

【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28年3月31日(2016.3.31)

【公表番号】特表2014-529613(P2014-529613A)

【公表日】平成26年11月13日(2014.11.13)

【年通号数】公開・登録公報2014-062

【出願番号】特願2014-527357(P2014-527357)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/137	(2006.01)
A 6 1 K	31/138	(2006.01)
A 6 1 K	31/165	(2006.01)
A 6 1 K	31/14	(2006.01)
A 6 1 K	31/36	(2006.01)
A 6 1 K	31/4035	(2006.01)
A 6 1 K	31/445	(2006.01)
A 6 1 K	31/495	(2006.01)
A 6 1 K	31/4355	(2006.01)
A 6 1 K	31/47	(2006.01)
A 6 1 K	31/4406	(2006.01)
A 6 1 K	31/4402	(2006.01)
A 6 1 K	31/4409	(2006.01)
A 6 1 K	31/40	(2006.01)
A 6 1 K	31/5375	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
G 0 1 N	33/566	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	Z N A
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/137	
A 6 1 K	31/138	
A 6 1 K	31/165	
A 6 1 K	31/14	
A 6 1 K	31/36	
A 6 1 K	31/4035	
A 6 1 K	31/445	
A 6 1 K	31/495	
A 6 1 K	31/4355	
A 6 1 K	31/47	
A 6 1 K	31/4406	
A 6 1 K	31/4402	
A 6 1 K	31/4409	

A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/5375	
A 6 1 K	39/395	N
G 0 1 N	33/15	Z
G 0 1 N	33/50	Z
G 0 1 N	33/566	
C 1 2 Q	1/02	
C 0 7 K	16/28	

【手続補正書】

【提出日】平成28年2月9日(2016.2.9)

【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】

ニューロン細胞中のアミロイドベータオリゴマー結合を阻害することによりアミロイドベータの効果を阻害する薬剤を調製するための、選択的シグマ-2受容体拮抗物質化合物の使用。

【請求項2】

前記薬剤が、前記細胞の膜輸送欠損も阻害し、前記膜輸送効果が、可溶性アミロイドベータオリゴマーへの前記細胞の曝露に関連する、請求項1に記載の使用。

【請求項3】

前記薬剤が、前記細胞中の可溶性アミロイドベータオリゴマーに対する前記細胞の曝露に関連する前記オリゴマー結合及びシナプス消失の両方を阻害する、請求項1又は2に記載の使用。

【請求項4】

前記薬剤が、可溶性アミロイドベータオリゴマー媒介性認知効果を阻害し、前記認知効果が、任意選択で、認知低下の動物モデルで試験される認知低下である、請求項1~3のいずれか1項に記載の使用。

【請求項5】

前記認知低下が：

恐怖条件付けアッセイで試験される学習の低下；

モリスの水迷路試験で試験される空間学習及び記憶の低下；及び

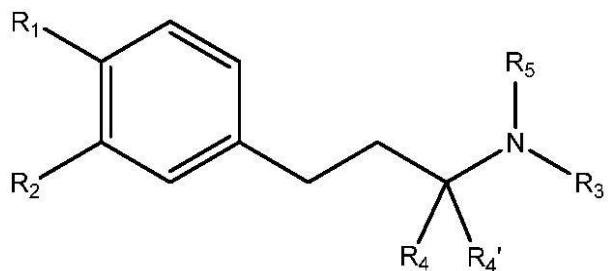
アルツハイマー病の遺伝子組み換え動物モデルで試験される海馬系の空間学習及び記憶の低下；

から選択される低下である、請求項4に記載の使用。

【請求項6】

前記化合物が以下の式V I I I qの化合物又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項1~5のいずれか1項に記載の使用：

【化1】



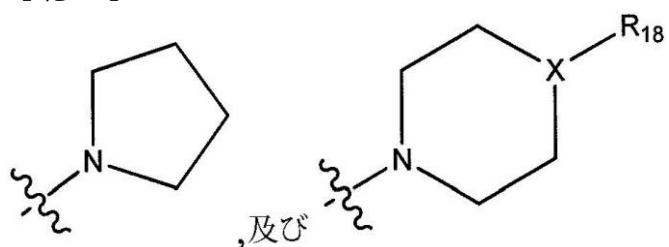
(VIIIq)

〔式中、

R_1 及び R_2 は、 H 、 OH 、 ハロ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 及び $(R_{1-6})(R_{1-7})N-C_{1-4}$ アルキレン- O -からそれぞれ独立に選択されるか、 又は R_1 及び R_2 が相互に連結されて $-O-C_{1-2}-$ メチレン- O -基を形成し、 ここで、

R_{1-6} 及び R_{1-7} はそれぞれ独立に C_{1-4} アルキル又はベンジルであるか、 又は R_{1-6} 及び R_{1-7} が窒素とともに下式から選択される環を形成し、

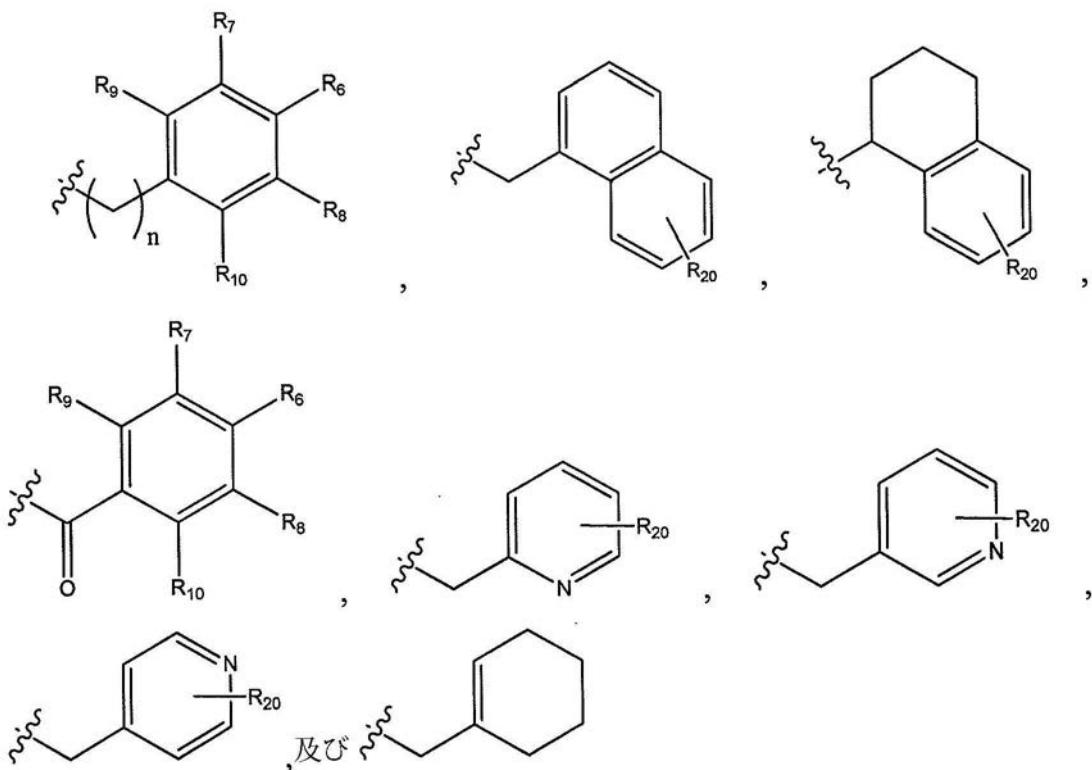
【化2】



式中、

X が N 又は O であり、 R_{1-8} が H 又は非置換フェニルであり、
ここで、 R_1 及び R_2 の少なくとも 1 つが H ではなく、
 R_3 は下式から選択され、

【化 3】



式中、

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、及び R_{10} は、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び $S(O)_2-C_{1-6}$ アルキルからそれぞれ独立に選択され、

$R_{2,0}$ は H であり、

n は 1 ~ 4 であり、

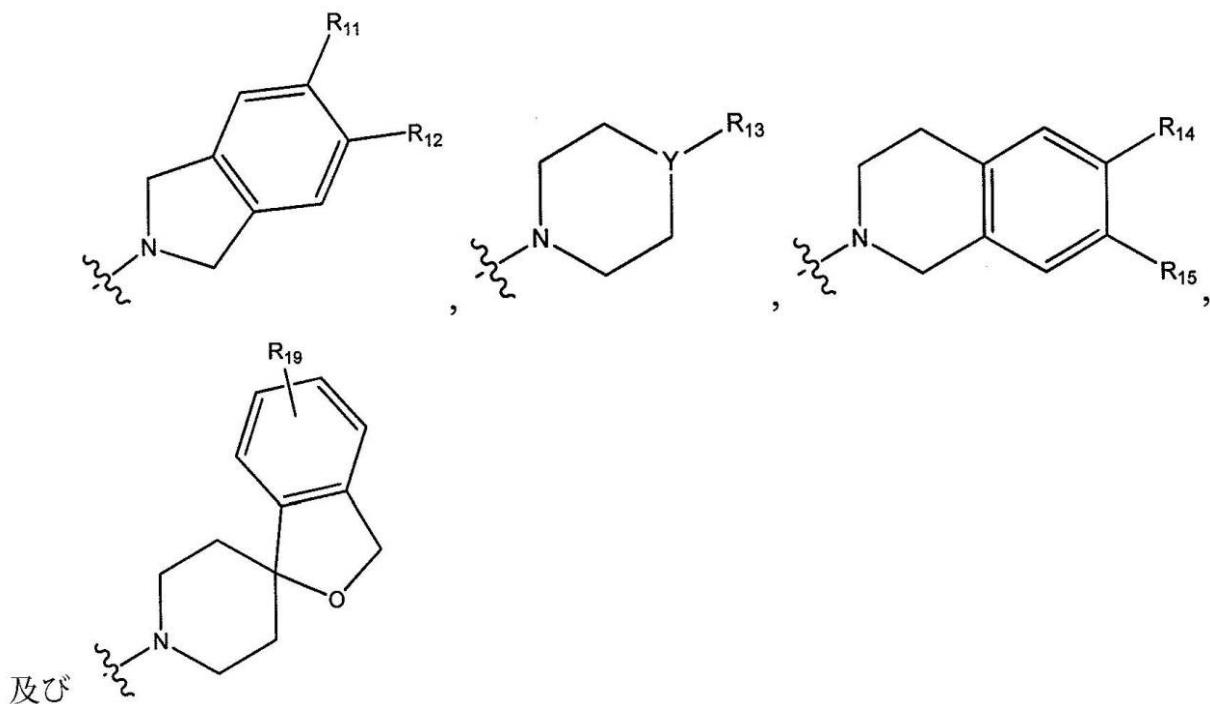
R₄ は C₁ - C₆ アルキルであり、

R_4 は H 又は C_{1-6} アルキルであり、

R_5 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、及び $C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、又は $C(O)(C_{1-4}$ ハロアルキル) であるか、又は、

R_3 及び R_5 は窒素とともに下式から選択される環を形成し、

【化4】



式中、

R_{11} 及び R_{12} は H、ハロ、及び C_{1-6} ハロアルキルからそれぞれ独立に選択され、

Y は C H 又は N であり、

R_{13} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、非置換フェニル若しくは C_{1-6} ハロアルキルで置換したフェニル、又は非置換ベンジルであり、

