

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-518652

(P2004-518652A)

(43) 公表日 平成16年6月24日(2004.6.24)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C O 3 3
A 6 1 K 31/426	A 6 1 K 31/426	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/427	A 6 1 K 31/427	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/4439	A 6 1 K 31/4439	4 C O 8 6
A 6 1 P 3/00	A 6 1 P 3/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 39 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-550968 (P2002-550968)	(71) 出願人	595047190
(86) (22) 出願日	平成13年12月12日 (2001.12.12)		スミスクライン ビーチャム パブリック
(85) 翻訳文提出日	平成15年6月18日 (2003.6.18)		リミテッド カンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/GB2001/005488		SmithKline Beecham
(87) 国際公開番号	W02002/049626		p. l. c.
(87) 国際公開日	平成14年6月27日 (2002.6.27)		イギリス国 ティダブリュ8 9ジーエス
(31) 優先権主張番号	0030845.2		, ミドルセックス, プレントフォード, グ
(32) 優先日	平成12年12月18日 (2000.12.18)		レート ウェスト ロード 980
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100081422
			弁理士 田中 光雄
		(74) 代理人	100106518
			弁理士 松谷 道子
		(74) 代理人	100116311
			弁理士 元山 忠行
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 新規治療

(57) 【要約】

本発明は、ニューロン変性、傷害または可塑性障害により特徴付けられる疾患または症状におけるニューロンの増殖および/または修復の促進方法であって、有効で、非毒性かつ医薬上許容される量の P P A R アゴニストまたはその医薬上許容される誘導体を投与することを含む方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ニューロン変性、傷害または可塑性障害により特徴付けられる疾患または症状におけるニューロンの増殖および/または修復の促進方法であって、有効で、非毒性かつ医薬上許容される量の P P A R アゴニストまたはその医薬上許容される誘導体を投与することを含む方法。

【請求項 2】

疾患または症状が、ニューロン変性により特徴付けられる請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

疾患または症状が、卒中、アルツハイマー病、前頭側頭型痴呆（タウオパシー）、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、レビー小体型痴呆、外傷性脳傷害または脊髄傷害、多発性硬化症、脊髄小脳変性症、多系統萎縮症、先天性代謝異常およびハンチントン病から選択される請求項 2 記載の方法。

10

【請求項 4】

疾患または症状が、ニューロン変性および/または可塑性障害により特徴付けられる請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

疾患または症状が、統合失調症および鬱病から選択される請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

疾患または症状が、ニューロン傷害に特徴付けられる請求項 1 記載の方法。

20

【請求項 7】

疾患または症状が、頭部および/または脊髄傷害に特徴付けられる請求項 6 記載の方法。

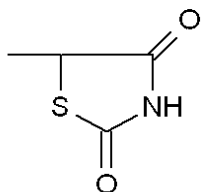
【請求項 8】

疾患または症状が、外傷および多発性硬化症から選択される請求項 7 記載の方法。

【請求項 9】

P P A R アゴニストが、式 (A) :

【化 1】



(A)

30

で示される基を含有する化合物である請求項 1 記載の方法。

【請求項 10】

P P A R アゴニストが、5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ピリジル) アミノ) エトキシ] ベンジル) - 2 , 4 - チアゾリジンジオン、(+) - 5 - [[4 - [(3 , 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 , 5 , 7 , 8 - テトラメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル) メトキシ] フェニル] メチル] - 2 , 4 - チアゾリジンジオン (またはトログリタゾン)、5 - [4 - [(1 - メチルシクロヘキシル) メトキシ] ベンジル] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (またはシグリタゾン)、5 - [4 - [2 - (5 - エチルピリジン - 2 - イル) エトキシ] ベンジル] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (またはピオグリタゾン) および 5 - [(2 - ベンジル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾピラン) - 5 - イルメチル] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (またはエングリタゾン) から選択される請求項 1 記載の方法。

40

【請求項 11】

P P A R アゴニストが、非チアゾリジンジオン P P A R アゴニストである請求項 1 記

50

載の方法。

【請求項 1 2】

P P A R アゴニストが、2 (S) - (2 - ベンゾイル - フェニルアミノ) - 3 - { 4 - [2 - 5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - フェニル } - プロピオン酸またはその医薬上許容される誘導体である請求項 1 記載の方法。

【請求項 1 3】

ニューロン変性、傷害または可塑性障害により特徴付けられる疾患または症状におけるニューロンの増殖および/または修復を促進するために用いるための P P A R アゴニストまたはその医薬上許容される誘導体。

【請求項 1 4】

ニューロン変性、傷害または可塑性障害により特徴付けられる疾患または症状におけるニューロンの増殖および/または修復を促進するための医薬の製造において用いるための P P A R アゴニストまたはその医薬上許容される誘導体。

【請求項 1 5】

ニューロン変性、傷害または可塑性障害により特徴付けられる疾患または症状におけるニューロンの増殖および/または修復の促進において用いるための医薬組成物であって、P P A R アゴニストまたはその医薬上許容される誘導体、および医薬上許容される担体を含んで成る医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、新規治療方法、特に、ニューロン変性、傷害または可塑性障害に特徴付けられる疾患または症状におけるニューロンの増殖および/または修復を促進するための方法に関する。

【0002】

神経変性の過程は、卒中、アルツハイマー病、前頭側頭型痴呆（タウオパシー）、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、レビー小体型痴呆、外傷性脳傷害または脊髄傷害、多発性硬化症、脊髄小脳変性症、多系統萎縮症、先天性代謝異常およびハンチントン病を含む多くの CNS 疾患の発生および進行における重要な因子である。現在は、かかる CNS 疾患によるニューロン損傷の後の軸索再生を促進する利用可能な治療が存在しない。

加えて、損傷した軸索の再生の増大およびシナプス形成性の増強は、頭部および/または脊髄傷害の後の CNS の機能的回復を可能にする重要な機構である。また、かかる機構は、シナプス形成性が疾患の病理学において役割を果たすと考えられる多くの精神障害において有益であり得る。

【0003】

現在、神経変性の治療に関する治療薬は、傷害の後の炎症から生じる二次的な神経損傷を制限することおよび神経細胞死の基礎となる機構を操作することに依存している。卒中のような急性疾患において、血流の停止の後の細胞死は急速に起こるために迅速な医学的介入が必要とされるので、この方法は制限される。

卒中が発症した後、自発的な機能的回復が多くの患者で観察され、このことは、脳が傷害後に修復および/または再構築する能力を有することを示唆している。したがって、この修復を増強する可能性を有する薬剤、例えばニューロンの再増殖および/または修復を促進する薬剤は、脳虚血の発症のかなり後（潜在的には数日）での介入を可能にすることができる。したがって、傷害後の軸索発生を誘発する療法は、慢性および急性神経変性疾患において変性 CNS による機能的シナプス結合の喪失を再構築することに有用であり得る。

最後に、また、シナプス形成性の増大が有益であり得る疾患は、統合失調症および鬱病を含む精神障害である。効果的な抗鬱剤で慢性的に治療を受けている患者は、シナプス形成性の指標の増大を示すことが報告されている。したがって、ニューロンが神経突起を伸ばす能力を増強し、潜在的に、神経形成性を増大させる化合物は、これらの障害の予防および治療において有効であり得る。

10

20

30

40

50

【0004】

欧州特許出願公開番号0306228号は、とりわけ、低血糖活性および低脂血症活性ならびにある種の摂食障害の治療における活性を有するとして開示されているある種のチアゾリジンジオン誘導体を開示している。EP0306228の実施例30の化合物は、5-(4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン(または「化合物(I)」)である。

欧州特許出願公開番号:0306228、0008203、0139421、0032128、0428312、0489663、0155845、0257781、0208420、0177353、0319189、0332331、0332332、0528734、0508740;国際特許出願公開番号92/18501、93/02079、93/22445および米国特許第4687777号、第5104888号および第5478852号は、また、低血糖活性および低脂血症活性を有することが示されているある種のチアゾリジンジオン誘導体を開示している。

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体の - 異性体(以後、PPAR と称する)は、ステロイド、甲状腺およびレチノイドホルモンに対する受容体を含む、核内受容体スーパーファミリーの一員であることが知られている(Evans, Science 240, 889-895, (1988))。

【0005】

J. Biol. Chem., 270, 12963-12966から、化合物(I)のようなチアゾリジンジオンはPPAR アゴニストであることが知られている。

さらに、PPAR アゴニストは、非チアゾリジンジオン、例えば、国際出願公開番号WO97/31907(またはEP0888317)の式(I)で示される化合物を含む。一の特定の化合物は、2(S)-(2-ベンゾイル-フェニルアミノ)-3-{4-[2-5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル]-エトキシ}-フェニル}-プロピオン酸(化合物(II))である。

【0006】

この度、意外にも、化合物(I)または化合物(II)のようなPPAR アゴニストが、ニューロンの増殖および/または修復を促進することが示され、かくして、ニューロン変性、傷害または可塑性障害により特徴付けられる疾患または症状の治療および/または予防において効力を有することが示された。

したがって、本発明は、ニューロン変性、傷害または可塑性障害により特徴付けられる疾患または症状におけるニューロンの増殖および/または修復の促進方法であって、有効で、非毒性かつ医薬上許容される量の化合物(I)または化合物(II)のようなPPAR アゴニストまたはその医薬上許容される誘導体を投与することを含む方法を提供する。

【0007】

適当には、該方法はニューロンの増殖を促進するためのものである。

適当には、該方法は、ニューロンの修復方法を提供するものである。

適当には、該疾患または症状は、ニューロン変性に特徴付けられるものである。

適当には、該疾患または症状は、ニューロン傷害に特徴付けられるものである。

適当には、該疾患または症状は、可塑性障害に特徴付けられるものである。

【0008】

特定の疾患または症状は、ニューロン変性に特徴付けられ、したがって、ニューロンの増殖および/または修復が有益であるものであり、卒中、アルツハイマー病、前頭側頭型痴呆(タウオパシー)、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、レビー小体型痴呆、外傷性脳傷害または脊髄傷害、多発性硬化症、脊髄小脳変性症、多系統萎縮症、先天性代謝異常およびハンチントン病;適当には、卒中;適当には、アルツハイマー病;適当には、前頭側頭型痴呆(タウオパシー);適当には、パーキンソン病;適当には、筋萎縮性側索硬化症;適当には、レビー小体型痴呆;適当には、外傷性脳傷害または脊髄傷害;適当には、多発性硬化症;適当には、脊髄小脳変性症;適当には、多系統萎縮症;適当には、先天性代謝異常;または適当には、ハンチントン病を含む。

