができる。

20

【0184】

[00207]選択される投与の経路に関わらず、本発明の適した水和された形態で 사용할ことができるFTI及び／又は医薬組成物は、当業者にとって既知の慣用的な方法によって、医薬的に受容可能な剤形に処方することができる。

【0185】

[00208]本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の投与量のレベルは、特定の患者、組成物、及び投与の様式のために所望の治療反応を、患者に対して毒性を伴わず、達成するために有効である活性成分の量が得られるように変化することができる。

30

【0186】

[00209]選択される投与量のレベルは、使用される本発明の特定の化合物、又はそのエステル、塩、或いはアミドの活性、投与の経路、投与の時間、使用される特定の化合物の排出又は代謝の速度、治療の期間、特定の化合物との組合せで使用される他の薬物、化合物及び／又は物質、治療される患者の年齢、性別、体重、症状、一般的健康状態、及び以前の医療履歴、並びに医療技術において公知の同様な因子を含む因子の変化に依存するものである。

【0187】

[00210]当技術において通常の技術を有する医師又は獣医は、必要な医薬組成物の有効な量を容易に決定し、そして処方することができる。例えば、医師又は獣医は、所望の治療効果を達成するために必要なものより低いレベルの医薬組成物中で使用される本発明の化合物の投与を始め、そして次いで所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加することができる。

40

【0188】

[00211]幾つかの態様において、本発明のFTI又は医薬組成物は、タンパク症の患者に提供される。慢性治療は、1ヶ月又はそれより多い月数、1ヶ月ないし1年の間、1年又はそれより多い年数、或いはそれより長い年数の繰返し投与のような長期間の繰返し投与の形態を含む。多くの態様において、慢性治療は、本発明の化合物又は医薬組成物を患

50

者の生涯にわたって繰返し投与することを含む。好ましい慢性治療は、規則的投与、例えば一日1回又はそれより多い回数、週に1回又はそれより多い回数、月に1回又はそれより多い回数を含む。一般的に、本発明の化合物の日量のような適した投与量は、治療効果を生じるために有効な最低の投与量である化合物の量であるものである。このような有効な投与量は、一般的に先に記載した因子に依存するものである。一般的に、患者に対する本発明の化合物の投与量は、指示された効果のために使用する場合、成人のヒトの患者のために、一日当たり約0.1mgないし約150mgの範囲であるものである。好ましくは、日量は、成人のヒトの患者のために、一日当たり約0.1mgないし50mgの範囲であるものである。更に好ましくは、日量は、一日当たり約0.5mgないし約30mgの化合物、そしてなお更に好ましくは、一日当たり約4mgないし約20mgの化合物の範囲であるものである。然しながら、より低い又はより高い投与量を使用することができる。幾つかの態様において、活性化合物の有効な日量は、一日1回投与される。所望する場合、活性化合物の有効な日量は、2、3、4、5、6回又はそれより多い回数、一日を通して適当な間隔で別個に投与される分割投与として、所望により単位剤形で投与することができる。

10

【0189】

[00212] F T I は単独で投与することが可能であるが、先に記載したように、化合物を医薬製剤（組成物）として投与することが好ましい。

[00213] F T I は、他の医薬との類似性によって、ヒト又は獣医の医学において使用するために、いずれもの好都合な方法における投与のために処方することができる。

20

【0190】

[00214] 本発明によれば、神経性症状又は疾病を治療するための化合物は、化合物が血液脳関門（BBB）を通過することを援助する方法を使用して、処方又は投与することができる。脊椎動物の脳（及びCNS）は、身体の内臓の他の器官とは異なる独特の毛管系を有する。独特の毛管系は、血液脳関門（BBB）を構成する形態的特徴を有する。血液脳関門は、脳の間脳部の空間を血液から分離する系全体の細胞膜として作用する。

【0191】

[00215] BBBを構成する脳の毛管の独特な形態的特徴は、（a）全ての脳の毛管の内皮を文字通り一緒に接合する上皮様の高抵抗性の緊密な接合部、及び（b）乏しい飲細胞作用又は末梢器官の内皮中に豊富な経内皮チャンネルである。血液脳関門の独特な特徴のために、身体中の他の組織への接近を容易に得る親水性薬物及びペプチドは、脳への進入を妨げられるか、又はその進入の速度及び／又は脳内の蓄積は非常に低い。

30

【0192】

[00216] 本発明の一つの側面において、BBBを通過するファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、タンパク症を治療するために特に有用である。一つの態様において、非荷電の（例えば、正に荷電していない）及び／又は非親油性であるファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、荷電した（例えば正に荷電した）及び／又は親油性化合物より高い効率でBBBを通過することができることが予想される。従って、幾つかのF T I が、BBBを容易に通過することができることは当業者によって認識されるものである。別の方法として、F T I は、例えばこれをより親水性でなくするものである各種の置換基の付加によって改変し、そしてこれを更に容易にBBBを通過させることができる。

40

【0193】

[00217] 血液脳関門を他の方法では通過しないものである薬物を、脳に導入するための各種の戦術が開発されている。広く使用されている戦術は、薬物を直接脳に放出する侵襲的方法を含む。一つのこのような方法は、血液脳関門をバイパスする血管系へのカテーテルの移植であり、そして脳へ直接薬物を放出する。これらの方法は、髄膜、例えば脳の白血病の関与に対する傾向を有する脳疾患の治療において使用されている（本明細書中に参考文献としてその全てが援用される、米国特許第4,902,505号）。

【0194】

[00218] 脳室への薬物の直接放出のための侵襲的方法は、幾つかの成功を経験している

50

が、これは、これが、薬物を、脳組織の表面的部分のみに、そして脳の深部の構造ではなく分布することができることに制約されている。更に、侵襲的方法は、患者に対して潜在的に危険である。

【0195】

[00219]血液脳関門を回避する他の方法は、親水性薬物の油性薬物への薬物潜在化 (latentiation) 又は転換を含む薬理学的方法を使用する。潜在化法の大部分は、薬物のヒドロキシル、カルボキシル及び第一アミン基を遮断して、それを更に油性にし、そして従って、更に容易に血液脳関門を通過することを可能にすることを含む。

【0196】

[00220]薬物に対する BBB の透過性を増加するためのもう一つの方法は、一時的に血液脳関門を開いて、親水性薬物の通過を可能にする高張物質の動脈内注入を含む。然しながら、高張物質は潜在的に毒性であり、そして血液脳関門を損傷することがあり得る。

【0197】

[00221]抗体は、本発明の組成物の放出のためのもう一つの方法である。例えば、脳毛管の内皮細胞に存在するトランスフェリン受容体と反応性である抗体を、神経薬剤と結合させて、抗体-神経薬剤複合体を生成することができる (本明細書中に参考文献としてその全てが援用される、米国特許第 5, 004, 697 号)。この方法は、それによって抗体が、脳毛管の内皮細胞のトランスフェリン受容体に結合し、そして神経薬剤が、医薬的に活性な形態で血液脳関門を通過して移動する条件下で行われる。脳への抗体の取込み又は運搬は、抗体をカチオン化して、約 8.0 ないし 11.0 間の等電点を有するカチオン化された抗体を形成することによっても、更に大きく増加される (本明細書中に参考文献としてその全てが援用される、米国特許第 5, 527, 527 号)。

【0198】

[00222]リガンド-神経薬剤の融合タンパク質は、宿主に対する組成物の放出のために有用なもう一つの方法である (本明細書中に参考文献としてその全てが援用される、米国特許第 5, 977, 307 号)。リガンドは、脳毛管の内皮細胞受容体と反応性である。この方法は、それによってリガンドが、脳毛管の内皮細胞の受容体に結合し、そして神経薬剤が、医薬的に活性な形態で血液脳関門を通過して移動する条件下で行われる。

【0199】

[00223]血液脳関門の透過性は、血液脳関門アゴニスト、例えばブラジキニン (本明細書中に参考文献としてその全てが援用される、米国特許第 5, 112, 596 号)、又は受容体仲介透過性化剤と呼ばれるポリペプチド (RMP) を投与することによって増加することができる (本明細書中に参考文献としてその全てが援用される、米国特許第 5, 268, 164 号)。外因性分子を、宿主の血流に、非経口的に皮下、静脈内、又は筋肉内注射によって、或いは消化管、呼吸器系、又は皮膚のような身体の組織を経由する吸収によって投与することができる。分子が投与される形態 (例えば、カプセル、錠剤、溶液、乳液) は、少なくとも部分的に、それによってこれが投与される経路に依存する。宿主の血流への外因性分子の投与及び血液脳関門の透過性のアゴニストの静脈内注射は、時間的に同時に又は連続して起こることができる。例えば、治療薬は、錠剤の形態で経口投与ことができ、一方血液脳関門透過性のアゴニストの静脈内投与は、後に (例えば、30 分後及び数時間後) 与えられる。これは、アゴニストが薬物に血管脳関門の透過性を増加するために与えられる前に、薬物が胃腸管内で吸収され、そして血流中に取込まれる時間を与える。他方、血液脳関門透過性のアゴニスト (例えば、ブラジキニン) は、薬物の静脈注射の前に又はそれと同時に投与することができる。従って、用語“同時投与”は、血液脳関門のアゴニスト及び外因性分子が、これが、血液脳関門の透過性を増加する同時効果を生じるための血液中の有意な濃度を達成するものである時間に投与されるものであり、そして血液から中枢神経系への外因性分子の最大の通過を可能にすることを意味するために、本明細書中で使用される。

【0200】

[00224]他の態様において、FTI は、脂肪酸担体とのプロドラッグとして処方するこ

とができる（及び所望によりもう一つの神経活性剤と）。プロドラッグは、胃及び血流の両方の環境において安定であり、そして消化によって放出することができる。プロドラッグは、血液脳関門を容易に通過する。好ましくはプロドラッグは、薬物単独の脳浸透指数の少なくとも2倍の脳浸透指数を有する。中枢神経系中に入ると、好ましくは不活性であるプロドラッグは、脂肪酸担体及びファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（及び所望によりもう一つの薬物）に加水分解される。好ましくは担体は、中枢神経系の普通の成分であり、そして不活性であり、そして無害である。化合物及び／又は薬物は、脂肪酸担体から放出されると、活性である。好ましくは、脂肪酸担体は、約16ないし26個間の炭素原子、そして更に好ましくは20ないし24個の炭素原子を有する部分的に飽和の直鎖分子である。脂肪酸担体の例は、本明細書中に参考文献としてその全てが援用される、米国特許第4,939,174号；4,933,324号；5,994,932号；6,107,499号；6,258,836号；及び6,407,137号中で与えられている。

10

【0201】

[00225] F T I の投与は、予防又は治療目的のいずれかであることができる。予防的に与えられる場合、薬剤は疾病の症状に先だって与えられる。薬剤の予防的投与は、タンパク症の症状の開始の予防又はその速度を減少するために役立つ。治療的に投与される場合、F T I は、実際の疾病の症状の出現の開始時に（又は僅か後に）与えられる。幾つかの態様において、F T I の治療的投与は、疾病の重篤度及び期間を減少するために役立つ。

【0202】

[00226] 本発明のこれらの及び他の態様の機能並びに利点は、以下に記載される実施例から更に完全に理解されるものである。以下の実施例は、本発明の利益を例示することを意図しているが、しかし本発明の全ての範囲を例示するものではない。

20

【実施例】

【0203】

物質及び方法

[00227] 化学薬品及び試薬：D M E M 及び M E M は、G i b c o から購入した。全ての他の試薬は、S i g m a から購入した。L N K - 7 5 4 及びティピファニブは、本明細書中に報告する研究目的のためのみに合成した。

【0204】

[00228] 細胞培養物及び免疫細胞化学：S H - S Y 5 Y 細胞は、10% F B S 及び1% ペニシリン／ストレプトマイシンで補充されたD M E M 培地中で、37℃及び5% C O ₂ で増殖した。細胞は、10 μ M のレチノイン酸で48時間分化し、次いでラパマイシン（100 n M 又は1 μ M ）或いは100 n M のL N K - 7 5 4 - T S 又はティピファニブのいずれか、のいずれかで48-72時間処理した。次いで細胞を4% パラホルムアルデヒドで固定し、そしてL C 3 (N o v u s b i o l o g i c a l 、N B 100-2331、希釈1:800) に対して続いて二次A l e x a - 5 6 4 抗ウサギ (A - 1 1 0 1 1) に対して染色した。

30

【0205】

[00229] 定量的リアルタイムP C R : 遺伝子発現特性を、一連の既知の自食作用遺伝子でq P C R によって行った。R N A を T r i 試薬 (S i g m a) で抽出し、そしてc D N A を i S c r i p t (B i o r a d) を使用して発現した。q P C R 分析を96ウェルプレートで、i C y c l e r (B i o r a d , H e r c u l e s , C A) 、及びi Q S Y B R G r e e n S u p e r m i x (B i o r a d) を、製造業者の仕様書によって使用して行った。

40

【0206】

[00230] 動物及び処置：生後6か月のオス及びメスの、ヒトW T α - シヌクレインを過剰発現している遺伝子導入マウス^{3 2}に、ベヒクル（10% ベーターシクロデキストリン）又はL N K - 7 5 4 - T S (0 . 0 9 , 0 . 9 及び9 m g / k g) を、経管栄養法で一日2回3か月間与えるか、或いは生後7か月のマウスに、ベヒクル（2.5% ベーターシクロデキストリン）又はL N K - 7 5 4 - T S (2 m g / k g) を、三日毎に1回3か月