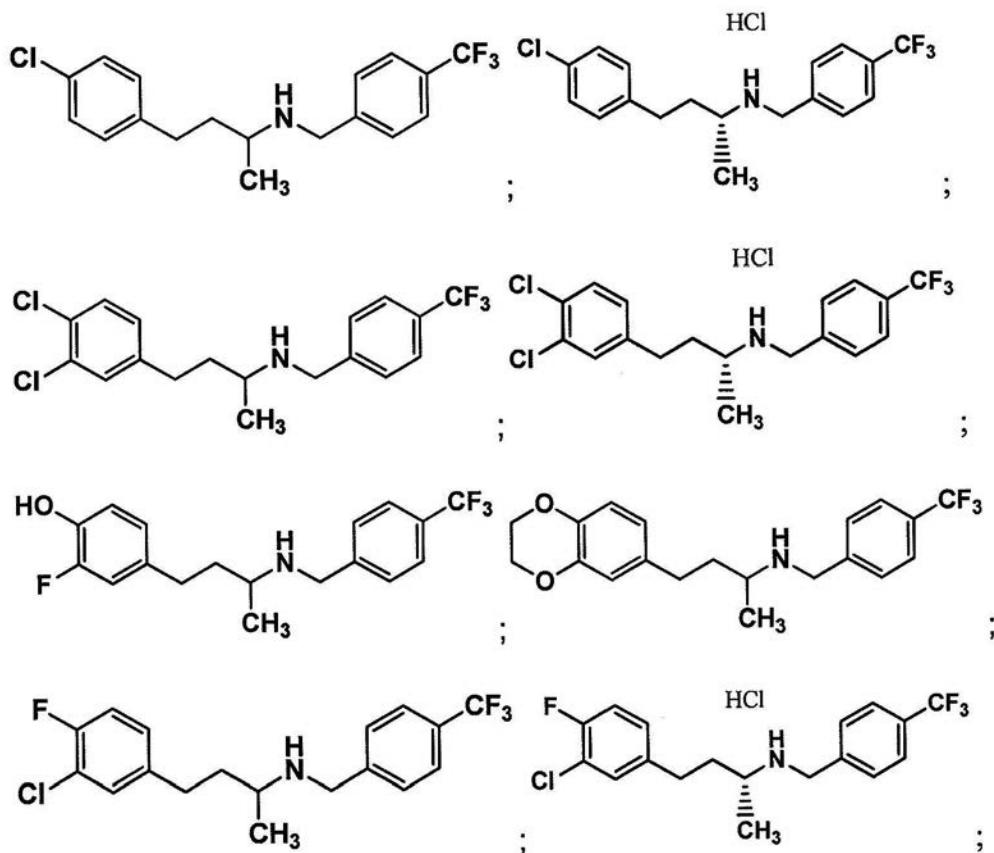
R_{14} 及び R_{15} は H 及びハロからそれぞれ独立に選択され、

R_{19} は H である]。

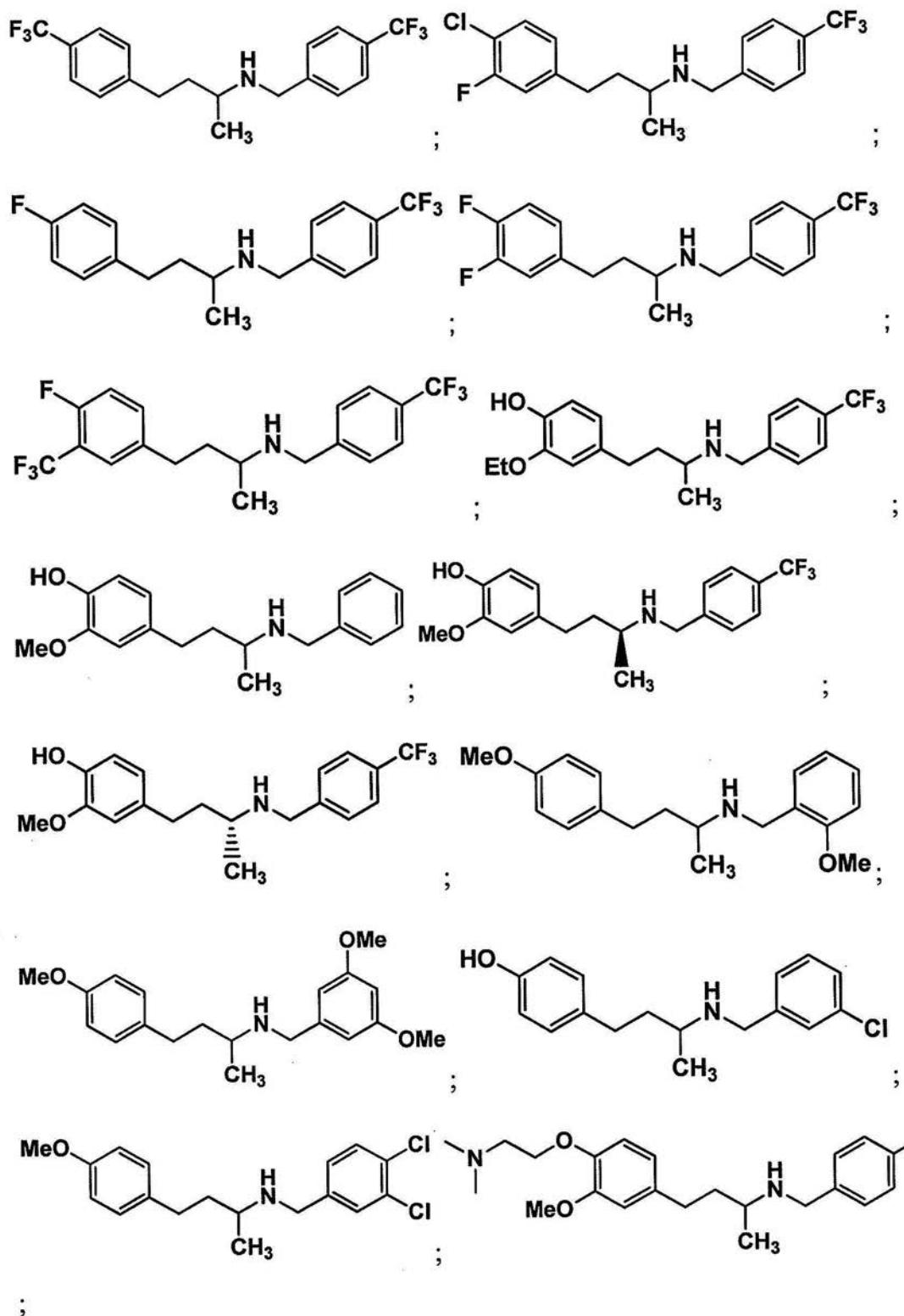
【請求項7】

前記化合物が以下の化合物群から選択される化合物又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項1～6のいずれか1項に記載の使用：