10

20

30

40

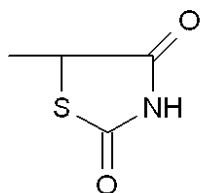
50

ニューロン変性および/または可塑性障害により特徴付けられる疾患または症状は、精神障害、例えば、統合失調症および鬱病；適当には、統合失調症；適当には、鬱病を含む。ニューロン傷害に特徴付けられる特定の疾患または症状は、外傷および多発性硬化症；適当には、外傷；適当には、多発性硬化症を含む、頭部および/または脊髄傷害に付随する症状を含む。

【0009】

適当なPPAR アゴニストは、チアゾリジンジオン、特にチアゾリジン - 2, 4 - ジオンを含み、これは、式(A)：

【化1】



(A)

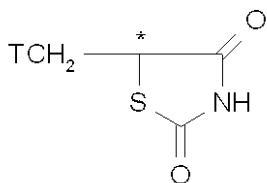
10

で示される基を含む化合物である。

【0010】

式(A)で示される基を含む適当な化合物は、式(I)：

【化2】



(I)

20

30

[式中、Tは、1つまたはそれ以上のアルキル基、アラルキル基またはヘテロサイクリルアルキル基により置換されていてもよい、アリールまたはヘテロサイクリル基を意味し、該アルキル、アラルキルおよびヘテロサイクリルアルキル基は、それ自体置換されていてもよい]

で示される化合物またはその互変異性体および/またはその医薬上許容される塩および/またはその医薬上許容される溶媒和物を含む。

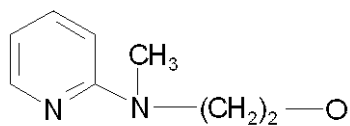
適当には、式(I)中の星印(*)で標識された炭素原子は、キラル炭素原子である。

【0011】

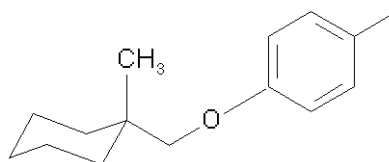
特に、Tは(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)および(i)：

【化3】

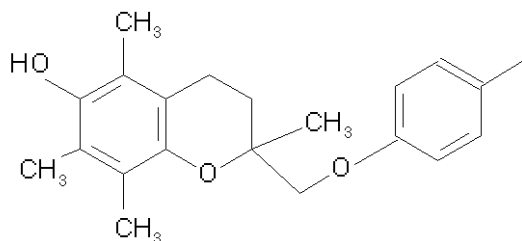
40



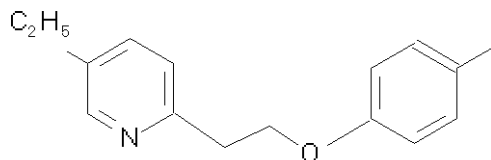
(a)



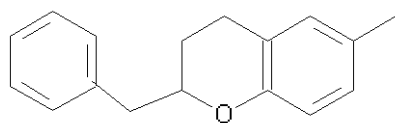
(b)



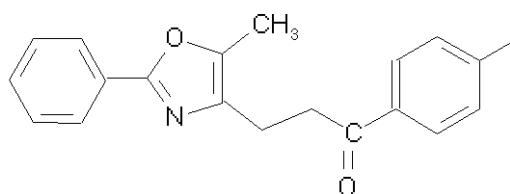
(c)



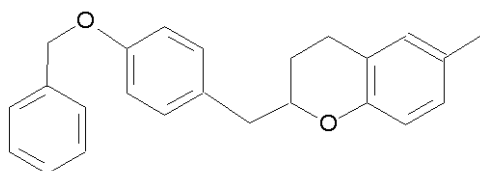
(d)



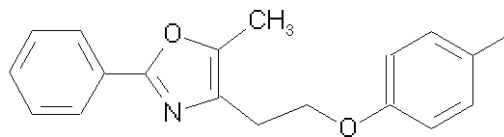
(e)



(f)

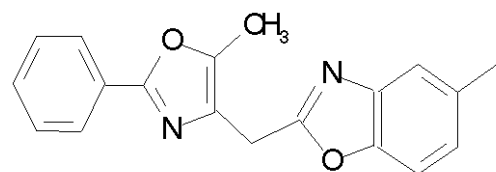


(g)



(h)

、および



(i)

から成る群から選択される基である。

特に、式 (a)、(b)、(c)、(d) および (e) で示される基である。

【0012】

また、欧州特許出願公開番号：0306228、0008203、0139421、0032128、0428312、0489663、0155845、0257781、0208420、0177353、0319189、0332331、0332332、0528734 および 0508740、国際特許出願公開番号 92/18501、93/02079、93/22445 および 米国特許第 4687777 号、第 5104888 号 および 第 5478852 号、特に、その明細書の実施例に開示されている PPAR も、本発明の治療に含まれる。これらの刊行物の内容は、出典明示して本明細書に組み入れる。

10

20

30

40

50

【0013】

チアゾリジンジオン P P A R アゴニストは、いくつかの互変異性体の1つとして存在することができる。このすべては、個々の互変異性体またはそれらの混合物として本発明に組み入れられる。P P A R アゴニストがキラル炭素原子を含有する場合、したがって、1つもしくはそれ以上の立体異性体または1つもしくはそれ以上の幾何異性体が存在する場合、本発明の方法は、個々の異性体でも、ラセミ体を含むそれらの混合物であろうとも、すべての該形態の P P A R アゴニストを包含することは理解できるだろう。

チアゾリジンジオンの特別な例としては、E P 0 3 0 6 2 2 8 および W O 9 4 / 0 5 6 5 9 に開示されているものが挙げられる。さらに特別な例としては、E P 0 1 3 9 4 2 1 および米国特許第 5 4 7 8 8 5 2 号に開示されているチアゾリジンジオンが挙げられる。

10

【0014】

好ましいチアゾリジンジオンは化合物 (I) である。

さらに特別なチアゾリジンジオンは、(+) - 5 - [[4 - [(3 , 4 - ジヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2 , 5 , 7 , 8 - テトラメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 2 - イル) メトキシ] フェニル] メチル] - 2 , 4 - チアゾリジンジオン (またはトログリタゾン) 、 5 - [4 - [(1 - メチルシクロヘキシル) メトキシ] ベンジル] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (またはシグリタゾン) 、 5 - [4 - [2 - (5 - エチルピリジン - 2 - イル) エトキシ] ベンジル] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (またはピオグリタゾン) または 5 - [(2 - ベンジル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾピラン) - 5 - イルメチル) チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (またはエングリタゾン) である。

20

特別なチアゾリジンジオンは、5 - [4 - [2 - (5 - エチルピリジン - 2 - イル) エトキシ] ベンジル] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (またはピオグリタゾン) またはその医薬上許容される誘導体、例えば塩酸塩である。

【0015】

上記したように、さらに、適当な P P A R アゴニストは、非チアゾリジンジオン P P A R アゴニスト、例えば、国際特許出願公開番号 W O 9 7 / 3 1 9 0 7 (または E P 0 8 8 8 3 1 7) の式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体を含む。W O 9 7 / 3 1 9 0 7 (または E P 0 8 8 8 3 1 7) の特定の化合物は、化合物 (I I) またはその医薬上許容される誘導体、例えばその医薬上許容される塩または医薬上許容される溶媒和物である。

30

上記した公開物、例えば E P 0 3 0 6 2 2 8 、 W O 9 4 / 0 5 6 5 9 、 W O 9 7 / 3 1 9 0 7 および E P 0 8 8 8 3 1 7 は、出典明示して本明細書に組み入れる。

【0016】

本明細書で用いられる場合、「P P A R アゴニスト」なる用語は、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体のガンマサブタイプの小分子量アゴニストのようなアゴニストに関し、この核内受容体は、ステロイド、レチノイドおよび甲状腺受容体を含むリガンド活性化転写因子ファミリーの一員である。

P P A R アゴニスト活性は、Lehmannら: Journal of Biological Chemistry, 270, 12953-12956 (1995) に開示されている方法を用いて評価することができる。

40

【0017】

本明細書で用いられる場合、「アリール」なる用語は、5つまでの、好ましくは3つまでの、ハロゲン、アルキル、フェニル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシまたはアルキルカルボニル基から選択される基により置換されていてもよいフェニルおよびナフチルを含む。

適当なヘテロサイクリル基は、芳香族および非芳香族ヘテロサイクリック基である。

適当な非芳香族ヘテロサイクリック基は、各々の環に、酸素、硫黄または窒素から選択される4つまでのヘテロ原子を含有し、所望により1つまたはそれ以上のアリール基と縮合している、単環または縮合環ヘテロサイクリック基を含有する基である。

50

適当な芳香族ヘテロサイクリック基は、各々の環に酸素、硫黄または窒素から選択される4つまでのヘテロ原子を含有する、置換または非置換の、単環または縮合環芳香族ヘテロサイクリル基を含む。

【0018】

好ましい芳香族ヘテロサイクリル基は、5～7つの環原子、好ましくは5または6つの環原子を有する、置換または非置換の単環式ヘテロサイクリル基を含む。

特に、芳香族ヘテロサイクリル基は、酸素、硫黄または窒素から選択される1、2または3つ、特に、1または2つのヘテロ原子を含有する。

ヘテロサイクリルに対する適当な置換基は、アルキル、アルコキシ、アリールおよびハロゲンから成る群から選択される4つまでの置換基を含み、または、隣接する炭素原子上のいずれの2つの置換基は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、アリール基、好ましくはベンゼン環を形成し、ここに、該2つの置換基により示されるアリール基の炭素原子は、それ自体、置換されていても、または非置換であってもよい。

