

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成19年7月26日(2007.7.26)

【公表番号】特表2006-522740(P2006-522740A)

【公表日】平成18年10月5日(2006.10.5)

【年通号数】公開・登録公報2006-039

【出願番号】特願2006-501433(P2006-501433)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/047	(2006.01)
A 6 1 K	31/095	(2006.01)
A 6 1 K	31/336	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
G 0 1 N	21/78	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
C 0 7 D	303/14	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/047	
A 6 1 K	31/095	
A 6 1 K	31/336	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	31/00	
G 0 1 N	21/78	C
G 0 1 N	33/53	D
C 0 7 D	303/14	

【手続補正書】

【提出日】平成19年4月6日(2007.4.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

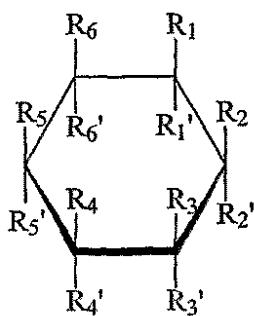
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

タンパク質のフォールディングもしくはタンパク質の凝集における障害、またはアミロイド形成、アミロイド沈着、アミロイド蓄積もしくはアミロイド存続と関連する中枢神経系もしくは末梢神経系または全身の器官の状態を、処置または予防するための医薬の調製における、下記の構造：

## 【化1】



を有する化合物の使用であって、

ここで、 $R_1$ 、 $R_1'$ 、 $R_2$ 、 $R_2'$ 、 $R_3$ 、 $R_3'$ 、 $R_4$ 、 $R_4'$ 、 $R_5$ 、 $R_5'$ 、 $R_6$  および  $R_6'$  の各々は独立して、以下の群：

- (a) 水素原子；
- (b)  $NHR_7$  であって、ここで該  $R_7$  は、水素；  $C_2 \sim C_{10}$  アシルおよび  $C_1 \sim C_{10}$  アルキルの群より選択される、 $NHR_7$ ；
- (c)  $NR_8R_9$  であって、ここで該  $R_8$  は、 $C_2 \sim C_{10}$  アシルまたは  $C_1 \sim C_{10}$  アルキルであり、そして該  $R_9$  は、 $C_2 \sim C_{10}$  アシルまたは  $C_1 \sim C_{10}$  アルキルである、 $NR_8R_9$ ；
- (d)  $OR_{10}$  であって、ここで該  $R_{10}$  は、基なし、水素、 $C_2 \sim C_{10}$  アシル、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルおよび  $SO_3H$  の群より選択される、 $OR_{10}$ ；
- (e)  $C_5 \sim C_7$  グリコシル；
- (f) 水素、 $OH$ 、 $NH_2$ 、 $SH$ 、 $OSO_3H$  および  $OP(O_3H)_2$  の群より選択される置換基で必要に応じて置換された、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル；
- (g)  $SR_{11}$  であって、ここで  $R_{11}$  は水素、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルおよび  $O_3H$  の群より選択される、 $SR_{11}$ ；
- (h) 水素、 $OR_{10}$ 、 $NHR_7$ 、 $NR_8R_9$  および  $SR_{11}$  の群より選択される置換基で必要に応じて置換された、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル；ならびに
- (i) 水素、 $OR_{10}$ 、 $NHR_7$ 、 $NR_8R_9$  および  $SR_{11}$  の群より選択される置換基で必要に応じて置換された、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、