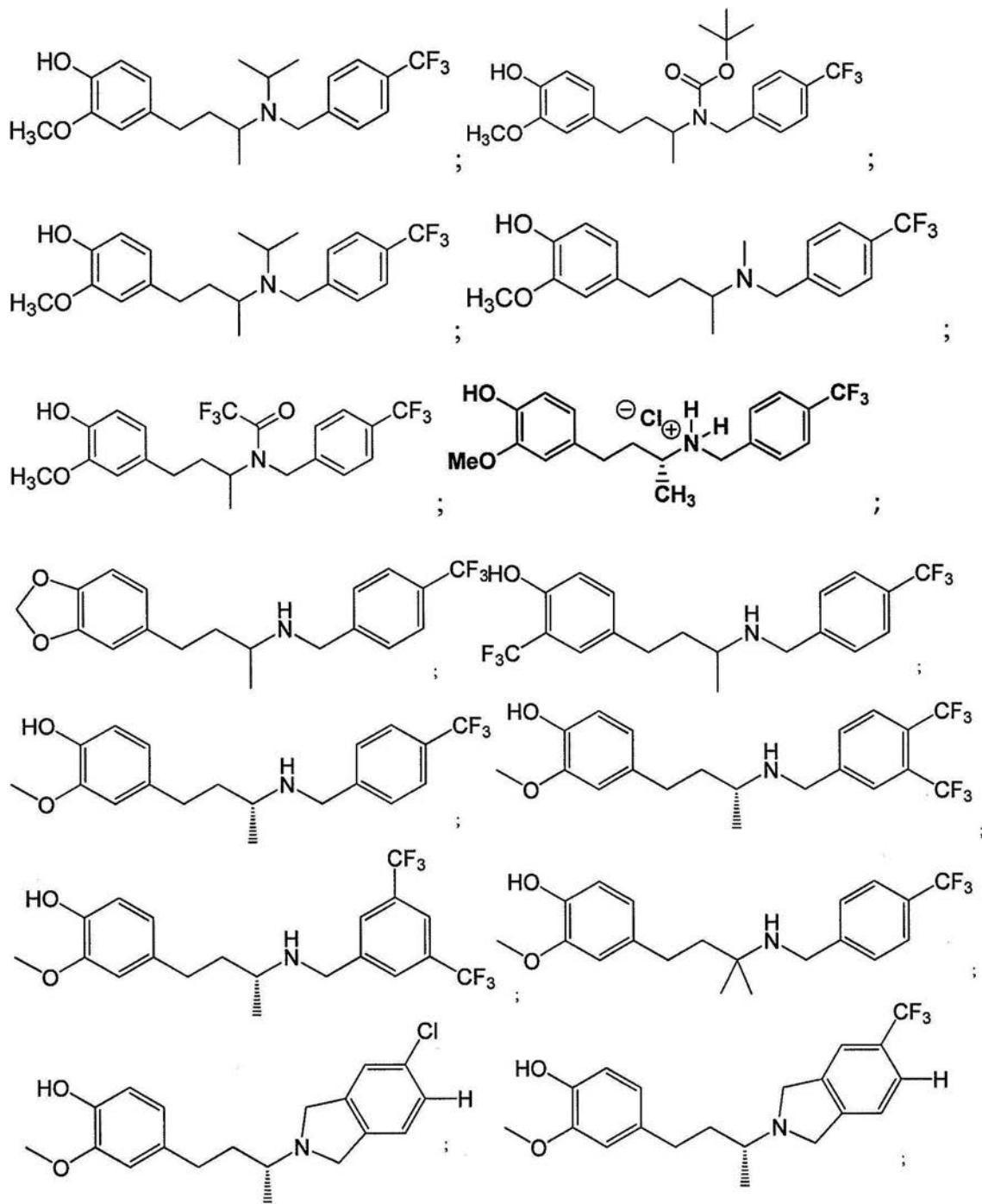
【化 5】



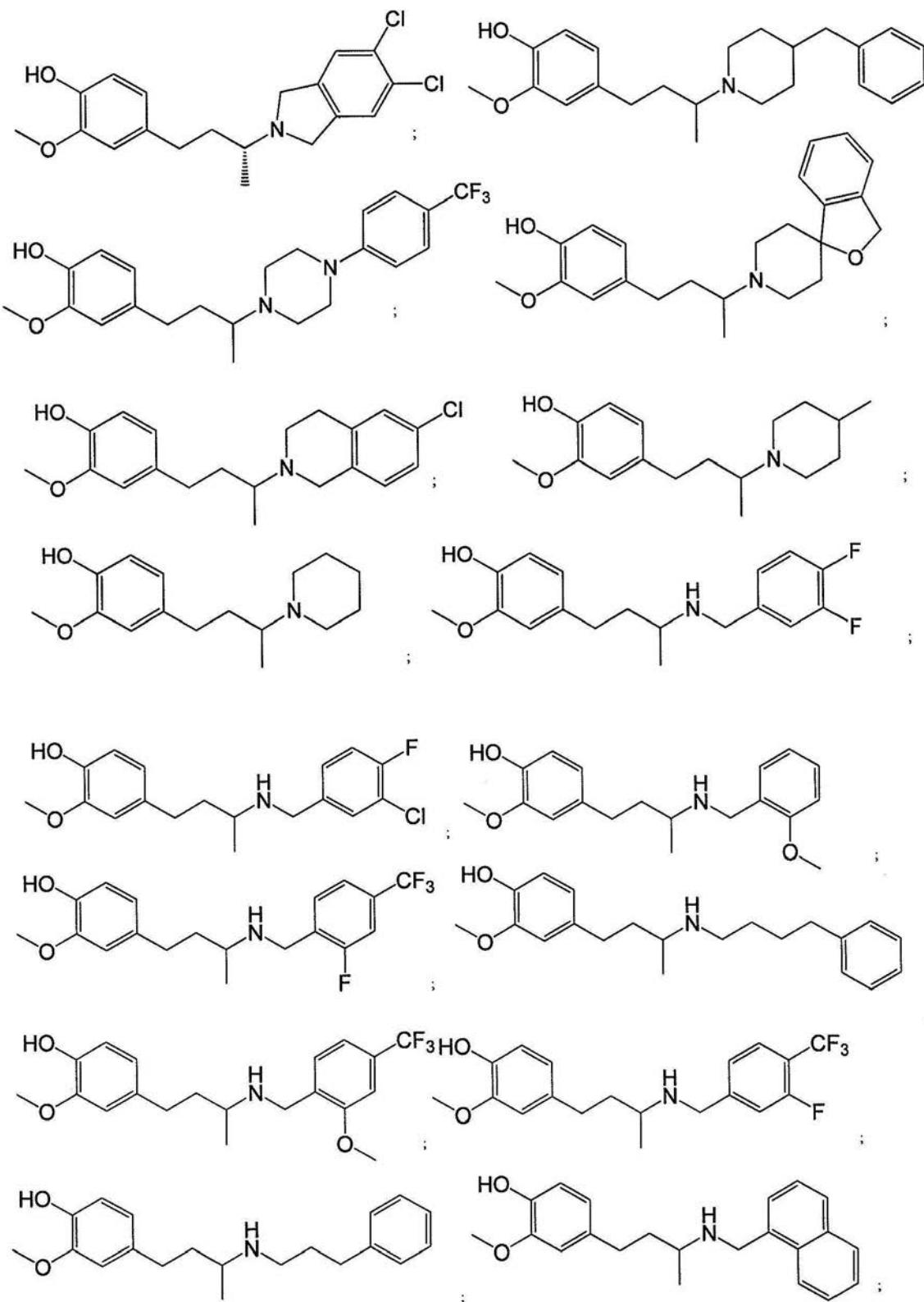
【化 6】



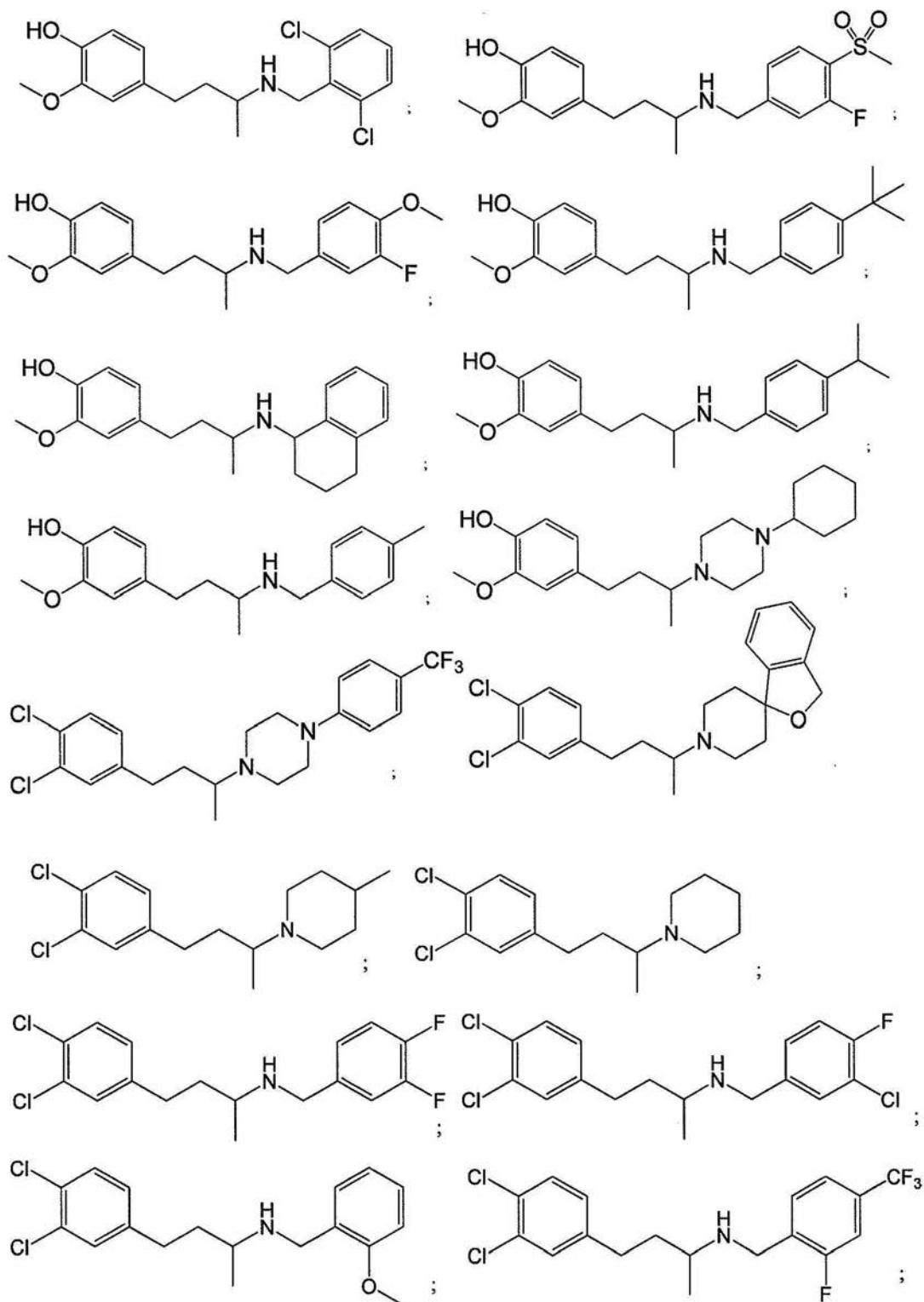
【化 7】



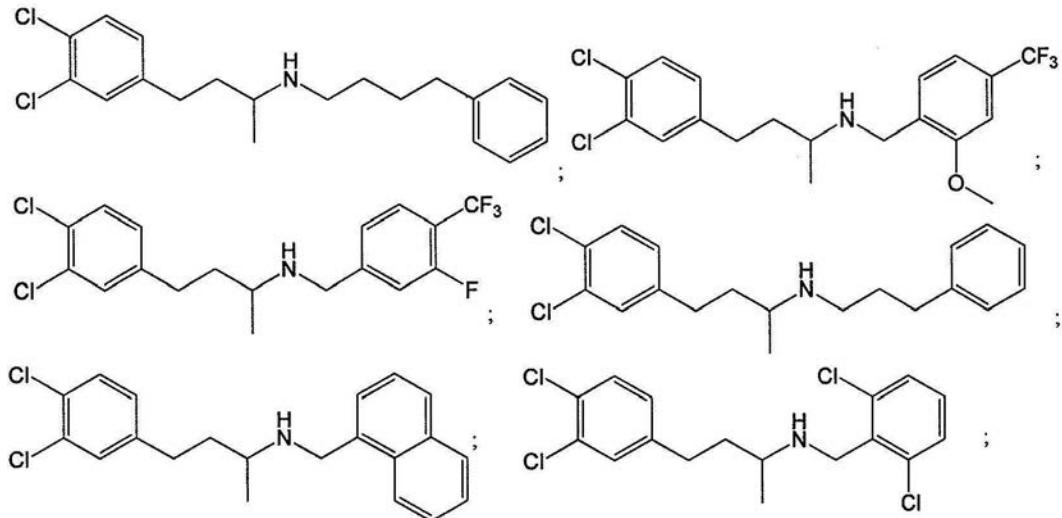
【化 8】



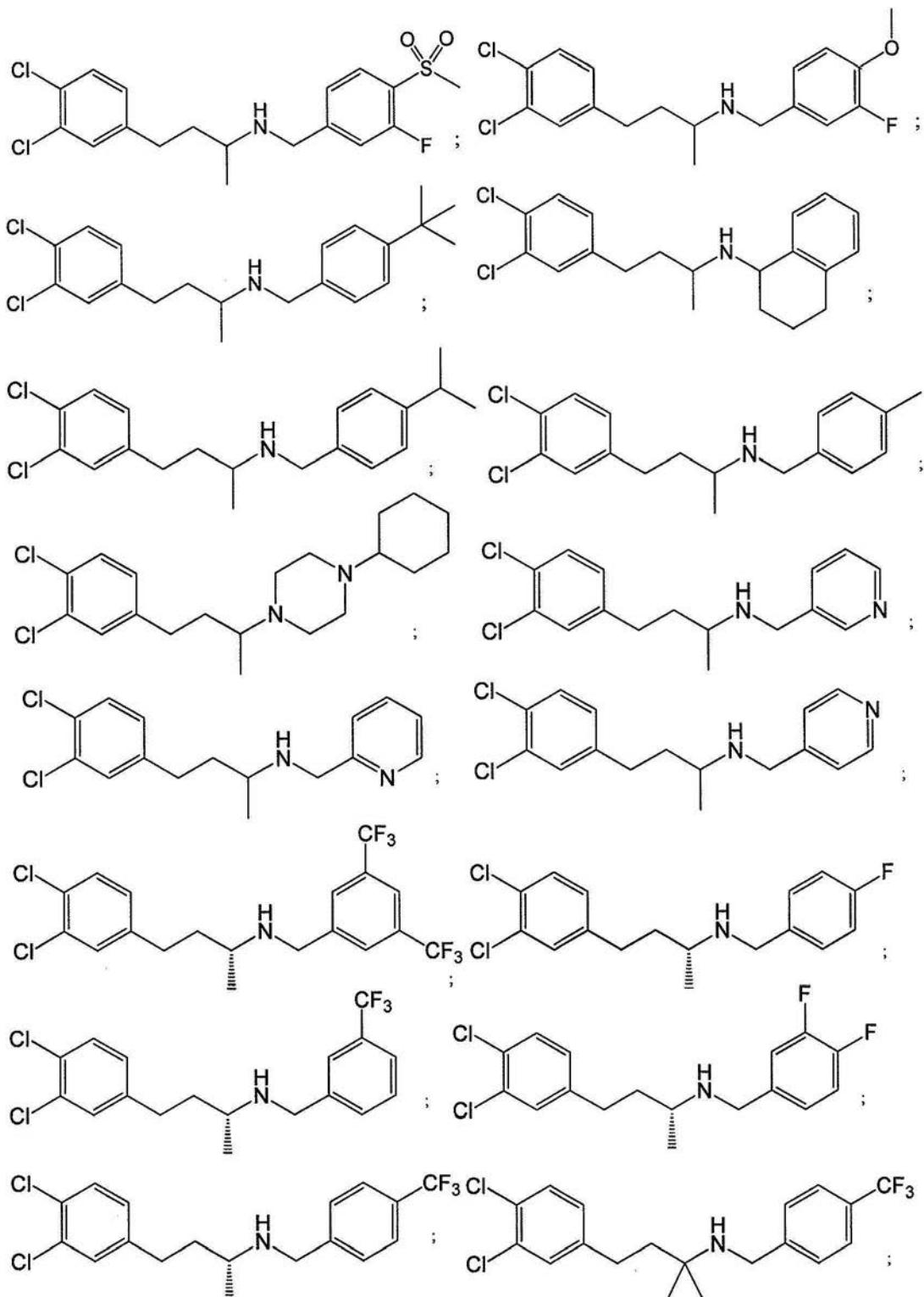
【化 9】



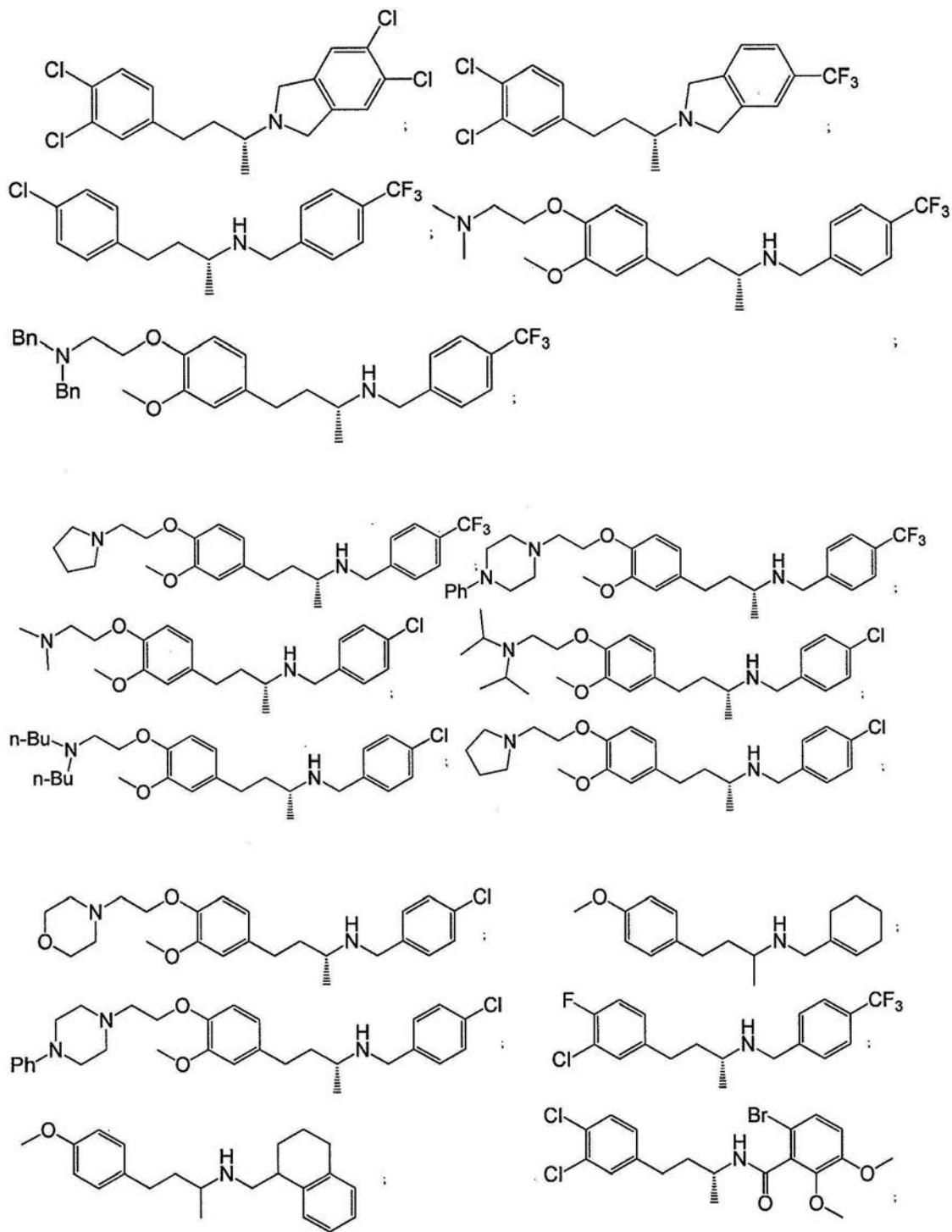
【化 10】



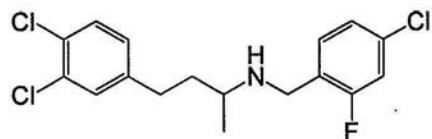
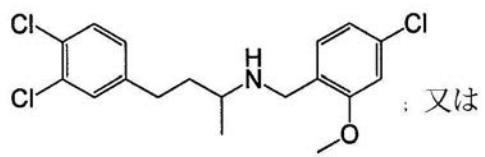
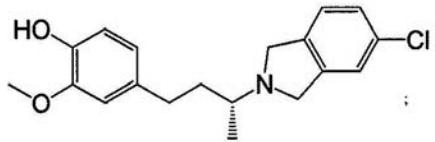
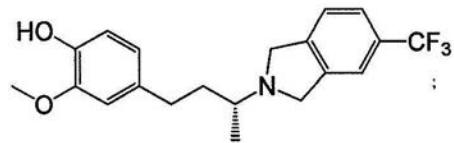
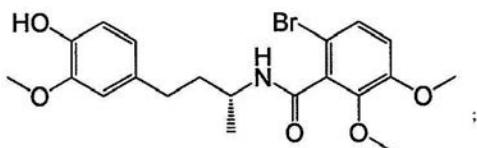
【化 11】



【化 1 2】



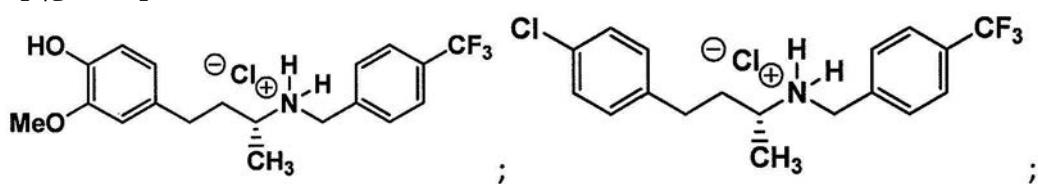
【化13】



【請求項8】

前記化合物が下式：

【化14】

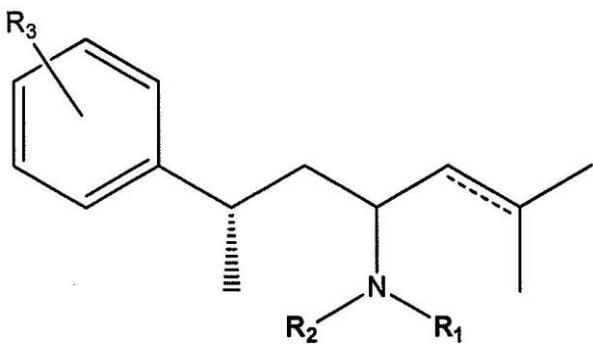


である、請求項7に記載の使用。

【請求項9】

前記化合物が式VIIIoの化合物又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項1に記載の使用：

【化15】



VIIIo

〔式中、

【化16】

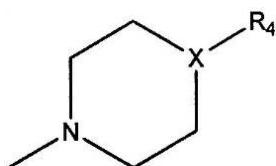
は、単結合又は二重結合であり、

R_1 は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、非置換ベンジル又はハロ、 C_{1-6} アルキル、若しくは C_{1-6} ハロアルキルで置換したベンジルであり、

R_2 は H であるか、又は

R_1 及び R_2 が窒素とともに以下の環を形成し、

【化17】



式中、

X は CH 、 N 、又は O であり、

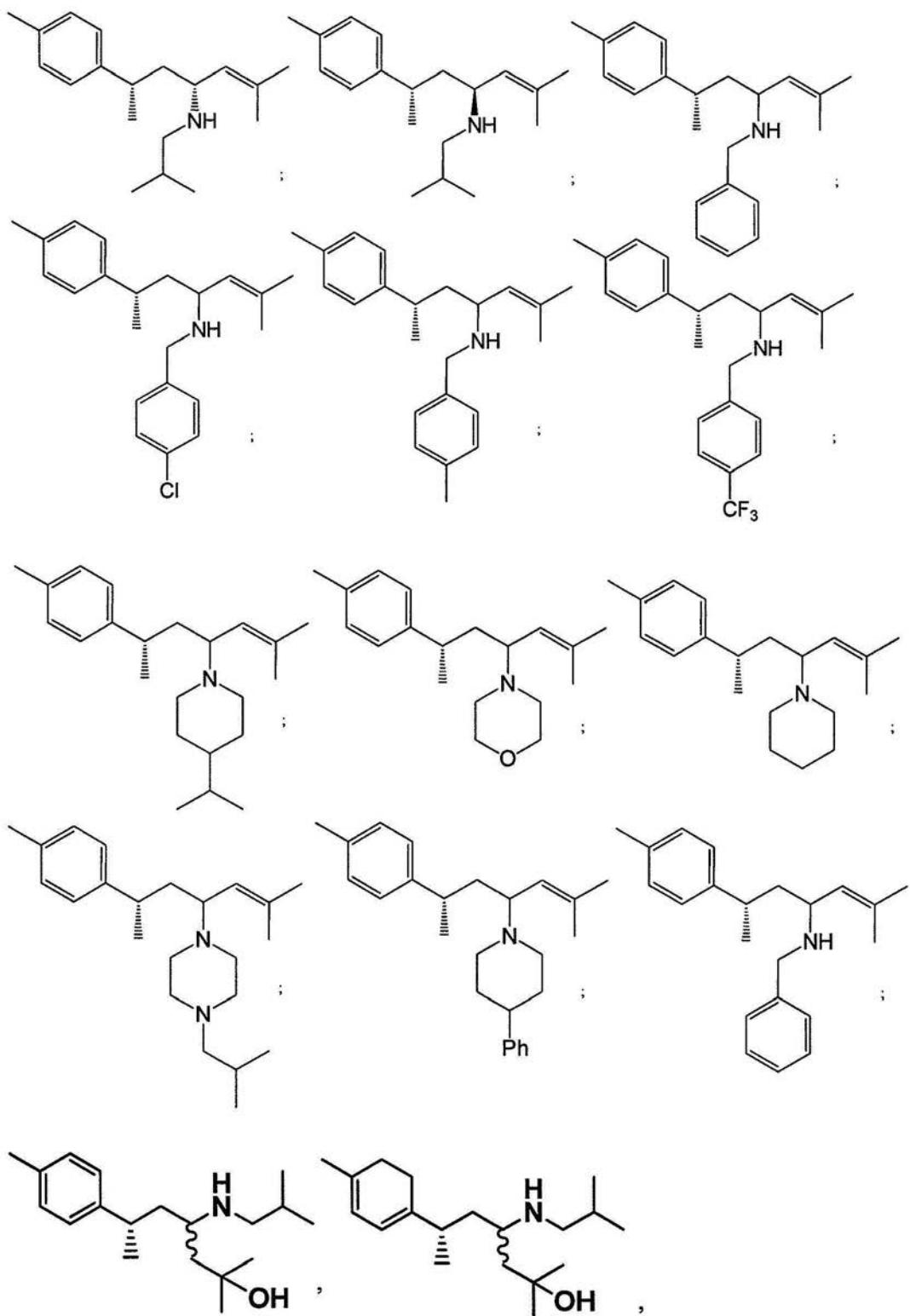
R_4 は存在しないか、又は H、 C_{1-6} アルキル、又は非置換フェニル又はハロ、 C_{1-6} アルキル、若しくは C_{1-6} ハロアルキルで置換したフェニルであり、

R_3 は C_{1-4} アルキル、ハロ又は C_{1-6} ハロアルコキシである】。

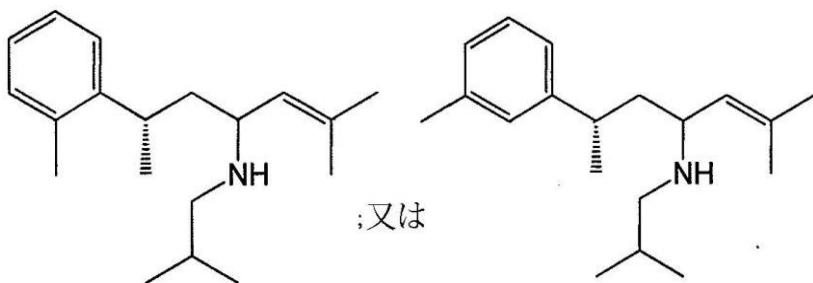
【請求項10】

前記化合物が以下の化合物群の一つから選択される化合物又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項9に記載の使用：

【化 18】



【化19】



【請求項11】