50

間与えた。オス及びメスのT A U 4 4 1を過剰発現している、ミスセンス変異V 3 3 7 M^{5 0}及びR 4 0 6 Wを保有し、C B 6 × C 5 7 B L / 6 バックグラウンドを伴うマウスのT h y - 1 プロモーターの制御下のオス及びメスのT A U 遺伝子導入マウスは、L N K - 7 5 4 - T S (0 . 9 及び 0 . 0 9 m g / k g)、並びにベヒクル (2 . 5 % ベーターシクロデキストリン) による、3 ヶ月の経口処置を開始したとき、生後5 か月であった。メスのヒトA P P / P S 1 (A P P (L o n d o n V - 7 1 7 1) / P S 1 (A 2 4 6 E)) を過剰発現している遺伝子導入マウスを、L N K - 7 5 4 - T S (0 . 9 m g / k g) 又はベヒクル (2 . 5 % ベーターシクロデキストリン) で2 か月間又は1 2 日間処置した。

【0207】

[00231]免疫組織化学及び染色細胞の定量： α -シヌクレインの免疫反応性 (I R) の評価のために、五つの異なった層からの5枚の矢状冷凍切断切片 (1 0 μ m の切片厚み) を、皮質及び海馬中のI R 細胞を計数するために使用した。脳の切片をモノクローナルなヒト α -シヌクレイン特異的抗体 (A l e x i s (登録商標) ; C a t # 8 0 4 - 2 5 8 - L 0 0 1 ; 希釈 1 : 5) で、続いて二次A b C y 2 - ヤギ抗ネズミ (J a c k s o n I m m u n o R e s e a r c h (登録商標) ; 希釈 1 : 2 0 0) で染色した。I R 陽性の細胞を、特化した画像分析ソフトウェア (I m a g e P r o P l u s , バージョン 4 . 5 . 1 . 2 9) を使用して定量した。T a u 遺伝子導入マウスのために、5 μ m 厚さの冠状パラフィン切片を、モノクローナルなマウス抗ヒトT A U - 抗体 (A T 1 8 0 - 1 : 1 0 0 ; H T 7 - 1 : 5 0 0) で染色し、そして抗マウスC y 3 二次抗体 (1 : 5 0 0 、 J a c k s o n l a b o r a t o r i e s (登録商標)) を使用して可視化した。画像を、I m a g e P r o P l u s (バージョン 6 . 2) 画像分析ソフトウェアで評価した。A P P / P S 1 遺伝子導入マウスのために、矢状のヘミセクション (4 0 μ m) を収集し、そして6 E 1 0 抗体、チオフラビン-S 染色を使用して、A β 免疫組織化学のために加工した。一次抗体を、A B C 法によって検出した。

【0208】

[00232] α -シヌクレイン遺伝子導入マウスにおける α -シヌクレインのE L I S A 定量：脳のホモジネートを遠心し、そして上清を画分1として保存した。ペレットを洗浄し、次いで再懸濁し、そして画分2として保存した。プレート (N u n c , 4 6 4 7 1 8) を、S Y N - 1 (1 : 1 0 0 0 、 B D T r a n s d u c t i o n L a b s , 6 1 0 7 8 7) によって被覆した。単量体の組換え α -シヌクレインを、内部標準として含めた。ビオチニル化抗体F L - 1 4 0 (1 : 3 0 0 、 S a n t a C r u z B i o t e c h n o l o g y , s c - 1 0 7 1 7 - B) 及びE x t r A v i d i n - A l k a l i n e ホスファターゼ (3 : 5 0 0 0 、 S i g m a , E 2 6 3 6) を、続いてp N P P 基質溶液 (S i g m a , N 1 8 9 1) を加えた。次いで未加工の吸光度 (4 0 5 n m) を、それぞれの試料の全タンパク質濃度に対して正規化した。A P P / P S 1 遺伝子導入マウスにおいて、脳をホモジナイズし、そして上清、画分1をペレットから分離した。ペレットをN P 4 0 及びトリトンX - 1 0 0 の添加により更に加工した。上清を不溶性膜の画分2としてのペレットから分離し、そして8 M のグアニジン中に溶解した。ヒトA β - 4 0 及びA β - 4 2 の量を定量するために、E L I S A キット (T h e G e n e t i c s C o m p a n y , Z u r i c h , S w i t z e r l a n d) を使用した。

【0209】

[00233]認知能力のモーリス水迷路 (M W M) 分析：A P P / P S 1 遺伝子導入動物において、モーリス水迷路における水泳行動をビデオテープに撮り、そして分析した (E t h o v i s i o n , N o l d u s , W a g e n i n g e n , N e t h e r l a n d s) 。マウスに対して、連続した三日にわたる3回の試行の五つのブロックにおける、隠されたプラットフォームの位置を見つける場所航行試験を使用した。それぞれの試行は、最大1 2 0 秒の強制水泳試験、それに続く6 0 秒の休息からなる。それぞれのマウスが、プラットフォームの位置を見つけるために要した時間を測定した。ラットに対して、変化する位置の見えるプラットフォームを使用して、5日間一日当たり3回の試行からなる手掛り学習期を

10

20

30

40

50

最初に行った。それぞれの試行は、最大60秒の強制水泳試験、それに続く10分間の休息からなっていた。それぞれのラットがプラットホームを見つけるために要した時間及び経路の長さを測定した。

【0210】

[00234]統計：データは、 $n > 3$ 及び ($p \leq 0.05$) における有意性を伴う、平均±平均の標準誤差 (SEM) として表される。測定値の正規分布は、示されるように、対応T検定又は一方向性ANOVA、それに続くニューマン・クールス多重比較事後検定又はダネット多重比較繰返し測定事後検定によって検定した。

【0211】

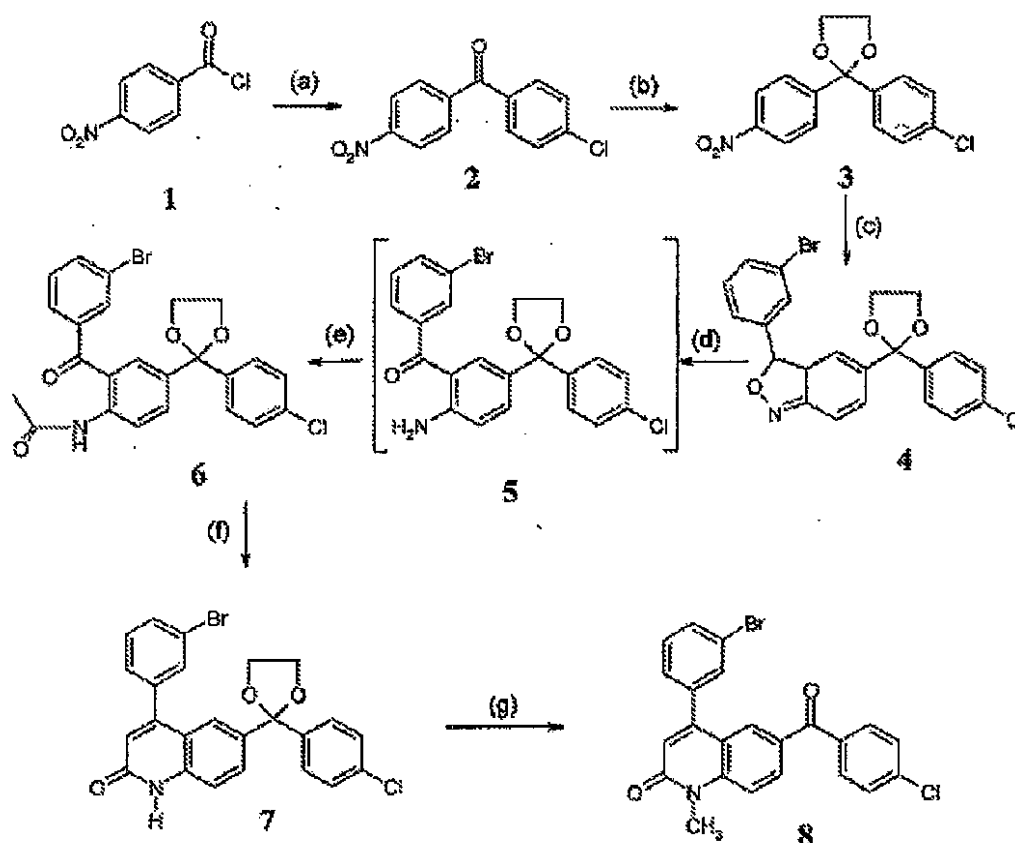
実施例1：LNK-754-TSの調製

[00235] LNK-754-TS (D-酒石酸塩) の合成を、以下のスキーム1及び2に示す。合成は、ケトン物質8の調製から始まる。この物質の合成は、以下のスキーム1に示す：

【0212】

【化7】

スキーム1



【0213】

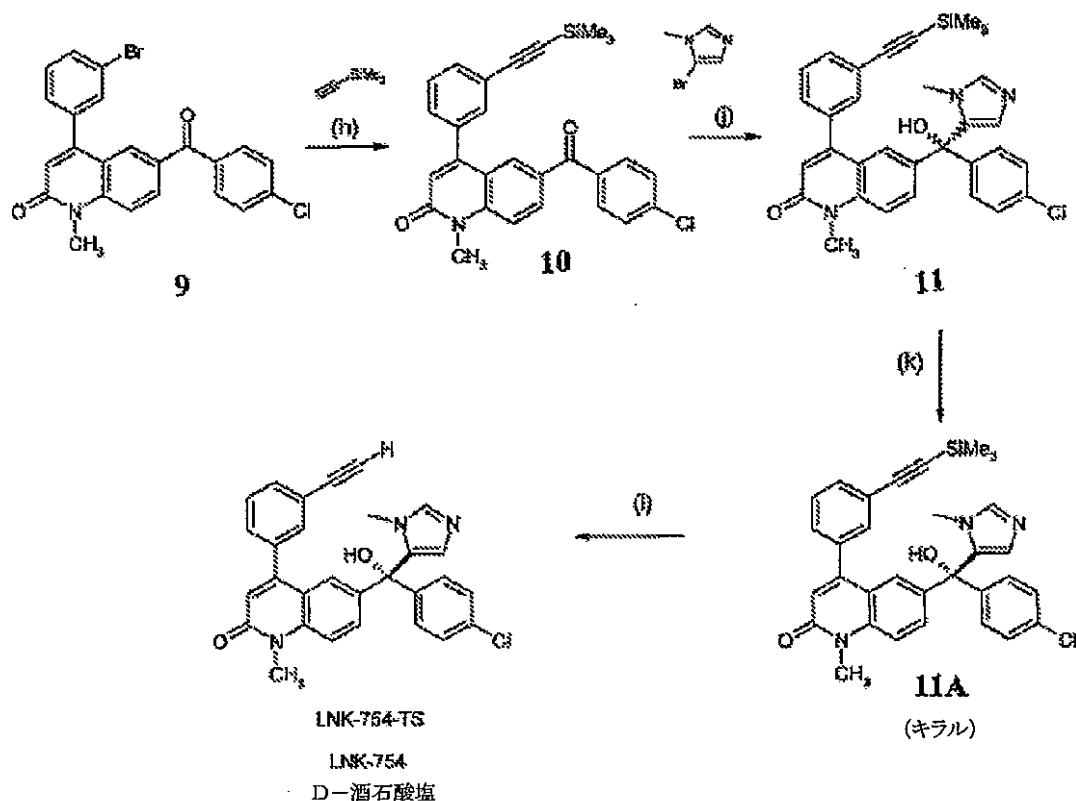
[条件：(a) PhCl 、 AlCl_3 、加熱； HCl クエンチ、再結晶化 2-プロパノール、85%；(b) エチレングリコール、 pTsOH 、トルエン、還流、96%；(c) シアン化 3-プロモベンジル、 NaOH 、 MeOH 、室温、75%；(d) THF 、 HCl 、 $-5 \sim -10^\circ\text{C}$ 、 Fe 粉末； NaOH 、100%と仮定；(e) 無水酢酸、トルエン、還流； NaOH 、99%；(f) 2-Me- THF 、 NaOBu^t 、 $-15 \sim -25^\circ\text{C}$ 、20時間； HCl 、79%；(g) Me_4NOH 、 MeI 、 EtOAc 、ヘプタン、98%]

[00236] 合成の GMP 段階は、以下のスキーム2に示し、そして Sonogashira パラジウムで触媒されたカップリング反応 [工程 (h)] から始まる。この反応において、トリメチルシリルアセチレン基は、プロモケトン (8) にカップリングされる。

【0214】

【化 8】

スキーム 2



【0215】

[条件：(h) THF、 Et_3N 、TMS-アセチレン、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、触媒、 EtOAc 、ヘプタン、 CuI 触媒、78%；(j) 5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール、 CH_2Cl_2 、 EtNiPr_2 、2- PrMgCl 、 $<25^\circ\text{C}$ 、還流、 NH_4Cl クエンチ、 CH_2Cl_2 、水、 MeCN 、78%；(k) 分割(L)-酒石酸、2-プロパノール、水、31%；(l) THF、水、 NaOH ； EtOH 、D-酒石酸]