より選択され、

ただし、該化合物は myo - イノシトールではない、使用。

## 【請求項2】

前記化合物が、1,2,3,4,5,6 - シクロヘキサンヘキソールである、請求項1に記載の使用。

## 【請求項3】

前記化合物が、scyllo - イノシトールである、請求項2に記載の使用。

## 【請求項4】

前記化合物が、allo - イノシトールである、請求項2に記載の使用。

## 【請求項5】

前記化合物が、O - モノメチルシクロヘキサンヘキソールまたはその立体異性体もしくは鏡像異性体である、請求項1に記載の使用。

## 【請求項6】

前記化合物が、D - ピニトール、L - クエブラキトールおよびD - ボルネシトールの群より選択される、請求項5に記載の使用。

## 【請求項7】

前記化合物が、D - ピニトールである、請求項6に記載の使用。

## 【請求項8】

前記中枢神経系もしくは末梢神経系または全身の器官の状態が、プリーツシート状およ

び／もしくは原線維状および／もしくは凝集体状でのタンパク質、タンパク質フラグメントおよびペプチドの沈着を生じる、請求項1～請求項7のいずれかに記載の使用。

#### 【請求項9】

請求項8に記載の使用であって、前記中枢神経系もしくは末梢神経系または全身の器官の状態が、以下の群：アルツハイマー病、初老性形態および老年性形態；アミロイドアンギオパチー、軽度認知障害、アルツハイマー病関連痴呆；タウオパチー；-シヌクレインパチー；パーキンソン病；筋萎縮性側索硬化症；運動ニューロン疾患；痙攣性対麻痺；ハンチントン病、脊髄小脳性運動失調、フリートライヒ運動失調；ポリグルタミン、ポリアミンもしくは対応する遺伝子内の3もしくは4個のヌクレオチドエレメントの病的な拡大から生じる他のリピートを有するタンパク質の、細胞内凝集および／またはニューロン内凝集と関連する神経変性疾患；脳血管疾患；ダウン症候群；外傷後のアミロイドペプチドの蓄積を伴う頭部外傷；プリオン関連疾患；家族性英国型痴呆；家族性デンマーク型痴呆；痙攣性運動失調を伴う初老期痴呆；脳のアミロイドアンギオパチー、英国型；痙攣性運動失調、脳のアミロイドアンギオパチーを伴う初老期痴呆、デンマーク型；ニューロセルピン封入体を伴う家族性脳症(FENIB)；アミロイド性多発神経障害；アミロイドペプチドに起因する封入体筋炎；家族性およびフィンランド型アミロイドーシス；多発性骨髄腫に関連する全身性アミロイドーシス；家族性地中海熱；慢性感染症および慢性炎症；および島アミロイドポリペプチド(IAPP)と関連するII型糖尿病より選択される、使用。

#### 【請求項10】

前記中枢神経系もしくは末梢神経系または全身の器官の状態が、アルツハイマー病である、請求項9に記載の使用。

#### 【請求項11】

前記アルツハイマー病関連痴呆が血管性痴呆またはアルツハイマー痴呆である、請求項9に記載の使用。

#### 【請求項12】

アミロイド関連疾患に罹患する被験体のアミロイド斑負荷を減じるための医薬の調製における請求項3に記載のscy110-イノシトール化合物の使用。

#### 【請求項13】

アミロイド関連疾患に罹患する被験体の認知を改善するための医薬の調製における請求項3に記載のscy110-イノシトール化合物の使用。

#### 【請求項14】

アミロイド関連疾患に罹患する被験体の寿命を延長するための医薬の調製における請求項3に記載のscy110-イノシトール化合物の使用。

#### 【請求項15】

アミロイド関連疾患に罹患しつつ脳内に大脳アミロイド沈着を有する被験体において大脳アミロイド沈着を阻害するための医薬の調製における請求項3に記載のscy110-イノシトール化合物の使用。

#### 【請求項16】

アミロイド関連疾患に罹患する被験体のA42レベルを減じるための医薬の調製における請求項3に記載のscy110-イノシトール化合物の使用。

#### 【請求項17】

アミロイド関連疾患の後期前駆症状期の被験体を処置するための医薬の調製における請求項3に記載のscy110-イノシトール化合物の使用。

#### 【請求項18】

前記後期前駆症状期が、顕著な認知障害およびアミロイド神経病理によって特徴付けられる、請求項17に記載の使用。

#### 【請求項19】

認知障害およびアミロイド斑神経病理によって特徴付けられるアミロイド関連疾患に罹患する被験体を処置するための医薬の調製における請求項3に記載のscy110-イノシ

トール化合物の使用。

【請求項 20】

前記化合物が、前記被験体の体重 1 kg あたり約 1 mg から約 1 g の用量で投与される、請求項 1 ~ 請求項 19 のいずれかに記載の使用。

【請求項 21】

前記化合物が、前記被験体の体重 1 kg あたり約 1 mg から約 200 mg の用量で投与される、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 22】

