

【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18年7月20日(2006.7.20)

【公表番号】特表2002-516853(P2002-516853A)

【公表日】平成14年6月11日(2002.6.11)

【出願番号】特願2000-551761(P2000-551761)

【国際特許分類】

**A 6 1 K 45/00 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/135 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/223 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4453 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/5375 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/662 (2006.01)**  
**A 6 1 P 9/10 (2006.01)**  
**A 6 1 P 19/02 (2006.01)**  
**A 6 1 P 21/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 21/02 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/14 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/16 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/28 (2006.01)**  
**C 0 7 C 215/64 (2006.01)**  
**C 0 7 C 217/74 (2006.01)**  
**C 0 7 C 323/25 (2006.01)**  
**G 0 1 N 33/566 (2006.01)**  
**G 0 1 N 33/68 (2006.01)**  
**C 0 7 D 295/08 (2006.01)**

【F I】

A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 K 31/135  
 A 6 1 K 31/223  
 A 6 1 K 31/4453  
 A 6 1 K 31/5375  
 A 6 1 K 31/662  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 19/02  
 A 6 1 P 21/00  
 A 6 1 P 21/02  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 25/14  
 A 6 1 P 25/16  
 A 6 1 P 25/28  
 C 0 7 C 215/64  
 C 0 7 C 217/74  
 C 0 7 C 323/25  
 G 0 1 N 33/566  
 G 0 1 N 33/68  
 C 0 7 D 295/08

【手続補正書】

【提出日】平成18年5月29日(2006.5.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アミロイド - - ペプチドのアルファ-7ニコチン性アセチルコリンレセプターへの結合を阻害するために有効な化合物の神経変性疾患の処置用製薬学的製剤の製造のための使用。

【請求項2】 アルファ-7ニコチン性アセチルコリンレセプターがヒトのアルファ-7ニコチン性アセチルコリンレセプターである請求項1に記載の使用。

【請求項3】 神経変性疾患が、アルツハイマー病、ピック病、びまん性レビー小体病、進行性核上麻痺（スチール-リチャードソン症候群）、多系統変性（シャイ-ドレーガー症候群）、筋萎縮性側索硬化症、変性運動失調、皮質基底変性、グアムのALS-パーキンソン-痴呆合併症、亜急性硬化性汎脳炎、ハンチントン病、パーキンソン病、シヌクレイノパシー、一次性進行性失語症、線条体黒質変性、マチャド-ジョセフ病/脊髄小脳性運動失調3型およびオリブ橋小脳変性を含むを含む運動ニューロン疾患、ジル・ド・ラ・ツレット病、球麻痺および偽球麻痺、脊髄および脊髄延髄筋委縮症（ゲネディ病）、一次性側索硬化症、家族性痙性対麻痺、ヴェルニヒ-ホフマン病、クーゲルベルグ-ヴェランデル病、テイ-サックス病、ザントホフ病、家族性痙性病、ヴォールファルト-クーゲルベルグ-ヴェランデル病、痙性対麻痺、進行性多病巣性白質脳障害、およびプリオン病（クロイツフェルト-ヤコブ、ゲルストマン-ストロイスラー-シャインカー病、クールーおよび致死性家族性不眠症を含む、年齢が関係する痴呆、血管性痴呆、拡散性白質病（ヴィンズヴァンガー病）、内分泌または代謝を起源とする痴呆、頭部外傷および拡散性脳損傷の痴呆、痴呆性の拳闘姿勢または前頭葉痴呆、大脳虚血または塞栓性の閉塞および血栓性の閉塞を含むインファクションならびに任意の種類の脳蓋内出血から生じる神経変性疾患、脳蓋内および椎骨損傷、遺伝性大脳血管障害、非神経障害性遺伝性アミロイド、ダウン症候群、マクログロブリン血症、二次的家族性地中海熱、マックル-ウェルズ症候群、多発性骨髄腫、脾臓 - または心臓 - に関連するアミロイドーシス、慢性血液透析関節症またはフィンランドおよびアイオワのアミロイドーシスから成る群から選択される請求項2に記載の使用。