[00237]次いで得られた生成物(10)は、5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾールとのグリニャール反応[スキーム2、工程(j)]を受け、11をラセミ体として得る。次いでラセミ体のそのL-酒石酸塩としての精製[スキーム2、工程(k)]により、キラルに純粋なトリメチルシリルアセチレン(11A)を得る。最後に、この化合物を、水酸化ナトリウムで脱保護し、そしてそのD-酒石酸塩として結晶化して、LNK-754-TSを製造する[スキーム2、工程(l)]。

【0216】

[00238]物語風の製造方法の説明は、スキーム2を参照して以下に与えられる。

[00239]工程1；工程(h)：テトラヒドロフラン、9、トリエチルアミン、トリメチルシリルアセチレン、塩化テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)及びヨウ化銅(I)を、清浄な反応容器に窒素下の $15-25^\circ\text{C}$ で入れた。反応混合物を攪拌しながら $47-52^\circ\text{C}$ に温め、そしてこの温度で反応がHPLCによって完結したと判断され迄放置した(受容基準：1.0%(面積)より多くない残存LNK5007が残存する)。

【0217】

[00240]反応混合物を $25-30^\circ\text{C}$ に冷却し、そして炭素及びセライトで処理し、次いで数時間 $20-25^\circ\text{C}$ で攪拌した。混合物を濾過し、そして酢酸エチルで洗浄した。次いでセライト及び炭素の濾過ケーキを酢酸エチル中に懸濁し、そして30-40分間 $30-40^\circ\text{C}$ で攪拌した。次いで懸濁液を濾過し、そして酢酸エチルで洗浄した。

【0218】

[00241]次いで混合した濾液を硫酸で2回洗浄し、そして水で希釈した。それぞれの場合、混合物を攪拌し、そして下部の水相を排水する前に安定させた。有機相を塩化アンモニウムの水中の溶液で、次いでシステイン塩酸塩一水和物及び炭酸水素ナトリウムの水中の溶液で、そして最後に水単独で、連続して洗浄した。次いで有機相を50℃より低い真空中(0.7-0.9バール)で、約3体積まで蒸発し、そしてn-ヘプタンを攪拌しながら加えた。混合物を1時間結晶化させ、次いで濾過し、そしてn-ヘプタンで洗浄した。濾過した固体を、温度を40℃より低く保ちながら一定重量まで真空中で乾燥した。第二の収穫物を母液を蒸発することによって得ることができる。

【0219】

[00242]工程2；工程(j)：ジクロロメタン、5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール及びN-エチルジイソプロピルアミンを反応容器に入れ、そして混合物を15-25℃で攪拌して、透明な液体を得た。

【0220】

[00245]THF中の塩化イソプロピルマグネシウム(20重量/重量%)を、温度を20-25℃保ちながら入れ、そして混合物を反応がGCによって完結したと判定されるまで攪拌した(受容基準：90-96%又はそれより良好な転換)。(反応が完結しない場合、更なる塩化イソプロピルマグネシウムを反応物に加えることができる)。ジクロロメタン中の10の溶液を5-10分かけて温度を20-30℃の範囲に保ちながら加えた。10を含有していたフラスコをジクロロメタンで洗浄し、そして洗液を反応容器に移した。

【0221】

[00244]反応混合物を還流まで加熱し、そしてこれがHPLCによって完結したと判定されるまで攪拌したままにした(許容基準：10%より多くない10が残存する)。

[00245]反応混合物を5-10℃に冷却し、そして塩化アンモニウムの水中の溶液で洗浄した。相を分離した後、水層をジクロロメタンで逆洗浄し、そして混合した有機抽出物及びジクロロメタン洗液を真空中で蒸発した。アセトニトリルを分割して加え、そして全体の体積を15-17体積の範囲に保ちながら溶媒を蒸発した。残渣の混合物を1時間攪拌し、そして攪拌しながら5-10℃に冷却して、生成物を結晶化させた。

【0222】

[00246]ラセミの11を濾過し、アセトニトリルで洗浄し、そして一定重量まで50℃より低い温度の真空中で乾燥した。

[00247]母液を約3-3.5体積まで蒸発し、そして攪拌しながら結晶化させた。生成物を濾過し、アセトニトリルで洗浄し、そして純度をHPLCで検査した(許容基準：92.5%の面積より低くない純度)。次いで、第2の収穫物を50℃より低い真空中で一定重量まで乾燥した。

【0223】

[00248]工程3；工程(k)：イソプロパノール及びラセミの11を、全ての固体が溶解するまで75-80℃で加熱した。

[00249]70-80℃に加熱したL-酒石酸の水中の溶液を、全体の反応混合物を75-80℃に保ちながらイソプロパノール溶液に加えた。添加が完了した後、混合物を78-80℃で30-40分間攪拌し、次いで30-60分かけて48-53℃に冷却し；ここでこれを約2時間維持した。11A(R-異性体)の種結晶を加え、そして温度を23-27℃まで段階的に落とし；この時点でこれをキラルHPLCによって検査した(受容基準：90%より少くない11A)。結晶質の生成物を濾過し、そしてイソプロパノールで洗浄し、そして空気乾燥した。湿ったケーキをプロパノール中に懸濁し、そして50-55℃で1-1.5時間加熱し；次いで20-25℃に冷却し、そして3-4時間攪拌した。

【0224】

[00250]結晶質の生成物を濾過し、そしてイソプロパノールで洗浄し、そして空気乾燥してから、HPLCによって分析した(許容基準：96%より少くない11A(R-異

10

20

30

40

50

性体) ; 97%面積より低くない化学的純度)。

【0225】

[00251]生成物を60℃より低い真空中で一定重量まで乾燥した。

[00252]第2の収穫物を、母液から第1収穫物のためと同じ許容基準で得ることができる。

【0226】

[00253]工程4 ; 工程(1) : テトラヒドロフラン、脱イオン水及び11Aを反応容器に入れ、そして20-25℃で攪拌した。水酸化ナトリウムの脱イオン水中の溶液を加え、そして混合物を20-30℃で、反応がHPLCによって完結したと判定されるまで攪拌した(許容基準: 0.5%面積より多くない11Aが反応混合物中に残存)。

10

【0227】

[00254]有機層を分離し、そして水層を更に2回、2-メチルテトラヒドロフランで洗浄した。混合した有機抽出物をシステイン塩酸塩及び炭酸水素ナトリウムの水中の溶液で洗浄した。pHが7より低くないことを確認した後、有機層を分離し、そして塩化ナトリウムの脱イオン水中の溶液で洗浄した。有機層を再び分離し、そしてセライト及び活性炭の混合物で処理し、次いで1-1.5時間周囲温度で攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、そして2-メチルテトラヒドロフランで洗浄し、そして濾液を乾燥状態まで真空中の60℃で蒸発した。残渣にイソプロパノールを加え、そして乾燥状態までの蒸発を繰返してから、HPLCによって分析した(受容基準: 96%より少なくないLNK-754)。

【0228】

20

[00255]LNK-754遊離塩基及び無水エタノール(13重量)を反応器に入れ、そして50℃に加熱した。固体を溶解するために、溶液が得られるまで脱イオン水を加える必要があった。溶液を第2の(清浄な)容器に熱濾過し、そして還流まで加熱した。

【0229】

[00256]別個の容器で、D-酒石酸及び水を、溶液が形成されるまで50-60℃で加熱した。この溶液を熱濾過し、そしてLNK-754遊離塩基溶液を含有する還流中の容器に移した。溶液を5-10℃に冷却させ、この時点で非晶質の固体が沈殿し始めた。混合物を15-20℃に攪拌しながら温め、そしてこの温度を保持して、混合物を結晶化させた。固体を濾過し、そしてエタノールで洗浄した。湿ったケーキを酢酸エチル中に懸濁し、そして溶媒を30-40℃の部分真空下の蒸留によって部分的に除去した。次いで酢酸エチルのアリコートを入れ、そして30-40℃の部分真空下で、混合物から蒸留した(水の共沸除去)。

30

【0230】

[00257]混合物を20-25℃に冷却し、そして1時間攪拌し、次いで濾過し、そして酢酸エチルで2回洗浄してから、40-45℃の真空中で乾燥した。

[00258]乾燥した固体のLNK-754-TSを、常圧の蒸留によって除去された酢酸エチル中に懸濁した。懸濁液を20-25℃に冷却し、そして1時間保持し、次いで濾過し、酢酸エチルで再び洗浄し、そして一定重量まで40-45℃の真空中で乾燥して、最後の薬物物質を得た。XRPDのフィンガープリント及びピークデータは、多形体の形態A(米国特許第6,734,308号)と一致した。以下の表1Aは、より顕著な2θ角、d間隔及び相対強度を示す。

40

【0231】

【表 1】

表1A. LNK-754-TSに対するX線粉末回折の 2θ 角、D間隔及び相対強度(CuK α 照射を使用)

位置 [2θ]	高さ [cts]	FWHM [2θ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
3.6301	127364.50	0.1020	24.32031	100.00
6.2576	3768.20	0.1065	14.11303	2.95
7.2584	1304.58	0.0980	12.16926	1.02
9.5874	781.74	0.0980	9.21764	0.61
10.8584	602.49	0.1020	8.14133	0.47
11.2790	184.01	0.1020	7.20244	0.14
12.5180	569.68	0.0900	7.05929	0.45
13.7530	398.75	0.0980	6.43565	0.31
14.5010	601.37	0.0980	6.10345	0.47
15.9857	2329.21	0.0999	5.53976	1.82
17.2082	2846.28	0.1020	5.14945	2.23
17.5658	4329.29	0.1814	5.04481	3.40
18.8687	767.40	0.1020	4.69981	0.60
19.1967	2954.02	0.1900	4.61975	2.52
19.7291	440.77	0.0816	4.49826	0.35
20.3734	5437.89	0.0849	4.35551	4.27
22.1461	1725.90	0.0816	4.01072	1.36
23.4770	935.34	0.0980	3.78827	0.73
23.8994	309.07	0.0612	3.72030	0.24
25.0879	2305.07	0.0263	3.54669	1.81
25.5106	561.97	0.1020	3.48887	0.44
26.6730	1024.09	0.0980	3.33940	0.80
27.5740	947.05	0.0900	3.23230	0.74
28.1860	870.19	0.0980	3.16349	0.68
28.4920	1074.91	0.0900	3.13021	0.84
28.9170	833.18	0.0980	3.08516	0.65
29.9370	852.80	0.0980	2.98333	0.67

10

20

【0 2 3 2】

実施例 2：ザルネストラ（登録商標）の調製

[00259]ザルネストラ（登録商標）は、WO 97/2 1 7 0 1 中に記載されている方法によって調製することができる。

30

【0 2 3 3】

実施例 A. 1

[00260] 1 a) N-フェニル-3-(3-クロロフェニル)-2-プロペンアミド (58.6 g) 及びポリリン酸 (580 g) を、100℃で一晩攪拌した。生成物を更なる精製をせずに使用し、定量的な(±)-4-(3-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン(中間体 1-a)を得た。

【0 2 3 4】

[00261] 1 b) 中間体 (1 a) (58.6 g)、4-クロロ安息香酸 (71.2 g) 及びポリリン酸 (580 g) を、140℃で48時間攪拌した。混合物を氷水中に注ぎ、そして濾過した。沈殿物を水で、次いで希NH₄OH溶液で洗浄し、そしてDCM中に入れた。有機層を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、そして蒸発した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶出剤: 99/1/0.1のCH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH)によって精製した。純粋な画分を収集し、そして蒸発し、そしてCH₂Cl₂/CH₃OH/DIPEから再結晶して、2.2 gの(±)-6-(4-クロロベンゾイル)-4-(3-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン(中間体 1-b、融点194.8℃)を得た。

40

【0 2 3 5】

[00262] 1 c) ブロモベンゼン (80 ml) 中の臭素 (3.4 ml) を、中間体 (1-b) (26 g) のブロモベンゼン (250 ml) 中の溶液に、室温で滴下により加え、そ

50

して混合物を160℃で一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、そしてNH₄OHで塩基性化した。混合物を蒸発し、残渣をACN中に取り込み、そして濾過した、沈殿物を水で洗浄し、そして空気乾燥して、24g(92.7%)の生成物を得た。試料をCH₂Cl₂/CH₃OH/DIPEから再結晶して、2.8gの6-(4-クロロベンゾイル)-4-(3-クロロフェニル)-2(1H)-キノリノンを得た；融点234.8℃(中間体1-c)。

【0236】

[00263] 1d) ヨードメタン(6.2ml)を、中間体(1-c)(20g)及び塩化ベンジルトルエチルアンモニウム(5.7g)のテトラヒドロフラン(200ml)及び水酸化ナトリウム(200ml)(ION)中の混合物に加え、そして混合物を室温で一晩攪拌した。酢酸エチルを加え、そして混合物をデカントした。有機層を水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶出剤：99.75/0.25/0.1のCH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH)によって精製した。純粋な画分を収集し、そして蒸発して、12.3g(75%)の6-(4-クロロベンゾイル)-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノンを得た；融点154.7℃(中間体1-d)。

【0237】

[00264] 同様な方法で、しかし中間体(1-b)から出発して、(±)6-(4-クロロベンゾイル)-4-(3-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-1-メチル-2(1H)-キノリノン(中間体1-e)を調製した。

