

【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8月2日(2007.8.2)

【公表番号】特表2003-503312(P2003-503312A)

【公表日】平成15年1月28日(2003.1.28)

【出願番号】特願2000-616237(P2000-616237)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 K 5/093 (2006.01)

C 0 7 K 5/11 (2006.01)

C 0 7 K 5/117 (2006.01)

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

C 1 2 N 5/06 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 49/00 Z

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 25/00 1 0 1

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 31/06

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 5/093

C 0 7 K 5/11

C 0 7 K 5/117

C 0 7 K 7/06

C 1 2 N 5/00 E

【手続補正書】

【提出日】平成19年6月14日(2007.6.14)

【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】

アミロイドーシスを阻害するための、および/または細胞保護作用のための抗原線維形成剤であって、式I

Xaa<sub>1</sub>-Xaa<sub>2</sub>-Xaa<sub>3</sub>-Xaa<sub>4</sub> I

[式中、Xaa<sub>1</sub>は、Lys、およびXaa<sub>5</sub>-Lys-からなる群から選択され；

Xaa<sub>5</sub>は、Lys、His-Gln-、His-His-Gln-、Val-His-His-Gln-、Glu-Val-His-His-Gln-、Asp

-Asp-Asp-、およびGln-からなる群から選択され；

Xaa<sub>2</sub>は、任意のアミノ酸であり；

Xaa<sub>3</sub>は、Valであり；

Xaa<sub>4</sub>は、Phe、Phe-NH<sub>2</sub>、Phe-Phe、Phe-Phe-NH<sub>2</sub>、Phe-Phe-Ala、Phe-Phe-Ala-NH<sub>2</sub>、Phe-Phe-Ala-Gln、Phe-Phe-Ala-Gln-NH<sub>2</sub>からなる群から選択される。]で示され、全て[D]アミノ酸残基からなるペプチドまたはそのレトロ異性体を含むことを特徴とする抗原線維形成剤。

**【請求項2】**

Xaa<sub>2</sub>は、疎水性アミノ酸残基である請求項1に記載の抗原線維形成剤。

**【請求項3】**

Xaa<sub>2</sub>は、Leu、Ile、Ala、Val、およびPheからなる群から選択される疎水性アミノ酸残基である請求項1に記載の抗原線維形成剤。

**【請求項4】**

レトロ異性体は、

Ala-Phe-Phe-Val-Leu-Lys（配列番号5）；および

Ala-Phe-Phe-Val-Leu-Lys-NH<sub>2</sub>（配列番号13）

からなる群から選択される、請求項1に記載の抗原線維形成剤。

**【請求項5】**

式Iのペプチドは、

Lys-Ile-Val-Phe-Phe-Ala（配列番号1）；

Lys-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala（配列番号2）；

Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala（配列番号3）；

Lys-Phe-Val-Phe-Phe-Ala（配列番号4）；

Lys-Leu-Val-Phe（配列番号6）；

Lys-Ala-Val-Phe-Phe-Ala（配列番号7）；

Lys-Leu-Val-Phe-Phe（配列番号8）；

Lys-Val-Val-Phe-Phe-Ala（配列番号9）；

Lys-Ile-Val-Phe-Phe-Ala-NH<sub>2</sub>（配列番号10）；

Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-NH<sub>2</sub>（配列番号11）；

Lys-Phe-Val-Phe-Phe-Ala-NH<sub>2</sub>（配列番号12）；

Lys-Leu-Val-Phe-NH<sub>2</sub>（配列番号14）；

Lys-Ala-Val-Phe-Phe-Ala-NH<sub>2</sub>（配列番号15）；

Lys-Leu-Val-Phe-Phe-NH<sub>2</sub>（配列番号16）；

Lys-Val-Val-Phe-Phe-Ala-NH<sub>2</sub>（配列番号17）；

Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Gln（配列番号18）；

Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Gln-NH<sub>2</sub>（配列番号19）；

His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-NH<sub>2</sub>（配列番号20）；および

Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-NH<sub>2</sub>（配列番号24）

からなる群から選択される、請求項1から4のいずれかに記載の抗原線維形成剤。

**【請求項6】**

式Iのペプチドは、配列番号2または配列番号3のペプチドである請求項1に記載の抗原線維形成剤。

**【請求項7】**

治療有効量の式Iのペプチドまたはそのレトロ異性体と、医薬的に許容される担体とを含み、組成物として調製されている、請求項1から6のいずれかに記載の抗原線維形成剤。

**【請求項8】**

式Iのペプチドまたはそのレトロ異性体は、in vivoイメージングのための標識に複合化されている、請求項1から6のいずれかに記載の抗原線維形成剤。

**【請求項9】**

標識は<sup>9 9 m</sup> T cである、請求項 8 に記載の抗原線維形成剤。

【請求項 10】

哺乳動物におけるアミロイド沈着のin vivoイメージングのための化合物の製造に使用するための、請求項 8 または 9 に記載の抗原線維形成剤。

【請求項 11】

患者のアミロイド - 疾患の処置に使用するための、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の抗原線維形成剤。

【請求項 12】

患者のアミロイド - 疾患の処置のための医薬品を製造するための、請求項 1 から 6 のいずれかに定義される抗原線維形成剤の使用。

【請求項 13】

医薬品は、式 I のペプチドまたはそのレトロ異性体の治療有効量を、医薬的に許容される担体と共に含む、請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】

アミロイド - 疾患は神経変性疾患である、請求項 12 または 13 に記載の使用。

【請求項 15】

神経変性疾患はアルツハイマー病である、請求項 14 に記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

アミロイド発達を治療介入するための戦略が数多く提案されている。これらの戦略としては、前駆体タンパク質のプールの減少、前駆体タンパク質の相互作用の予防、および予め形成されたアミロイドの破壊が含まれる。本発明は、第二アプローチ、すなわち前駆体タンパク質相互作用の予防を主に扱うものである。この機能を満たす理想の分子は、アミロイドタンパク質と特異的に相互作用し、そのようにする中で、このタンパク質がそれ自体と相互作用することを防ぐものである。キラル分子を扱う場合には、通常、どちらの立体異性体が活性を有するかを同定する。なぜなら、一般に活性は、異性体の一方または他方に起因できるからである。したがって、立体化学的に純粋な異性体を使用することにより、副反応を回避または減少できるのである。

< 発明の要約 >

本発明の1つの実施形態により、アミロイドーシスを阻害するためのおよび/または細胞保護作用のための抗原線維形成剤が提供され、これは、式 I



[ 式中、Xaa<sub>1</sub>は、Lys、およびXaa<sub>5</sub>-Lys-からなる群から選択され；

Xaa<sub>5</sub>は、Lys、His-Gln-、His-His-Gln-、Val-His-His-Gln-、Glu-Val-His-His-Gln-、Asp-Asp-Asp-、およびGln-からなる群から選択され；

Xaa<sub>2</sub>は、任意のアミノ酸であり；

Xaa<sub>3</sub>は、Valであり；

Xaa<sub>4</sub>は、Phe、Phe-NH<sub>2</sub>、Phe-Phe、Phe-Phe-NH<sub>2</sub>、Phe-Phe-Ala、Phe-Phe-Ala-NH<sub>2</sub>、Phe-Phe-Ala-Gln、Phe-Phe-Ala-Gln-NH<sub>2</sub>からなる群から選択される。] で示され、全て[D]アミノ酸残基からなるペプチドまたはそのレトロ異性体を含むものである。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

好ましくは、Xaa<sub>2</sub>は、疎水性アミノ酸残基である。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

好ましくは、Xaa<sub>2</sub>は、Leu、Ile、Ala、Val、およびPheからなる群から選択される疎水性アミノ酸残基である。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

本発明の一実施形態において、レトロ異性体は、Ala-Phe-Phe-Val-Leu-Lys（配列番号5）；およびAla-Phe-Phe-Val-Leu-Lys-NH<sub>2</sub>（配列番号13）からなる群から選択される。