【請求項4】 アミロイド - - ペプチドが A<sub>1-42</sub> である、請求項3に記載の使用。

【請求項5】 神経変性疾患がアルツハイマー病である、請求項3に記載の使用。

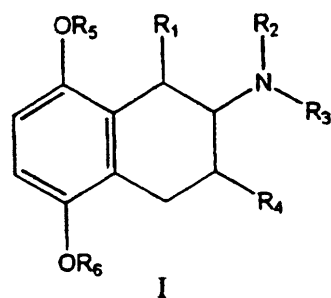
【請求項6】 化合物が A<sub>1-42</sub> に結合することにより、A<sub>1-42</sub> とヒトのアルファ-7ニコチン性アセチルコリンレセプターとの結合を阻害するものである、請求項5に記載の使用。

【請求項7】 化合物がヒトのアルファ-7ニコチン性アセチルコリンレセプターに結合することにより、A<sub>1-42</sub> とヒトのアルファ-7ニコチン性アセチルコリンレセプターとの結合を阻害するものである、請求項3に記載の使用。

【請求項8】 化合物がアミロイド - - ペプチドの凝集を阻害することにより、A<sub>1-42</sub> とヒトのアルファ-7ニコチン性アセチルコリンレセプターとの結合を阻害するものである、請求項3に記載の使用。

【請求項9】 化合物が式 I

【化1】



式中、

$R_1$ は、水素または $C_1 - C_4$ アルキルであり；

$R_2$ は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリーールまたは $C_7 - C_{10}$ アラルキルから選択され；

$R_3$ は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ アルケニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、ヘテロアリーール $C_1 - C_4$ アルキル、非置換もしくは置換アリーールまたは非置換もしくは置換 $C_7 - C_{10}$ アラルキルから選択され、ここでアリーールもしくはアラルキル上の置換基はハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび非置換もしくは置換 $C_1 - C_6$ アルコキシから成る群から独立して選択される1以上の置換基であり、ここでアルコキシ上の置換基はアミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ ジアルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼピニルまたはモルホリニルから独立して選択される1以上の置換基であり；あるいは

$R_2$ および $R_3$ はそれらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニルまたはピペラジニルから選択される5または6員の複素環式環を形成し；

$R_4$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリーールまたは $C_7 - C_{10}$ アラルキルであり；そして

$R_5$ および $R_6$ はそれぞれ、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ アルケニル、 $C_1 - C_8$ アルキルカルボニルまたはジフェニルホスフィニルから独立して選択される；

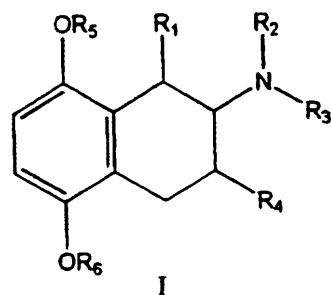
の化合物またはその医薬的に許容できる塩もしくはプロドラッグである請求項5に記載の使用。

【請求項10】 アミロイド - - ペプチドとアルファ - 7ニコチン性アセチルコリンレセプターとの結合を阻害する化合物のアルツハイマー病の患者の痴呆の処置および/または予防用の製薬学的製剤の製造のための使用。

【請求項11】 アミロイド - - ペプチドがA<sub>1-42</sub>であり、そしてアルファ - 7ニコチン性アセチルコリンレセプターがヒトのアルファ - 7ニコチン性アセチルコリンレセプターである、請求項10に記載の使用。

【請求項12】 化合物が式I

【化2】



式中、

$R_1$ は、水素または $C_1 - C_4$ アルキルであり；

$R_2$ は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリーールまたは $C_7 - C_{10}$ アラルキルから選択され；

$R_3$ は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ アルケニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル $C_1$