【0238】

実施例A. 3

[00265] 3a) ブチルリチウム(30.1ml)を、N,N-ジメチル-1H-イミダゾール-1-スルホンアミド(8.4g)のテトラヒドロフラン(150ml)中の溶液に-78℃でゆっくりと加え、そして混合物を-78℃で15分間攪拌した。クロロトリエチルシラン(8.1ml)を加え、そして混合物を温度が20℃に達するまで攪拌した。混合物を-78℃まで冷却し、ブチルリチウム(30.1ml)を加え、混合物を-78℃で1時間攪拌し、そして-15℃に到達させた。混合物を再び-78℃まで冷却し、6-(4-クロロベンゾイル)-1-メチル-4-(3-クロロフェニル)-2(1H)-キノリノン(15g)のテトラヒドロフラン(30ml)中の溶液を加え、そして混合物を温度が20℃に達するまで攪拌した。混合物を加水分解し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発した。生成物を更なる精製をせずに使用して、(±)-4-[(4-クロロフェニル)(1,2-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-4-(3-クロロフェニル)-6-キノリニル)ヒドロキシメチル-N,N-ジメチル-2-(トリメチルシリル)-1H-イミダゾール-1-スルホンアミド(中間体3-a)を得た。

【0239】

[00266] 硫酸(2.5ml)中の中間体(3-a)(26g)及び水(250ml)の混合物を攪拌し、そして110℃で2時間加熱した。混合物を氷中に注ぎ、NH₄OHで塩基性化し、そしてDCMで抽出した。有機層を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶出剤：99/1/0.2のCH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH)によって精製した。純粋な画分を収集し、そして蒸発して、2.4g(11%)の(±)-4-[(4-クロロフェニル)(1,2-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-4-(3-クロロフェニル)-6-キノリニル)ヒドロキシメチル-N,N-ジメチル-1H-イミダゾール-1-スルホンアミド(中間体3-b)を得た。

【0240】

実施例A. 4

[00267] 化合物(3)(3g)を、塩化チオニル(25ml)に室温に加えた。混合物を攪拌し、そして40℃で一晩還流した。溶媒を乾燥状態まで蒸発した。生成物を更なる

精製を行わずに使用して、(±)-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-6-[1-(4-クロロフェニル)-1-(4-メチル-4H-ピロール-3-イル)エチル]-2(1H)-キノリノン塩酸塩(中間体4)を得た。

【0241】

実施例 B. 13

[00268] NH_3 (水溶液) (40 ml) を、中間体4 (7 g) のTHE (40 ml) 中の混合物に室温で加えた。混合物を80℃で1時間攪拌し、次いで加水分解し、そしてDCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥(MgSO_4)し、濾過し、そして溶媒を蒸発した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶出剤: 80/20/1のトルエン/2-プロパノール/ NH_4OH)によって精製した。純粋な画分を収集し、そして溶媒を蒸発して、(±)-6-[アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノンを得た。このラセミ化合物は、その単一の鏡像異性体に当技術において既知の技術を使用して分離することができる。

【0242】

実施例 3 In vivoのLNK-754-TSの投与

[00269] ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、本来、発癌性タンパク質Rasを標的とするために開発され、そしてRasのファルネシル化の殆ど完全な阻害を達成するために、高い投与量で投与されてきた。標的としてのRas及び高い投与量並びに高い程度のRasのファルネシル化の阻害は、細胞死のために癌細胞を標的とすることに基づく。従って使用されるFTIの投与量は、癌の治療において、神経変性の適用において有効である投与量より有意に高い。マウスにおけるこれに対する証拠は、図1-3に与えられている。図1において、異種移植腫瘍マウスモデルにおけるLNK-754-TSの効力が示されている。試験された最低の投与量、25 mg/kgは、このモデルにおける腫瘍成長に対する境界効力を示し、そしてPD及びADの遺伝子導入マウスモデルにおける有効な投与量より有意に高い。25 mg/kgより低い投与量は、効力の喪失のために、異種移植モデルにおいて試験されていない。

【0243】

[00270] 図2において、Masliah D系の遺伝子導入 α -シヌクレインマウス(シヌクレイン病の容認されたモデル)におけるLNK-754-TSに対する効力のデータが示されている。二つの試行、最初(図2A) LNK-754-TSの高い投与量: 45 mg/kg及び9 mg/kgが示されている。この試行において、最高の投与量のLNK-754-TS、45 mg/kgは、処置されたマウスの脳内の α -シヌクレイン陽性ニューロンの数を低下することにおいて有意に有効ではないが、一方低い投与量、9 mg/kgは、 α -シヌクレイン陽性ニューロンの数の有意な減少を示す。第2の試行(図2B)は、 α -シヌクレインモデルにおける効力に対する低い投与量の範囲を探索する。ここで、投与量は、全てマウスの腫瘍学モデルの有効な投与量範囲より低い、0.9 mg/kgのような低さから出発し、そして9 mg/kg迄拡張される。

【0244】

[00271] 腫瘍学及びシヌクレイン病における効力に対する投与量レベルの著しい差を支持する更なるデータを、図3及び以下の表2Aに示す。図3に示す実験において、異種移植モデルが再び使用されるが、しかしLNK-754-TSの連続注入、そして従って血漿及び組織中の薬物の定常状態濃度が存在する。この実験において、腫瘍成長の有意な阻害を観察するために、100 ng/mlより多い連続血清レベル(AUC)、及び結果としての腫瘍組織中のRasのファルネシル化の最低50%の阻害の両方を達成することが必要である。

【0245】

【表 2】

表2A. LNK-754-TSに対するマウスにおける薬物動態学のパラメータ

投与量				AUC		Cmax
mg/kg	ベヒクル	管理	患者数	ng/ml	Tmax	ng/ml
9	20% ベーターシクロデキストリン	BID 1日目	3	2099	1	1385
9	20% ベーターシクロデキストリン	BID 5日目	3	2628	1	1485
0.09	5% ベーターシクロデキストリン	QD 1日目	3	0.63	0.5	0.61
0.9	5% ベーターシクロデキストリン	QD 1日目	3	34.57	0.5	31.07

【0246】

[00272]表 2 A 中に示す実験データにおいて、図 3 に示した実験におけるものと異なった薬物放出の方法（経口）が使用されている。二つの放出方法（経口及び連続注入）の相対的適用範囲を比較する最良の方法は、曲線下面積（AUC）値を比較することによる。マウスにおける LNK-754-TS の経口投与の PK 分析を表に示す。図 3 に示した連続注入の腫瘍学的研究に対して計算された AUC 値、及び表中のシヌクレインモデルの投与に伴う AUC 値を比較することができる。100 ng/ml の最低の連続血清レベルにおいて、約 2400 ng/ml の結果としての最低の有効 AUC がある筈である。表に示すように、9 mg/kg BID（一日 2 回）における経口投与の LNK-754-TS の AUC は、2000 ないし 2600 ng/ml 間である。0.9 mg/kg 及び 0.09 mg/kg の QD（一日 4 回）における経口投与の LNK-754-TS の AUC は、それぞれ 34.6 及び 0.63 ng/ml である。α-シヌクレインモデルにおいて効力を示す投与量の高い端である 9 mg/kg BID 投与は、異種移植の癌のモデルにおける最低の有効な投与量と、AUC において約等しい。BID 及び QD の両方で投与された α-シヌクレインモデルにおいて有効である 0.9 及び 0.09 mg/kg の投与量は、異種移植モデルにおいて有効な範囲より有意に低い QD で投与された AUC を有する（即ち、これらは、図 3 の X 軸上で 10 ng/ml より低いはずである 240 ng/ml の AUC で計算して 10 ng/ml）。BID 投与は、多くとも数倍 AUC を増加し、従って Ras のファルネシル化の 50% 阻害を達成するために必要な LNK-754-TS のレベルよりはるかに低いこれらの二つの投与量に対する値をもたらす筈である。

【0247】

[00273]結論として、マウスのデータは、マウスの α-シヌクレインモデルにおける（そして更に試験された AD モデルにおける）LNK-754-TS の有効な投与量が、最低の腫瘍学的に有効な投与量のはるか下から出発し、そして投与量が、腫瘍学モデルにおける有効な範囲に入るに従って、効力が減少することを支持する。

【0248】

実施例 4：In vitro の LNK-754-TS の投与 自食作用

[00274]現時点で、LNK-754-TS による用量反応実験は、SH-SY5Y 細胞系においてであり、そして 1 ないし 100 nM 間の LNK-754-TS の投与において、重要な自食作用関連タンパク質である LC3 の mRNA のレベルの有意な増加があることを示す（図 4）。このような LC3 の mRNA レベルの増加は、マクロ自食作用の刺激と文献中では関連される。これは、この in vitro の系における 1 nM のような低い投与量において、これらの細胞中の自食作用の刺激があるという仮説を支持する。ザルネストラ（登録商標）は、更にこのアッセイにおいて作用する（100 nM 濃度において）。自食作用を刺激することが報告された濃度において試験されたラパマイシンは、正の

10

20

30

40

50

対照である（図4）。

【0249】

HDJ2のファルネシル化対Ras

[00275] 図4においてLNK-754-TSで処理された同じ細胞系を使用する、二つの異なったタンパク質FTアーゼ基質、Ras及びHDJ2のファルネシル化の阻害に対して、異なったIC₅₀値が観察された（図5）。特定の基質の*in vitro*及び*in vivo*におけるファルネシル化の阻害のために必要なFTIの濃度間に良好な調和がない（各種の理由により）ことを強調することは重要である。薬物の細胞系への長期にわたる連続した暴露を伴う、実験のこの特別な組において、Rasのファルネシル化が1nMの平均IC₅₀で阻害される一方、HDJ2のファルネシル化は、10nMのIC₅₀で阻害される。これは、異なった濃度のFTIが、薬物処理の異なった濃度範囲における異なった生物学的結果を伴う、ファルネシル化基質タンパク質の異なった組を標的とするものであるという仮説を支持する。非Ras基質タンパク質は、UCH-L1のような非Caax-CO₂Hタンパク質を、又は別のCaax-CO₂H基質タンパク質を含むことができる。

10

【0250】

実施例5：LNK-754-TS処置マウスにおける非ファルネシル化Rasレベルに対するLNK-754-TSの効果

[00276] タンパク症依存性神経変性の動物モデルにおける効力のための有効な投与量で投与されるLNK-754-TSによる脳内のRasの阻害のレベルを研究した。アルファ-シヌクレイン遺伝子導入マウスを、3か月間、0.09mg/kg又は9mg/kgのベヒクル又はLNK-754-TSの*b.i.d.*で処置した。皮質組織を抽出し、そしてホモジナイズし、続いて界面活性剤を含まない緩衝液（pH7.4の50mMのTris-HCl、140mMのNaCl、2mMのEDTA、プロテアーゼ阻害剤カクテル）中の可溶性／細胞質ゾルタンパク質を遠心によって単離した。15マイクログラムのタンパク質ライセートをSDS-PAGEゲルのレーン当たり分析し、そしてRas及びアクチンに対して免疫染色した（図6）。それぞれの試料のRas／アクチン比を定量するために、濃度測定法を使用し、そして結果をプロットした（図7）。可溶性Ras／アクチンレベルの有意な差は、一方向性ANOVA又はスチューデントT検定を使用して、群間では検出されなかった。従って、PD及びAD遺伝子導入マウスの両方の病態を改良することが可能なLNK-754-TSの投与は、脳の標的組織におけるRasのファルネシル化に有意な効果を有しない。これは、高い投与量のFTIによるRasのファルネシル化の阻害が、効力と直接相関する、異種移植の癌のモデルにおいて観察されるものと対照的である（図3及び実施例3）。

20

30

【0251】

実施例6：TAU遺伝子導入マウスにおけるphospho-tau蓄積の減少に対する本発明の化合物の効力の評価

[00277] α-シヌクレインと同様に、tauは、高度に発現する細胞質ゾルタンパク質であり、そして自食作用基質である（Hamano et al, Eur. J. Neurosci. 27（5）：1119-30, March 2008）。細胞質ゾルtauの凝集物は、アルツハイマー病（AD）（神経原線維変化）及び前頭側頭型認知症（FTD）の特徴である。Tau凝集物の出現（疾病と相関する特異的リン酸化tauの形態の存在によって検出される）は、ヒト及び動物モデルの両方において脳の病態と相関する（そして更にp62発現の減少による自食作用の阻害によって誘導される；Ramesh et al., J. Neurochem. 106（1）：107-20, July 2008）。従ってLNK-754-TSによる自食作用の刺激は、適当な動物モデルにおいて病的なリン酸化されたtauのレベルを減少することを予測することができる。我々は、CB6xC57BL/6のバックグラウンドを伴い、ミスセンス変異V337M及びR406Wを保有するTAU441を発現する、マウスThy-1プロモーターの制御調節下にある生後5か月のTAU遺伝子導入（tg）マウスを研究するために選択し、ここで、