前記化合物が、前記被験体の体重 1 kg あたり約 10 mg から約 100 mg の用量で投与される、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 23】

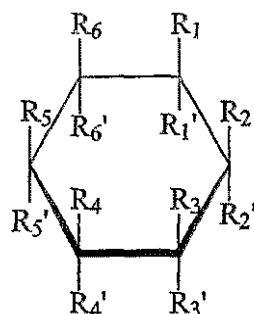
前記化合物が、前記被験体の体重 1 kg あたり約 30 mg から約 70 mg の用量で投与される、請求項 20 に記載の使用。

【請求項 24】

被験体において異常にフォールドしたタンパク質もしくは異常に凝集したタンパク質および / またはアミロイド原線維もしくはアミロイドに関連する状態の存在を診断するための組成物であって、該組成物は、放射性化合物または検出可能なシグナルを放出する物質で標識された化合物を含み、ここで該化合物は、異常にフォールドしたタンパク質もしくは異常に凝集したタンパク質および / またはアミロイド原線維もしくはアミロイドが、もし存在する場合には、それに該化合物が結合するように処方され；そして、

該化合物は、下記の構造：

【化 2】



を有し、

ここで、R<sub>1</sub>、R<sub>1'</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>2'</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>3'</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>4'</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>5'</sub>、R<sub>6</sub> および R<sub>6'</sub> の各々は独立して、以下の群：

(a) 水素原子；

(b) NHR<sub>7</sub> であって、ここで該 R<sub>7</sub> は、水素；C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アシルおよび C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキルの群より選択される、NHR<sub>7</sub>；

(c) NRR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> であって、ここで該 R<sub>8</sub> は、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アシルまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキルであり、そして該 R<sub>9</sub> は、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アシルまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキルである、NRR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>；

(d) OR<sub>10</sub> であって、ここで該 R<sub>10</sub> は、基なし、水素、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アシル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキルおよび SO<sub>3</sub>H の群より選択される、OR<sub>10</sub>；

(e) C<sub>5</sub> ~ C<sub>7</sub> グリコシル；

(f) 水素、OH、NH<sub>2</sub>、SH、OSO<sub>3</sub>H および OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> の群より選択される置換基で必要に応じて置換された、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル；

(g) SR<sub>11</sub> であって、ここで R<sub>11</sub> は水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキルおよび O<sub>3</sub>H の群より選択される、SR<sub>11</sub>；

(h) 水素、OR<sub>10</sub>、NHR<sub>7</sub>、NRR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> および SR<sub>11</sub> の群より選択される置換基で必要に応じて置換された、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル；ならびに

(i) 水素、OR<sub>10</sub>、NHR<sub>7</sub>、NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> および SR<sub>11</sub> の群より選択される置換基で必要に応じて置換された、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、

より選択され、

ただし、該化合物は myo-イノシトールではない、組成物。

【請求項 25】

前記化合物が、scyllo-イノシトールである、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記状態が、アルツハイマー病である、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

患者におけるアルツハイマー病を処置するための組成物であつて、約 1 ~ 約 100 mg / kg / 日の scyllo-イノシトールを含む、組成物。

【請求項 28】

前記患者はヒトである、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記量は、約 10 ~ 約 100 mg / kg / 日である、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記量は、約 30 ~ 約 70 mg / kg / 日である、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 31】

前記量は、約 1 ~ 約 70 mg / kg / 日である、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記量は、約 1 ~ 約 30 mg / kg / 日である、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記量は、約 3 ~ 約 100 mg / kg / 日である、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 34】

前記量は、約 3 ~ 約 70 mg / kg / 日である、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 35】

前記量は、約 3 ~ 約 30 mg / kg / 日である、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 36】

前記量は、約 10 ~ 約 20 mg / kg / 日である、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 37】

前記量は、前記患者における異常なタンパク質のフォールディング、異常なタンパク質の凝集、アミロイド形成、アミロイド沈着、アミロイド蓄積もしくはアミロイド存続、またはアミロイドと脂質との相互作用を、予防する、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 38】

前記量は、異常に凝集したタンパク質を解離させ、および / または前に形成されたかもしくは前に沈着したアミロイド性原線維もしくはアミロイドを、溶解させるかもしくは崩壊させる、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 39】

