

(12) **Österreichische Patentanmeldung**

(21) Anmeldenummer: **A 438/2005** (51) Int. Cl.⁸: **A61K 38/04** (2006.01)
(22) Anmeldetag: **15.03.2005**
(43) Veröffentlicht am: **15.10.2006**

(73) Patentanmelder:

MATTNER FRANK DR.
A-1190 WIEN (AT)
SCHMIDT WALTER DR.
A-1030 WIEN (AT)

**(54) ZUSAMMENSETZUNGEN ZUR VERWENDUNG BEI DER VORBEUGUNG UND
BEHANDLUNG DER ALZHEIMER- ERKRANKUNG**

(57) Die vorliegende Erfindung beschreibt die
Verwendung einer Verbindung mit der
Formel (I)



worin

X1 E oder D ist;

X2 H ist;

X3 I, L, V oder A ist;

X4 I, L, V oder A ist;

X5 I, L, V oder A ist;

X6 E oder D ist;

X7 F oder Y ist;

X8 I, L, V oder A ist;

und X₁ bis X₈ kovalent durch Peptid-Bindun-
gen gebunden sind;

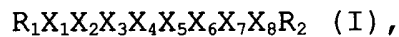
R₁ und R₂ geeignete N- und C-terminale
Gruppen des durch X₁ bis X₈

definierten Peptids sind;

zur Herstellung eines Medikaments zur
Prävention oder Behandlung von Alzheimer-
Krankheit (AD) bei einem Patienten.

Zusammenfassung:

Die vorliegende Erfindung beschreibt die Verwendung einer Verbindung mit der Formel (I)



worin

X1 E oder D ist;

X2 H ist;

X3 I, L, V oder A ist;

X4 I, L, V oder A ist;

X5 I, L, V oder A ist;

X6 E oder D ist;

X7 F oder Y ist;

X8 I, L, V oder A ist;

und X₁ bis X₈ kovalent durch Peptid-Bindungen gebunden sind;

R₁ und R₂ geeignete N- und C-terminale Gruppen des durch X₁ bis X₈ definierten Peptids sind;

zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention oder Behandlung von Alzheimer-Krankheit (AD) bei einem Patienten.

[keine Fig.]

NACHGEREICHT

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen zur Verwendung zur Prävention und Behandlung von Alzheimer-Krankheit (Alzheimer Disease, AD).

Das Amyloid- β -Peptid ($A\beta$) spielt bei der Neuropathologie von Alzheimer-Krankheit (AD) eine zentrale Rolle (Roher et al. 1993; PNAS 90:10836). Familiäre Formen der Krankheit wurden mit Mutationen im Amyloid-Präkursor-Protein (APP) und den Presenilin-Genen in Verbindung gebracht. Mit dieser Krankheit verbundene Mutationen in diesen Genen führen zu einer vermehrten Produktion der 42-Aminosäure-Form des Peptids ($A\beta_{42}$), welches die vorherrschende Form ist, die man in den Amyloid-Plaques von Alzheimer-Krankheit findet. Ein Tiermodell für die Krankheit ist im Handel erhältlich. Die PDAPP-transgene Maus, die mutiertes humanes APP überexprimiert (worin die Aminosäure an der Position 717 F anstelle von V ist), entwickelt fortschreitend viele der neuropathologischen Kennzeichen der Alzheimer-Krankheit in Alters- und Gehirn-abhängiger Weise (Games et al. 1995; Nature 373:523).

Eine viel versprechende Strategie wurde unter Verwendung der Apherese-Technologie entwickelt, indem man $A\beta_{42}$ spezifisch aus dem Individuum, bei dem AD vorliegt oder ein Risiko für AD besteht, entfernt (PCT/AT2004/000311).

Es wurden bereits Impf-Studien mit einem „normalen“, nicht auf Mimotop-basierenden Vakzin durchgeführt. Transgene Tiere wurden entweder vor dem Einsetzen von AD-Typ-Neuropathologien (6 Wochen) oder in einem späteren Alter (11 Monate) mit aggregiertem $A\beta_{42}$ immunisiert: Die Immunisierung junger Tiere verhinderte die Entwicklung von Plaque-Bildung, Neuriten-Dystrophie und Astroglie. Die Behandlung älterer Tiere verringerte AD-artige Neuropathologien deutlich. Dieser experimentelle Impf-Ansatz induzierte die Entwicklung von Antikörpern gegen $A\beta_{42}$, die die Blut-Hirn-Schranke überqueren können und Amyloid-Plaques angreifen können (Schenk et al. 1999; Nature 400:173). Die Plaques werden danach mittels mehrerer Mechanismen, einschließlich Fc-Rezeptor-vermittelter Phagozytose, entfernt (Bard et al. 2000; Nature Med. 6:916). Dieses Vakzin konnte auch Gedächtnis-Defizite verzögern (Janus et al. 2000; Nature 408:979).

Eine sehr viel versprechende Immunisierungstherapie für AD wird seit gegen Ende des Jahres 1999 in klinischen Versuchen erprobt. Man nimmt an, dass die Immunisierung das Immunsystem ver-

NACHGEREICHT

anlasst, die Plaques anzugreifen und diese Ablagerungen aus dem betroffenen humanen Gehirn zu entfernen, obwohl der zugrunde liegende präzise Mechanismus noch genauer charakterisiert werden muss.

Diese klinischen Versuche wurden von der pharmazeutischen Firma Elan in Verbindung mit ihrem Unternehmenspartner, American Home Products, durchgeführt (therapeutisches Vakzin AN-1792, QS21 als Adjuvans). Die Versuche der Phase I wurden im Jahr 2000 erfolgreich abgeschlossen. Die Versuche der Phase II wurden gegen Ende des Jahres 2001 begonnen, um die Wirksamkeit bei einer Gruppe von Patienten mit schwacher bis moderater AD zu testen.