「アリール」、「ヘテロアリール」およびその置換基の上記した定義は、上記した特許公報に開示されている、特定の化合物に関するものとは異なっている場合、その公報の定義が優先することは理解できるだろう。

【0019】

本明細書で用いられる場合、「ハロゲン」なる用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素；好ましくは塩素を意味する。

本明細書で用いられる場合、「アルキル」および「アルコキシ」なる用語は、12個までの炭素原子を含有する、直鎖または分枝鎖の炭素鎖を有する基である。

本明細書で用いられる場合、「アシル」なる用語は、アルキルカルボニル基を含む。

適当なアルキル基は、 C_{1-12} アルキル基、特に C_{1-6} アルキル基、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソブチルまたは*tert*-ブチル基である。

いずれのアルキル基に対する適当な置換基は、「アリール」なる用語に関して上記したものを含む。

【0020】

P P A R アゴニストの適当な誘導体は、医薬上許容される誘導体、例えば塩および溶媒和物である。

いずれのP P A R アゴニストの適当な誘導体は、上記した公報に開示されているものを含む。

適当な医薬上許容される塩は、適当な酸由来の塩、例えば酸付加塩、または塩基由来の塩を含む。

【0021】

適当な医薬上許容される塩は、例えば、アルミニウムのような金属塩、リチウム、ナトリウムまたはカリウムのようなアルカリ金属塩、カルシウムまたはマグネシウムのようなアルカリ土類金属塩、およびアンモニアまたは置換アンモニア塩、例えばトリエチルアミン、2-ヒドロキシエチルアミン、ビス-(2-ヒドロキシエチル)-アミンまたはトリ-(2-ヒドロキシエチル)-アミンのようなヒドロキシアルキルアミン、ピシクロヘキシルアミンのようなシクロアルキルアミンのような低級アルキルアミンとの塩、またはプロカイン、ジベンジルピペリジン、*N*-ベンジル-*b*-フェネチルアミン、デヒドロアピエチルアミン、*N,N'*-ビスデヒドロアピエチルアミン、グルカミン、*N*-メチルグルカミンまたはピリジン型の塩基、例えばピリジン、コリジンまたはキノリンとの塩を含む。

【0022】

適当な酸付加塩は、医薬上許容される無機塩、例えば、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩、塩酸塩および臭化水素酸塩ならびに医薬上許容される有機塩付加塩、例えば、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、メタン-スルホン酸塩、 α -ケトグルタル酸塩、グリセロリン酸塩、特にマレイン酸塩を含む。

10

20

30

40

50

化合物 (I) の適当な医薬上許容される塩は、EP 0 3 0 6 2 2 8 および WO 9 4 / 0 5 6 5 9 に開示されているものであり、マレイン酸塩を含む。

適当な医薬上許容される溶媒和物は水和物を含む。

化合物 (I) の適当な医薬上許容される溶媒和物は、EP 0 3 0 6 2 2 8 および WO 9 4 / 0 5 6 5 9 に開示されているものであり、水和物を含む。

化合物 (II) の適当な医薬上許容される誘導体、例えば塩または溶媒和物は、WO 9 7 / 3 1 9 0 7 (または EP 0 8 8 8 3 1 7) に開示されているものを含む。

【 0 0 2 3 】

本明細書において言及する、PPAR アゴニスト、例えば、チアゾリジンジオンまたは非チアゾリジンジオン、例えば、WO 9 7 / 3 1 9 0 7 (または、EP 0 8 8 8 3 1 7)
10
に開示されている化合物は、有利には、上記した開示されている特許公報に開示されている方法に従って調製される：かくして、化合物 (I)、またはその互変異性体、および/またはその医薬上許容される塩、および/またはその医薬上許容される溶媒和物は、EP 0 3 0 6 2 2 8 および WO 9 4 / 0 5 6 5 9 に開示されている方法を用いて調製できる。また、化合物 (II)、またはその医薬上許容される誘導体、その塩または溶媒和物は、WO 9 7 / 3 1 9 0 7 (または EP 0 8 8 8 3 1 7) に記載されている方法を用いて調製できる。

チアゾリジンジオンの塩および/または溶媒和物は、慣用的な方法、例えば、上記した特許公報に開示されている方法に従って、調製することができ、単離することができる。

【 0 0 2 4 】

また、本発明は、ニューロン変性、傷害または可塑性障害により特徴付けられる疾患または症状におけるニューロンの増殖および/または修復を促進するために用いるための PPAR アゴニストまたはその医薬上許容される誘導体を提供する。

また、本発明は、ニューロン変性、傷害または可塑性障害により特徴付けられる疾患または症状におけるニューロンの増殖および/または修復を促進するための医薬の製造において用いるための PPAR アゴニストまたはその医薬上許容される誘導体を提供する。

【 0 0 2 5 】

上記した方法において、PPAR アゴニストは、それ自体、または好ましくは、医薬上許容される担体も含む医薬組成物として投与することができる。

本発明の治療において、本明細書に記載した PPAR アゴニストは、上記した特許出願
30
および特許に開示された方法に従って、処方され、投与される。

したがって、また、本発明は、ニューロン変性、傷害または可塑性障害により特徴付けられる疾患または症状におけるニューロンの増殖および/または修復を促進するための医薬組成物であって、PPAR アゴニストまたはその医薬上許容される誘導体、および医薬上許容される担体を含んで成る医薬組成物を提供する。

【 0 0 2 6 】

本明細書で用いられる場合、「医薬上許容される」なる用語は、ヒトおよび獣医での使用のための、化合物、組成物および成分を包含し、例えば、「医薬上許容される塩」なる用語は、獣医学的に許容される塩を包含する。

【 0 0 2 7 】

活性化合物は、通常、単独の薬剤として投与されるが、他の薬剤と組み合わせて投与することもできる。

また、該組合せは、PPAR アゴニスト、例えば、化合物 (I) または化合物 (II) もしくはその医薬上許容される誘導体、あるいは式 (I) で示される化合物もしくはその医薬上許容される誘導体および付加的な薬剤の同時投与、あるいは、PPAR アゴニスト、例えば、化合物 (I) または化合物 (II) もしくはその医薬上許容される誘導体、あるいは式 (I) で示される化合物もしくはその医薬上許容される誘導体および付加的な薬剤の逐次投与を含む。

【 0 0 2 8 】

同時投与は、PPAR アゴニスト、例えば、化合物 (I) または化合物 (II) もしく
50

10

20

30

40

50

はその医薬上許容される誘導体、あるいは式 (I) で示される化合物もしくはその医薬上許容される誘導体および付加的な薬剤の両方を含む医薬組成物の投与、または、式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される誘導体および付加的な薬剤の別個医薬組成物との、実質的に同時の投与を含む。

望ましい場合、組成物は、使用に関する手書きの、または印刷されている説明書が添え付けられたパックの形態であってもよい。

【 0 0 2 9 】

通常、本発明の医薬組成物は、他の経路、例えば注射および経皮吸収による投与のための組成物も考えられるが、経口投与に適しているだろう。

経口投与に特に適した組成物は、錠剤およびカプセルのような単位投与量形態である。他の適した単位投与量形態、例えばサッシュに入れた粉末も、また用いることができる。 10

慣用的な医薬手法に従って、担体は、希釈剤、充填剤、崩壊剤、湿潤剤、滑沢剤、着色剤、フレーバーまたは他の慣用的なアジュバントを含み得る。

典型的な担体は、例えば、微結晶セルロース、スターチ、スターチグリコール酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルポリピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムまたはシュークロースを含む。

【 0 0 3 0 】

P P A R アゴニストの適当な投与量は、例えば英国および米国薬局方、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.)、Martindale The Complete Drug Reference (London, The Pharmaceutical Press, 32nd Edition) のような参考テキストまたは上記した公報に記載されているか、または言及されているようなこれらの化合物の公知の投与量、または標準的な方法により決定することができる投与量を含む。 20

化合物 (I) の適当な投与量は、E P 0 3 0 6 2 2 8 および W O 9 4 / 0 5 6 5 9 に記載の投与量、ならびに 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 mg の化合物 (I) を含む。

化合物 (I) の特別な投与量は、2 mg、4 mg および 8 mg である。

化合物 (I I) もしくはその医薬上許容される誘導体、例えばその塩または溶媒和物の適当な投与量は、W O 9 7 / 3 1 9 0 7 (または E P 0 8 8 8 3 1 7) に開示されているものを 30

【 0 0 3 1 】

本発明の組成物は、1日に1~6回、最も好ましくは1日1または2回で、または上記した公報に開示されている別の周期で投与することができる。

固体経口組成物は、混合、充填または錠剤化の慣用的な方法により調製することができる。反復混合操作は、多量の充填剤を用いるこれらの組成物の全体に活性薬剤を分配させるために用いることができる。かかる操作は、当該分野において、もちろん慣用的なものである。錠剤は、通常の医薬手法においてよく知られた方法に従って、コーティング、特に腸溶コーティングすることができる。

【 0 0 3 2 】

経口液体製剤は、例えば、エマルジョン、シロップまたはエリキシルの形態であってもよく、または使用前に水または他の適当なビヒクルで復元する乾燥粉末の形態で与えられてもよい。かかる液体製剤は、慣用的な添加剤、例えば、懸濁化剤、例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロースゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、硬化食用油；乳化剤、例えばレシチン、ソルビタンモノオレアート、ヤシ油、油性エステル、例えばグリセリン、プロピレングリコールまたはエチルアルコールのエステル；保存剤、例えばメチルまたはプロピル p - ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸；および望ましい場合、慣用的なフレーバーまたは着色剤を含んでいてもよい。

【 0 0 3 3 】

40

50

非経口投与に関しては、流体単位投与量形態は、化合物および滅菌ビヒクルを利用して調製され、使用濃度に応じて、ビヒクルに懸濁するか、または溶解することができる。溶液の調製において、化合物を注射用の水に溶解することができ、適当なバイアルまたはアンブルに充填する前に濾過滅菌し、シールすることができる。有利には、局所麻酔剤、保存剤および緩衝化剤のようなアジュバントはビヒクルに溶解することができる。安定性を増強するために、組成物は、バイアルに充填する前に凍結させ、減圧下で水を除去することができる。非経口懸濁液は、化合物を溶解する代わりにビヒクルに懸濁し、滅菌を濾過により行えないこと以外は、実質的に同様の方法で調製される。化合物は、滅菌ビヒクルに懸濁する前に、エチレンオキシドに曝すことにより滅菌することができる。有利には、界面活性剤または湿潤剤が、化合物の均一な分配を促進するために組成物に含まれる。

