

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-513384
(P2025-513384A)

(43)公表日 令和7年4月24日(2025.4.24)

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/445 (2006.01) A 6 1 K 31/445 4 C 0 8 6

A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 25/28 (2006.01) A 6 1 P 25/28

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全20頁)			
(21)出願番号	特願2024-561909(P2024-561909)	(71)出願人	524382701
(86)(22)出願日	令和5年4月18日(2023.4.18)		パヴォーネ, ルイージ・ミケーレ
(85)翻訳文提出日	令和6年12月11日(2024.12.11)		PAVONE, Luigi Michele
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/059966		イタリア国、8 0 1 3 1 ナポリ、ヴィ
(87)国際公開番号	WO2023/203004		アーレ・コッリ・アミネイ 3 6
(87)国際公開日	令和5年10月26日(2023.10.26)	(71)出願人	524382712
(31)優先権主張番号	102022000007808		グアラグーナ, アンナリーザ
(32)優先日	令和4年4月20日(2022.4.20)		GUARAGNA, Annalisa
(33)優先権主張国・地域又は機関	イタリア(IT)		イタリア国、8 0 1 3 1 ナポリ、ヴィ
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(71)出願人	524382723
	最終頁に続く		デ・バスクァーレ, ヴァレéria
			DE PASQUALE, Valeria
			イタリア国、8 0 1 3 1 ナポリ、ヴィ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ヘパラン硫酸の蓄積を伴う疾患の処置のためのイミノ糖を含む治療用組成物

(57)【要約】

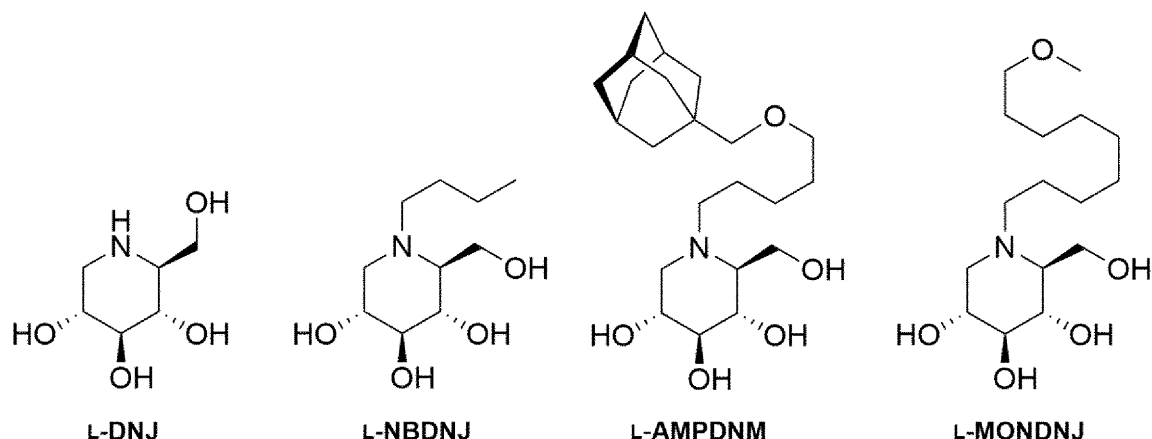
本明細書に開示される組成物は、ムコ多糖症、アルツハイマー病およびがんを含むヘパラン硫酸の蓄積によって引き起こされる疾患の治療および予防に想定される。これらの組成物は、有効成分として、L 立体型に属するイミノ糖およびその誘導体を含む。本発明のL - イミノ糖は、ムコ多糖症およびがん罹患した患者の細胞中のヘパラン硫酸のレベルを低減でき、また神経変性疾患のモデルにおいてアミロイドβ プラークの蓄積を低減できる。それゆえ、これらの化合物の使用は、これらの疾患に関連する症状の発症を防止し、したがって、ヘパラン硫酸の蓄積を特徴とする疾患を患う患者の人生の質および寿命を改善する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ムコ多糖症 (mucopolysaccharidosis)、アルツハイマーおよびがんの中から選択されるヘパラン硫酸の蓄積を伴う疾患の治療および予防において使用するための、式：

【化 3】



10

で示されるイミノ糖またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2】

20

ヘパラン硫酸蓄積症が、ムコ多糖症 I、II、III または VII 型である、請求項 1 に記載の使用のためのイミノ糖。

【請求項 3】

疾患が、サンフィリップ症候群およびそのサブタイプ (A、B、C、D) である、請求項 2 に記載の使用のためのイミノ糖。

【請求項 4】

疾患が、アルツハイマー病である、請求項 2 に記載の使用のためのイミノ糖。

【請求項 5】

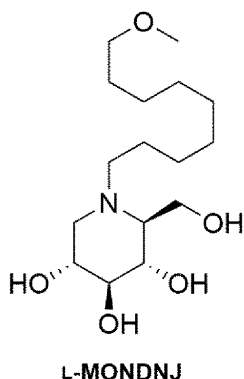
疾患が、新生物である、請求項 2 に記載の使用のためのイミノ糖。

【請求項 6】

30

式：

【化 4】



40

で示される化合物およびその薬学的に許容し得る塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヘパラン硫酸の蓄積によって引き起こされる疾患、特に、ムコ多糖症、アルツハイマー病およびがんの治療および予防において使用するための、L 立体型に属する特