- C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、ヘテロアリールC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、非置換もしくは置換アリールまたは非置換もしくは置換C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>アラルキルから選択され、ここでアリールもしくはアラルキル上の置換基はハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルおよび非置換もしくは置換C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシから成る群から独立して選択される1以上の置換基であり、ここでアルコキシ上の置換基はアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジアルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼピニルまたはモルホリニルから独立して選択される1以上の置換基であり；あるいは

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>はそれらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニルまたはピペラジニルから選択される5または6員の複素環式環を形成し；

R<sub>4</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリールまたはC<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>アラルキルであり；そして

R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>はそれぞれ、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルカルボニルまたはジフェニルホスフィニルから独立して選択される；

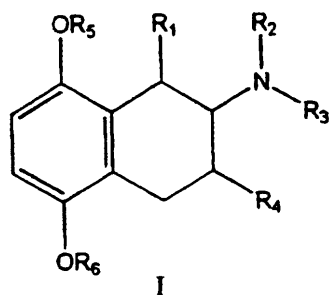
の化合物またはその医薬的に許容できる塩もしくはプロドラッグである請求項5に記載の使用。

【請求項13】 アミロイド - - ペプチドがアルファ-7ニコチン性アセチルコリンレセプターに結合することを阻害するための化合物のアルツハイマー病患者の記憶の向上および/または精神的衰退の進行の阻止用の製薬学的製剤の製造のための使用。

【請求項14】 アミロイド - - ペプチドがA<sub>1-42</sub>であり、そしてアルファ-7ニコチン性アセチルコリンレセプターがヒトのアルファ-7ニコチン性アセチルコリンレセプターである、請求項13に記載の使用。

【請求項15】 化合物が式I

【化3】



式中、

R<sub>1</sub>は、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり；

R<sub>2</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリールまたはC<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>アラルキルから選択され；

R<sub>3</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、ヘテロアリールC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、非置換もしくは置換アリールまたは非置換もしくは置換C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>アラルキルから選択され、ここでアリールもしくはアラルキル上の置換基はハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルおよび非置換もしくは置換C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシから成る群から独立して選択される1以上の置換基であり、ここでアルコキシ上の置換基はアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジアルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼピニルまたはモルホリニルから独立して選択される1以上の置換基であり；あるいは

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>はそれらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニルまたはピペラジニルから選択される5または6員の複素環式環を形成し；

R<sub>4</sub>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリールまたはC<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>アラルキルであり；そして

R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>はそれぞれ、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>

アルキルカルボニルまたはジフェニルホスフィニルから独立して選択される；  
 の化合物またはその医薬的に許容できる塩もしくはプロドラッグである請求項 1 1 に記載の使用。

【請求項 1 6】  $^{125}$ I - A<sub>1-40</sub>、I - A<sub>1-40</sub> および A<sub>1-42</sub> から成る群から選択されるペプチドとニコチン性アセチルコリンレセプターとの相互作用を遮断する能力について試験化合物をスクリーニングする工程を含む、神経変性疾患の処置に有用な化合物を同定する方法。

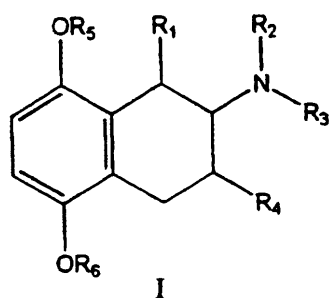
【請求項 1 7】 ニコチン性アセチルコリンレセプターがヒトのアルファ - 7、ヒトのアルファ - 8 および / またはヒトのアルファ - 9 ニコチン性アセチルコリンレセプターである、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】 ニコチン性アセチルコリンレセプターがヒトのアルファ - 7 ニコチン性アセチルコリンレセプターである、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】 ペプチドが $^{125}$ I - A<sub>1-40</sub>である、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】 式 I

【化 4】



式中、

R<sub>1</sub>は、水素またはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルであり；

R<sub>2</sub>は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、アリールまたはC<sub>7</sub> - C<sub>10</sub>アラルキルから選択され；