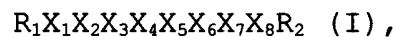
Nun wurden diese Versuche der Phase II aufgrund einer Nervenentzündung bei mehreren Patienten dauerhaft abgebrochen (Editorial 2002 „Insoluble problem?“ Nature Med. 8:191). Zu den Symptomen zählten aseptische Meningoenzephalitis, die zu einem sofortigen Stopp dieser weltweiten Versuche führte. Im schlimmsten Fall zeigt sich, dass betroffene Patienten eine Autoimmun-Antwort hervorbringen – ein Risiko, das vielen Immuntherapien innewohnt. In Anbetracht der Allgegenwärtigkeit von APP, welches natürlich gemeinsam mit seinem proteolytischen Produkt antigene Determinanten trägt, waren Autoimmun-Komplikationen vorhersehbar. In jüngerer Zeit konzentrierten sich zusätzliche Studien auf das Wesen der aggregierten, durch eine A β 42-Immunisierung induzierten Antikörper (bei Menschen und Mäusen), welche zeigten, dass die meisten Antikörper eine kleine Domäne zwischen Aminosäure 4 und 10 von A β 42 (A β 4-10) erkennen. Die Maus-Antikörper konnten die A β -Fibrillogenese blockieren und zerbrachen vorher existierende A β -Fasern (McLaurin et al. 2002; Nature Med. 8:1263). Interessant ist, dass humane Antikörper nicht mit APP, das an der Oberfläche von Zellen freiliegt, oder mit irgendeinem anderen nicht-aggregierten proteolytischen Produkt des Präkursors reagieren (Hock et al. 2002; Nature Med. 8:1270). Zwischen Human- und Maus-Seren wurde ein deutlicher Unterschied beobachtet: Im Gegensatz zu humanen Antikörpern, detektieren Maus-Antikörper monomeres, oligomeres und fibrilläres A β . Dies ist von Bedeutung und kann eine Voraussetzung für die therapeutische Wirksamkeit sein, da sich die Beweise häufen, dass kleine Oligomeren von A β , die von humanem anti-A β nicht erkannt werden, die toxischen Haupt-Akteure bei der Krankheit sind (Walsh et al.

NACHGEREICHT

2002; Nature 416:535). Somit ist die Immunisierung mit einem Vakzin, das die β -Amyloid-Aminosäuren 4-10 (anstelle von aggregiertem A β 42) enthält, eine potenziell neue Strategie. Obwohl man die Wirksamkeit nicht kennt, kann diese Strategie auch auf Autoimmun-Probleme treffen, da Patienten mit einem (linearen B-Zellen)-"Selbst"-Epitop direkt immunisiert werden sollen.

Daher besteht noch immer ein dringender Bedarf an neuen und alternativen Strategien für die Behandlung oder Prävention von AD, die zusätzlich oder alternativ zu anderen Methoden verwendet werden kann.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher die Verwendung einer Verbindung mit der Formel (I)



worin

X1 E oder D ist;

X2 H ist;

X3 I, L, V oder A ist;

X4 I, L, V oder A ist;

X5 I, L, V oder A ist;

X6 E oder D ist;

X7 F oder Y ist;

X8 I, L, V oder A ist;

und X₁ bis X₈ kovalent durch Peptid-Bindungen gebunden sind;

R₁ und R₂ geeignete N- und C-terminale Gruppen des durch X₁ bis X₈ definierten Peptids sind;

zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention oder Behandlung von Alzheimer-Krankheit (AD) bei einem Patienten. Die Aminosäurereste der Formel (I) sind im Einbuchstaben-Code angeführt, d.h. H ist His, I ist Ile, L ist Leu, V ist Val, A ist Ala, E ist Glu, D ist Asp, F ist Phe und Y ist Tyr.

Mit den Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung kann ein peripherer Senkungs("peripheral sink")-Effekt zur Verringerung der A β -Menge im Gehirn erreicht werden. Der „periphere Senkungs“-Effekt als Mechanismus zur Reduktion der A β -Menge im Gehirn wurde ursprünglich von DeMattos et al. im Jahr 2001 beschrieben (PNAS 98:8850). Es zeigte sich, dass der monoklonale Antikörper (mAk) 266 (anti-A β , Domäne 13-28) das gesamte Plasma-A β , das in APP-transgenen (PDAPP) Mäusen vorhanden war, rasch absonderte und eine große Ansammlung von vom Gehirn stammendem A β im Plasma bewirkte. Weiters ergab eine chronische parenterale

NACHGEREICHT

Behandlung mit mAk 266 zu einer wesentlichen Unterdrückung der A β -Ablagerung im Gehirn, wodurch die AD-artige Pathologie durch eine Änderung der A β -Clearance vom ZNS zum Plasma unterdrückt wurde. Es konnte keine Bindung von mAk 266 an A β -Ablagerungen im Gehirn detektiert werden. Die Verabreichung (i.v.) von 500 μ g mAk 266 an PDAPP-Mäuse führte zu einer 1000-fachen Erhöhung im Plasma-A β , wobei bis zum Tag 4 der maximale Spiegel erreicht wurde. Die parenterale Verabreichung von mAk 266 veränderte das A β -Gleichgewicht zwischen den zentralen (ZNS) und peripheren (Plasma) Kompartimenten. Frühere Studien zeigten den raschen Transport von exogenem A β zwischen ZNS und Plasma. Kürzlich wurden effiziente Rezeptor-vermittelte Transportmechanismen für A β an der Blut-Hirn-Schranke berichtet.

DeMattos et al. bestätigten ihre eigenen Ergebnisse im Jahr 2002 (Science 295:2264, Journal of Neurochem 81:229). Weiters wiesen sie nach, dass die Größe der Plasma-A β -Steigerung in hohem Maße mit der Amyloid-Last im Hippocampus und der Cortex von PD-APP-Mäusen korrelierte. Matsuoka et al. beschrieben eine ähnliche Wirkung, wenn entweder Gelsolin oder das Gangliosid GM1 verwendet wurde, um Plasma-A β abzusondern (Matsuoka et al. 2003, Journal of Neuroscience 23:291). Gelsolin und GM1 waren besonders wirksam, wenn relativ junge Mäuse für Versuche verwendet wurden. Es wurde vermutet, dass Verbindungen, die A β in der Peripherie (Blut) spezifisch binden, klinisch wirkungsvoll sein könnten.

Es wurde beschrieben (PCT/AT2004/000311), dass das kleine 17mer Peptid 1208 (FGFPEHLLVDFLQSLSC) A β -Peptide in vitro binden kann. Eine Wirkung in vivo oder jegliche pharmazeutische Wirkungen bei Verabreichung an ein Individuum, insbesondere an Menschen, die AD haben oder bei welchen ein Risiko für AD besteht, wurden nicht nachgewiesen.