前記化合物が抗体、又はその活性結合フラグメントから選択され、ここで、前記抗体又はフラグメントがシグマ-2受容体に特異的であり、

配列番号：1、配列番号：2、配列番号：3、配列番号：4、配列番号：5、配列番号：6、配列番号：7、配列番号：9、又は配列番号：10のうち1つ又は複数に存在する抗原のエピトープに対して特異的である、請求項1に記載の使用。

【請求項12】

前記薬剤が、前記細胞中でアミロイドベータオリゴマー結合を阻害することによりニューロン細胞のアミロイドベータオリゴマー誘発のシナプス不全を阻害するための薬剤である、請求項1～11のいずれか1項に記載の使用であって、前記不全が、前記細胞を可溶性アミロイドベータオリゴマーに曝露することに関連する、使用。

【請求項13】

前記薬剤が、対象の長期残留記憶<long term potentiation長期増強>の抑制を阻害するための薬剤である、請求項1～11のいずれか1項に記載の使用。

【請求項14】

前記薬剤が、認知低下を呈するか、又はそれを呈するリスクがある対象の認知低下を阻害するための薬剤である、請求項1～11のいずれか1項に記載の使用。

【請求項15】

前記薬剤が、中枢ニューロンに対するアミロイドベータオリゴマーの効果に関連する対象の認知低下を阻害するための薬剤である、請求項1～11のいずれか1項に記載の使用。

【請求項16】

前記薬剤が、それを必要とする対象のアルツハイマー病の軽度の認知障害を処置するための薬剤である、請求項1～11のいずれか1項に記載の使用であって、前記処置が、前記シグマ-2受容体拮抗物質化合物を含む前記薬剤の治療有効量を前記対象に投与することを含む、使用。

【請求項17】

前記シグマ-2拮抗物質化合物が以下の追加的特性のうち1つ又は複数を有する、請求項1～16のいずれか1項に記載の使用：

(a) 1つ又は複数の非シグマCNS受容体と比較して、少なくとも10倍大きい、少なくとも20倍大きい、少なくとも50倍大きい、又は少なくとも100倍大きい親和性でシグマ-2受容体と選択的に結合し、前記化合物が200nM未満、150nM未満、100nM未満又は60nM未満のKiでシグマ-2受容体と結合する、

(b) ニューロン細胞中のAベータオリゴマー結合又はシナプス消失を阻害し、前記消失がAベータオリゴマーに対する前記細胞の曝露に関連する、

(c) 中枢ニューロンにおける膜輸送異常を阻害し、前記異常が1つ又は複数のAベータオリゴマーに対する前記細胞の曝露に関連する、

(d) アミロイドベータオリゴマーが存在しない状態で、中枢ニューロン中の輸送又はシナプス数に影響しない。

【請求項 1 8】

選択的で高親和性のシグマ - 2 拮抗物質化合物を識別する方法であって、

1つ又は複数の非シグマ CNS 受容体と比較して、少なくとも 10 倍大きい、少なくとも 20 倍大きい、少なくとも 50 倍大きい、又は少なくとも 100 倍大きい親和性でシグマ - 2 受容体と選択的に結合する能力に基づき、試験用の化合物を選択する工程であって、ここで、前記化合物は 200 nM、150 nM、100 nM 又は 60 nM 未満の K でシグマ - 2 受容体と結合する、工程と、

