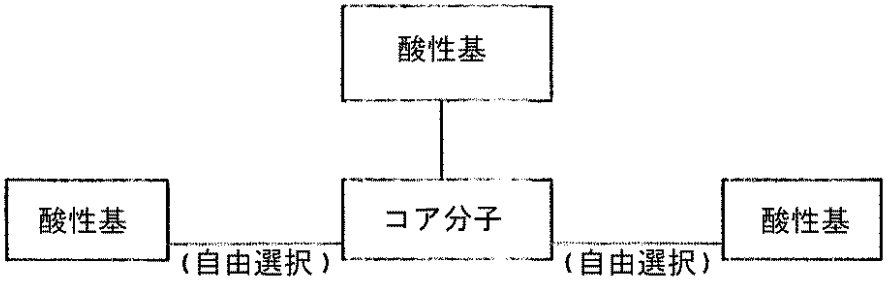
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成19年9月6日(2007.9.6)

【公表番号】特表2003-505462(P2003-505462A)
【公表日】平成15年2月12日(2003.2.12)
【出願番号】特願2001-512526(P2001-512526)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　45/00　　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/28　　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/00　　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｐ　25/28
Ａ６１Ｐ　43/00　　１１１
Ａ６１Ｋ　37/02

【手続補正書】
【提出日】平成19年7月19日(2007.7.19)
【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】　βアミロイドペプチドのＮ－末端ループ(アミノ酸残基１－１５)をブロックまたは不安定化することによって、該Ｎ－末端ループ内の少なくとも１つのヒスチジン残基に対する１個またはそれ以上の金属イオンの結合を阻害する様式で、該β－アミロイドペプチドと相互作用する化合物。
【請求項２】　Cu^{2+}、Zn^{2+}およびFe^{3+}イオンの結合を阻害するが、Mg^{2+}またはCa^{2+}イオンの結合は阻害しない、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】　Ｈｉｓ６、Ｈｉｓ１３およびＨｉｓ１４から成る群から選択される、該Ｎ－末端ループ中の少なくとも１つのヒスチジン残基に結合するようなコンフォメーションおよび極性を有する、請求項１または請求項２に記載の化合物。
【請求項４】　該Ｎ－末端ループ中の少なくとも２つのヒスチジン残基に結合する、請求項３に記載の化合物。
【請求項５】　該Ｎ－末端ループ中の少なくとも３つのヒスチジン残基に結合する、請求項４に記載の化合物。
【請求項６】　Ａｓｐ７、Ｔｙｒ１０およびＧｌｕ１１から成る群から選択される、該Ｎ－末端ループ中の少なくとも１つのアミノ酸にも更に結合する、請求項１から５のいずれかに記載の化合物。
【請求項７】　該Ｎ－末端ループ中のＨｉｓ残基の１つまたはそれ以上と相互作用する酸性基を有する、請求項１から５のいずれかに記載の化合物。
【請求項８】　以下の式：
【化１】



[式中、コア分子は酸性基(群)がＨｉｓ６、Ｈｉｓ１３およびＨｉｓ１４の１つまたはそれ以上と相互作用するようなコンフォメーションおよび極性を有する]
で示される、請求項７に記載の化合物。

【請求項９】　該酸性基がCO_2H、PO_3H_2、SO_3H、OSO_3H_2およびOPO_3H_2から成る群から選択される、請求項８に記載の化合物。

【請求項１０】　１から３個のカルボン酸基を有する分子であり、該分子長が該Ｎ－末端ループ内に受け入れられ得るような、および少なくとも１個のカルボン酸基が少なくとも１つのヒスチジン残基に近接するような長さである、請求項９に記載の化合物。

【請求項１１】　有機分子、ペプチドまたは金属複合体である、請求項１から１０のいずれかに記載の化合物。

【請求項１２】　金属複合体ではない、請求項９に記載の化合物。

【請求項１３】　全体で疎水性の性質を有する、請求項９に記載の化合物。

【請求項１４】　血液－脳関門を通り抜けることができる、請求項１０に記載の化合物。

【請求項１５】　標的部分を含む、または標的部分と結合し、阻害物質－標的部分の複合体を形成している、請求項１から１４のいずれかに記載の化合物。

【請求項１６】　該標的部分がポリペプチド、核酸、炭水化物、脂質、β－アミロイドリガンド、抗体および色素から成る群から選択される、請求項１５に記載の化合物。

【請求項１７】　該標的部分がβ－アミロイドペプチドのテイルと相互作用する疎水性領域を有する、請求項１５に記載の化合物。

【請求項１８】　該標的部分が脂肪酸分子を含む、請求項１７に記載の化合物。

【請求項１９】　該標的部分がβ－アミロイドペプチドの残基１５－２１によって規定される部位に該化合物を標的させる、請求項１５から１８のいずれかに記載の化合物。

【請求項２０】　該標的部分がβ－アミロイドペプチドの残基１５－２１の配列に相当する配列を含むペプチドである、請求項１７に記載の化合物。

【請求項２１】　阻害物質－標的部分の複合体が血液－脳関門を通り抜けることができる、請求項１５から２０のいずれかに記載の化合物。

【請求項２２】　β－アミロイドペプチドのＮ－末端ループに対する金属イオンの結合を阻害する化合物を選択または設計する方法であって、

（ｉ）　Ｈｉｓ６、Ｈｉｓ１３およびＨｉｓ１４から成る群から選択される、該Ｎ－末端ループ中の少なくとも１つアミノ酸に結合するようなコンフォメーションおよび極性を有する化合物を選択および設計し、そして