40

50

扁桃体が t a u 沈積の主要な部位であり、そして従って主要な行動的異常は、鬱病である。

【0252】

[00278] この研究は、T A U 4 4 1 T g マウスの、行動、T A U 及び T A U - p T 3 2 1 レベル、並びに脳の形態に対する、k g 当たり 0. 0 9 m g で投与された L N K - 7 5 4 - T S による治療の効果を評価するために設計された。組織学的評価を、T A U の病態を定量的に評価するために行った。T A U の沈積を、モノクローナルな T A U 抗体 A T 1 8 0 及び H T 7 を使用して決定した。A T 1 8 0 は、リン酸化された T A U 及び濃縮体様形成（この抗体の抗原決定基はリン酸化された T h r 2 3 1 残基である）、H T 7 はヒト T A U 及びリン酸化された T A U （この抗体の抗原決定基はヒト T A U の残基 1 5 9 ないし 1 6 3 間の領域に位置する）を認識する。五つの異なった層のそれぞれからの 5 μ m の厚さの冠状パラフィン切片を、先に記載したモノクローナルなマウス抗ヒト T A U 抗体（A T 1 8 0 を 1 : 1 0 0 で；H T 7 を 1 : 5 0 0 で）で染色し、そして抗マウス C y 3 二次抗体（1 : 5 0 0、J a c k s o n L a b o r a t o r i e s）を使用して可視化した。タイル張り配置された（T i l e d）画像を、S t a g e P r o ソフトウェアで制御される表を伴う N i k o n E 8 0 0 に設置された P C O P i x e l カメラを使用して、そして 3 0 0 ミリ秒の露出時間で、2 0 0 倍の倍率で A T 1 8 0 及び H T 7 に対して記録した。その後、画像を I m a g e P r o P l u s（バージョン 6. 2）画像解析ソフトウェアで評価した（図 1 0 A）。

【0253】

結果

[00279] 扁桃体の測定した領域の範囲は、全ての調査した脳を通して非常に一定であり、これは、免疫組織化学的方法の段階における組織の負の影響を排除した（例えば、不規則な収縮、異なった切断状況）。生後 5 か月の基線及び犠牲時の 8 か月との間に、H T 7 及び A T 1 8 0 の両方とも、扁桃体中で年齢依存的に増加した：具体的には、扁桃体において、リン酸化された T a u は、L N K - 7 5 4 - T S 処置後有意に減少した（t 検定：ベヒクルに対して $p = 0. 0 2$ ；図 1 0 A）。H T 7 の免疫反応性全 T A U レベルは、処置後有意に減少しなかった。定性的には、扁桃体中の A T 1 8 0 免疫反応性のリン酸化された T a u の減少は、免疫反応性細胞の数の減少として可視であった。免疫反応性細胞の核周囲の染色のパターンは、ベヒクル対照の細胞において見られるものと、明白には異なっていないかった。影響された細胞の数は、基線マウスのものに匹敵した（図 1 0 A）。

【0254】

実施例 7：T A U 遺伝子導入マウスにおける t a u 依存性鬱病の逆転に対する本発明の化合物の効力の評価

[00280] 齧歯類における鬱病様行動に関連する試験は、主として行動的絶望と呼ばれる回避又は逃避のストレス誘導的減少である。鬱病に対して最も広く使用されている動物試験の一つは、ポルソルト強制水泳課題（P o r s o l t e t a l., A r c h. I n t. P h a r m a c o d y n. T h e r. 2 2 9 (2) : 3 2 7 - 3 6, 1 9 7 7 ; P o r s o l t e t a l., E u r. J. P h a r m a c o l. 4 7 (4) : 3 7 9 - 9 1, 1 9 7 8）である。この研究は、T A U 4 4 1 遺伝子導入マウスの行動に対する L N K - 7 5 4 による治療の効果を評価するために設計された。治療の開始において、マウスは生後 5 か月であった。同じ年齢の非処置の非遺伝子導入マウスを、基線群として試験し、そして犠牲にした。マウスは、ベヒクル又は k g 当たり 0. 0 9 m g の投与量の L N K - 7 5 4 - T S を週 7 日、9 0 日間投与された。処置期間の最後の週、そして犠牲の前に、マウスをポルソルト強制水泳課題を使用して評価した（図 1 0 B）。

【0255】

結果

[00281] 試験の 1 2 0 秒後、試行期間の終わりまで、L N K - 7 5 4 - T S で処置されたマウスは、ベヒクル処置されたマウスと比較して、高いパーセントのものがき行動と組合せた有意に少ない浮遊（ $p < 0. 0 0 1$ ）を示し、これは、L N K - 7 5 4 - T S による p

t a u 依存性鬱病の表現型の治療的相関を示唆する（図 10 B）。注目すべきは、L N K-7 5 4-T S で処置されたマウスは、非遺伝子導入マウスと同様に行動した（図 10 B）。

【0 2 5 6】

実施例 8：F T I による細胞の自食作用の刺激

[00282] ファルネシルトランスフェラーゼ（F T アーゼ）の阻害は、細胞培養物中の α -シヌクレインの蓄積を減少する（L i u, Z., et al. Proc Natl Acad Sci USA 106, 4635-4640 (2009)）。更に、L N K-7 5 4-T S は、P D の遺伝子導入マウスモデルにおけるアルファ-シヌクレインのレベルを減少する。自食作用の刺激が原因である可能性は、二つの事実：（1）ニューロンの α -シヌクレインは、部分的に自食作用によって分解される（V o g i a t z i, T., et al. J Biol Chem (2008)）及び（2） α -シヌクレインの排除が、m T O R を阻害することによって自食作用を刺激することが知られたラパマイシンによって刺激されること（W e b b, J. L., et al. J Biol Chem 278, 25009-25013 (2003)）に基づいて調査した。

【0 2 5 7】

[00283] 自食作用は、神経芽細胞腫の細胞培養系において、三つの別個の方法：自食作用関連 m R N A の定量、オートファゴソームの免疫蛍光顕微鏡法、及びオートファゴソームの形成に必要な重要なタンパク質、微小管関連タンパク質 1 の軽鎖 3（L C 3）の生化学的検出によって測定される。分化されたヒト細胞芽細胞腫細胞（S H-S Y 5 Y）を、7 2 時間、L N K-7 5 4-T S（0. 0 1-1 0 0 n M）、ザルネストラ（登録商標）（更に本明細書中でティピファニブとも呼ばれる）（1 0 0 n M）又はラパマイシン（1 μ M）で処理した。オートファゴソームの重要な膜関連タンパク質成分をコードする L C 3 の転写（K i r i s a k o, T., et al. J Cell Biol 147, 435-446 (1999)）は、全ての三つの化合物（図 8 a）によって；L N K-7 5 4-T S によって最も強力に、上方制御された。全ての三つの化合物は、更にオートファゴソームの数の増加と一致する（K l i o n s k y, D. J., et al. Autophagy 4, 151-175 (2008)）L C 3 陽性斑点の数の明確な増加を起こし（図 8 b）、そして自食作用を増加する。

【0 2 5 8】

[00284] 観察される L C 3 陽性のオートファゴソームの増加は、主として自食作用経路を通る流れの増加又はオートファゴソームの分解の減少のいずれかから得られる（P a n k i v, S., et al. J Biol Chem 282, 24131-24145 (2007)；K a m a d a, Y., et al. J Cell Biol 150, 1507-1513 (2000)）。後者の可能性は、L N K-7 5 4-T S 単独による治療は、L C 3 タンパク質の細胞質ゾルの形態の L C 3-I、又はそれ自体が自食作用基質であるオートファゴソーム関連脂質結合形態の L C 3-I I のいずれかの蓄積を起こさないという観察と一致しない。自食作用の流れの増加を確実にするために、細胞を、L N K-7 5 4-T S 及びオートファゴソーム-リソソーム融合の阻害剤、バフィロマイシン A 1（1 0 n M）で同時処理した。単独のバフィロマイシン処理では、これがオートファゴソームの分解を阻害するという事実と一致して、L C 3-I I の量の 1 0 0 % の増加を起こした（図 8 c）。バフィロマイシン及び L N K-7 5 4-T S の組合せは、バフィロマイシン単独に対して L C 3-I I の更なる 7 5 % の増加を起こし（図 8 c）、L N K-7 5 4-T S が、部分的にオートファゴソーム-リソソーム融合の上流に作用することによって自食作用の流れを増加することを示唆した（P a n, J., et al. Cancer Biol Ther 7, 1679-1684, 2008；K a m a d a, Y., et al. J Cell Biol 150, 1507-1513, 2000）。まとめれば、データは、L N K-7 5 4-T S が、自食作用の経路：オートファゴソームの合成及びオートファゴソーム分解の両方の部分を刺激することを示す。

【0 2 5 9】

[00285]最後に、SH-SY5Y細胞のL NK-754-TS (100 nM) による処理は、LC3-I I及びポリユビキチン鎖と相互作用し、そして自食作用のために必要である、p62をコードする転写の上方制御を誘導 (図8e) する (Pankiv, S., et al. J Biol Chem 282, 24131-24145 (2007))。

【0260】

[00286]L NK-754-TSによる自食作用の刺激の機構は、薬物ラパマイシンのそれと別個であるように見受けられる。ラパマイシンは、栄養物の信号伝達及び細胞増殖及び生存の制御に関係するキナーゼであるmTORの阻害によって作用する、十分に特徴づけられた自食作用刺激物質である。L NK-754-TSと同様に、SH-SY5Y細胞のラパマイシン (100 nM) 処理は、バフィロマイシンA1の存在中のLC3-I Iタンパク質レベルを増加する (図8c)。L NK-754-TSによる自食作用刺激の機構を、ラパマイシンのそれとの更に対比するため、自食作用タンパク質のmRNA転写物の収集を測定した (図8d)。未処理のSH-SY5Y細胞からの選択されたmRNAを、L NK-754-TS (100 nM)、ティピファニブ (100 nM)、又はラパマイシン (1 μ M) で処理された細胞からのmRNAと比較した。ラパマイシンは、mTOR経路と重要な連結を形成する自食作用タンパク質Atg1をコードする転写物における増加を起こしたが、しかしティピファニブ又はL NK-754-TSは起こさなかった (Kamada, Y., et al. J Cell Biol 150, 1507-1513 (2000))。更に、ラパマイシンとは異なり、L NK-754-TSは、mTOR経路の下流標的であるp70S6キナーゼ (S6K) のリン酸化を阻害しなかった (図8f)。まとめれば、これらの発見は、L NK-754-TSが、ラパマイシンのものとは別個のmTORから独立した経路によって自食作用を刺激することを示唆している。

【0261】

実施例9：神経変性の遺伝子導入マウスで示される低投与量のFTI治療の効果

L NK-754-TSは、ヒトWT- α -シヌクレイン遺伝子導入マウスにおける α -シヌクレイン蓄積を減少する。

【0262】

[00287]L NK-754-TSの α -シヌクレイン蓄積に対する効果を、皮質及び海馬におけるヒト α -シヌクレインの進行性凝集及び蓄積の、十分に特徴づけられた遺伝子導入マウスモデルにおいて調査した (Masliah, E., et al. Science 287, 1265-1269 (2000))。ウイルス性にコードされたベクリンの局所発現によるこのマウスにおける自食作用の刺激 (Pickford, F., et al. J Clin Invest 118, 2190-2199 (2008)) は、 α -シヌクレインの蓄積を減少することが報告されている。

【0263】

[00288]L NK-754-TSによる3ヶ月の投与 (0.09 mg/kg又は0.9 mg/kgで一日2回) 後、脳における α -シヌクレイン蓄積を、免疫組織化学的 (ヒト特異的 α -シヌクレイン免疫反応性) 及び生化学的 (α -シヌクレインELISA) 手段によって分析した。動物ベース当たりに対して相関されたこれらの測定値の両方は、L NK-754-TS処置が、 α -シヌクレイン蓄積を明らかに減少することを示す (図9a及び9c)。事実、処置後の α -シヌクレインのレベルは、処置の初めに測定されたものに匹敵するか又はそれより低い (図9a)。処置されたマウスは、いずれもの薬物依存の毒性の証拠を示さなかった。ニューロンの喪失 (NeuN染色及び脳体積は不変であった)、シナプスの損傷 (シナプトフィジン染色は不変であった)、又は星状細胞増加 (GFAP染色は不変であった) の証拠はなかった。

【0264】

[00289]自食作用の刺激が、L NK-754-TSによる α -シヌクレイン排除に原因があるのか否かを試験するために、二つの臨床的に意味のある質問：(1) L NK-754-TS治療が既存の α -シヌクレイン沈積を減少することができるか？、及び(2) 間

欠治療は有効か？に回答するために第2の試行が設計された。LNK-754-TSによる処置は、皮質における α -シヌクレイン免疫反応性が一定になった時点で開始した（図9b）。LNK-754-TSによる3ヶ月の間欠投与（一回投与（2mg/kg）、72時間毎）後、 α -シヌクレイン免疫反応性は、処置の開始時より有意に低く（図9b）、既存の α -シヌクレインの凝集が排除されたことを示唆した。この発見は、自食作用の刺激の提案される機構と一致し、そして臨床治験に対して重要な関連を有する。

【0265】

LNK-754-TSは、tau遺伝子導入マウスにおけるリン酸化されたtauの蓄積を減少する。

[00290] α -シヌクレインと同様に、tauは、ニューロンの細胞質ゾル中に凝集する高度に発現するタンパク質であり、そして自食作用によって排除することができる（Hamano, T., et al. Eur J Neurosci 27, 1119-1130 (2008)）。細胞質ゾルのtauの凝集は、AD及びFTDの特徴である。自食作用の阻害（マウス中のp62発現の減少による）は、非遺伝子導入マウスにおいてtau凝集物の出現を起こす。従って、LNK-754-TS処置による自食作用の刺激（これはp62発現を上方制御する（図8e））が、tau遺伝子導入マウスにおける、tauの凝集を減少することができるということが仮定される。