Mit der vorliegenden Erfindung werden die Verbindungen gemäß der Formel (I), die aus dem Peptid FGFPEHLLVDFLQSLSC und seinen Derivaten, die vergleichbare Auswirkungen auf A β 42 in vivo aufweisen (d.h. in Bezug auf die periphere Senkungs-Wirksamkeit), entwickelt wurden, vorgesehen, damit sie einem Individuum, insbesondere Menschen, die AD haben oder bei denen ein Risiko für AD besteht, in einer Menge, die wirksam ist, um die A β -Menge in Gehirnen zu verringern, verabreicht werden. Die Verabreichung erfolgt unter Ausnützung des peripheren Senkungs-Effekts. Daher

NACHGEREICHT

wird jedes pharmazeutische Präparat, das die Verbindung (I) aufweist, vorzugsweise peripher verabreicht. Um eine Langzeitwirkung der peripheren Absenkung zu erreichen, welche in vielen Fällen bevorzugt ist, kann eine Retard- oder Depot-Form der Verbindung (I) vorgesehen und dem Patienten verabreicht werden. Solche Retard- oder Depot-Formen, die eine langsame Freisetzung ermöglichen, sind für den Fachmann gut verfügbar und können, je nach den spezifischen physiko-chemischen und pharmakokinetischen Eigenschaften einer bestimmten Verbindung gemäß Formel (I) leicht optimiert werden.

Üblicherweise sind R_1 und R_2 für die vorliegende Erfindung nicht von kritischer Bedeutung; diese Reste sollten in einer Form vorhanden sein, die die Wirkung des Kerns der Verbindung der Formel (I) mit A β 42 im Körper (räumlich und physiologisch) nicht wesentlich stört. Daher sollten R_1 und R_2 nicht zu groß sein. Als Faustregel werden R_1 und R_2 so ausgewählt, dass sie zu einem Molekül mit denselben oder ähnlichen Bindungsmerkmalen (Bindungsaffinität, Bindungsstärke) gegenüber A β 42 führen wie Peptid 1208 (eine Bindungsaffinität, die in derselben Größenordnung oder besser, vorzugsweise nicht weniger als 50% von Peptid 1208, ist). Vorzugsweise sind R_1 und R_2 Aminosäurereste, Peptide oder Polypeptide, die kovalent durch Peptidbindungen mit dem durch X_1 bis X_8 definierten Peptid verbunden sind. Die Verbindung gemäß Formel (I) ist dann ein Peptid, das vorzugsweise aus den 20 natürlichen und universell vorkommenden Aminosäureresten besteht.

Wenn die Verbindung gemäß Formel (I) einen N- oder C-terminalen Cystein(C)-Anteil umfasst, kann die pharmakologische Handhabung der Erfindung, die Produktion der Verbindung und die Bindungswirksamkeit an A β 42 signifikant verbessert werden. Es ist daher bevorzugt, dass R_1 und/oder R_2 einen N- oder C-terminalen Cystein(C)-Anteil umfassen.

Obwohl es in vielen Fällen bevorzugt ist, dass die Verbindung gemäß Formel (I) als klein-molekularer Arzneistoff vorgesehen wird, können auch andere Formen der Verbindung in größerer Form vorgesehen werden, z.B. an größere Moleküle gekoppelt oder sogar an (kleine) Oberflächen gebunden, wodurch eine auf das Individuum aufzutragende Suspension gebildet wird. Dies könnte besonders für Retard-Formen gewählt werden, wobei die Verbindung gemäß Formel (I) langsam freigesetzt wird, bei-

NACHGEREICHT

spielsweise durch Hydrolisierung einer Linker-Bindung an solche größere Moleküle oder Oberflächen in vivo. In solchen Fällen sind R_1 und/oder R_2 so entworfen, dass sie geeignete Linker-Gruppen oder andere funktionelle chemische Gruppen aufweisen, die eine kovalente oder starke elektrostatische Bindung an die größeren Moleküle oder Oberflächen ermöglichen. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfassen R_1 und/oder R_2 chemische Linker-Gruppen zur Befestigung von pharmazeutischen Trägern oder pharmazeutisch aktiven Verbindungen. Andererseits können R_1 und/oder R_2 auch eine einfache chemische Gruppe, wie Methyl, Ethyl, Acetyl, Formyl u. dgl., oder sogar ein Wasserstoffatom (je nach dem ionischen Zustand der terminalen Aminosäure-Gruppe) sein, wodurch ein N-Terminus und/oder ein C-Terminus mit X_1 (NH_2 oder NH_3^+) und/oder X_2 (COO^- oder $COOH$) gebildet wird.

Bei bevorzugten Verbindungen gemäß Formel (I) ist oder umfasst R_1 eine Aminosäure oder ein Peptid ausgewählt aus der Gruppe P, FP, GFP, FGFP, CP, CFP, CGFP, CFGFP oder CFGFP. Bei bevorzugten Verbindungen gemäß Formel (I) ist oder umfasst R_2 eine Aminosäure oder ein Peptid ausgewählt aus der Gruppe Q, QS, QSL, QSLs, QC, QSC, QSLC oder QSLSC.

Wie bereits erwähnt, ist das Medikament gemäß der vorliegenden Erfindung als Arzneimittel mit langsamer Freisetzung in Bezug auf die Verbindung der Formel (I) vorgesehen. Bevorzugte Formen der Verabreichungen umfassen die intravenöse, subkutane, orale, intramuskuläre oder mukosale Verabreichung. Geeignete pharmazeutische Träger, Additiva, Formulierungen, Dosierungen und Anwendungsmittel stehen dem Fachmann zur Verfügung.

Vorzugsweise enthält das Medikament gemäß der vorliegenden Erfindung ein Peptid, das ausgewählt ist aus FGFPEHLLVDFLQSLs, GFPEHLLVDFLQSLs, FPEHLLVDFLQSLs, PEHLLVDFLQSLs, EHLLVDFLQSLs, FGFPEHLLVDFLQSL, FGFPEHLLVDFLQS, FGFPEHLLVDFLQ, FGFPEHLLVDFL, FGFPDHLLVDFLQSLs, FGFPDHLLVDFLQSLs, FPDHLLVDFLQSLs, PDHLLVDFLQSLs, DHLLVDFLQSLs, FGFPDHLLVDFLQSL, FGFPDHLLVDFLQS, FGFPDHLLVDFLQ, FGFPDHLLVDFL, FGFPDHLLVDFLQSL, FPDHLLVDFLQS, FGFPDHLLVDFLQ, FPDHLLVDFLQ, DHLLVDFLQ, FGFPDHLLVDFLQ, GFPEHLLVDFLQSL, FPEHLLVDFLQSL, GFPEHLLVDFLQS, PEHLLVDFLQSL, GFPEHLLVDFLQSL, PEHLLVDFLQ, FGFPEHLLVEFLQSLs, GFPEHLLVEFLQSLs, FPEHLLVEFLQSLs, PEHLLVEFLQSLs, PEHLLVEFLQSL, FGFPEHLLVEFLQSL, FGFPEHLLVEFLOS,