（ｉｉ）　β－アミロイドペプチドのＮ－末端ループに対する金属イオンの結合阻害能について、該化合物を試験する過程を含む方法。

【請求項２３】　該化合物が該Ｎ－末端ループ中の少なくとも２つのヒスチジン残基に結合する、請求項２２に記載の方法。

【請求項２４】　該化合物が該Ｎ－末端ループ中の少なくとも３つのヒスチジン残基に結合する、請求項２３に記載の方法。

【請求項２５】　該化合物がＡｓｐ７、Ｔｙｒ１０およびＧｌｕ１１から成る群から選択される、該Ｎ－末端ループ中の少なくとも１つのアミノ酸にも更に結合する、請求項２２から２４のいずれかに記載の方法。

【請求項２６】　該化合物がCu^{2+}、Zn^{2+}およびFe^{3+}イオンの結合を阻害するが

、Mg^{2+}またはCa^{2+}イオンの結合は阻害しない、請求項２２に記載の方法。

【請求項２７】　該化合物が全体で疎水性の性質を有する、請求項２２から２６のいずれかに記載の方法。

【請求項２８】　該化合物が血液－脳関門を通り抜けることができる、請求項２７に記載の方法。

【請求項２９】　請求項２２から２８のいずれかに記載の方法によって得られる、β－アミロイドペプチドのＮ－末端ループに対する金属イオンの結合を阻害する化合物。

【請求項３０】　請求項１から２１または２９のいずれかに記載の化合物と共に、製薬的に許容される担体を含有する組成物。

【請求項３１】　β－アミロイドペプチドに対する１個またはそれ以上の金属イオンの結合を阻害する、またはβ－アミロイドペプチドの凝集を抑制する方法であって、該ペプチドのＮ－末端ループをブロックまたは不安定化することによって、該Ｎ－末端ループ内の少なくとも１つのヒスチジン残基に対する１個またはそれ以上の金属イオンの結合を阻害する化合物に該ペプチドをさらす過程を含む方法。

【請求項３２】　該化合物がＨｉｓ６、Ｈｉｓ１３およびＨｉｓ１４から成る群から選択される、β－アミロイドペプチドのＮ－末端ループ中の少なくとも１つのヒスチジン残基に結合するようなコンフォメーションおよび極性を有する、請求項３１に記載の方法。

【請求項３３】　該化合物が該Ｎ－末端ループ中の少なくとも２つのヒスチジン残基に結合する、請求項３２に記載の方法。

【請求項３４】　該化合物が該Ｎ－末端ループ中の少なくとも３つのヒスチジン残基に結合する、請求項３３に記載の方法。

【請求項３５】　該化合物がＡｓｐ７、Ｔｙｒ１０およびＧｌｕ１１から成る群から選択される、該Ｎ－末端ループ中の少なくとも１つのアミノ酸にも更に結合する、請求項３１から３４のいずれかに記載の方法。

【請求項３６】　該化合物がCu^{2+}、Zn^{2+}およびFe^{3+}イオンの結合を阻害するが、Mg^{2+}またはCa^{2+}イオンの結合は阻害しない、請求項３１から３５のいずれかに記載の方法。

【請求項３７】　該化合物がＭｎ、Ｆｅ、Ｃｏ、Ｎｉ、Ｃｕ、Ｚｎ、Ｒｕ、Ｐｄ、Ａｇ、Ｃｄ、Ｐｔ、Ａｕ、ＲｈまたはＨｇの複合体であるが、該化合物はヘミンまたはヘマチンではない、請求項３１から３６のいずれかに記載の方法。

【請求項３８】　該化合物が標的部分を含む、または標的部分と結合している、請求項３１から３７のいずれかに記載の方法。

【請求項３９】　該標的部分がβ－アミロイドペプチドの残基１５－２１によって規定される部位に該化合物を標的させる、請求項３８に記載の方法。

【請求項４０】　β－アミロイドペプチドに対する１個またはそれ以上の金属イオンの結合の阻害がインビボにおいて生じる、請求項３１から３９のいずれかに記載の方法。

【請求項４１】　請求項１から２１のいずれかに記載の化合物、または請求項３０に記載の医薬組成物を、該処置を必要とする被験者に投与する過程を含む、アルツハイマー病を予防、処置または軽減する方法。

【請求項４２】　請求項４０の方法によって、β－アミロイドペプチドに対する１個またはそれ以上の金属イオンの結合を阻害する、あるいはβ－アミロイドペプチドの凝集を抑制することを含む、アルツハイマー病を予防、処置または軽減する方法。