10

【0034】

組成物は、投与方法に応じて、0.1重量%～99重量%、好ましくは10～60重量%の活性物質を含み得る。

望ましい場合、組成物は、使用に関する手書きの、または印刷されている説明書が添え付けられたパックの形態であってもよい。

組成物は、例えば英国および米国薬局方、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Complete Drug Reference (London, The Pharmaceutical Press, 32nd Edition) および Harry's Cosmetology (Leonard Hill Books) のような参考テキストに開示記載されているような慣用的な方法に従って処方できる。

20

【0035】

シナプス可塑性の一の指標は、シナプス伝達の増加である。これは、Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 95 pp. 10235-10239 (1998) の Levine E. S., Crozier R. A., Black I. B., Plummer M. R. 「Brain derived neurotrophic factor modulates hippocampal synaptic transmission by increasing N-methyl-D-aspartic acid receptor activity」に記載されているような電気生理学的記録を用いて、培養海馬ニューロンにおいて測定できる。かくして、ニューロンは、試験化合物、例えば化合物(I)で処理することができ、ついで、グルタミン酸塩曝露の後、これらのシナプス伝達を対照に対して測定した。

30

【0036】

上記の投与量の範囲において、本発明の組成物または方法に、不都合な毒性効果はないと考えられる。

以下の記載および実施例により本発明を説明するが、これらはいかなる点においても本発明を制限するものではない。

【0037】

記載および実施例
一次神経細胞培養

40

妊娠18日のラットの胚の海馬を切り取り、トリプシン(0.08%、37℃で30分)中でインキュベートし、機械的に分離した(Skaperら、1990)。海馬細胞を、B27、酸化防止剤、1mMのグルタミン、25μMのグルタミン酸塩、1mMのピルビン酸塩、+/-化合物1(10nM～5μM)を捕捉した神経基礎培地またはビヒクル(DMSO)対照に再び懸濁した。

増殖アッセイに関して、細胞を、前もってポリ-D-リシン、ついで、10%のFCSでコートした96ウェル皿に3000細胞/ウェルの密度で置いた。RNA単離に関して、細胞を、前もってポリ-D-リシン、ついで10%のFCSでコートした、35mm組織培養皿に 1×10^6 細胞/ウェルで置いた。

50

【0038】

RNA単離および逆転写

RNAは、プレート10cm²当たり1mlのトリ-リジェント (Tri-reagent) (Sigma, Dorset, UK) を用いて、トリ-リジェント中に溶解した細胞から調製した。製造業者の提案したプロトコールに従って、さらに、追加のクロロホルム抽出工程および相分離ならびに70%エタノール中での単離RNAの追加の洗浄を行って、全てのRNAを組織から抽出した。RNAを、オートクレーブ二重蒸留水中に再び懸濁し、濃度はA₂₆₀測定により計算した。RNA特性を、1%のアガロースゲルでの電気泳動により評価した。ファーストストランドcDNAを、オリゴ(dT)₁₅および500ngの各々のRNA試料; 0.01Mのジチオトレイトール、0.5mMの各々のdNTP、0.5μgのオリゴ(dT)₁₅プライマー、40UのRNAseOUTリボヌクレアーゼ阻害剤 (Life Technologies, Paisley, UK)、200Uのスーパースク립トII逆転写酵素 (Life Technologies, Paisley, UK) を用いて合成した。RNAのゲノムDNA汚染の評価を可能にするために逆転写酵素を除いた反応と一緒に、逆転写反応を二重に行った。タックマン (Taqman) PCRを、以下の条件、50 で2分間、95 で10分間、ついで、95 で15秒、60 で1分間を40周期で、ABIプリズム7700連続検出器 (Perkin Elmer, Cheshire, UK) を用いて行った。反応混合物は、cDNA試料 (20μlの室温反応の5μl); 2.5mMのMgCl₂、0.2mMのdATP、dCTP、dGTPおよびdUTP、0.1μMの各々のプライマー、0.05μMのタックマンプローブ、0.01UのAmpEraseウラシル-N-グリコシラーゼ (Perkin Elmer, Cheshire, UK)、0.0125UのAmplitaq Gold DNAポリメラーゼ (Perkin Elmer, Cheshire, UK) を含む。ラットPPAR-ガンマタックマンプライマーおよびプローブの組を、プライマー発現ソフトウェア (Perkin Elmer, Cheshire, UK) を用いて設計した。プライマーおよびプローブ配列 (5' - 3') (順方向プライマー、逆方向プライマー、タックマンプローブ) は以下の通りである;

順方向プライマー: CTGACCCCAATGGTTGCTGATTAC
 逆方向プライマー: GGACGCGAGGCTCTACTTTGATC
 プローブ: FAM - AAAATATGACCTGAAGCTCCAAGAAATACCAAA GTGC - TAMRA

(アンプリコン (Amplicon) は80bpであり、アンプリコンはラットPPARガンマmRNA (受け入れ番号AB011365) に整合し、176~255である) 三重に増幅を行い、増幅の後、各々の試料 (2μl) からの代表的なアンプリコンを、4%アガロースゲルで電気泳動に付して分子量を測定した。

【0039】

神経突起成長アッセイ

化合物 (I) をDMSO中に溶解し、1:1000の希釈度で細胞プレーティングする時に培養培地に加えた。ビヒクルのみ (1:1000) を、未処理の対照の培養培地に加えた。48時間後、細胞を氷上で4%のパラホルムアルデヒドで固定し、PBSで洗浄し、Coomassieを用いて染色した。アッセイをKS300画像解析システム (Imaging Associates, UK) を用いて定量した。各々の細胞の測定に関しては、細胞の端から最も長い細胞突起のまでの長さを、各々三重に処理した100細胞/ウェルに関して測定した。すべてのデータは平均値であり、SEMは3回の独立した実験から得た。結果をビヒクルのみで処理した細胞の神経突起の長さのパーセントとして表す。

0.01および0.05μMでの化合物 (I) は、1回の実験のみで分析した (n = 3) 。

結果: 結果を以下のような添付の図1 (a)、1 (b) および2に示す。

図1 (a): PPAR-ガンマはラット一次海馬ニューロンにより発現される。(a)ラ

ット一次海馬ニューロン由来の c D N A における P P A R - ガンマの即時 P C R (タックマン) 増幅プロット。

図 1 (b) : タックマン分析からのアンプリコンは、4 % のアガロースゲルで分離された。脂肪由来の c D N A を正の対照として用いた。分子量は予測値である。

図 2 : 化合物 (I) は、投与依存法において、ラットの一次海馬ニューロンの神経突起の成長を増大させる。1 0 0 n M の化合物 (I) は、未処理の対照よりも約 5 0 % 成長を増大させる。

【 0 0 4 0 】

引用文献

Skaper S D , Facci L , Milani D , Leon A , and Toffano G (1990) . In Methods in Neurosciences , Vol 2 , Academic Press , San Diego .

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 4 1 】

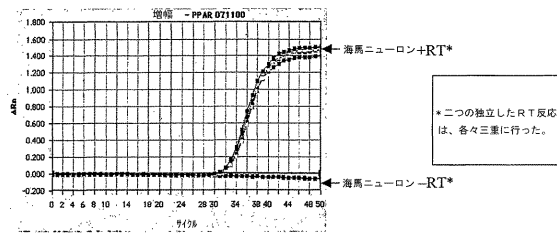
【 図 1 a 】 図 1 a は、ラット一次海馬ニューロン由来の c D N A における P P A R - ガンマの即時 P C R (タックマン) 増幅プロットを示す。

【 図 1 b 】 図 1 b は、タックマン分析からのアンプリコンのアガロースゲル上での分離を示す。

【 図 2 】 図 2 は、未処理のラットの一次海馬ニューロンの神経突起の成長に対する化合物 (I) の各濃度での成長のパーセントを示す。

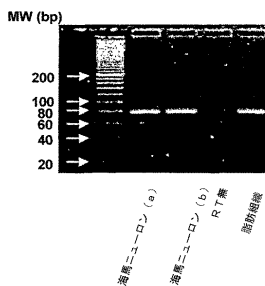
【 図 1 a 】

Figure 1a



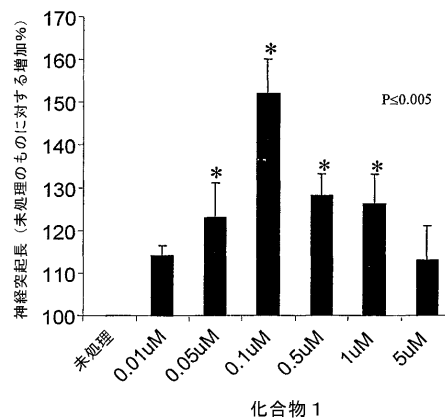
【 図 1 b 】

Figure 1b



【 図 2 】

Figure 2



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 June 2002 (27.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/49626 A2

- (51) International Patent Classification: A61K 31/00, 31/426, 31/427, 31/4439, 31/506, A61P 25/16
- (74) Agents: RUTTER, Keith et al.; SmithKline Beecham, Corporate Intellectual Property (CN9.25.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).
- (21) International Application Number: PCT/GB01/05488
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date:
12 December 2001 (12.12.2001)
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) Filing Language: English
- (30) Priority Data:
0050845.2 18 December 2000 (18.12.2000) GB
- (71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM PLC. (GB/GB); New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).
- (72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): CHAPMAN, Gayle [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). VINSON, Mary [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).
- Published:**
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 02/49626 A2

(54) Title: NOVEL TREATMENT

(57) Abstract: A method for the promotion of growth and/or repair of neurons in diseases or conditions characterised by neuron degeneration, injury or impaired plasticity which method comprises the administration of an effective, non-toxic and pharmaceutically acceptable amount of a PPAR γ agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

WO 02/49626

PCT/GB01/05488

NOVEL TREATMENT

This invention relates to a novel treatment and in particular to a method for the promotion of growth and/or repair of neurons in diseases or conditions characterised by neuron degeneration, injury or impaired plasticity.