NACHGEREICHT

FGFPEHLLVEFLQ, FGFPEHLLVEFL, GFPEHLLVEFLQSL, FPEHLLVEFLQSL, FGFPEHLLVEFLQSL, FFPEHLLVEFLQSL, FGFPEHLLVEFLQSS, FGFPEHLLVEFLQSL, ein Peptid, worin $X_3X_4X_5$ für LLV, ILV, ALV, LLL, III, AAA, VVV, LVV, LVL, VLL, IVL, LLA, LLI, LIV, LAV, LLA, IIA, IAI, AVA, AAV oder VAA steht, FGFPEHLLVEYLQSL, FGFPEHLLVDYLQSL, FGFPD-HLLVEYLQSL, GFPEHLLVDYLQSL, FPEHLLVDYLQSL, PEHLLVDYLQSL, FGFPEHLLVDYLQSL, FGFPEHLLVDYLQ, FGFPEHLLVDYLQ, FGFPEHLLVDYL, GFPEHLLVDYLQSL, FPEHLLVDYLQSL, FPEHLLVDYLQ, PEHLLVDYLQSL, PEHLLVDYLQ, PEHLLVDYLQ, FGFPEHLLVDFIQSL, FGFPEHLLVDFIAQSL, FGFPEHLLVDFVQSL, FGFPEHLLVDFX₈QSL, worin X_8 der in Anspruch 1 angegebenen Definition entspricht; GFPEHLLVDFX₈QSL, worin X_8 der in Anspruch 1 angegebenen Definition entspricht; FPEHLLVDFX₈QSL, worin X_8 der in Anspruch 1 angegebenen Definition entspricht; PEHLLVDFX₈QSL, worin X_8 der in Anspruch 1 angegebenen Definition entspricht; FGFPEHLLVDFX₈QSL, worin X_8 der in Anspruch 1 angegebenen Definition entspricht; FGFPEHLLVDFX₈Q, worin X_8 der in Anspruch 1 angegebenen Definition entspricht; FGFPEHLLVDFX₈, worin X_8 der in Anspruch 1 angegebenen Definition entspricht; Fragmente dieser Peptide mit vergleichbarer Bindungsstärke an A β 42; und/oder Derivate dieser Peptide, die einen Aminosäure-Austausch in X_1 zu X_8 aufweisen, wie in Anspruch 1 definiert, und/oder mindestens einen Aminosäure-Austausch, -Deletion oder -Insertion in R_1 und R_2 , wobei dieser Austausch, diese Deletion oder Insertion die Bindungsstärke an A β 42 nicht beeinträchtigt.

Gemäß einem anderen Aspekt sieht die vorliegende Erfindung ein pharmazeutisches Präparat vor, welches Verbindungen mit der Formel (I), wie oben definiert, und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfasst.

Außerdem sieht die vorliegende Erfindung Verbindungen mit der Formel (I), wie oben definiert, vor, vorzugsweise die Verbindungen der Formel (I) mit Ausnahme des Peptids 1208 (FGFPEHLLVDFLQSLSC).

Die vorliegende Erfindung wird im folgenden Beispiel und in den Figuren weiter beschrieben, ohne jedoch darauf eingeschränkt zu sein.

Fig. 1 zeigt eine Konkurrenz der A β 42-Bindung an 1208-BSA;

Fig. 2 zeigt die Wirkung des Peptids 1208 in vivo;

Fig. 3 zeigt die Wirkung des Peptids 1208 auf die A β 42-Menge

NACHGEREICHT

im Gehirn.

Beispiele:

1.: Bindungswettbewerbs-Studien

Mit den vorliegenden Beispielen werden Bindungs-Studien des Peptids 1208 und N-terminal trunkierter Versionen von Peptid 1208 durchgeführt, wie in WO2004/062556 A beschrieben.

Die folgenden Peptide wurden in Bezug auf einen Bindungswettbewerb getestet:

Peptid	Wettbewerb
FGFPEHLLVDFLQSLSC	groß
CFGFPEHLLVDFLQSLSC	groß
GFPEHLLVDFLQSLSC	groß
PEHLLVDFLQSLSC	mittel
HLLVDFLQSLSC	keiner

Trunkierungen mehrerer N- und C-terminaler Aminosäurereste im Peptid 1208 können noch immer A β -Peptide binden. Fig. 1 zeigt, dass lösliches Peptid 4071 (Aminosäuresequenz identisch mit Peptid 1208) mit A β 42 um die Bindung an BSA-gekoppeltes, Platten-gebundenes Peptid 1208 stark konkurriert und somit die Bindung von A β 42 an 1208-BSA inhibiert. Das Peptid 4074 (1 N-terminale Aminosäure fehlt, GFPEHLLVDFLQSLSC) konkurriert auf ähnliche Weise, das Peptid 4075 (3 N-terminale Aminosäuren fehlen, PEHLLVDFLQSLSC) konkurriert schlechter, das Peptid 4076 (5 N-terminale Aminosäuren kürzer, HLLVDFLQSLSC) konkurriert praktisch gar nicht (wie ein nicht-verwandtes Kontroll-Peptid) mit A β 42 um die Bindung an Platten-gebundenes 1208-BSA.

Weiters bindet das Peptid 1208 nicht nur A β 42 im ELISA, sondern detektiert spezifisch A β -Ablagerungen im Gehirn von gealterten APP-transgenen Mäusen.

2.: Bindung von A β -Peptiden in vivo

Es zeigte sich auch, dass das kleine Peptid 1208 auch A β -Peptide in vivo bindet (vgl. Fig. 2): APP-transgenen Mäusen wurde entweder PBS (Maus 75, 100 μ l i.v.) oder Peptid 1208 (Maus 83, 100 μ g Peptid 1208 in 100 μ l PBS i.v.) injiziert. Die Blutspiegel von A β 42 wurden 1 h nach der Injektion untersucht: Während der Spiegel von Peptid A β 42 bei der Maus, der nur PBS injiziert worden war, kaum beeinflusst war, war die Menge an A β 42 bei der Maus, der Peptid 1208 (in PBS) injiziert worden war,

etwa 8-fach erhöht.