【0266】

[00291] Tau遺伝子導入マウスは、扁桃体中に、異常にリン酸化されたtau（抗体AT180によって測定）の疾病関連形態を蓄積する。これらのマウスをLNK-754-TS（0.09mg/kg、24時間毎に1回）で3か月間処置した。ベヒクルで処置したマウスと比較した、リン酸化されたtau（AT180）免疫反応性の有意な減少が、観察された（図10）。更に免疫組織化学的に（HT7）測定された全tauは、LNK-754-TS処置によって有意には減少されない（図10）。

【0267】

LNK-754-TSは、tau遺伝子導入マウスのtau依存性行動を正常化する。

[00292] Tau遺伝子導入マウスは、強制水泳課題（抑圧されたマウスは、WTマウスより少なくもがき、そして多く浮遊する）によって測定されるような、病的に抑圧された表現型を示した（図10b）。この表現型は、更に自食作用を阻害する（p62発現の減少によって）ことによって、tauを過剰発現していない正常なマウスにおいても産生される。LNK-754-TS処置（0.09mg/kg、24時間毎に1回）は、抑圧された表現型を、ベヒクル処置マウスと比較して、浮遊行動を減少し、そしてもがき行動を増加することによって寛解した。注目すべきは、LNK-754-TS処置したマウスは、非tgマウスと同様に行動した（図10b）。

【0268】

LNK-754-TSは、アルツハイマー病の二重遺伝子導入マウスモデルにおける認知障害を減少する。

[00293] 細胞外のアミロイド斑は、ADの脳を定義し、そして脳中の全A β の大部分を含有するが、全A β の小部分は、細胞質ゾルであり、そして恐らくは凝集し、そして疾病過程の一次推進力であることができる（LaFerla, F. M., et al. Nat Rev Neurosci 8, 499-509 (2007)）。これらの細胞質ゾルのA β 種は、自食作用の基質であることができ；APP/PS1遺伝子導入マウスにおけるウイルス性にコードされたベクリンの過剰発現による自食作用の刺激は、細胞内A β の減少を起こす。更に、これらの細胞内A β 凝集物は、細胞質ゾルのtauにより病変形成を促進することができる；APP/PS1遺伝子導入マウスにおけるtau発現の減少は、A β における変化は測定できないが、A β 依存性認知障害を減少する（Roberson, E. D., et al. Science 316, 750-754 (2007)）。LNK-754-TS治療の効果を、年齢及び遺伝子導入に依存する認知喪失を示すADの十分に特徴づけされているAPP/PS1二重遺伝子導入マウスモデルに対して調査した（Moechars, D., et al. J Biol Chem 274, 6483

10

20

30

40

50

－ 6 4 9 2 (1 9 9 9)) 。

【 0 2 6 9 】

[00294]マウスを L N K－ 7 5 4－ T S で 2 か月間処置し、モーリス水迷路 (MWM) 中の能力を試験し、そして次いで免疫組織化学的 (A β 免疫反応性) 及び生化学的 (A β 4 0 及び A β 4 2 の E L I S A 測定) 分析のために犠牲にした。L N K－ 7 5 4－ T S 処置 (0. 9 m g / k g、2 4 時間毎に 1 回) したマウスは、MWM 試験においてベヒクル処置マウスより有意に良好に行動した (図 1 1 a) 。

【 0 2 7 0 】

[00295]認知における大きな、そして有意な改良と対照的に、海馬台の領域における A β (抗アミロイド 6 E 1 0) 免疫反応性斑の数に対する、より少ないが、しかしなお有意な影響がある (図 1 1 b) 。海馬台におけるチオフラビン－ S (T h o－ S) 染色 (図 1 1 b) 、又は E l i s a によって測定された全脳画分から抽出された A β 4 0 / A β 4 2 にレベルにおける統計的に有意な変化はない。

【 0 2 7 1 】

[00296] A P P / P S 1 マウスにおける認知性病態に対する L N K－ 7 5 4－ T S の役割を更に探求する努力において、マウスの同齡集団を、L N K－ 7 5 4－ T S (0. 9 m g / k g) で非常に短い期間 (1 2 日間) 処置した。これらの条件下で、更に L N K－ 7 5 4－ T S 処置群において有意な認知の改良があった (図 1 1 c) が、しかし A β 4 0 又は A β 4 2 レベル、A β 免疫反応性或いは T h i o－ S 染色に有意な減少はなかった。この試行の衝撃的な結果は、提案された作用の機構 (自食作用刺激) と一致し、これは、進行する凝集物の蓄積の障害に加えて、既存の細胞内 A β 及び t a u の凝集物を排除する潜在性を有する。

【 0 2 7 2 】

[00297]別の遺伝子導入非依存性機構から起きる先に記載した認知において急速に観察された改良の可能性を除外するために、高齡の非遺伝子導入ラット (生後 2 2 か月) を、L N K－ 7 5 4－ T S (0. 3 m g / k g 及び 0. 9 m g / k g、2 4 時間毎に 1 回) で処置し、そしてその認知能力を、MWM によって測定し、そして同じ系の若いラット (生後 3 か月) のものと比較した。ベヒクル処置された高齡のラットは、手掛け及び場所学習期の両方における学習曲線を示したが、しかしベヒクルで処置された若い群と比較して、経路長さ及びプラットホームへの待ち時間において有意に損なわれていた。高齡のラットの L N K－ 7 5 4－ T S による処置は、場所学習曲線のいずれにおいても又は 2 プローブ試験のいずれにおいても有意な認知の改良が得られなかった。

【 0 2 7 3 】

[00298]最後に、L N K－ 7 5 4－ T S が、病原性 A β 製造の細胞培養モデルにおける A P P の加工及び分泌に対して影響を有しないことを注記することは重要である (S e l k o e, D. J. , e t a l. A n n N Y A c a d S c i 7 7 7, 5 7－ 6 4 (1 9 9 6)) 。更に、測定可能な行動の病的表現型を示していない h－ A P P_{s 1} 遺伝子導入マウスにおける N K－ 7 5 4－ T S 処置 (0. 9 m g / k g を 3 か月間 2 4 時間毎に 1 回) は、皮質 A β 免疫反応性の量又は A β 4 0 及び A β 4 2 の大部分を含有する不溶性画分中に抽出された A β の量を有意に減少しなかった。然しながら、細胞外斑ではなく、細胞質ゾル A β オリゴマーが自食作用基質であるという概念と一致する、より可溶性の A β 4 2 種の量の僅かな減少が測定された。

【 0 2 7 4 】

実施例 1 0 : マウスにおける薬物動態

L N K－ 7 5 4－ T S 及びザルネストラ (登録商標) の薬物動態学的特性を、当技術において既知の方法を使用して分析した。結果を、図 1 3－ 1 4 及び以下の表に示す。以下の表 3 A は、5 m g / k g の投与量の経口投与後の、C 5 7 B L / 6 マウスの血漿及び脳中のザルネストラ (登録商標) の選択された薬物動態学的パラメータを示す。

【 0 2 7 5 】

【表 3】

表3A.

薬物動態学的パラメーター						
	AUC _(0-t)	AUC _(0-∞)	MRT _(0-∞)	t _{1/2}	T _{max}	C _{max}
血液	ng/mL* ^h	ng/mL* ^h	h	h	h	ng/mL
	130.23	131.26	1.76	1.31	1.00	40.44
脳	ng/g* ^h	ng/g* ^h	h	h	h	ng/g
	44.59	86.86	11.37	8.10	1.00	6.84

10

【0276】

[00300]以下の表4Aは、経口投与後の、C57BL/6マウスにおけるLNK-754-TSの選択された薬物動態学的パラメータを示す。

【0277】

【表4】

表4A. 経口投与後の、C57BL/6マウスにおけるLNK-754-TSの選択された薬物動態学的パラメータ

処置	AUC _(0-t) μg/L *時	AUC _(0-∞) μg/L *時	MRT _(0-∞) 時間	t _{1/2} 時間	T _{max}	C _{max}
Group 5 (9 mg/kg SID)	729.67	751.99	2.38	1.50	1.00	318.41
Group 6 (9 mg/kg BID)	2099.01	2287.51	2.67	5.04	1.00	1385.64
Group 9 (9 mg/kg 5日目)	2628.78	2633.64	1.43	0.62	1.0	1485.63

20

【0278】

実施例11. 第I相の薬力学的分析

[00301] LNK-754-TSの臨床研究からの試料を、FTアーゼ活性を測定するために、PBMCライセート中のインキュベーション後の合成受容体ペプチド中への³H-FPP組込みの量を測定するためのSPA技術を使用して分析した。FTアーゼ基質の改変は、電気泳動的遊走速度の変化によってHDJ-2タンパク質のファルネシル化状態を決定するためのウェスタンブロット法を使用して決定した。それぞれの患者からの同じPBMCライセートを、SPA及びウェスタンブロットから使用した。評価された患者の同齡集団は：同齡集団1（6mg）、2（12mg）、2A（18mg）、3（24mg）、及び4（40mg）が評価された。二つの8mLの血液引抜き物は、加工後二つの別個のPBMCペレットを供給する。これらは、発送又は分析の失敗の場合の予備ペレットを提供するために別個に保存した。全ての同齡集団からの一次試料を分析した。SPA反応物（ライセート、³H-FPP、ビオチニル化受容体ペプチド）を、室温で120分間インキュベートし、そして次いで250mMのEDTAで停止した。反応の進行を、³H-FPPのペプチド基質への組込み、並びに³H及びSPAビーズのビオチンーストレプトアビジン結合による共局在後のシンチレーションによって測定した。図14は、LNK-754-TSの投与量に対するC_{max}（投与後2時間）におけるFTアーゼ阻害の概要を示す。*平均阻害%は、低濃度のライセートから選択された値を含む。

30

40

【0279】

実施例12：GGTアーゼに対するFTアーゼの選択性

[00302]癌の治療におけるファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤の使用に基づいて、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤の投与から得られる不都合な副作用は、これらの化合物のゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ（GGTアーゼ）との交差反応性によると

50

考えられる。GGTアーゼと比較してFTアーゼに対してより選択的であるファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、FTアーゼ及びGGTアーゼの両方を阻害するものより少ない不都合な副作用を有する。Cancer Research (61:131-137, January 2001; Exhibit 1) 中でEnd et al. によって報告されているように、ティピファニブは、FTアーゼに対してGGTアーゼより5,000倍以上選択的である（ラミンB及びK-RasBペプチド基質のファルネシル化の阻害に対して、それぞれ0.86 nM及び7.9 nMのIC₅₀；GGTアーゼによるラミンBペプチド基質のゲラニルゲラニル化の40%のみの阻害が、50マイクロモルにおいて観察された）。BMS-214662及びL-778のような他のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、FTアーゼに対してはるかに低い選択性を示す。BMS-214662は、FTアーゼ阻害活性及びGGTアーゼ阻害活性間に1000倍の差を示す（GGTアーゼに対して1.9マイクロモル（K-Ras）又は1.4マイクロモル（H-RasCVLL）のIC₅₀と比較して、FTアーゼに対する1.3 nM（H-Ras）又は8.4 nM（K-Ras）のIC₅₀）（Cancer Res., 61:7507-16, 2001）。L-778123は、GGTアーゼ阻害活性に対するFTアーゼ阻害活性間に50倍の差のみを示す（GGTアーゼに対する100 nMのIC₅₀と比較して、FTアーゼに対する2 nMのIC₅₀（K-Rasペプチド：J. Biol. Chem. 276:24457-65, 2001））。

10

【0280】

[00303] GGTアーゼに対するFTアーゼに対するLNK-754-TSの選択性を、以下の表5Aに示す。

20

【0281】

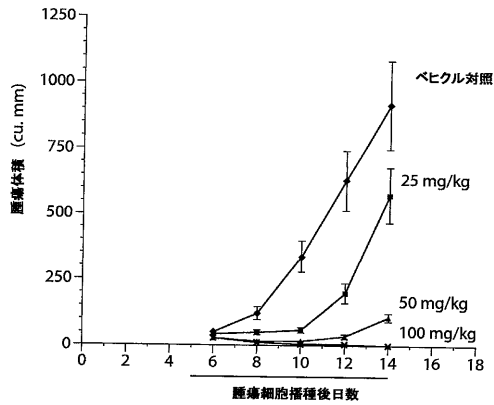
【表5】

表5A. GGTアーゼ対FTアーゼに対するLNK-754-TSの選択性

H-Rasタンパク質	H-Ras CAAX 変異体	K-Ras タンパク質	K-Ras CAAX 変異体	Ki FTアーゼ
CLVS		CVIM		
in vitro		in vitro		
FTI	GGTI	FTI	GGTI	
0.9 nM	552 nM	72 nM	2888 nM	
GGTI/FTI	580	GGTI/FTI	40.11	< 0.05 nM