The process of neurodegeneration is an important factor in the onset and progression of many CNS diseases including stroke, Alzheimer's disease, fronto-temporal dementias (tauopathies), Parkinson's disease, Amyotrophic lateral sclerosis, dementia with Lewy bodies traumatic brain or spinal injury, multiple sclerosis, the spinocerebellar degenerations, multiple systems atrophy, inborn errors of metabolism and Huntington's disease. At present there are no treatments available, which promote axon regeneration following neuronal damage due to such CNS diseases.

In addition increased regeneration of damaged axons and enhanced synaptic plasticity are important mechanisms potentiating functional recovery of the CNS following head and/or spinal cord injury. Such mechanisms may also be beneficial in a number of psychiatric disorders where decreased synaptic plasticity is thought to play a role in the disease pathology.

Currently, therapeutic agents directed towards the treatment of neurodegeneration rely on limiting secondary neuronal damage that result from inflammation following injury and manipulating mechanisms underlying neuronal cell death. In acute diseases such as stroke this approach is limited since rapid medical intervention is required due to the rapidity of cell death following the cessation of blood flow.

Following the onset of stroke, a spontaneous functional recovery is observed in many patients, suggesting that the brain has the ability to repair and/or remodel following injury. Agents that have the potential to enhance this recovery, such as those promoting re-growth and/or repair of neurons may therefore allow intervention to be made much later (potentially days) following the onset of cerebral ischaemia. Therapies that elicit axon sprouting following injury may therefore be valuable in restoring functional synaptic connections lost by the degenerating CNS in chronic and acute neurodegenerative diseases.

Finally, diseases where increased synaptic plasticity may also be beneficial are the psychiatric disorders including schizophrenia and depression. It has been reported that patients undergoing chronic treatment with effective anti-depressants display increased markers of synaptic plasticity. Compounds that enhance the ability of neurons to extend neurites and potentially increase neuroplasticity may therefore be effective in the prophylaxis and treatment of these disorders.

European Patent Application, Publication Number 0306228 discloses certain thiazolidinedione derivatives which are disclosed *inter alia* as having hypoglycaemic and hypolipidaemic activity and activity in treating certain eating disorders. The compound of

WO 02/49626

PCT/GB01/05488

example 30 of EP 0306228 is 5-(4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl)-2,4-thiazolidinedione (or Compound (I)).

European Patent Applications, Publication Numbers: 0306228, 0008203, 0139421, 0032128, 0428312, 0489663, 0155845, 0257781, 0208420, 0177353, 0319189, 0332331, 0332332, 0528734, 0508740; International Patent Application, Publication Numbers 5
92/18501, 93/02079, 93/22445 and United States Patent Numbers 4687777, 5104888 and 5478852, also disclose certain thiazolidinedione derivatives which are stated to have hypoglycaemic and hypolipidaemic activity.

It is known that the γ -isoform of peroxisome proliferator-activated receptor (herein 10 after PPAR γ) is member of a nuclear receptor superfamily that includes receptors for the steroid, thyroid and retinoid hormones (Evans, Science 240, 889-895, (1988)).

It is known from J. Biol. Chem., 270,12963-12966 that thiazolidinediones such as Compound (I) are PPAR γ agonists.

Further, PPAR γ agonists include non-thiazolidinedione agonists such as the 15 compounds of formula (I) of International application, publication number WO 97/31907 (or EP0888317). A particular compound is 2(S)-(2-benzoyl-phenylamino)-3-(4-[2-5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl]-ethoxy)-phenyl)-propionic acid (Compound (II)).

It is now surprisingly indicated that PPAR γ agonists such as Compound (I) or 20 Compound (II) promote growth and/or repair of neurons and thus are indicated to be effective in the treatment and/or prophylaxis of diseases or conditions characterised by neuron degeneration, injury or impaired plasticity.

Accordingly, the invention provides a method for the promotion of growth and/or 25 repair of neurons in diseases or conditions characterised by neuron degeneration, injury or impaired plasticity which method comprises the administration of an effective, non-toxic and pharmaceutically acceptable amount of a PPAR γ agonist, such as Compound (I) or Compound (II), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

Suitably the method is for the promotion of growth of neurons.

Suitably the method is for the provides a method for the repair of neurons.

30 Suitable diseases or conditions are those characterised by neuron degeneration.

Suitable diseases or conditions are those characterised by neuron injury.

Suitable diseases or conditions are those characterised by impaired plasticity.

Particular diseases or conditions are characterised by neuron degeneration and thus 35 benefiting from the growth and/or repair of neurons include stroke, Alzheimer's disease, fronto-temporal dementias (taopathies), Parkinson's disease, Amyotrophic lateral sclerosis, dementia with Lewy bodies, traumatic brain or spinal injury, multiple sclerosis, the spinocerebellar degenerations, multiple systems atrophy, inborn errors of metabolism and Huntington's disease; suitably stroke; suitably Alzheimer's disease; suitably fronto-temporal dementias (taopathies); suitably Parkinson's disease; suitably Amyotrophic lateral sclerosis; suitably dementia with Lewy bodies; suitably traumatic brain or spinal 40 injury; suitably multiple sclerosis; suitably the spinocerebellar degenerations; suitably

WO 02/49626

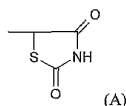
PCT/GB01/05488

multiple systems atrophy; suitably inborn errors of metabolism; or suitably Huntington's disease.

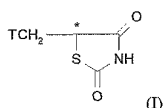
5 Diseases or conditions characterised by neuron degeneration and/or impaired plasticity include psychiatric disorders such as schizophrenia and depression; suitably schizophrenia; suitably depression.

Particular diseases or conditions characterised by neuronal injury include those conditions associated with head and/or spinal cord injury, including trauma and Multiple Sclerosis; suitably trauma; suitably Multiple Sclerosis.

10 Suitable PPAR γ agonists include thiazolidinediones, especially thiazolidine-2,4-diones, that is a compound comprising a moiety of formula (A):



15 Suitable compounds comprising a moiety of formula (A) include compounds of formula (I):



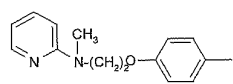
20 or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, wherein T represents an aryl or heterocyclyl group optionally substituted with one or more alkyl groups, aralkyl groups or heterocyclylalkyl groups, the said alkyl, aralkyl and heterocyclylalkyl groups themselves being optionally substituted.

25 Suitably, the carbon atom marked with an asterisk (*) in formula (I) is a chiral carbon atom.

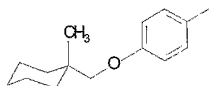
In particular T represents a moiety selected from the list consisting of (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), and (i):

WO 02/49626

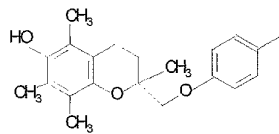
PCT/GB01/05488



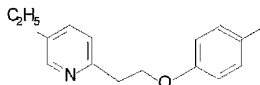
(a)



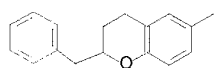
(b)



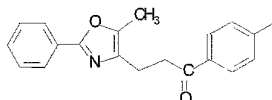
(c)



(d)

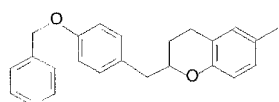


(e)

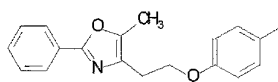


(f)

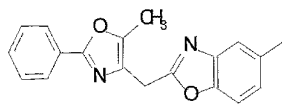
5



(g)



(h), and



(i)

In particular should be mentioned the moieties of formula (a), (b), (c), (d), and (e).

Also included in the treatment of the invention are the PPAR γ agonists disclosed in
 10 European Patent Applications, Publication Numbers: 0306228, 0008203, 0139421, 0032128,
 0428312, 0489663, 0155845, 0257781, 0208420, 0177353, 0319189, 0332331, 0332332,

WO 02/49626

PCT/GB01/05488

0528734 and 0508740, International Patent Application, Publication Numbers 92/18501, 93/02079, 93/22445 and United States Patent Numbers 4687777, 5104888 and 5478852, especially the specific example thereof. The contents of these publications are included herein by reference.

5 Thiazolinedione PPAR γ agonists may exist in one of several tautomeric forms, all of which are encompassed by the present invention as individual tautomeric forms or as mixtures thereof. Where a PPAR γ agonist contains a chiral carbon atom, and hence exists in one or more stereoisomeric forms or where one or more geometric isomers exist, it will be appreciated that the method of the present invention encompasses all of the said forms of the PPAR γ agonists whether as individual isomers or as mixtures of isomers, including racemates.

Particular examples of thiazolinediones are those disclosed in EP 0306228 and WO94/05659. Further particular examples are the thiazolinediones disclosed in EP0139421 and USP 5478852.

15 A preferred thiazolinedione is Compound (I).

Further particular thiazolinediones are, (+)-5-[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolinedione (or troglitazone), 5-[4-[(1-methylcyclohexyl)methoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (or ciglitazone), 5-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (or pioglitazone) or 5-[(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyran)-5-ylmethyl]thiazolidine-2,4-dione (or englitazone).

A particular thiazolinedione is 5-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (or pioglitazone) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof such as a hydrochloride salt.

25 As indicated above, further, suitable PPAR γ agonists include non-thiazolinedione PPAR γ agonists such as the compounds of formula (I) of International application, publication number WO 97/31907 (or EP0888317) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof. A particular compound of WO 97/31907 (or EP0888317) is Compound (II) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, such as a pharmaceutically acceptable salt or pharmaceutically acceptable solvate thereof.

The contents of the above mentioned publications such as EP 0306228, WO94/05659, WO 97/31907 and EP0888317 are incorporated wholly herein by reference.

When used herein the term 'PPAR γ agonist' relates to an agonist, such as a small molecular weight agonist, of the peroxisome proliferator-activated receptor of the gamma subtype, this nuclear receptor is a member of the ligand activated transcription factor family that include the steroid, retinoid and thyroid receptors.