ニューロン細胞を前記化合物に接触させる工程と、

前記化合物が以下の追加の特性のうち 1 つ又は複数：

(a) 中枢ニューロン中でアミロイドベータオリゴマー結合又はシナプス消失を阻害し、前記消失がアミロイドベータオリゴマーに対する前記ニューロンの曝露に関連する；

(b) 1 つ又は複数のアミロイドベータオリゴマーに対する前記細胞の曝露に関連する、中枢ニューロンでの膜輸送異常を阻害する；及び

(c) アミロイドベータオリゴマーが存在しない状態で、輸送又はシナプス数に影響しない；

を有するか否かを判定する工程と、

を含む方法：

【請求項 1 9】

ニューロン細胞に対するアミロイドベータの効果を阻害する組成物であって、

前記細胞中でアミロイドベータオリゴマー結合を阻害するのに有効な量の選択的シグマ - 2 受容体拮抗物質化合物と、

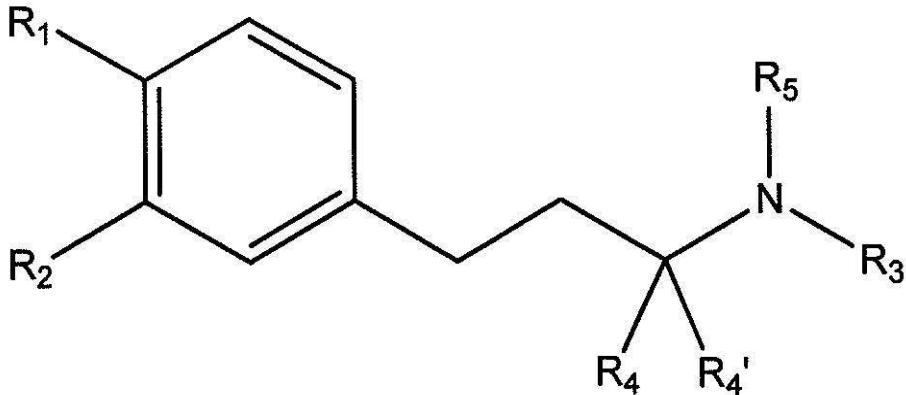
薬学的に許容可能な担体と、

を含む、組成物。

【請求項 2 0】

前記化合物が式 VIIIq の化合物又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 9 に記載の組成物：

【化 2 0】



(VIIIq)

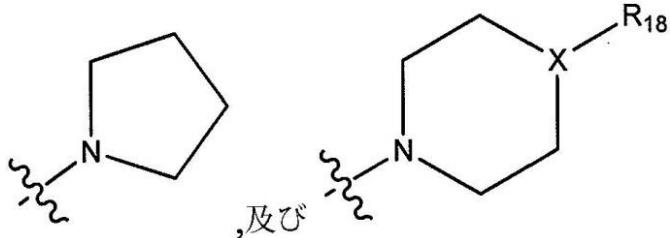
〔式中、

R₁ 及び R₂ は、H、OH、ハロ、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 ハロアルコキシ、(R₁ - 6)(R₁ - 7)N - C₁ - 4 アルキレン - O - からそれぞれ独立に選択されるか、又は R₁ 及び R₂ が相互に連結されて - O - C₁ - 2 メチレン - O

- 基を形成し、

R_{1-6} 及び R_{1-7} はそれぞれ独立に C_{1-4} アルキル又はベンジルであるか、又は R_{1-6} 及び R_{1-7} が窒素とともに下式から選択される環を形成し、

【化 2 1】



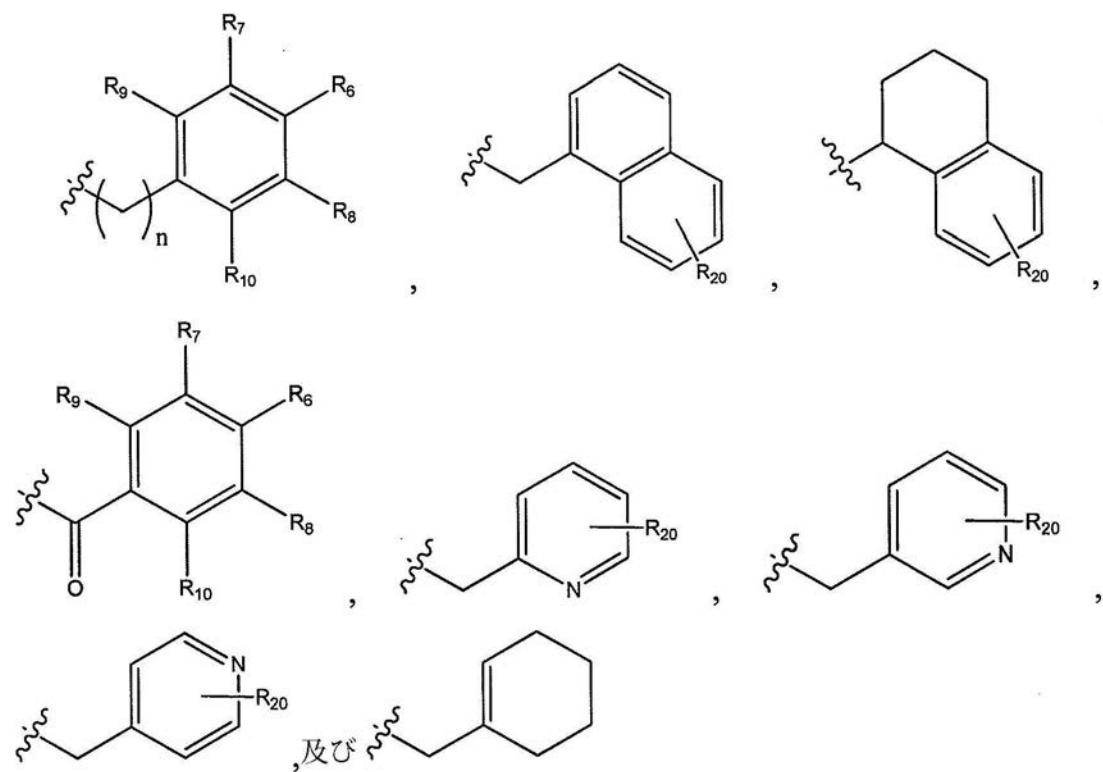
式中、

X は N 又は O であり、 R_{1-8} は H 又は 非置換フェニルであり、

ここで、 R_1 及び R_2 のうち少なくとも一方は H ではなく、

R_3 は下式から選択され、

【化 2 2】



式中、

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、及び R_{1-10} は、 H 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び $S(O)_2-C_{1-6}$ アルキルから独立して選択され、

R_{2-10} は H であり、

n は $1 \sim 4$ であり、

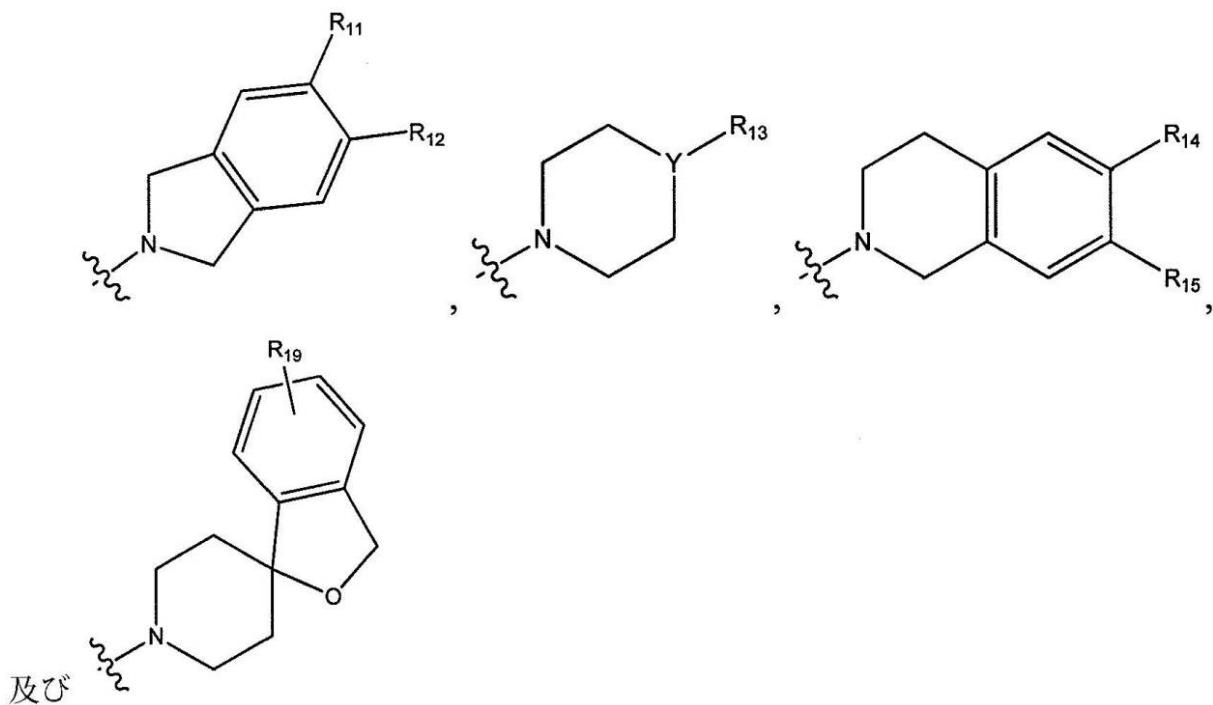
R_4 は C_{1-6} アルキルであり、

R_{4-1} は H 又は C_{1-6} アルキルであり、

R_5 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、又は $C(O)(C_{1-4}$ ハロアルキル)であるか、又は、

R_3 及び R_5 は窒素とともに下式から選択される環を形成し、

【化23】



式中、

R_{11} 及び R_{12} は H、ハロ、及び C_{1-6} ハロアルキルからそれぞれ独立に選択され、

Y は C H 又は N であり、

R_{13} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、非置換フェニル又は C_{1-6} ハロアルキルで置換したフェニル、又は非置換ベンジルであり、