30

【図 1】



【図 2】

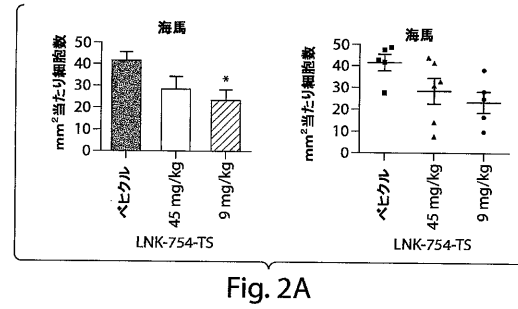


Fig. 2A

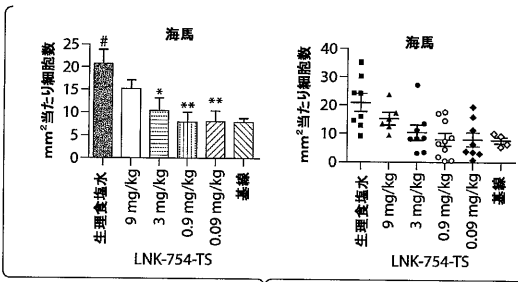
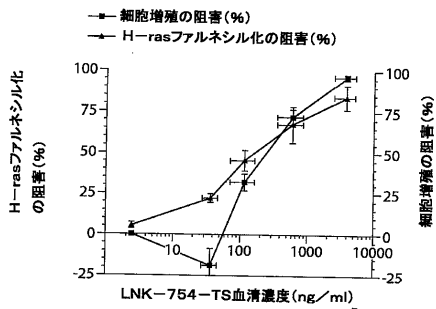
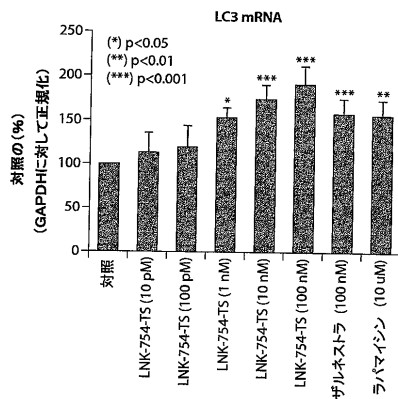


Fig. 2B

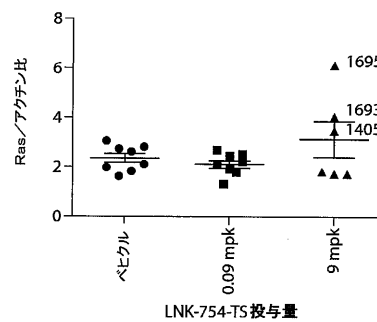
【図 3】



【図 4】



【図 7】



【図 10】

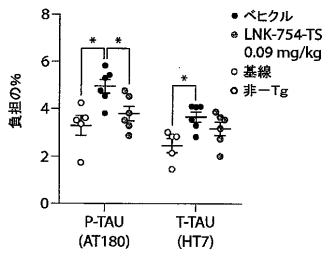


Fig. 10A

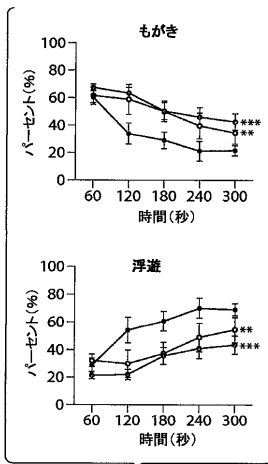


Fig. 10B

【図 11】

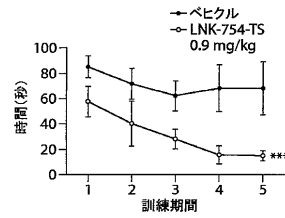


Fig. 11A

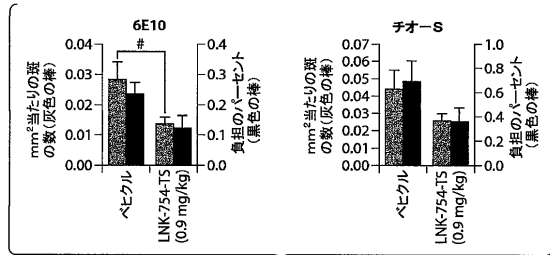


Fig. 11B

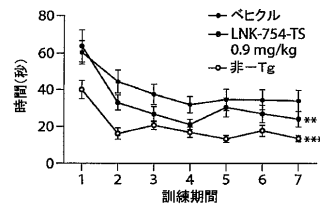
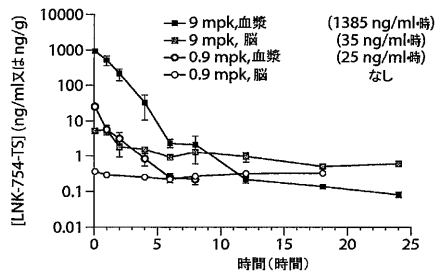
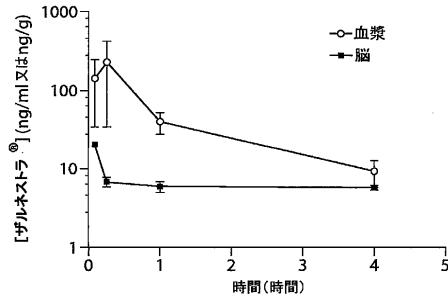