R<sub>3</sub>は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルチオ、ヘテロアリールC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、非置換もしくは置換アリールまたは非置換もしくは置換C<sub>7</sub> - C<sub>10</sub>アラルキルから選択され、ここでアリールもしくはアラルキル上の置換基はハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルおよび非置換もしくは置換C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシから成る群から独立して選択される1以上の置換基であり、ここでアルコキシ上の置換基はアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>ジアルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼピニルまたはモルホリニルから独立して選択される1以上の置換基であり；あるいは

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>はそれらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニルまたはピペラジニルから選択される5または6員の複素環式環を形成し；

R<sub>4</sub>は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、アリールまたはC<sub>7</sub> - C<sub>10</sub>アラルキルであり；そして

R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>はそれぞれ、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルキルカルボニルまたはジフェニルホスフィニルから独立して選択される；  
 の化合物またはその医薬的に許容できる塩もしくはプロドラッグ。

【請求項 2 1】 R<sub>1</sub>が水素であり；

R<sub>2</sub>が、水素またはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルから選択され；

R<sub>3</sub>が、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルチオ、ヘテロアリールC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、または非置換もしくは置換C<sub>7</sub> - C<sub>10</sub>アラルキルから選択され、ここでアラルキル上の置換基はハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルおよび非置換もしくは置換C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシから成る群から独立して選択される1以上の置換基

であり、ここでアルコキシ上の置換基はアミノ、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ ジア  
ルキルアミノ、ピロリジニルまたはピペリジニルから独立して選択される1以上の置換基  
であり；あるいは

$R_2$ および $R_3$ はそれらが結合している窒素と一緒にモルホリニル環を形成し；

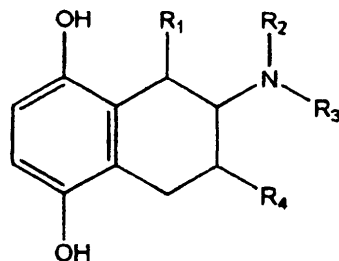
$R_4$ は、 $C_1 - C_4$ アルキルであり；そして

$R_5$ および $R_6$ はそれぞれ、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ ア  
ルキルカルボニルまたはジフェニルホスフィニルから独立して選択される；

の請求項20に記載の化合物またはその医薬的に許容できる塩もしくはプロドラッグ。

【請求項22】 式

【化5】



式中、

$R_1$ が、水素または $C_1 - C_4$ アルキルであり；

$R_2$ および $R_3$ がそれぞれ、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリアルまたは $C_7 - C_{10}$ アラ  
ルキルから独立して選択され；そして

$R_4$ が、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリアルまたは $C_7 - C_{10}$ アラルキルである、請求項20に  
記載の化合物またはその医薬的に許容できる塩もしくはプロドラッグ。

【請求項23】 5,8-ジヒドロキシ-トランス-2-ジ(N-プロピルアミノ)-3-チル-1,2,  
3,4-テトラヒドロナフタレンまたはその医薬的に許容できる塩もしくはプロドラッグであ  
る請求項22に記載の化合物。

【請求項24】 医薬的に許容できるキャリアーおよび請求項20に記載の化合物を  
含んで成る医薬組成物。

【請求項25】 請求項20に記載の化合物および医薬的に許容できるキャリアーを  
混合することにより調製される医薬組成物。

【請求項26】 請求項20に記載の化合物および医薬的に許容できるキャリアーを  
混合することを含んで成る医薬組成物の調製法。

【請求項27】 アルツハイマー病を診断し、アルツハイマー病の進行および予後  
を監視し、かつ/またはアルツハイマー病の任意の介入または処置の治療的効力を監視する  
方法であって；

(a) 個体由来の試験サンプルを準備し、ここで試験サンプルは循環性の血液細胞および  
/または嗅覚の神経上皮ニューロン細胞体またはそれらのニューロンプロセスを含んで成  
り；そして

(b) 試験サンプルをアミロイド - ペプチドとアルファ - 7ニコチン性アセチルコリ  
ンレセプターとの相互作用について分析する、  
ことを含んで成る上記方法。