3.: Peripherer Senkungs-Effekt der vorliegenden Erfindung bei Mäusen

Danach wurde die Wirkung von wiederholten Injektionen des Peptids 1208 auf die A β 42-Menge im Gehirn von APP-transgenen Mäusen untersucht (vgl. Fig. 3). Den APP-transgenen Mäusen wurde entweder 5x innerhalb von 3 Monaten PBS (Maus 26, 100 μ l i.v.), oder Peptid 1208 (Maus 82, 100 μ g Peptid 1208 in PBS i.v.) injiziert. 24 h nach der letzten Injektion wurden die Mäuse getötet, und der Spiegel der gesamten A β 40/42-Menge im Gehirn wurde bestimmt. Fig. 3 zeigt eine starke qualitative Abnahme der A β 40/42-Plaque-Last (in einem nicht-quantitativen spezifischen ELISA gemessen).

Insgesamt zeigen diese Daten, dass das Peptid 1208 („Depletin“) und seine Analoga und Derivate A β -Peptide im Blutstrom absondern können, womit sie das Blut-Gehirn-Gleichgewicht von A β beeinflussen: Das Abfließen von A β -Peptiden vom Gehirn zum Blut verringert schließlich die Gesamtmenge von A β im Gehirn.

Patentansprüche:

1. Verwendung einer Verbindung mit der Formel (I)

$R_1X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8R_2$ (I),

worin

X1 E oder D ist;

X2 H ist;

X3 I, L, V oder A ist;

X4 I, L, V oder A ist;

X5 I, L, V oder A ist;

X6 E oder D ist;

X7 F oder Y ist;

X8 I, L, V oder A ist;

und X₁ bis X₈ kovalent durch Peptid-Bindungen gebunden sind;

R₁ und R₂ geeignete N- und C-terminale Gruppen des durch X₁ bis X₈ definierten Peptids sind;

zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention oder Behandlung von Alzheimer-Krankheit (AD) bei einem Patienten.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ und R₂ Aminosäurereste, Peptide oder Polypeptide sind, die durch Peptidbindungen kovalent an das durch X₁ bis X₈ definierte Peptid gebunden sind.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ und/oder R₂ einen N- oder C-terminalen Cystein(C)-Anteil umfassen.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ und/oder R₂ chemische Linker-Gruppen zur Befestigung pharmazeutischer Träger oder pharmazeutisch aktiver Verbindungen aufweisen.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ eine Aminosäure oder ein Peptid, ausgewählt aus der Gruppe P, FP, GFP, FGFP, CP, CFP, CGFP, CFGFP oder CFGFP, ist oder aufweist.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R₂ eine Aminosäure oder ein Peptid, ausgewählt

NACHGEREICHT

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament ein Peptid enthält, ausgewählt aus FGFPEHLLVDFLQSLs, GFPEHLLVDFLQSLs, FPEHLLVDFLQSLs, PEHLLVDFLQSLs, EHLLVDFLQSLs, FGFPEHLLVDFLQSL, FGFPEHLLVDFLQS, FGFPEHLLVDFLQ, FGFPEHLLVDFL, FGFPDHLLVDFLQSLs, FGFPDHLLVDFLQSLs, FPDHLLVDFLQSLs, PDHLLVDFLQSLs, DHLLVDFLQSLs, FGFPDHLLVDFLQSL, FGFPDHLLVDFLQS, FGFPDHLLVDFLQ, FGFPDHLLVDFL, FGFPDHLLVDFLQSL, FPDHLLVDFLQS, FGFPDHLLVDFLQS, PDHLLVDFLQ, FPDHLLVDFLQ, DHLLVDFLQ, FGFPDHLLVDFLQ, GFPEHLLVDFLQSL, FPEHLLVDFLQSL, GFPEHLLVDFLQS, PEHLLVDFLQSL, GFPEHLLVDFLQSL, PEHLLVDFLQ, FGFPEHLLVEFLQSLs, GFPEHLLVEFLQSLs, FPEHLLVEFLQSLs, PEHLLVEFLQSLs, PEHLLVEFLQSL, FGFPEHLLVEFLQSL, FGFPEHLLVEFLQS, FGFPEHLLVEFLQ, FGFPEHLLVEFL, GFPEHLLVEFLQSL, FPEHLLVEFLQSL, FGFPEHLLVEFLQSLs, FFPEHLLVEFLQSLs, FGFPEHLLVEFLQSS, FGPEHLLVEFLQSLs, ein Peptid, worin $X_3X_4X_5$ für LLV, ILV, ALV, LLL, III, AAA, VVV, LVV, LVL, VLL, IVL, LLA, LLI, LIV, LAV, LLA, IIA, IAI, AVA, AAV oder VAA steht, FGFPEHLLVEYLQSLs, FGFPEHLLVDYLQSLs, FGFPDHLLVEYLQSLs, GFPEHLLVDYLQSLs, FPEHLLVDYLQSLs, PEHLLVDYLQSLs, FGFPEHLLVDYLQSL, FGFPEHLLVDYLQS, FGFPEHLLVDYLQ, FGFPEHLLVDYL, GFPEHLLVDYLQSL, FPEHLLVDYLQSL, FPEHLLVDYLQS, PEHLLVDYLQSL, PEHLLVDYLQS, PEHLLVDYLQ, FGFPEHLLVDFIQSLs, FGFPEHLLVDFFAQSLs, FGFPEHLLVDFVQSLs, FGFPEHLLVDFX₈QSLs, worin (X₈) der in Anspruch 1 angegebenen Definition entspricht; GFPEHLLVDFX₈QSLs, worin X₈ der in Anspruch 1 angegebenen Definition entspricht; FPEHLLVDFX₈QSLs, worin X₈ der in Anspruch 1 angegebenen Definition entspricht; PEHLLVDFX₈QSLs, worin X₈ der in Anspruch 1 angegebenen Definition entspricht ; FGFPEHLLVDFX₈QSL, worin X₈ der in Anspruch 1 angegebenen Definition ent-

NACHGEREICHT

005131

- 12 -

spricht; FGFPEHLLVDFX₈QS, worin X₈ der in Anspruch 1 angegebenen Definition entspricht; FGFPEHLLVDFX₈Q, worin X₈ der in Anspruch 1 angegebenen Definition entspricht; FGFPEHLLVDFX₈, worin X₈ der in Anspruch 1 angegebenen Definition entspricht; Fragmente dieser Peptide mit vergleichbarer Bindungsstärke an Aβ42; und/oder Derivate dieser Peptide, die einen Aminosäure-Austausch in X₁ zu X₈ aufweisen, wie in Anspruch 1 definiert, und/oder mindestens einen Aminosäure-Austausch, -Deletion oder -Insertion in R₁ und R₂, wobei dieser Austausch, diese Deletion oder Insertion die Bindungsstärke an Aβ42 nicht beeinträchtigt.

10. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ und/oder R₂ einen N-Terminus und/oder einen C-Terminus mit X₁ und/oder X₂ bilden.

11. Pharmazeutisches Präparat, welches Verbindungen mit der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 10 definiert, und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger aufweist.

12. Verbindungen mit der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 10 definiert.

NACHGEREICHT

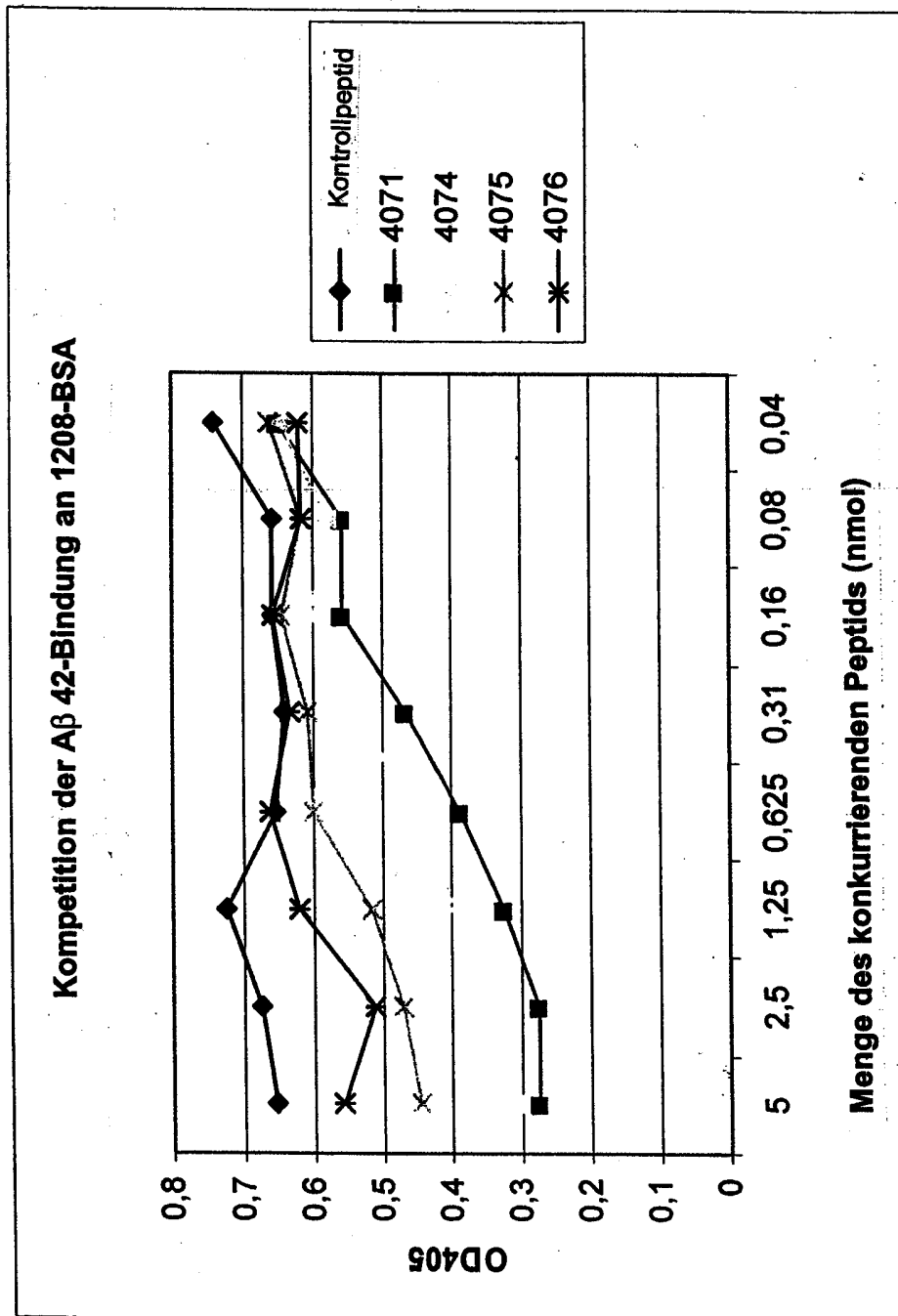


Fig. 1

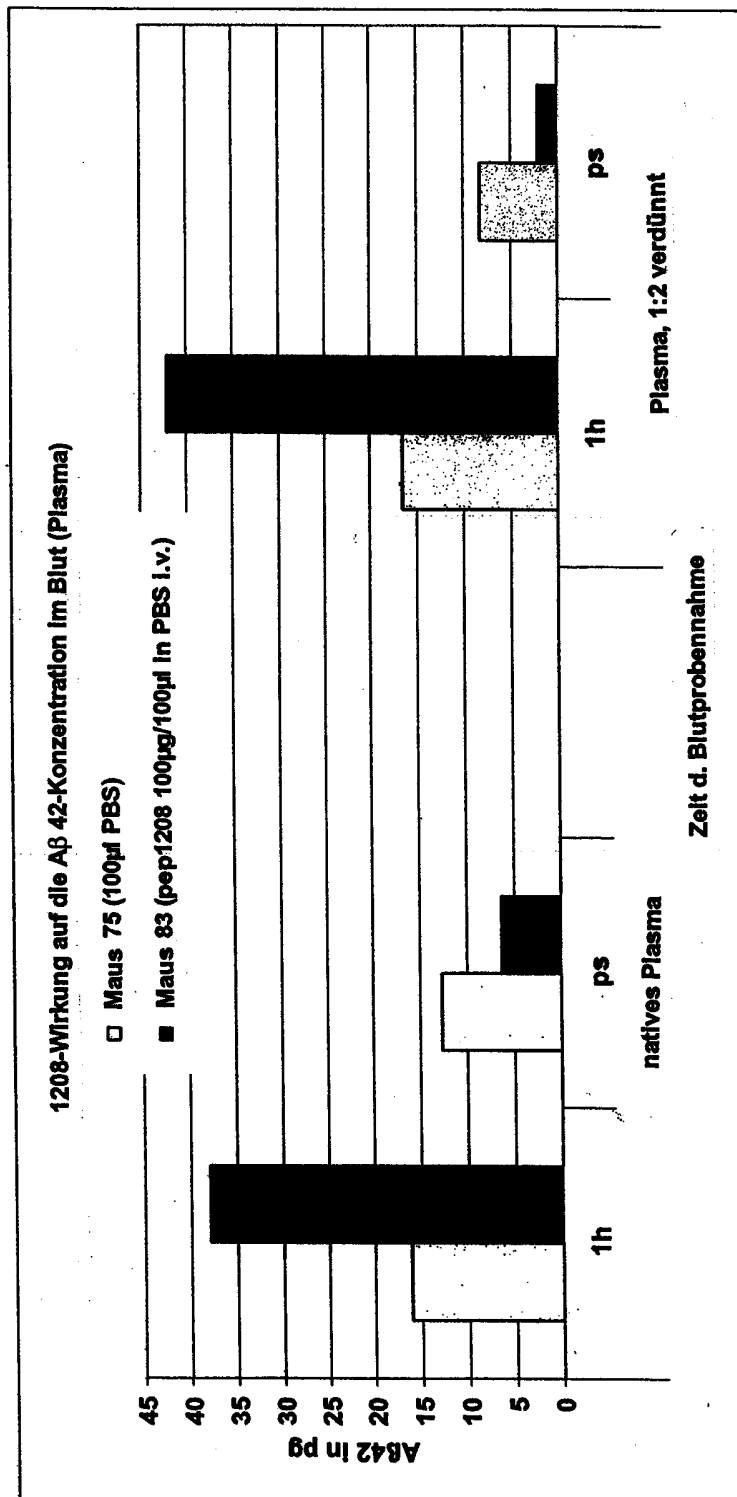


Fig. 2

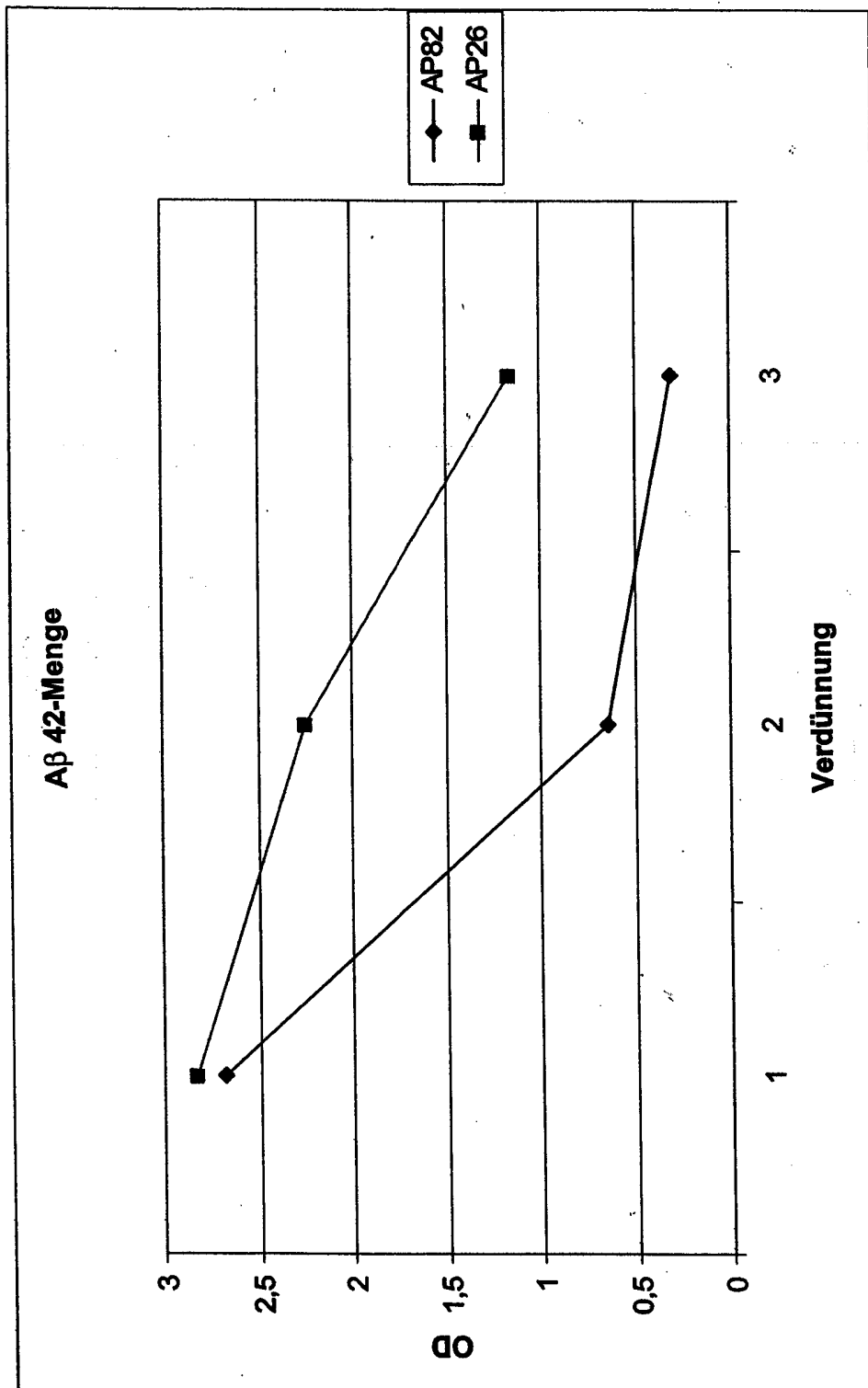


Fig. 3

Patentansprüche:

1. Verwendung einer Verbindung mit der Formel

(I) $R_1X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8R_2$ (I),

worin

X1 E oder D ist;

X2 H ist;

X3 I, L, V oder A ist;

X4 I, L, V oder A ist;

X5 I, L, V oder A ist;

X6 E oder D ist;

X7 F oder Y ist;

X8 I, L, V oder A ist;

und X_1 bis X_8 kovalent durch Peptid-Bindungen gebunden sind;

R_1 und R_2 geeignete N- und C-terminale Gruppen des durch X_1 bis X_8 definierten Peptids sind;

zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention oder Behandlung von Alzheimer-Krankheit (AD) bei einem Patienten.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und R_2 Aminosäurereste, Peptide oder Polypeptide sind, die durch Peptidbindungen kovalent an das durch X_1 bis X_8 definierte Peptid gebunden sind.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und/oder R_2 einen N- oder C-terminalen Cystein(C)-Anteil umfassen.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und/oder R_2 chemische Linker-Gruppen zur Befestigung pharmazeutischer Träger oder pharmazeutisch aktiver Verbindungen aufweisen.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 eine Aminosäure oder ein Peptid, ausgewählt aus der Gruppe P, FP, GFP, FGFP, CP, CFP, CGFP, CFGFP oder CFGFP, ist oder aufweist.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R_2 eine Aminosäure oder ein Peptid, ausgewählt

NACHGEREICHT

aus der Gruppe Q, QS, QSL, QSLs, QC, QSC, QSLC oder QSLSC, ist oder aufweist.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament als Arzneistoff mit langsamer Freisetzung in Bezug auf die Verbindung gemäß Formel (I) vorgesehen ist.