前記患者は、軽度認知障害に罹患している、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 40】

経口投与に適している、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 41】

1 日 1 回または 1 日 2 回投与されるのに適している、請求項 40 に記載の組成物。

【請求項 42】

前記医薬品は、前記患者への他の処置と一緒に投与されるのに適している、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 43】

前記他の処置は、セクレターゼインヒビター、セクレターゼインヒビター、セクレターゼインヒビター、シート凝集 / 線維素形成 / ADDL 形成のインヒビター、NMDA アンタゴニスト、非ステロイド性抗炎症化合物、抗酸化剤、ホルモン、栄養素や栄養補

助食品；アセチルコリンエステラーゼインヒビター、ムスカリンアゴニスト、抗精神病薬；ネブリリシンの抗鬱性アップレギュレーター；インスリン分解酵素のアップレギュレーター；A<sub>1</sub>に対する抗体；コレステロール低下剤、T A Uタンパク質をリン酸化するキナーゼのインヒビターまたはA<sub>2</sub>産生を調節するキナーゼのインヒビターである、請求項42に記載の組成物。

【請求項44】

前記他の処置は、セクレターゼインヒビターまたはアセチルコリンエステラーゼインヒビターである、請求項43に記載の組成物。

【請求項45】

患者におけるアルツハイマー病を処置するための医薬品の調製におけるs c y 1 1 o - イノシトール化合物の使用であって、ここで該化合物は、約1～約100mg/kg/日において存在する、使用。

【請求項46】

前記患者はヒトである、請求項45に記載の使用。

【請求項47】

前記量は、約10～約100mg/kg/日である、請求項46に記載の使用。

【請求項48】

前記量は、約30～約70mg/kg/日である、請求項46に記載の使用。

【請求項49】

前記量は、約1～約70mg/kg/日である、請求項46に記載の使用。

【請求項50】

前記量は、約1～約30mg/kg/日である、請求項46に記載の使用。

【請求項51】

前記量は、約3～約100mg/kg/日である、請求項46に記載の使用。

【請求項52】

前記量は、約3～約70mg/kg/日である、請求項46に記載の使用。

【請求項53】

前記量は、約3～約30mg/kg/日である、請求項46に記載の使用。

【請求項54】

前記量は、約10～約20mg/kg/日である、請求項46に記載の使用。

【請求項55】

前記量は、前記患者における異常なタンパク質のフォールディング、異常なタンパク質の凝集、アミロイド形成、アミロイド沈着、アミロイド蓄積もしくはアミロイド存続、またはアミロイドと脂質との相互作用を、予防する、請求項49に記載の使用。

【請求項56】

前記量は、異常に凝集したタンパク質を解離させ、および/または前に形成されたかもしくは前に沈着したアミロイド性原線維もしくはアミロイドを、溶解させるかもしくは崩壊させる、請求項49に記載の使用。

【請求項57】

前記患者は、軽度認知障害に罹患している、請求項49に記載の使用。

【請求項58】

経口投与に適している、請求項49に記載の使用。

【請求項59】

1日1回または1日2回投与されるのに適している、請求項58に記載の使用。

【請求項60】

前記医薬品は、前記患者への他の処置と一緒に投与されるのに適している、請求項49に記載の使用。

【請求項61】

前記他の処置は、セクレターゼインヒビター、セクレターゼインヒビター、セクレターゼインヒビター、シート凝集/線維素形成/ADDL形成のインヒビター、NMD

A アンタゴニスト、非ステロイド性抗炎症化合物、抗酸化剤、ホルモン、栄養素や栄養補助食品；アセチルコリンエステラーゼインヒビター、ムスカリンアゴニスト、抗精神病薬；ネブリリシンの抗鬱性アップレギュレーター；インスリン分解酵素のアップレギュレーター；A に対する抗体；コレステロール低下剤、T A U タンパク質をリン酸化するキナーゼのインヒビターまたはA 產生を調節するキナーゼのインヒビターである、請求項 6 0 に記載の使用。

**【請求項 6 2】**

前記他の処置は、セクレターゼインヒビターまたはアセチルコリンエステラーゼインヒビターである、請求項 6 1 に記載の使用。