Fig. 11C

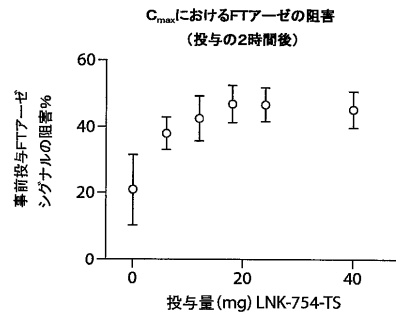
【図 12】



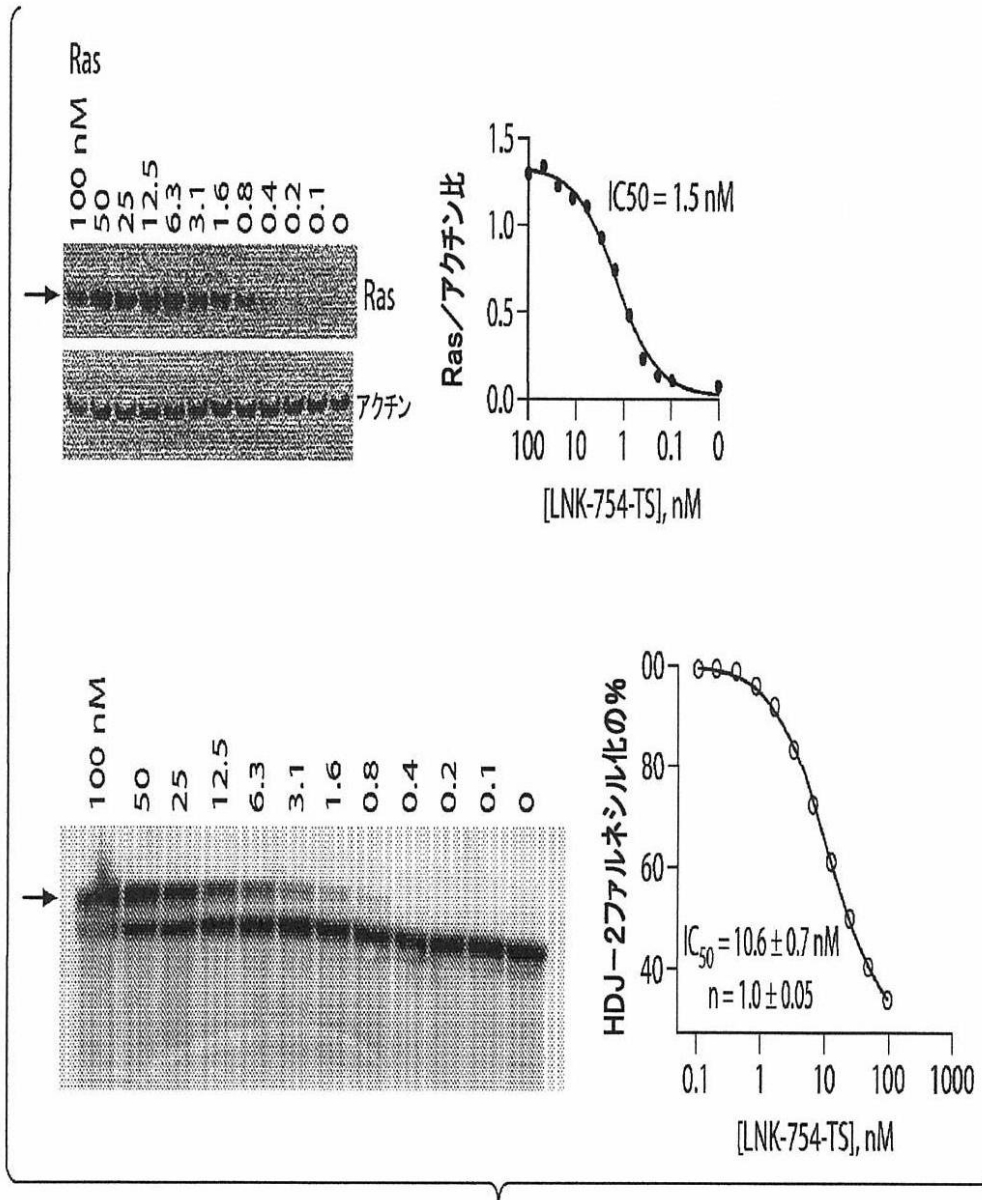
【図 13】



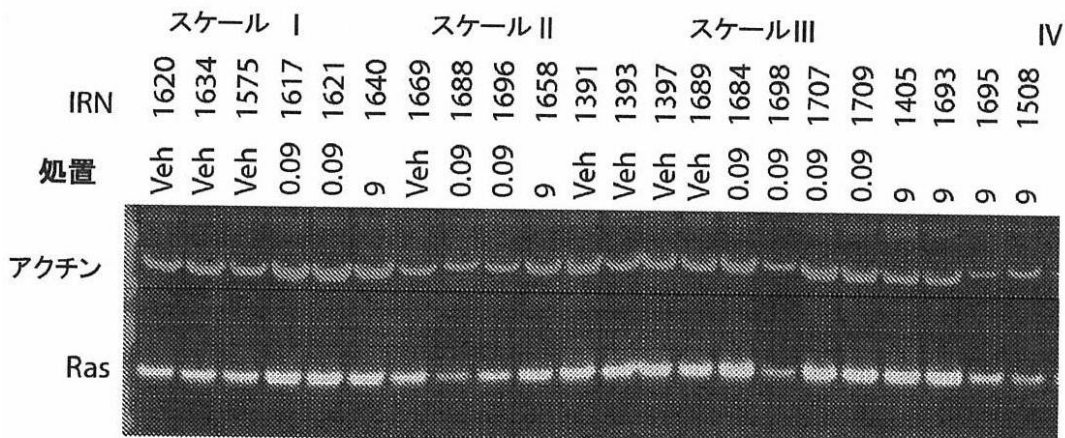
【図 14】



【図 5】



【図 6】



【図 8】

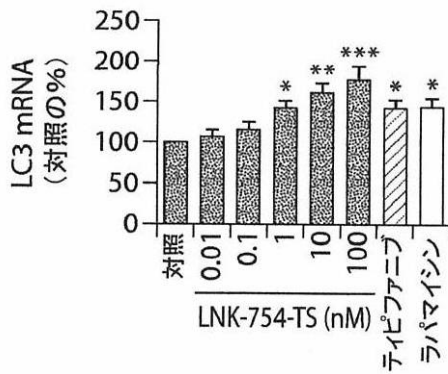


Fig. 8A

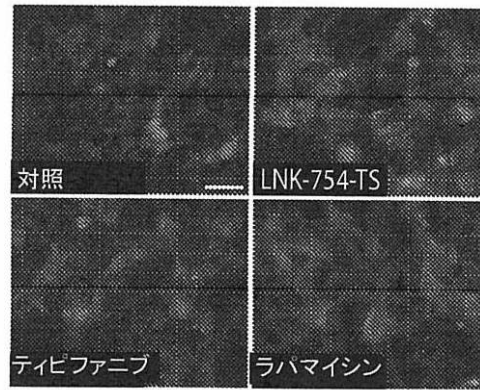


Fig. 8B

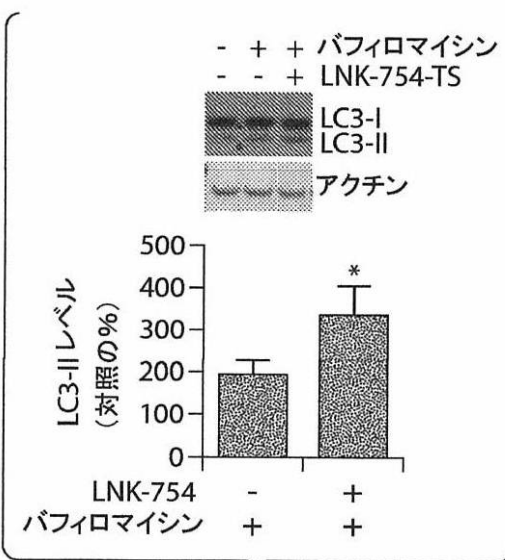


Fig. 8C

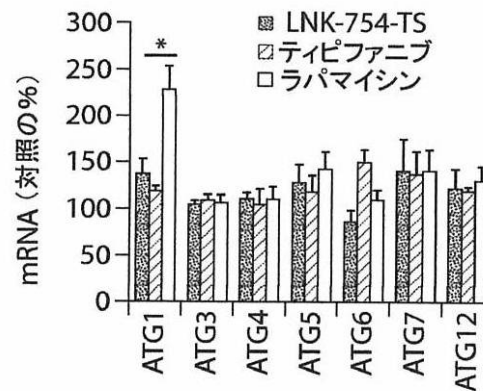


Fig. 8D

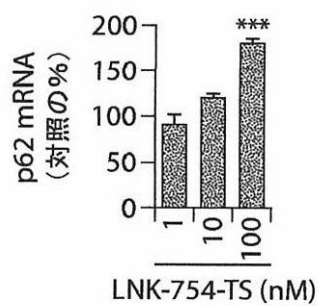


Fig. 8E

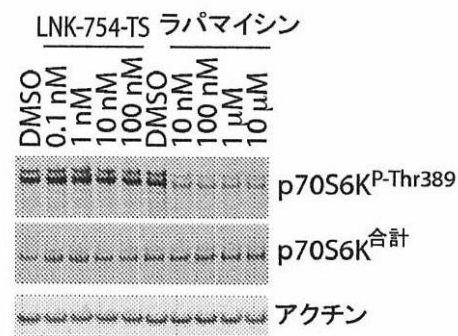


Fig. 8F

【図 9 - 1】

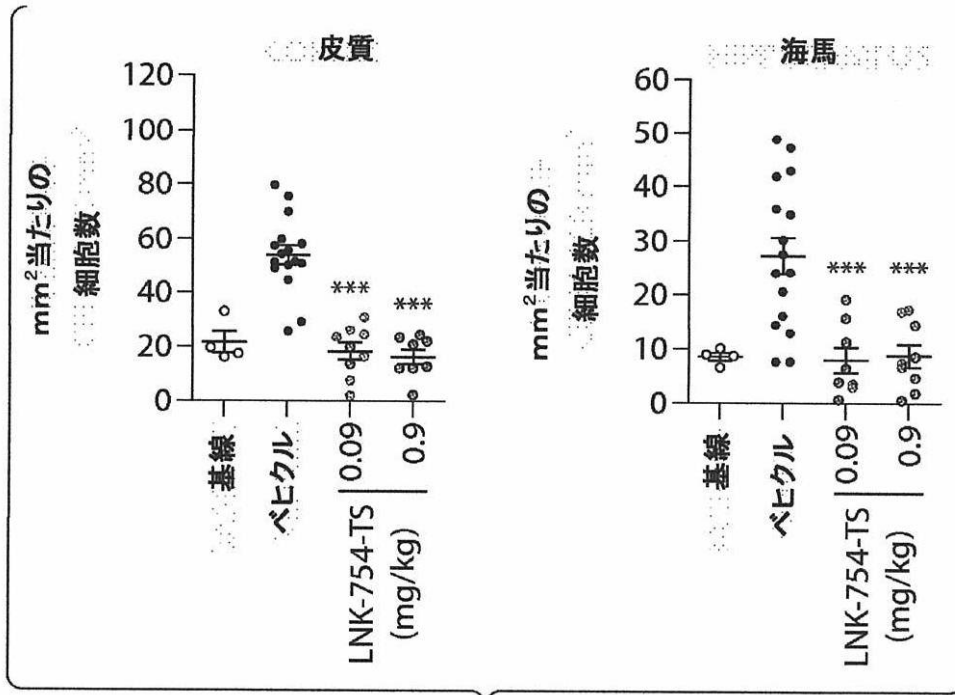


Fig. 9A

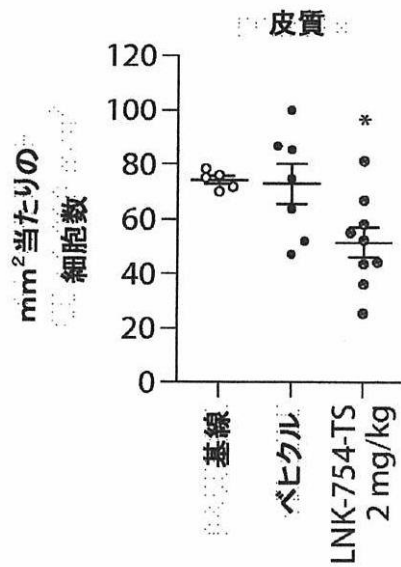


Fig. 9B

【図 9 - 2】

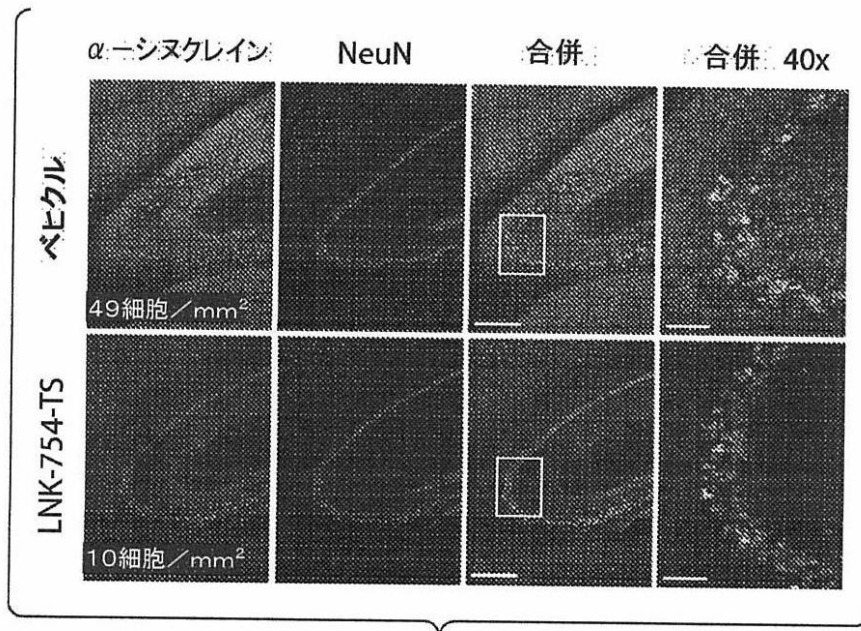


Fig. 9C

【配列表】

2012508765000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/064375

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV. A61K31/4704	A61K31/4709	A61K45/06	A61P25/00	A61P25/16
A61P25/22	A61P25/24	A61P25/28	A61P27/00	A61P9/00
A61P35/00	A61P37/00	A61P43/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE, FSTA				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	US 2006/106060 A1 (LANSBURY PETER T [US] ET AL) 18 May 2006 (2006-05-18) page 1, paragraphs 3,6-7 page 2, paragraph 16 page 12, paragraph 156 - page 15, paragraph 176 page 20, paragraph 239-241 -/-			1-3,5,6, 8-15,18, 19
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search 29 July 2010			Date of mailing of the international search report 05/08/2010	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Houyvet-Landrisclina	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/064375

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/075923 A2 (LINK MEDICINE CORP [US]; JUSTMAN CRAIG J [US]; LANSBURY PETER T JR [US]) 5 July 2007 (2007-07-05) page 1, paragraph 2 page 2, paragraph 5-6 page 5, paragraph 27 page 12, paragraph 57 page 40, paragraph 130 - page 41, paragraph 136 page 59, paragraph 217 example 5	1-3, 5-15, 17-19
X	WO 2008/112525 A2 (LINK MEDICINE CORP [US]; GRAMMATOPOULOS THOMAS N [GB]; JUSTMAN CRAIG J) 18 September 2008 (2008-09-18) pages 2-4, paragraph 5-7 pages 5-6, paragraph 14 pages 6-7, paragraph 16 page 248, paragraph 302 example 3 claims 16, 18	1-3,5-8, 10,11, 13-15, 17,18
X	WO 2006/052718 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; FOURIE ANNE [US]) 18 May 2006 (2006-05-18) page 19, lines 19-24 pages 26-27, lines 18-28 page 44, lines 1-11	1-6,8, 13-16,18
X	WO 97/21701 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; VENET MARC GASTON [FR]; ANGIBAUD PATRIC) 19 June 1997 (1997-06-19) cited in the application page 1, lines 5-8 page 2, lines 4-7 page 16, line 24 - page 17, line 18 page 18, line 33 - page 19, line 2 table 1; compounds 3, 75	1,2,5-8, 13-18
X,P	WO 2008/137692 A1 (LINK MEDICINE CORP [US]; LANSBURY PETER T JR [US]; JUSTMAN CRAIG J [US]) 13 November 2008 (2008-11-13) page 2, paragraph 4 - page 3, paragraph 8 page 31, paragraph 104 page 63, paragraph 194 page 106, paragraph 233 page 110, paragraph 241 - page 113, paragraph 250 page 121, paragraph 287 example 5	1-19

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/064375

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2009/036275 A1 (LINK MEDICINE CORP [US]; LANSBURY PETER T [US]; JUSTMAN CRAIG J [US]) 19 March 2009 (2009-03-19) page 1, paragraph 2 page 65, paragraph 228 - page 67, paragraph 236 page 68, paragraph 237-238 page 70, paragraph 242 claims 64, 67, 71	1-19
E	WO 2009/151683 A2 (LINK MEDICINE CORP [US]; LANSBURY PETER T [US]; JUSTMAN CRAIG J [US];) 17 December 2009 (2009-12-17) page 1, paragraph 2 page 3, paragraph 7 page 74, paragraph 213 page 108, paragraph 276 - page 110, paragraph 282 page 122, paragraph 339	1-3, 5-15, 17-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/064375

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006106060 A1	18-05-2006	CA 2559221 A1 EP 1809265 A2 JP 2007538004 T WO 2005089504 A2	29-09-2005 25-07-2007 27-12-2007 29-09-2005
WO 2007075923 A2	05-07-2007	AU 2006331542 A1 CA 2634598 A1 EP 1968591 A2 JP 2009521470 T	05-07-2007 05-07-2007 17-09-2008 04-06-2009
WO 2008112525 A2	18-09-2008	EP 2155197 A2 US 2010184803 A1	24-02-2010 22-07-2010
WO 2006052718 A2	18-05-2006	EP 1815247 A2	08-08-2007
WO 9721701 A1	19-06-1997	AP 1108 A AT 321757 T AT 215541 T AU 711142 B2 AU 7294896 A BG 62615 B1 BG 102458 A BR 9610745 A CA 2231105 A1 CN 1203598 A CY 2289 B1 CZ 9801573 A3 DE 69620445 D1 DE 69620445 T2 DE 69635966 T2 DK 1162201 T3 DK 865440 T3 EA 980443 A1 EE 9800146 A EP 1162201 A2 EP 0865440 A1 ES 2260156 T3 ES 2175137 T3 HK 1042482 A1 HK 1012188 A1 HR 960576 A2 HU 9900185 A2 IL 123568 A JP 10511405 T JP 3257559 B2 KR 100272676 B1	02-10-2002 15-04-2006 15-04-2002 07-10-1999 03-07-1997 31-03-2000 30-06-1999 13-07-1999 19-06-1997 30-12-1998 04-07-2003 14-10-1998 08-05-2002 12-12-2002 30-11-2006 17-07-2006 22-07-2002 29-10-1998 15-10-1998 12-12-2001 23-09-1998 01-11-2006 16-11-2002 09-06-2006 26-07-2002 28-02-1998 28-04-1999 08-08-2001 04-11-1998 18-02-2002 15-11-2000
WO 9721701 A1	A1	NO 980927 A NZ 320244 A PL 325962 A1 PT 1162201 E PT 865440 E SI 865440 T1 SI 1162201 T1 SK 70498 A3 TR 9800825 T2 TW 494101 B US 6037350 A	08-06-1998 29-06-1999 17-08-1998 31-08-2006 30-09-2002 31-08-2002 31-08-2006 07-10-1998 21-08-1998 11-07-2002 14-03-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/064375

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 6169096 B1 ZA 9610254 A	02-01-2001 05-06-1998
WO 2008137692 A1	13-11-2008	NONE	
WO 2009036275 A1	19-03-2009	NONE	
WO 2009151683 A2	17-12-2009	US 2009253655 A1	08-10-2009

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14
C 0 7 D	401/06	(2006.01)	C 0 7 D	401/06
C 0 7 K	5/10	(2006.01)	C 0 7 K	5/10
C 0 7 K	7/06	(2006.01)	C 0 7 K	7/06
				Z N A

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 ランズベリー, ピーター・ティー, ジュニア
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02445, ブルックライン, エルム・ストリート 24
- (72)発明者 ジャストマン, クレイグ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02139, ケンブリッジ, フランクリン・ストリート 129, アpartment 327
- (72)発明者 グラマトポウロス, トム
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02115, ボストン, シンフォニー・ロード 36, アpartment 2エイ
- (72)発明者 リンチ, バークリー
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02139, ケンブリッジ, グリーン・ストリート 496
- (72)発明者 リウ, ジーホワ
アメリカ合衆国メリーランド州20852, チェビー・チェーズ, ジョーンズ・ミル・ロード 8709

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB04 CC25 DD14 EE01
4C086 AA01 AA02 BC38 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15 ZA16
ZA33 ZA36 ZB11 ZB21 ZB26 ZC54
4H045 AA10 AA30 BA13 BA14 EA20