本発明の別の実施形態において、式Iのペプチドは、

Lys-Ile-Val-Phe-Phe-Ala（配列番号1）；

Lys-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala（配列番号2）；

Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala（配列番号3）；

Lys-Phe-Val-Phe-Phe-Ala（配列番号4）；

Lys-Leu-Val-Phe（配列番号6）；

Lys-Ala-Val-Phe-Phe-Ala（配列番号7）；

Lys-Leu-Val-Phe-Phe（配列番号8）；

Lys-Val-Val-Phe-Phe-Ala（配列番号9）；

Lys-Ile-Val-Phe-Phe-Ala-NH<sub>2</sub>（配列番号10）；

Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-NH<sub>2</sub>（配列番号11）；

Lys-Phe-Val-Phe-Phe-Ala-NH<sub>2</sub>（配列番号12）；

Lys-Leu-Val-Phe-NH<sub>2</sub>（配列番号14）；

Lys-Ala-Val-Phe-Phe-Ala-NH<sub>2</sub>（配列番号15）；

Lys-Leu-Val-Phe-Phe-NH<sub>2</sub>（配列番号16）；

Lys-Val-Val-Phe-Phe-Ala-NH<sub>2</sub>（配列番号17）；

Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Gln（配列番号18）；

Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Gln-NH<sub>2</sub>（配列番号19）；

His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-NH<sub>2</sub>（配列番号20）；および

Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-NH<sub>2</sub>（配列番号24）

からなる群から選択される。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

本発明の別の実施形態において、抗原線維形成剤は、治療有効量の式Iのペプチドまたはそのレトロ異性体と、医薬的に許容される担体とを含み、組成物として調製されている。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0016  
【補正方法】変更  
【補正の内容】  
【0016】

本発明の別の実施形態において、式Ⅰのペプチドまたはそのレトロ異性体は、in vivo イメージングのための標識に複合化されている。

標識は、好ましくは<sup>99m</sup>Tcである。

【手続補正8】  
【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0017  
【補正方法】変更  
【補正の内容】  
【0017】

本発明の別抗原線維形成剤は、哺乳動物におけるアミロイド沈着のin vivoイメージングのための化合物の製造に好適に使用される。

本発明の別抗原線維形成剤は、患者のアミロイド - 疾患の処置に好適に使用される。

【手続補正9】  
【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0018  
【補正方法】変更  
【補正の内容】  
【0018】

式(Ⅰ)の抗原線維形成剤は、患者のアミロイド - 疾患の処置のための医薬品の製造に使用されるものである。

好ましくは、医薬品は、式Ⅰのペプチドまたはそのレトロ異性体の治療有効量を、医薬的に許容される担体と共に含む。

アミロイド - 疾患は、たとえば神経変性疾患である。

神経変性疾患は、たとえばアルツハイマー病である。

【手続補正10】  
【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0019  
【補正方法】削除  
【補正の内容】  
【手続補正11】  
【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0020  
【補正方法】削除  
【補正の内容】  
【手続補正12】  
【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0021  
【補正方法】削除  
【補正の内容】  
【手続補正13】  
【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0022  
【補正方法】削除  
【補正の内容】  
【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0023  
【補正方法】削除  
【補正の内容】  
【手続補正15】  
【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0024  
【補正方法】削除  
【補正の内容】  
【手続補正16】  
【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0025  
【補正方法】削除  
【補正の内容】  
【手続補正17】  
【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0026  
【補正方法】削除  
【補正の内容】  
【手続補正18】  
【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0027  
【補正方法】削除  
【補正の内容】  
【手続補正19】  
【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0028  
【補正方法】削除  
【補正の内容】  
【手続補正20】  
【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0029  
【補正方法】削除  
【補正の内容】  
【手続補正21】  
【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0030  
【補正方法】削除  
【補正の内容】  
【手続補正22】  
【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0031  
【補正方法】変更  
【補正の内容】  
【0031】

< 発明内容の詳しい記述 >

本発明の目的のために、以下の表現および用語を以下に定義する。