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament für intravenöse, subkutane, orale, intramuskuläre oder mukosale Verabreichung vorgesehen ist.

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament ein Peptid enthält, ausgewählt aus FGFPEHLLVDFLQSLs, GFPEHLLVDFLQSLs, FPEHLLVDFLQSLs, PEHLLVDFLQSLs, EHLLVDFLQSLs, FGFPEHLLVDFLQSL, FGFPEHLLVDFLQs, FGFPEHLLVDFLQ, FGFPEHLLVDFL, FGFPDHLVDFLQSLs, GFDPHLLVDFLQSLs, FPDHLLVDFLQSLs, PDHLLVDFLQSLs, DHLVDFLQSLs, FGFPDHLVDFLQSL, FGFPDHLVDFLQs, FGFPDHLVDFLQ, FGFPDHLVDFL, GFDPHLLVDFLQSL, FPDHLLVDFLQs, GFDPHLLVDFLQs, PDHLLVDFLQ, FPDHLLVDFLQ, DHLVDFLQ, GFDPHLLVDFLQ, GFPEHLLVDFLQSL, FPEHLLVDFLQSL, GFPEHLLVDFLQs, PEHLLVDFLQSL, GFPEHLLVDFLQSL, PEHLLVDFLQ, FGFPEHLLVEFLQSLs, GFPEHLLVEFLQSLs, FPEHLLVEFLQSLs, PEHLLVEFLQSLs, PEHLLVEFLQSL, FGFPEHLLVEFLQSL, FGFPEHLLVEFLQs, FGFPEHLLVEFLQ, FGFPEHLLVEFL, GFPEHLLVEFLQSL, FPEHLLVEFLQSL, FGFPEHLLVEFLQSLs, FFPEHLLVEFLQSLs, FGFPEHLLVEFLQSS, GFPEHLLVEFLQSLs, ein Peptid, worin $X_3X_4X_5$ für LLV, ILV, ALV, LLL, III, AAA, VVV, LVV, LVL, VLL, IVL, LLA, LLI, LIV, LAV, LLA, IIA, IAI, AVA, AAV oder VAA steht, FGFPEHLLVEYLQSLs, FGFPEHLLVDYLQSLs, FGFPDHLVVEYLQSLs, GFPEHLLVDYLQSLs, FPEHLLVDYLQSLs, PEHLLVDYLQSLs, FGFPEHLLVDYLQSL, FGFPEHLLVDYLQs, FGFPEHLLVDYLQ, FGFPEHLLVDYL, GFPEHLLVDYLQSL, FPEHLLVDYLQSL, FPEHLLVDYLQs, PEHLLVDYLQSL, PEHLLVDYLQs, PEHLLVDYLQ, FGFPEHLLVDFIQSLs, FGFPEHLLVDFQAQSLs, FGFPEHLLVDFVQSLs, FGFPEHLLVDFX₈QSLs, worin X₈ der in Anspruch 1 angegebenen Definition entspricht; GFPEHLLVDFX₈QSLs, worin X₈ der in Anspruch 1 angegebenen Definition entspricht; FPEHLLVDFX₈QSLs, worin X₈ der in Anspruch 1 angegebenen Definition entspricht; PEHLLVDFX₈QSLs, worin X₈ der in Anspruch 1 angegebenen Definition entspricht; FGFPEHLLVDFX₈QSL, worin X₈ der in Anspruch 1 angegebenen Definition ent-

NACHGEREICHT

spricht; FGFPEHLLVDFX₈QS, worin X₈ der in Anspruch 1 angegebenen Definition entspricht; FGFPEHLLVDFX₈Q, worin X₈ der in Anspruch 1 angegebenen Definition entspricht; FGFPEHLLVDFX₈, worin X₈ der in Anspruch 1 angegebenen Definition entspricht; Fragmente dieser Peptide mit vergleichbarer Bindungsstärke an Aβ42; und/oder Derivate dieser Peptide, die einen Aminosäure-Austausch in X₁ zu X₈ aufweisen, wie in Anspruch 1 definiert, und/oder mindestens einen Aminosäure-Austausch, -Deletion oder -Insertion in R₁ und R₂, wobei dieser Austausch, diese Deletion oder Insertion die Bindungsstärke an Aβ42 nicht beeinträchtigt.

10. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ und/oder R₂ einen N-Terminus und/oder einen C-Terminus mit X₁ und/oder X₂ bilden.

11. Pharmazeutisches Präparat, welches Verbindungen mit der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 10 definiert, und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger aufweist.

12. Verbindungen mit der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 10 definiert, mit der Maßgabe, dass die Sequenz FGFPEHLLVDFLQSLS des Cholesteryl-Ester-Transportprotein-Epitops ausgenommen ist.

NACHGEREICHT

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC ⁸ : A61K 38/04 (2006.01)		
Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation): A61K 38/00		
Konsultierte Online-Datenbank: WPI, MEDLINE, STN		
Dieser Recherchenbericht wurde zu den am 13. Juni 2005 eingereichten Ansprüchen 1-12 erstellt.		
Kategorie ⁹	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	WO 1999/066957 A2 (UNITED BIOMEDICAL INC.) 29. Dezember 1999 (29.12.1999) <i>Beispiel 9 mit Sequenz 107</i>	12
	--	
X	US 2005/0025782 A1 (MILICH et al.) 3. Februar 2005 (03.02.2005) <i>Seite 37, Tabelle 10 mit Sequenz 79</i>	12

Datum der Beendigung der Recherche: 27. Jänner 2006		☐ Fortsetzung siehe Folgeblatt Prüfer(in): Mag. MOSSER
⁹ Kategorien der angeführten Dokumente: X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung : der Anmeldungsgegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden. Y Veröffentlichung von Bedeutung : der Anmeldungsgegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist. A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert. P Dokument, das von Bedeutung ist (Kategorien X oder Y), jedoch nach dem Prioritätstag der Anmeldung veröffentlicht wurde. E Dokument, das von besonderer Bedeutung ist (Kategorie X), aus dem ein älteres Recht hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen). & Veröffentlichung, die Mitglied der selben Patentfamilie ist.		