35 PPAR γ agonist activity may be assessed by use of the methodology disclosed by Lehmann *et al* : Journal of Biological Chem., 270, 12953-12956 (1995).

WO 02/49626

PCT/GB01/05488

When used herein the term 'aryl' includes phenyl and naphthyl optionally substituted with up to five, preferably up to three, groups selected from halogen, alkyl, phenyl, alkoxy, haloalkyl, hydroxy, amino, nitro, carboxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkylcarbonyloxy, or alkylcarbonyl groups.

5 Suitable heterocyclyl groups are aromatic and non-aromatic heterocyclic groups.

Suitable non-aromatic heterocyclic groups include groups comprising single or fused ring heterocyclic groups comprising up to 4 hetero atoms in each ring selected from oxygen, sulphur or nitrogen, optionally fused to one or more aryl groups.

10 Suitable aromatic heterocyclyl groups include substituted or unsubstituted, single or fused ring aromatic heterocyclyl groups comprising up to 4 hetero atoms in each ring selected from oxygen, sulphur or nitrogen.

Favoured aromatic heterocyclyl groups include substituted or unsubstituted single ring aromatic heterocyclyl groups having 5 to 7 ring atoms, preferably 5 or 6 ring atoms.

15 In particular, the aromatic heterocyclyl groups comprise 1, 2 or 3 heteroatoms, especially 1 or 2, selected from oxygen, sulphur or nitrogen.

Suitable substituents for the heterocyclyl include up to 4 substituents selected from the group consisting of: alkyl, alkoxy, aryl and halogen or any two substituents on adjacent carbon atoms, together with the carbon atoms to which they are attached, may form an aryl group, preferably a benzene ring, and wherein the carbon atoms of the aryl group represented by the said two substituents may themselves be substituted or unsubstituted.

20 It will be appreciated that where the above mentioned definitions of 'aryl', 'heterocyclyl' and the substituents thereof differ from those in the above mentioned patent publications with respect to the particular compounds disclosed therein, that the definitions in the said publications prevail.

25 When used herein the term 'halogen' refers to fluorine, chlorine, bromine and iodine; preferably chlorine.

When used herein the terms 'alkyl' and 'alkoxy' relate to groups having straight or branched carbon chains, containing up to 12 carbon atoms.

30 When used herein the term 'acyl' includes alkylcarbonyl groups. Suitable alkyl groups are C₁₋₁₂ alkyl groups, especially C₁₋₆ alkyl groups e.g. methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, isobutyl or tert-butyl groups.

Suitable substituents for any alkyl group include those indicated above in relation to the term "aryl".

35 Suitable derivatives of a PPAR γ agonist are pharmaceutically acceptable derivatives, for example salts and solvates.

Suitable derivatives of any particular PPAR γ agonist include those disclosed in the above mentioned publications.

Suitable pharmaceutically acceptable salts include salts of salts derived from appropriate acids, such as acid addition salts, or bases.

WO 02/49626

PCT/GB01/05488

- Suitable pharmaceutically acceptable salts include metal salts, such as for example aluminium, alkali metal salts such as lithium, sodium or potassium, alkaline earth metal salts such as calcium or magnesium and ammonium or substituted ammonium salts, for example those with lower alkylamines such as triethylamine, hydroxy alkylamines such as
- 5 2-hydroxyethylamine, bis-(2-hydroxyethyl)-amine or tri-(2-hydroxyethyl)-amine, cycloalkylamines such as bicyclohexylamine, or with procaine, dibenzylpiperidine, N-benzyl-b-phenethylamine, dehydroabietylamine, N,N'-bisdehydroabietylamine, glucamine, N-methylglucamine or bases of the pyridine type such as pyridine, collidine, quinine or quinoline.
- 10 Suitable acid addition salts include pharmaceutically acceptable inorganic salts such as the sulphate, nitrate, phosphate, borate, hydrochloride and hydrobromide and pharmaceutically acceptable organic acid addition salts such as acetate, tartrate, maleate, citrate, succinate, benzoate, ascorbate, methane-sulphonate, a-keto glutarate and a-glycerophosphate, especially the maleate salt.
- 15 Suitable pharmaceutically acceptable salts of Compound (I) are as disclosed in EP 0306228 and WO94/05659 and include maleate salts.
- Suitable pharmaceutically acceptable solvates include hydrates.
- Suitable pharmaceutically acceptable solvates of Compound (I) are as disclosed in EP 0306228 and WO94/05659 and include hydrates.
- 20 Suitable pharmaceutically acceptable derivatives, such as salts or solvates, of Compound (II) are as disclosed in WO 97/31907 (or EP0888317).
- The PPAR γ agonists, such as the thiazolidinediones or non-thiazolidinediones such as the compounds disclosed in WO 97/31907 (or EP0888317), referred to herein are conveniently prepared according to the methods disclosed in the above mentioned patent
- 25 publications in which they are disclosed: Thus Compound (I), or the tautomeric form thereof, and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, may be prepared using the processes described in EP 0306228 and WO94/05659. Also Compound (II), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, such as salts or solvates thereof, may be prepared using the processes described in WO
- 30 97/31907 (or EP0888317).
- The salts and/or solvates of the thiazolidinediones may be prepared and isolated according to conventional procedures for example those disclosed in the, above mentioned, patent publications.
- The present invention also provides a PPAR γ agonist or a pharmaceutically
- 35 acceptable derivative thereof, for use in the promotion of growth and/or repair of neurons in diseases or conditions characterised by neuron degeneration, injury or impaired plasticity.
- The present invention also provides a PPAR γ agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, for use in the manufacture of a medicament for the promotion of growth and/or repair of neurons in diseases or conditions characterised by neuron
- 40 degeneration, injury or impaired plasticity.

WO 02/49626

PCT/GB01/05488

In the above mentioned method the PPAR γ agonist, may be administered per se or, preferably, as a pharmaceutical composition also comprising a pharmaceutically acceptable carrier.

5 In the treatment of the invention, the PPAR γ agonist mentioned herein is formulated and administered in accordance with the methods disclosed in the above mentioned patent applications and patents.

10 Accordingly, the present invention also provides a pharmaceutical composition for the promotion of growth and/or repair of neurons in diseases or conditions characterised by neuron degeneration, injury or impaired plasticity, which composition comprises a PPAR γ agonist, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

As used herein the term 'pharmaceutically acceptable' embraces compounds, compositions and ingredients for both human and veterinary use: for example the term 'pharmaceutically acceptable salt' embraces a veterinarily acceptable salt.

15 The active compounds are usually administered as the sole medicament agent but they may be administered in combination with other medicament agents.

The said combination also comprises co-administration of a PPAR γ agonist, such as Compound (I) or Compound (II) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, or a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and an additional medicament agent or the sequential administration of a PPAR γ agonist, such as Compound (I) or Compound (II) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, or a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and the additional medicament agent.

25 Co-administration includes administration of a pharmaceutical composition which contains both a PPAR γ agonist, such as Compound (I) or Compound (II) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, or a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and the additional medicament agent or the essentially simultaneous administration of separate pharmaceutical compositions of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and the additional medicament agent.

30 The composition may, if desired, be in the form of a pack accompanied by written or printed instructions for use.

Usually the pharmaceutical compositions of the present invention will be adapted for oral administration, although compositions for administration by other routes, such as by injection and percutaneous absorption are also envisaged.

35 Particularly suitable compositions for oral administration are unit dosage forms such as tablets and capsules. Other fixed unit dosage forms, such as powders presented in sachets, may also be used.

WO 02/49626

PCT/GB01/05488

In accordance with conventional pharmaceutical practice the carrier may comprise a diluent, filler, disintegrant, wetting agent, lubricant, colourant, flavourant or other conventional adjuvant.

5 Typical carriers include, for example, microcrystalline cellulose, starch, sodium starch glycolate, polyvinylpyrrolidone, polyvinylpolypyrrolidone, magnesium stearate, sodium lauryl sulphate or sucrose.

Suitable dosages of the PPAR γ agonist include the known doses for these compounds as described or referred to in reference texts such as the British and US Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Complete
10 Drug Reference (London, The Pharmaceutical Press, 32nd Edition) or the above mentioned publications or doses which can be determined by standard procedures.

Suitable dosages of the Compound (I) include those disclosed in EP 0306228 and WO94/05659 and 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 or 12 mg of Compound (I).

15 Particular dosages of Compound (I) are 2mg, 4mg and 8mg.

Suitable doses of Compound (II), or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, such as salts or solvates thereof, are as disclosed in WO 97/31907 (or EP0888317).

The composition of the invention may be administered from 1 to 6 times a day, but most preferably 1 or 2 times per day, or some other such period as disclosed in the above
20 mentioned publications.

The solid oral compositions may be prepared by conventional methods of blending, filling or tableting. Repeated blending operations may be used to distribute the active agent throughout those compositions employing large quantities of fillers. Such operations are of course conventional in the art. The tablets may be coated according to methods well known
25 in normal pharmaceutical practice, in particular with an enteric coating.

Oral liquid preparations may be in the form of, for example, emulsions, syrups, or elixirs, or may be presented as a dry product for reconstitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending agents, for example sorbitol, syrup, methyl cellulose, gelatin, hydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, aluminium stearate gel, hydrogenated edible
30 fats; emulsifying agents, for example lecithin, sorbitan monooleate, or acacia; non-aqueous vehicles (which may include edible oils), for example almond oil, fractionated coconut oil, oily esters such as esters of glycerine, propylene glycol, or ethyl alcohol; preservatives, for example methyl or propyl p-hydroxybenzoate or sorbic acid; and if desired conventional flavouring or colouring agents.