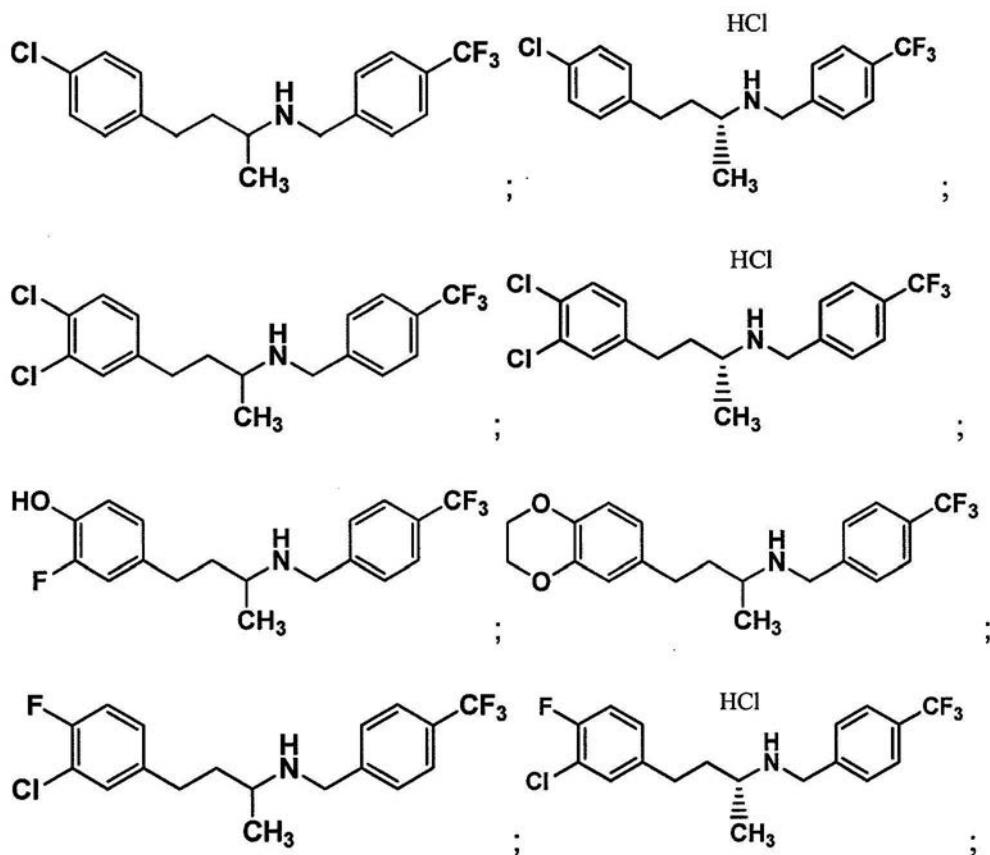
R_{14} 及び R_{15} は H 及びハロからそれぞれ独立に選択され、

R_{19} は H である]。

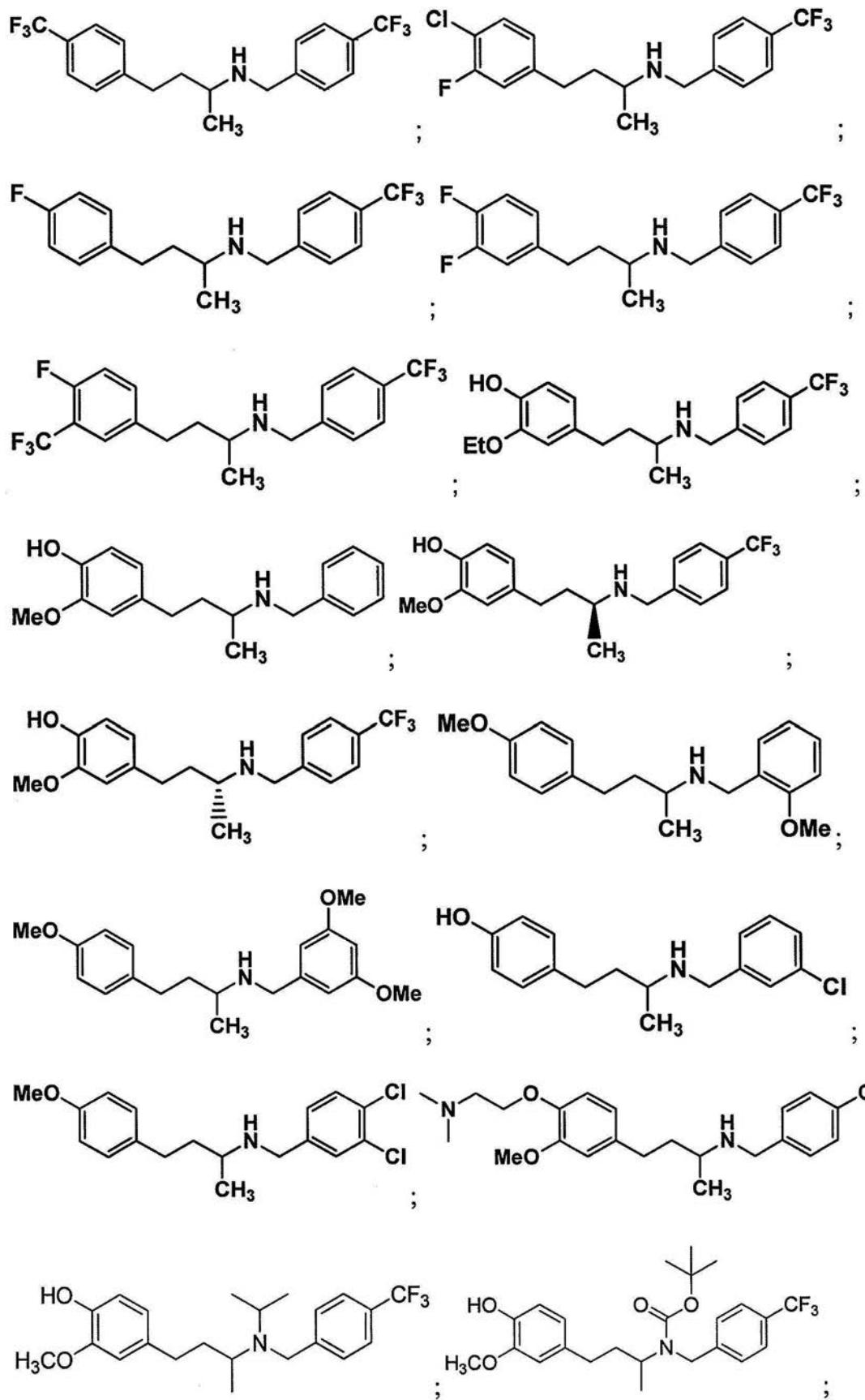
【請求項21】

前記化合物が以下の化合物群から選択される化合物又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項19又は20に記載の組成物：