35 For parenteral administration, fluid unit dosage forms are prepared utilizing the compound and a sterile vehicle, and, depending on the concentration used, can be either suspended or dissolved in the vehicle. In preparing solutions the compound can be dissolved in water for injection and filter sterilized before filling into a suitable vial or ampoule and sealing. Advantageously, adjuvants such as a local anaesthetic, a preservative and buffering
40 agents can be dissolved in the vehicle. To enhance the stability, the composition can be

WO 02/49626

PCT/GB01/05488

frozen after filling into the vial and the water removed under vacuum. Parenteral suspensions are prepared in substantially the same manner, except that the compound is suspended in the vehicle instead of being dissolved, and sterilization cannot be accomplished by filtration. The compound can be sterilized by exposure to ethylene oxide before
5 suspending in the sterile vehicle. Advantageously, a surfactant or wetting agent is included in the composition to facilitate uniform distribution of the compound.

Compositions may contain from 0.1% to 99% by weight, preferably from 10-60% by weight, of the active material, depending upon the method of administration.

10 Compositions may, if desired, be in the form of a pack accompanied by written or printed instructions for use.

The compositions are formulated according to conventional methods, such as those disclosed in standard reference texts, for example the British and US Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Complete Drug Reference (London, The Pharmaceutical Press, 32nd Edition) and Harry's
15 Cosmeticology (Leonard Hill Books).

One index of synaptic plasticity is increased synaptic transmission. This can be measured in cultured hippocampal neurons using electrophysiological recordings as described by Levine E S, Crozier R A, Black I B, Plummer M R. "Brain derived neurotrophic factor modulates hippocampal synaptic transmission by increasing N-methyl-
20 D aspartic acid receptor activity", in Proc. Natl. Acad. Sci USA Vol 95 pp10235-10239 (1998). Thus the neurons would be treated with test compound, such as Compound (I), and then their synaptic transmission determined against a control following glutamate exposure.

No adverse toxicological effects are expected for the compositions or methods of the
25 invention in the above mentioned dosage ranges.

The following descriptions and examples illustrate the invention but do not limit it in any way.

WO 02/49626

PCT/GB01/05488

Description and Examples**Primary neuronal cell culture**

- The hippocampi of gestational day 18 rat embryos were dissected out, incubated in trypsin (0.08%, 30min at 37 °C) and dissociated mechanically (Skaper et al., 1999). Hippocampal cells were resuspended in neurobasal medium supplemented with B27, anti-oxidants, 1mM glutamine, 25µM glutamate, 1 mM pyruvate, +/- Compound 1 (10nM-5µM) or vehicle (DMSO) control.
- 10 For outgrowth assays, cells were plated at a density of 3000 cells/well into 96 well dishes that had previously been coated with poly-D-lysine followed by 10% FCS. For RNA isolation, cells were plated at 1×10^6 cells/well into a 35mm tissue culture dish that had previously been coated with poly-D-lysine followed by 10% FCS.
- 15 **RNA isolation and reverse transcription**
 RNA was prepared from cells lysed in Tri- reagent (Sigma, Dorset, UK) using 1 ml of Tri-reagent per 10 cm² plate. Total RNA was extracted from the tissue according to the manufacturer's suggested protocol with the addition of an extra chloroform extraction step and phase separation and an extra wash of the isolated RNA in 70% ethanol. The RNA was resuspended in autoclaved, double distilled water and the concentration calculated by A₂₆₀ measurement. RNA quality was assessed by electrophoresis on a 1% agarose gel. First strand cDNA was synthesised using oligo(dT)₁₅ and 500ng of each RNA sample; 0.01 M dithiothreitol, 0.5 mM each dNTP, 0.5 µg oligo(dT)₁₅ primer, 40 U RNAseOUT ribonuclease inhibitor (Life Technologies, Paisley, UK), 200 U SuperscriptII reverse transcriptase (Life Technologies, Paisley, UK). Reverse transcription reactions were performed in duplicate along with an additional reaction in which the reverse transcriptase enzyme was omitted to allow for assessment of genomic DNA contamination of the RNA. Taqman PCR was carried out using an ABI prism 7700 sequence detector (Perkin Elmer, Cheshire, UK) under the following conditions; 50°C for 2 minutes, 95°C for 10 minutes followed by forty cycles of 95°C for 15 seconds, 60°C for 1 minute. The reaction mixture contained cDNA samples (5µl of 20 µl RT reaction); 2.5 mM MgCl₂, 0.2 mM dATP, dCTP, dGTP and dUTP, 0.1 µM each primer, 0.05 µM Taqman probe, 0.01 U AmpErase uracil-N-glycosylase (Perkin Elmer, Cheshire, UK), 0.0125 U Amplitaq Gold DNA polymerase (Perkin Elmer, Cheshire, UK). Taqman primer and probe set for rat PPAR-gamma were designed using Primer Express software (Perkin Elmer, Cheshire, UK). Primer and probe sequences (5' - 3') (forward primer, reverse primer, Taqman probe);
 Forward primer: CTGACCCAATGGTTGCTGATTAC
 Reverse primer: GGACGCAGGCTCTACTTTGATC
 Probe: FAM-AAATATGACCCTGAAGCTCCAAGAATACCAAAGTGC-TAMRA

WO 02/49626

PCT/GB01/05488

(Amplicon is 80 bp and the amplicon coordinates within the rat PPARgamma mRNA (accession AB011365) are 176-255)

5 Triplicate amplifications were carried out, following amplification, a representative amplicon from each sample (2 μ l) was electrophoresed on a 4% agarose gel to determine molecular weight.

Neurite outgrowth assays

10 Compound (I) was solubilised in DMSO and added to culture medium at time of cell plating at a dilution of 1:1000. Vehicle only (1:1000) was added to culture medium of untreated controls. After 48 hours, cells were fixed with 4% paraformaldehyde for 1 hour on ice, washed with PBS and stained using Coomassie. Assays were quantified using a KS300 image analysis system (Imaging Associates, UK). For each cell measured, the length from the edge of the cell to the end of the longest neurite was measured for 100 cells/well for each
15 treatment in triplicate. All data are means and SEM pooled from three independent experiments#. Results are expressed as a percentage of the length of neurites of cells treated with vehicle alone.

20 # Compound (I) at 0.01 and 0.05 μ M has been analysed in one experiment only (n=3)

Results: the results are expressed in the attached Figures 1(a), 1(b) and 2, which are as follows:

25 **Figure 1(a):** *PPAR-gamma is expressed by rat primary hippocampal neurons.* (a) Real-time PCR (Taqman) amplification plot of PPAR-gamma in cDNA derived from rat primary hippocampal neurons;

30 **Figure 1(b):** Amplicons from taqman analysis separated on 4% agarose gel. cDNA derived from adipose used as a positive control. Molecular weight as predicted; and

Figure 2: Compound (I) increases neurite outgrowth in rat primary hippocampal neurons in a dose dependant manner. Compound (I) at 100nM increases outgrowth over untreated controls by approx. 50%.

35 References

Skaper SD, Facci L, Milani D, Leon A, and Toffano G (1990). In *Methods in Neurosciences, Vol 2*, Academic Press, San Diego.

WO 02/49626

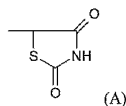
PCT/GB01/05488

Claims:

1. A method for the promotion of growth and/or repair of neurons in diseases or
5 conditions characterised by neuron degeneration, injury or impaired plasticity which method
comprises the administration of an effective, non-toxic and pharmaceutically acceptable
amount of a PPAR γ agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.
- 10 2. A method according to claim 1, wherein the diseases or conditions are characterised
by neuron degeneration.
3. A method according to claim 2, wherein the diseases or conditions are selected from
the list consisting of: stroke, Alzheimer's disease, fronto-temporal dementias (tauopathies),
15 Parkinson's disease, Amyotrophic lateral sclerosis, dementia with Lewy bodies, traumatic
brain or spinal injury, multiple sclerosis, the spinocerebellar degenerations, multiple
systems atrophy, inborn errors of metabolism and Huntington's disease
4. A method according to claim 1, wherein the diseases or conditions are
20 characterised by neuron degeneration and/or impaired plasticity.
5. A method according to claim 4, wherein the diseases or conditions are selected from
schizophrenia and depression.
- 25 6. A method according to claim 1, wherein the diseases or conditions are
characterised by neuronal injury.
7. A method according to claim 6, wherein the diseases or conditions are further
characterised by head and/or spinal cord injury.
- 30 8. A method according to claim 7, wherein the diseases or conditions are selected from
trauma and Multiple Sclerosis.
9. A method according to claim 1, wherein the PPAR γ agonist is a compound
35 comprising a moiety of formula (A):

WO 02/49626

PCT/GB01/05488



10. A method according to claim 1, wherein the PPAR γ agonist is selected from the list
 5 consisting of: 5-(4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl)-2,4-thiazolidinedione, (+)-5-[[4-[(3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione (or troglitazone), 5-[4-[(1-methylcyclohexyl)methoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (or ciglitazone), 5-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl] thiazolidine-2,4-dione (or pioglitazone) and 5-[(2-benzyl-2,3-dihydrobenzopyran)-5-ylmethyl]thiazolidine-2,4-dione (or englitazone).

11. A method according to claim 1, wherein the PPAR γ agonist is a non-thiazolidinedione PPAR γ agonist.

15 12. A method according to claim 1, wherein the PPAR γ agonist is 2(S)-(2-benzoyl-phenylamino)-3-[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl]-propionic acid or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

20 13. A PPAR γ agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, for use in the promotion of growth and/or repair of neurons in diseases or conditions characterised by neuron degeneration, injury or impaired plasticity.

25 14. A PPAR γ agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, for use in the manufacture of a medicament for the promotion of growth and/or repair of neurons in diseases or conditions characterised by neuron degeneration, injury or impaired plasticity.