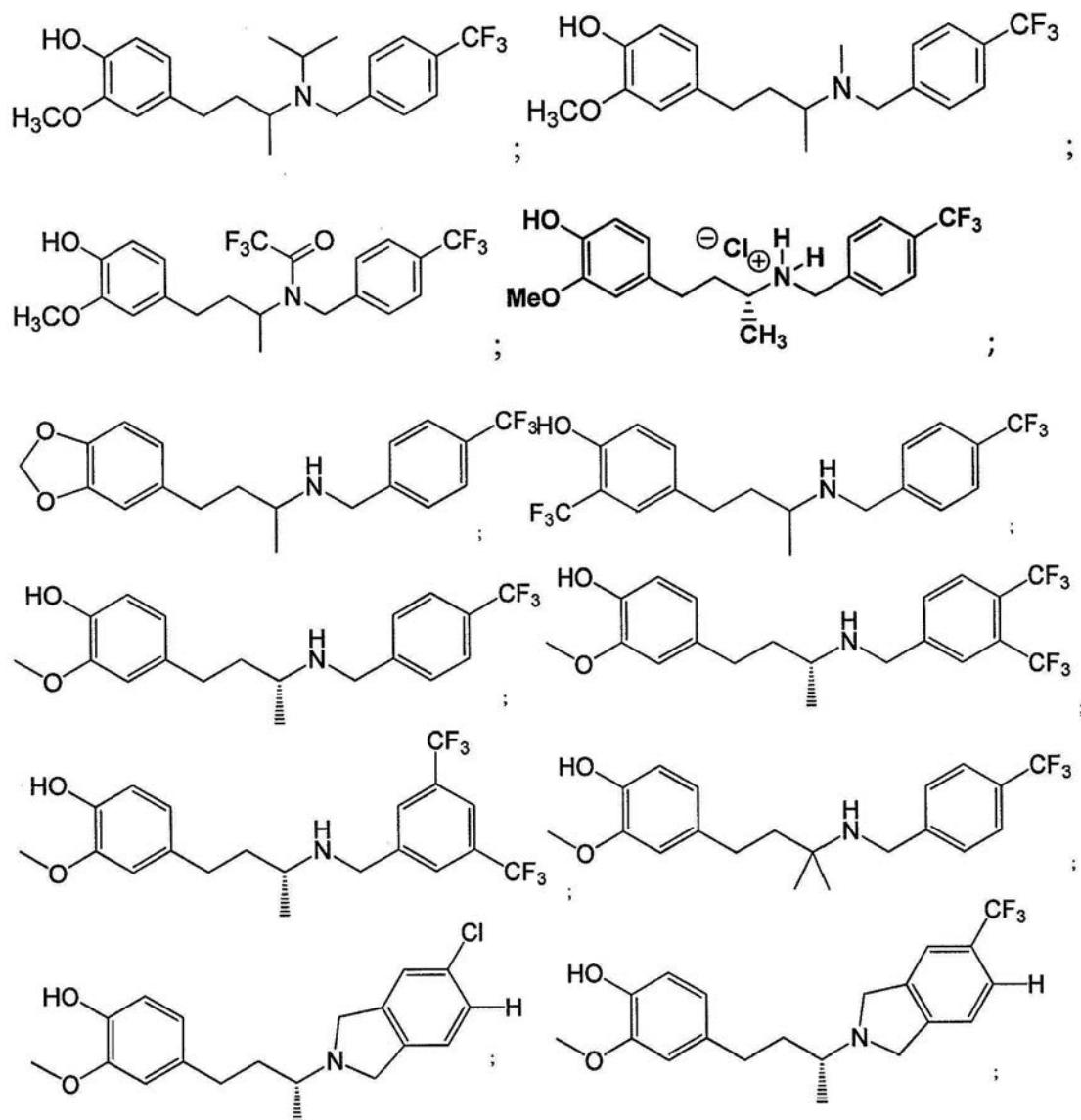
【化 2 4】



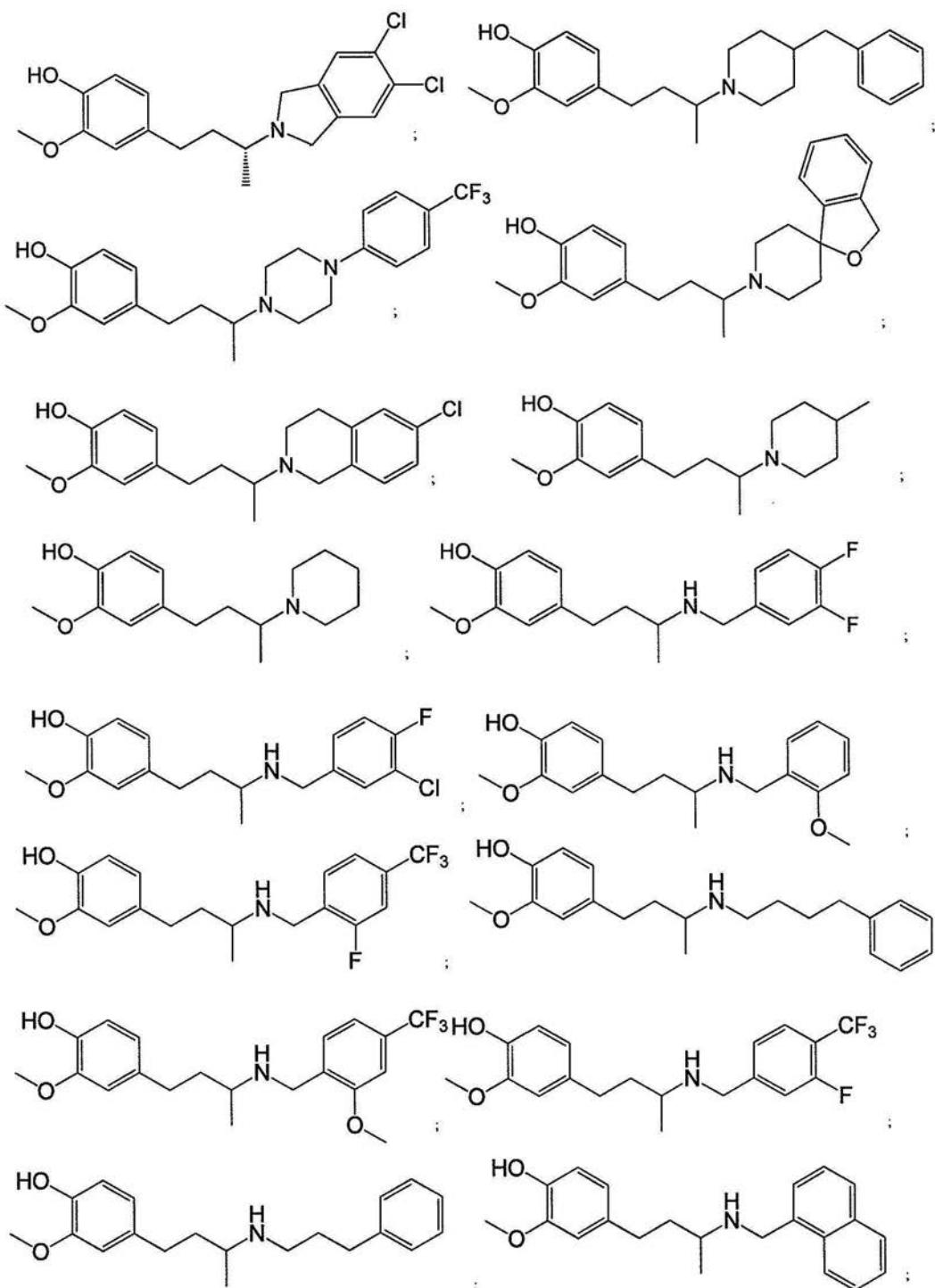
【化 2 5】



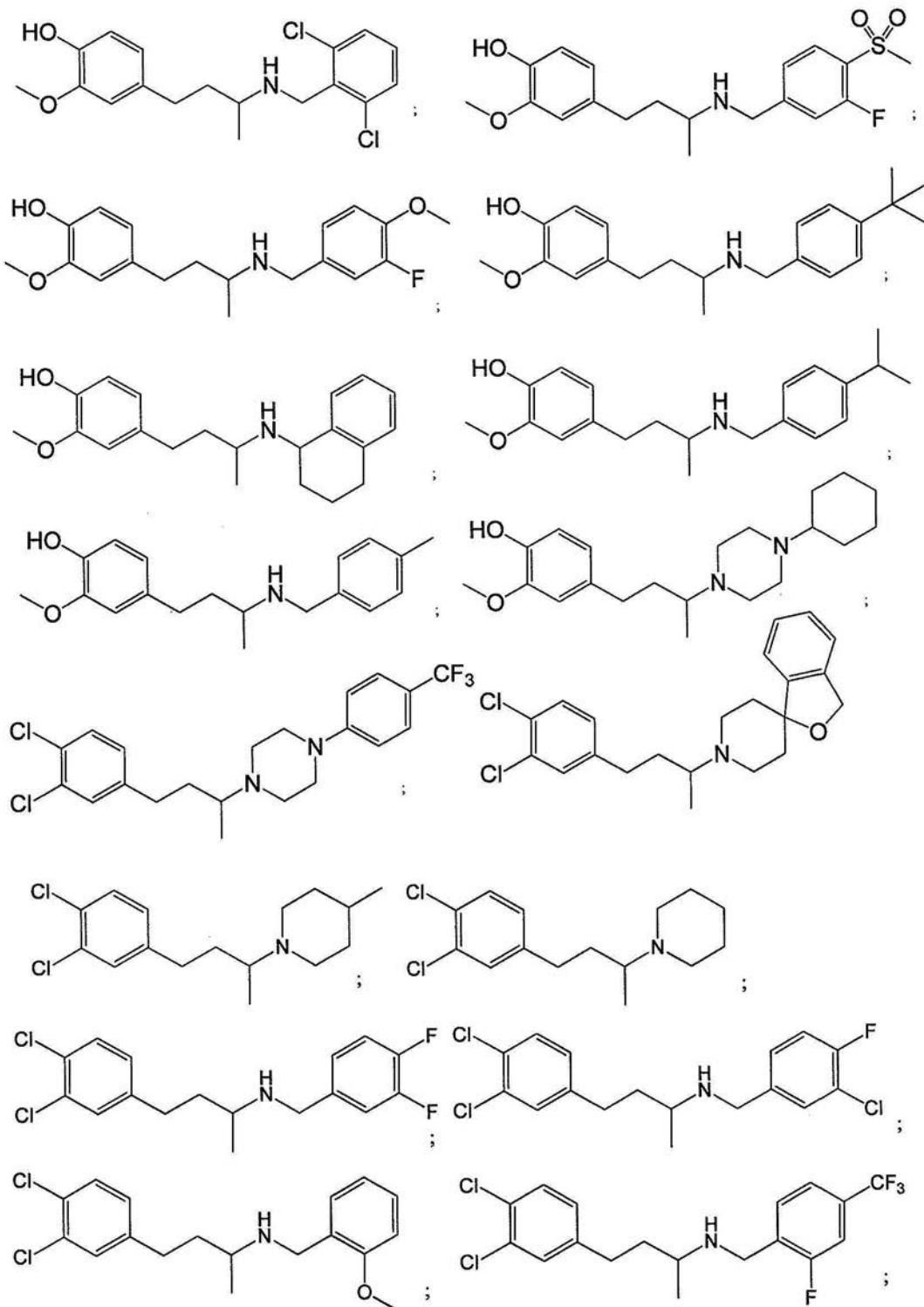
【化 2 6 】



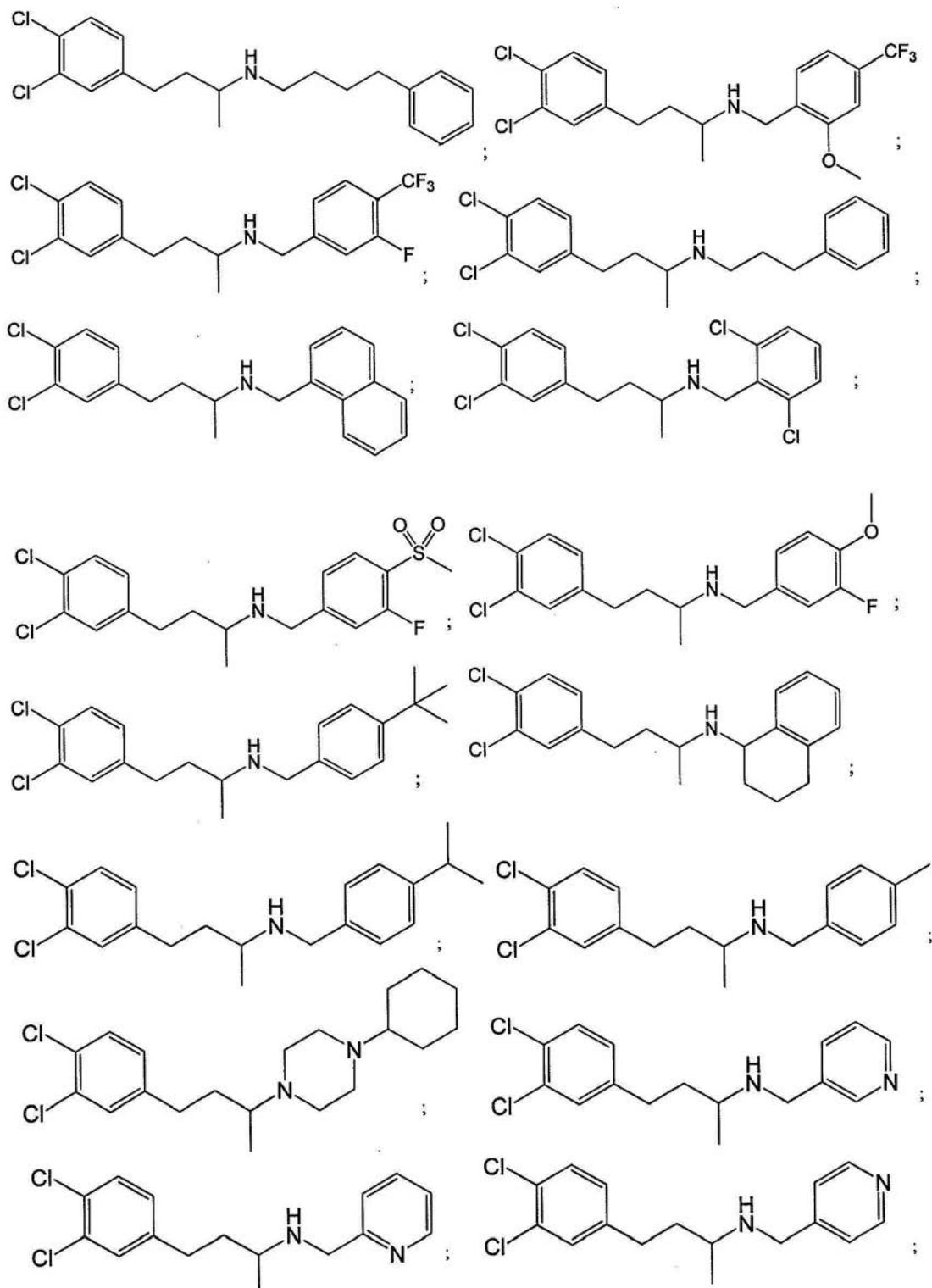
【化 2 7】



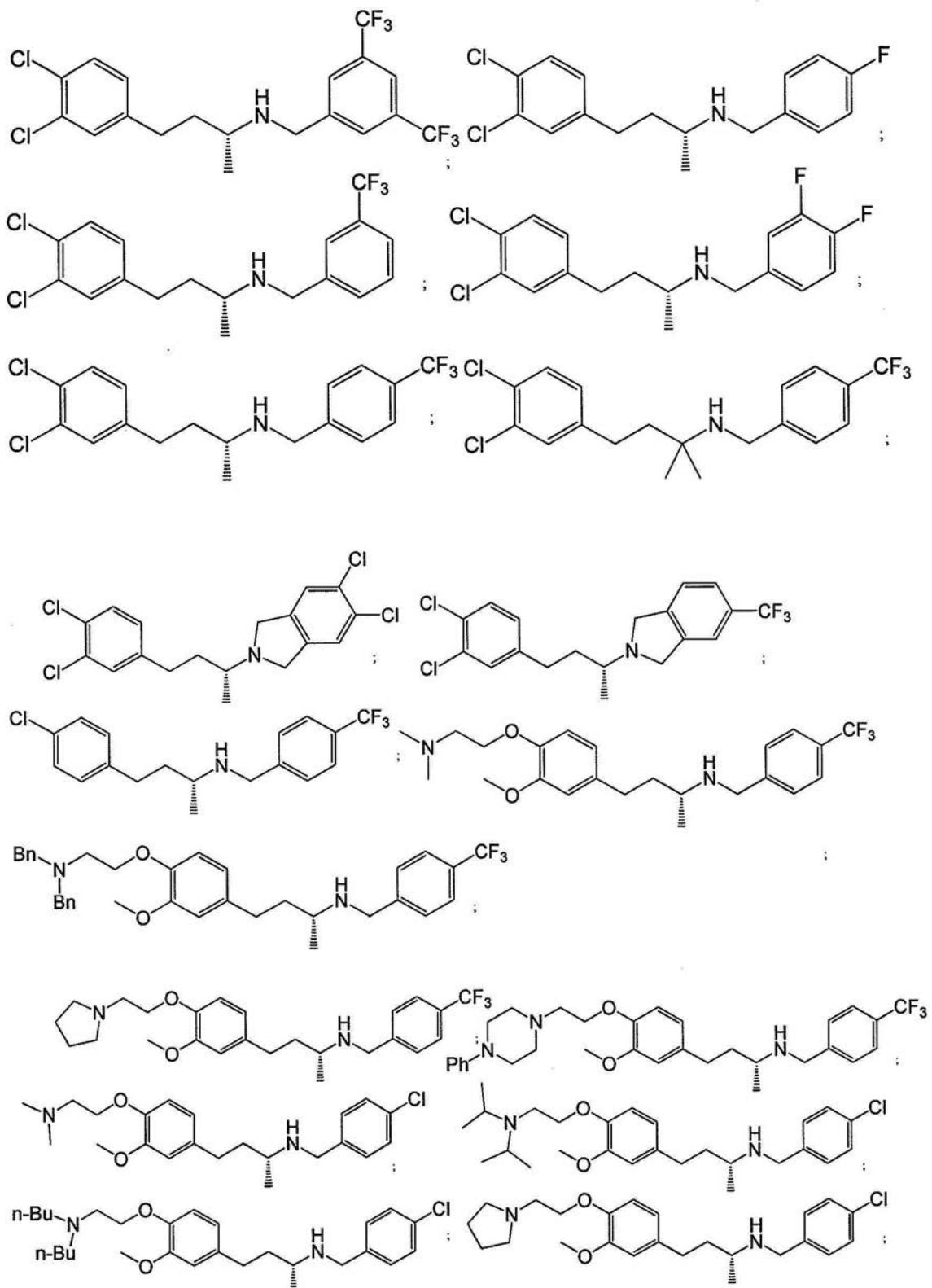
【化 2 8】



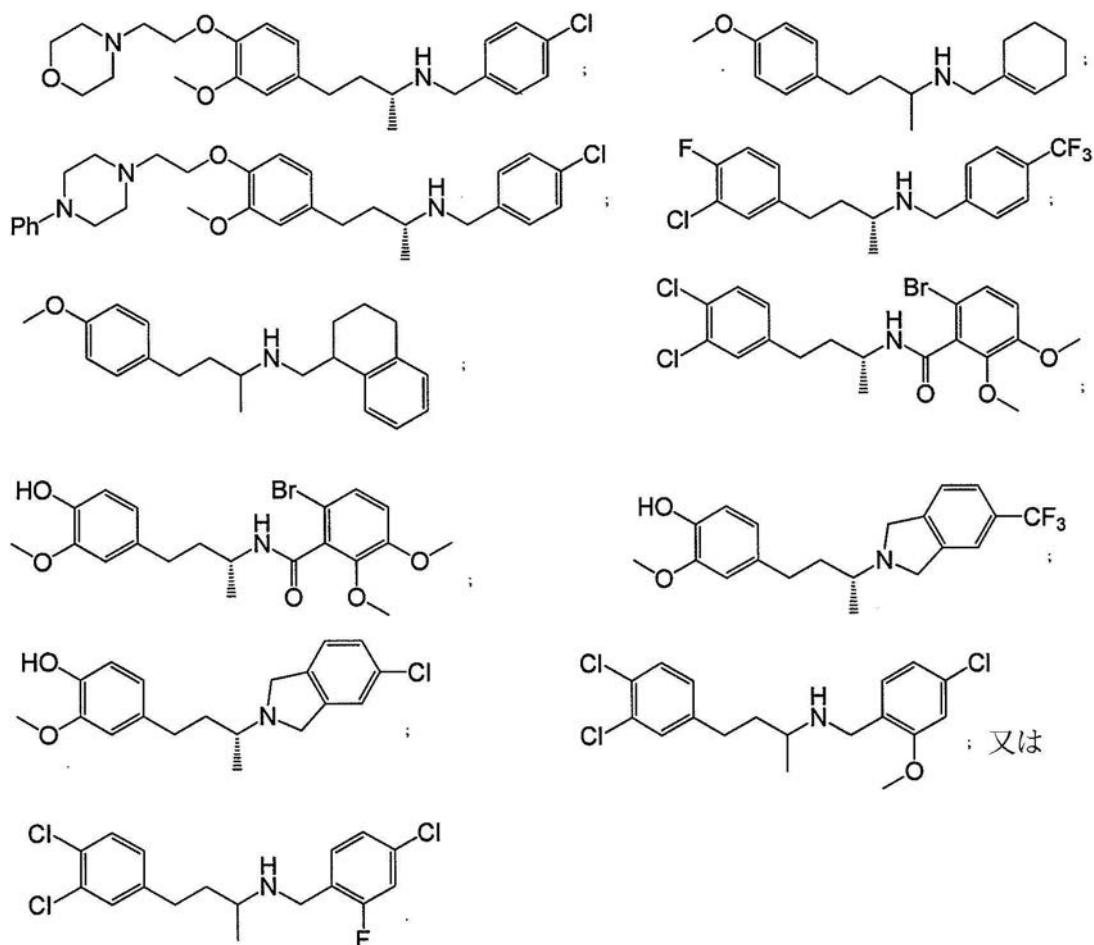
【化 2 9】



【化 3 0 】



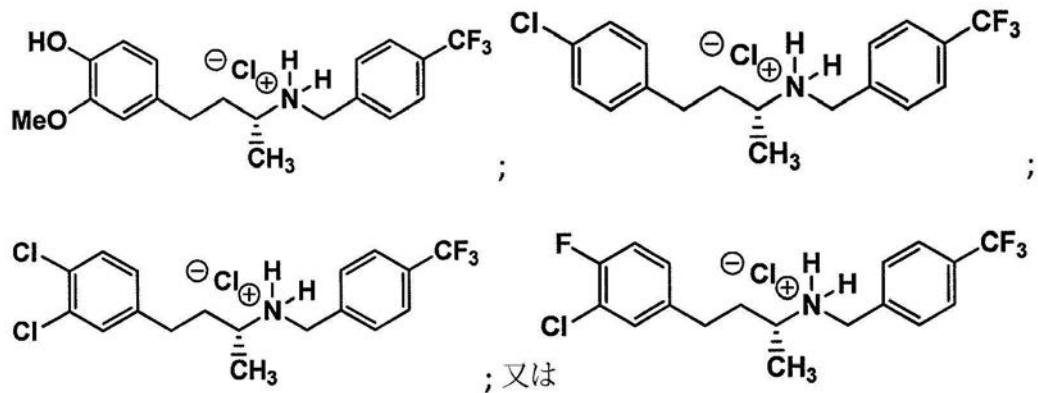
【化 3 1】



【請求項 22】

前記化合物が下式：

【化 3 2】

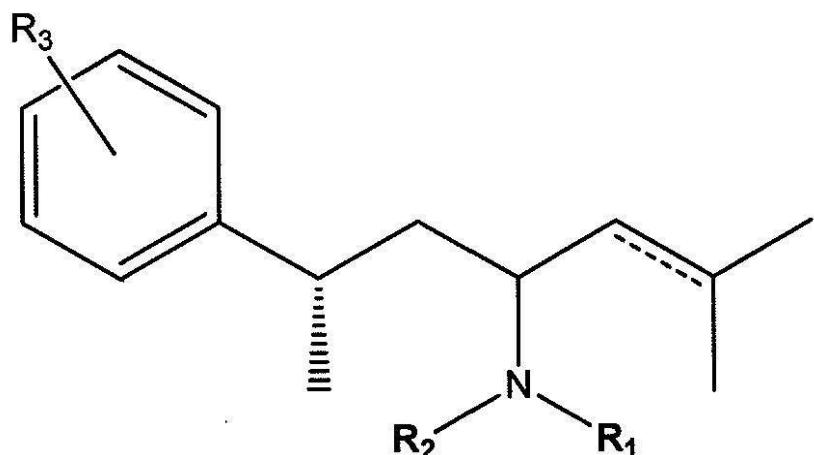


から選択される、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記化合物が式VIIの化合物又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項19に記載の組成物：

【化33】



VIIIo

〔式中、
【化34】

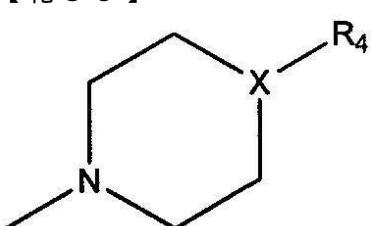
は、単結合又は二重結合であり、

R1はC1~6アルキル、C1~6ハロアルキル、非置換ベンジル、又はハロ、C1~6アルキル、若しくはC1~6ハロアルキルで置換したベンジルであり、

R2はHであるか、又は

R1及びR2が窒素とともに以下の環：

【化35】



を形成し、

ここで、

XがCH、N、又はOであり、

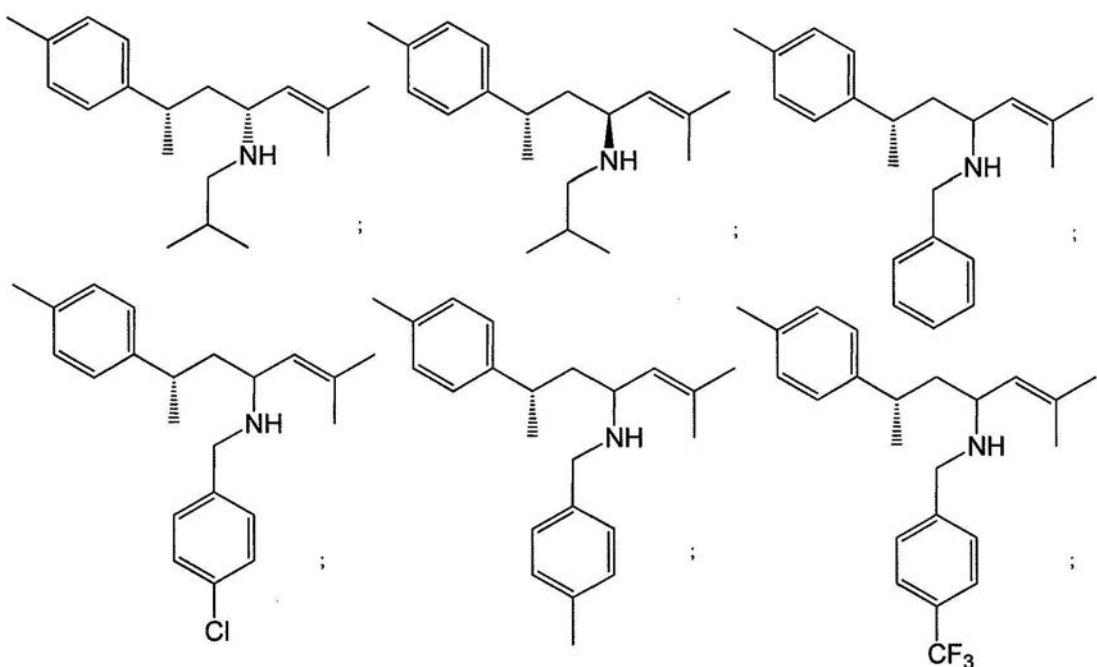
R4は存在しないか、又はH、C1~6アルキル、又は非置換フェニル、又はハロ、C1~6アルキル、若しくはC1~6ハロアルキルで置換したフェニルであり、

R3がC1~4アルキル、ハロ、又はC1~6ハロアルコキシである。】

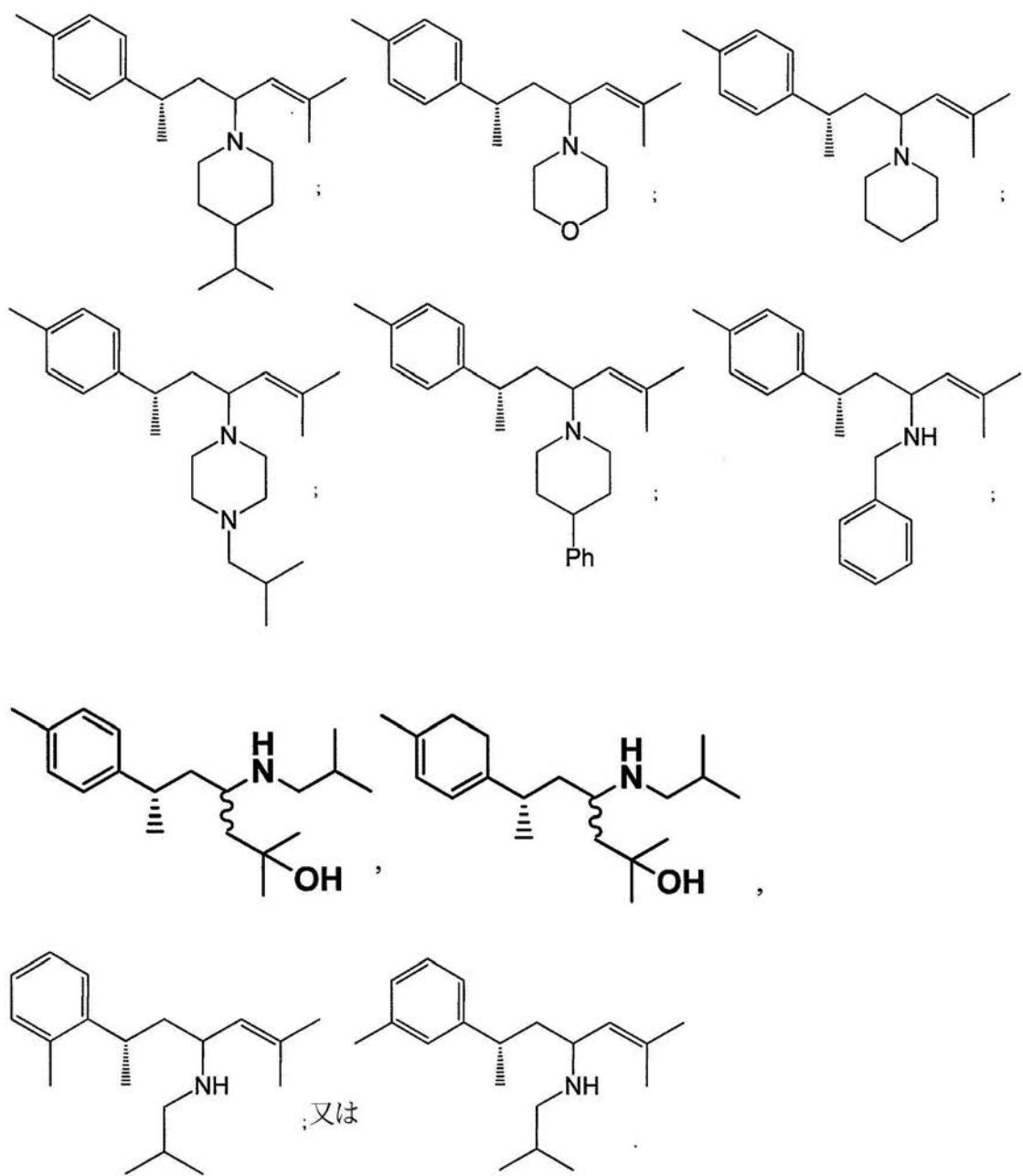
【請求項24】

前記化合物が以下の化合物群の一つから選択される化合物又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項23に記載の組成物：

【化 3 6】



【化 3 7】



【請求項 2 5】

前記化合物が抗体、又はその活性結合フラグメントから選択され、ここで、前記抗体又はフラグメントがシグマ-2受容体に特異的である、請求項19に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記抗体又はフラグメントが、配列番号：1、配列番号：2、配列番号：3、配列番号：4、配列番号：5、配列番号：6、配列番号：9、及び配列番号：10のうち1つ又は複数に存在する抗原のエピトープに対して特異的である、請求項25に記載の組成物。