30 15. A pharmaceutical composition for use in the promotion of growth and/or repair of neurons in diseases or conditions characterised by neuron degeneration, injury or impaired plasticity, which composition comprises a PPAR γ agonist, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

WO 02/49626

PCT/GB01/05488

Figure 1a

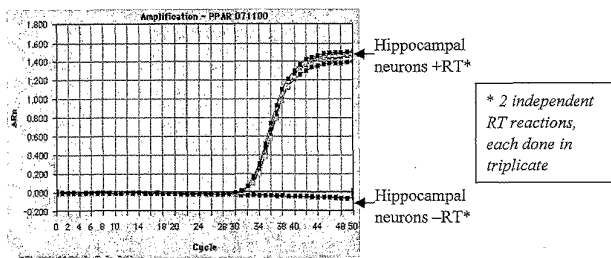


Figure 1b

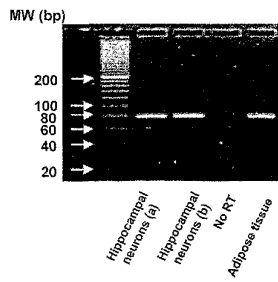
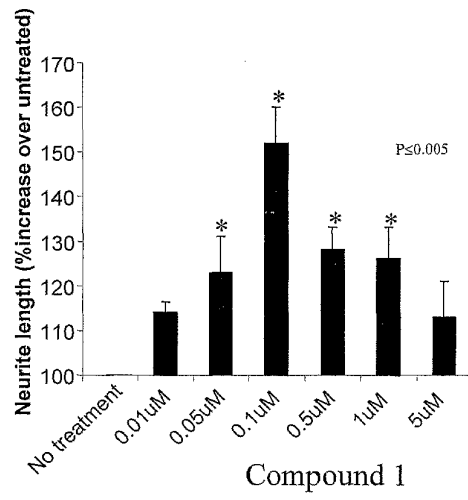


Figure 2



【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 June 2002 (27.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/049626 A3

- (51) International Patent Classification: A61K 31/00, 31/426, 31/427, 31/4439, 31/506, A61P 25/16, 25/18, 25/24, 25/28
- (52) International Application Number: PCT/GB01/05488
- (22) International Filing Date: 12 December 2001 (12.12.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 0030845.2 18 December 2000 (18.12.2000) GB
- (71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. [GB/KB]; 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).
- (72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): CHAPMAN, Gayle [GB/KB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). VINSON, Mary [GB/KB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).
- (74) Agents: RUTTER, Keith et al.; SmithKline Beecham, Corporate Intellectual Property (CN9.25.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).
- (81) Designated States (national): AU, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 17 October 2002
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/049626 A3

(54) Title: THE USE OF PPAR-GAMMA AGONISTS FOR TREATING DISEASES CHARACTERISED BY NEURON DEGENERATION, NEURON INJURY OR IMPAIRED PLASTICITY

(57) Abstract: A method for the promotion of growth and/or repair of neurons in diseases or conditions characterised by neuron degeneration, injury or impaired plasticity which method comprises the administration of an effective, non-toxic and pharmaceutically acceptable amount of a PPAR γ agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/GB 01/05488
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/00 A61K31/426 A61K31/427 A61K31/4439 A61K31/506 A61P25/16 A61P25/18 A61P25/24 A61P25/28		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 53601 A (PERSHADSINGH HARRIHAR A ;AVERY MITCHELL A (US); UNIV MISSISSIPPI () 14 September 2000 (2000-09-14) page 9, line 8 - line 17 page 19, line 27 page 24, line 28 -page 31, line 16 page 53; table VI claims 27-35 --- -/--	1-9, 13-15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 March 2002	Date of mailing of the international search report - 4 07 2002	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 940-2460, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-2016	Authorized officer van der Kooij, M	

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/GB 01/05488
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 32190 A (UNIV CASE WESTERN RESERVE) 8 June 2000 (2000-06-08) page 2, line 13 - line 15 page 2, line 22 - line 29 page 3, line 12 - line 13 page 8, line 16 - line 21 page 29, line 1 - line 12 page 29, line 27 - line 28 page 32, line 17 - line 18 page 32, line 23 - line 24 page 44, line 18 - line 26 page 40, line 5 -page 44, line 16 page 50, line 1 -page 54, line 8 claims 1-7,13-19,25-31,37 ---	1-10, 13-15
X	US 6 087 384 A (MOMOSE YU ET AL) 11 July 2000 (2000-07-11) column 1, line 35 - line 42 column 2, line 41 - line 47 column 10, line 36 - line 46 column 11, line 33 - line 35 column 13, line 16 - line 21 examples 1-3 claims 1,2,10-15,17 ---	1-10, 13-15
X	WO 00 62766 A (MACPHEE COLIN HOUSTON ;SMITHKLINE BEECHAM PLC (GB)) 26 October 2000 (2000-10-26) page 5, line 23 -page 9, line 4 ---	1-4, 6-10, 13-15
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 13, 5 February 2001 (2001-02-05) & JP 2000 273040 A (SANKYO CO LTD), 3 October 2000 (2000-10-03) abstract ---	1-4,9, 10,13-15
X	WO 00 35437 A (CAWTHORNE MIKE ;CHAIN DANIEL G (IL); MCINNIS PATRICIA A (US); MIND) 22 June 2000 (2000-06-22) page 23, line 31 -page 28, line 28 ---	1-4,9, 10,13-15
X	COMBS, C.K., ET AL.: "Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease: inhibition of beta-amyloid-stimulated proinflammatory responses and neurotoxicity by PPAR-gamma agonists" JOURNAL OF NEUROSCIENCE, vol. 20, no. 2, 2000, pages 558-567, XP001064158 abstract --- -/--	1-4, 13-15

Form PCT/ISA210 (continuation of second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB 01/05488

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SUNDARARAJAN, S. ET AL: "PPAR-gamma agonists reduce ischemic injury and immunoreactivity against inflammatory markers in rats." SOCIETY FOR NEUROSCIENCE ABSTRACTS, vol. 26, 2000, page 670.8 XP001064152 abstract -----	1-4, 13-15

Form PCT/ISA210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB 01/05488**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-10 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-8 (partially), 9, 10, 13-15 (partially)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/GB 01/05488

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1-8, 13-15 relate to compounds defined by reference of a desirable characteristic or property, namely PPAR-gamma activating activity. The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims lack support, and the application lacks disclosure, that a meaningful search over the whole scope of the claims is impossible.

Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compounds by reference to their pharmacological profile. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole scope of the claims impossible.

Furthermore, present claim 3 relates to undefined disease state as characterised by "inborn errors of metabolism". In fact, the claim contains so many possible diseases that a lack of clarity and conciseness within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the whole scope of the claims impossible.

Consequently, the search for the first invention has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds troglitazone, ciglitazone, pioglitazone, englitazone and

5-(4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl)-2,4-thiazolidinedione in relation to the diseases as mentioned in claims 3, 5 and 8, i.e. stroke, Alzheimer's disease, fronto-temporal dementias (tauopathies), Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, dementia with Lewy bodies, traumatic brain or spinal injury, multiple sclerosis, spinocerebellar degenerations, multiple systems atrophy, Huntington's disease, schizophrenia, depression and trauma with due regard to the general idea underlying the present invention.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

International Application No. PCT/GB 01/05488

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-8 (partially), 9, 10, 13-15 (partially)

Compositions comprising thiazolidinedione PPAR-gamma agonists and the use thereof for promoting growth and/or repair of neurons in diseases or conditions characterised by neuron degeneration, injury or impaired plasticity including stroke, Alzheimer's disease, fronto-temporal dementias (tauopathies), Parkinson's disease, Amyotrophic lateral sclerosis, dementias with Lewy bodies, traumatic brain or spinal injury, multiple sclerosis, spinocerebellar degenerations, multiple systems atrophy, inborn errors of metabolism and Huntington's disease, schizophrenia and depression.

2. Claims: 1-8 (partially), 11, 12, 13-15 (partially)

Compositions of non-thiazolidinedione PPAR-gamma agonists and the use thereof for promoting growth and/or repair of neurons in diseases or conditions characterised by neuron degeneration, injury or impaired plasticity including stroke, Alzheimer's disease, fronto-temporal dementias (tauopathies), Parkinson's disease, Amyotrophic lateral sclerosis, dementias with Lewy bodies, traumatic brain or spinal injury, multiple sclerosis, spinocerebellar degenerations, multiple systems atrophy, inborn errors of metabolism and Huntington's disease, schizophrenia and depression.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International Application No
PCT/GB 01/05488

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 0053601	A	14-09-2000	US 6127394 A	03-10-2000
			US 6204288 B1	20-03-2001
			AU 4006800 A	28-09-2000
			WO 0053601 A1	14-09-2000
			US 6353011 B1	05-03-2002
			US 6315384 B1	13-11-2001
WO 0032190	A	08-06-2000	US 6191154 B1	20-02-2001
			AU 2031200 A	19-06-2000
			EP 1133294 A1	19-09-2001
			WO 0032190 A1	08-06-2000
US 6087384	A	11-07-2000	AU 1172999 A	07-06-1999
			CA 2311125 A1	27-05-1999
			EP 1047423 A1	02-11-2000
			US 6399639 B1	04-06-2002
WO 0062766	A	26-10-2000	AU 4583000 A	02-11-2000
			BG 106104 A	31-05-2002
			BR 0009776 A	04-06-2002
			WO 0062766 A2	26-10-2000
			NO 20014950 A	13-12-2001
JP 2000273040	A	03-10-2000	AU 3073600 A	07-08-2000
			AU 3073700 A	07-08-2000
			WO 0043006 A1	27-07-2000
			WO 0043007 A1	27-07-2000
			JP 2000273041 A	03-10-2000
WO 0035437	A	22-06-2000	AU 2192000 A	03-07-2000
			EP 1140081 A2	10-10-2001
			WO 0035437 A2	22-06-2000

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 19/08	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/14	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
// C 0 7 D 277/20	C 0 7 D 277/34	
C 0 7 D 277/34	C 0 7 D 417/06	
C 0 7 D 417/06	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 417/12		

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(74) 代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(72) 発明者 ゲイル・チャップマン

イギリス、シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

(72) 発明者 メアリー・ピンソン

イギリス、シーエム19・5エイダブリュー、エセックス、ハーロウ、サード・アベニュー、ニュー・フロンティアーズ・サイエンス・パーク・サウス、グラクソスミスクライン

Fターム(参考) 4C033 AD01 AD03 AD17 AD20

4C063 AA01 BB03 BB07 BB08 CC62 CC79 DD12 DD62 EE01

4C084 AA17 NA14 ZA02 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA36 ZA96 ZC02

ZC21 ZC41

4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 GA02 GA08 GA10 MA01 MA04 NA14

ZA02 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA36 ZA96 ZC02 ZC21 ZC41