50

定のイミノ糖およびその薬学的に許容し得る塩に関する。

【0002】

発明の背景

ムコ多糖症 (MPS) は、グリコサミノグリカン (GAG)、ヘパラン硫酸 (HS)、デルマタン硫酸 (DS)、ケラタン硫酸 (KS)、コンドロイチン硫酸 (CS) およびヒアルロン酸 (HA) の異化に必要なリソソーム酵素の喪失または欠乏によって引き起こされる遺伝性の代謝疾患である [Neufeld, E.F. and Muenzer, E.F. The mucopolysaccharidoses, in: Scriver, C.R. et al (Eds), The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases, McGraw-Hill, 2001, pp. 3421-3452]。これらのリソソーム酵素の欠如は、様々な細胞内コンパートメント中の非分解 GAG の蓄積と複数の器官および系の機能障害を引き起こし、欠損酵素および蓄積した GAG の種類に応じて異なる臨床兆候を呈する。MPS は、それゆえ、欠損リソソーム酵素に応じて 11 種の異なる疾患 (MPS I、II、IIIA、IIB、IIC、IID、IVA、IVB、VI、VII および IX) に、また蓄積した産物を考慮して 7 種のサブタイプ: MPS I - ヘパランおよびデルマタン硫酸; MPS II - ヘパランおよびデルマタン硫酸; MPS III - ヘパラン硫酸; MPS IV - ケラタン硫酸およびコンドロイチン 6 - 硫酸; MPS VI - デルマタン硫酸; MPS VII - ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸およびコンドロイチン 6 - 硫酸; MPS IX - ヒアルロン酸に分類される。細胞膜上およびリソソーム内の GAG の蓄積は、他の病理学的機構と一緒にあって、広範な表現型多様性を伴う様々な臨床的帰結をもたらす [Mehta, A. and Winchester, B. Lysosomal Storage Disorders: A Practical Guide, First Edition 2012]。該疾患の典型的な臨床症状には、神経障害、心血管機能障害、骨格、関節、気道、聴覚および視覚の障害が含まれ、10 歳代または 20 歳代で死亡する [Oussoren E. et al. (2011). Biochim. Biophys. Acta 1812, 1542; Schiattarella G.G. et al. (2015). PLoS One 10, e0131662; Costa, R. et al. (2017). Hum. Mol. Genet. 26, 1643; Bellettato, C.M. and Scarpa, M. J. (2010). Inherit. Metab. Dis. 33, 347]。

【0003】

適時診断が MPS 患者にとって不可欠であり、現在利用可能なほんのわずかな治療戦略は、効果にばらつきがあり限定的である [Hollak CEM, Wijburg FA. (2014) J Inher metab dis. 37, 587]。MPS に対する現行の治療選択肢としては、酵素補充療法 (ERT)、基質合成抑制療法 (SRT)、薬理的シャペロン療法 (PCT)、遺伝子治療 (GT) および造血幹細胞移植 (HSCT) が挙げられる [Fecarotta, S. et al. (2018). Ital. J. Pediatr. 44, 124; Poswar, F. et al. (2017). Expert Opin. Investig. Drugs 26, 1331]。これらの戦略の多くは、US 2013302308、WO 2012177778、US 8623910、US 2012190642、US 2011008810、EP 2081023、KR 100762945、KR 20040084881、US 8105788、US 2009092996、WO 02055064、RU 2196988、RU 2083205、JP 2008102114、JP 4965999、JP 2003265196 に記載されている。これらの治療的処置には、いくつかの制限がある。特に、最もよく使用されている ERT は、これらの病理に関連する全ての欠陥、とりわけ、組換え酵素が血液脳関門を克服できないことから中枢神経系に関係する欠陥を修正することができない。また、幹細胞を用いた処置も効果的でないが、何にもまして、これらの細胞が腫瘍表現型を獲得するという可能性を含め、患者に投与した後の幹細胞の不確かな運命のため、極めて危険性が高い。GT は、ベクターの高い免疫原性、そして、不活性にもかかわらず処置患者のゲノムへのウイルスゲノムの統合に関連する危険性のため、今日、臨床でまだ使用されていない。このような戦略の限界のため、科学研究は、新たな治療戦略の特定のために MPS の病態生理学を研究し続けている。

【0004】

これらの留意事項に基づき、MPS には、現時点で、これらの疾患に罹患した患者の重

篤な症状を軽減または排除するための十分に適合した治療法が見つかっていないと推論することができる。

【 0 0 0 5 】

また、G A G 生合成阻害剤の利用可能性が M P S 疾患で試験されている [Fecarotta, S. et al. (2018). *Ital. J. Pediatr.* 44, 124 ; Poswar, F. et al. (2017). *Expert Opin. Investig. Drugs* 26, 1331]。「基質合成抑制療法」(S R T)として知られるこのアプローチは、血液脳関門を通過できる低分子を採用しており、したがって、該疾患の神経学的表現型を処置できる可能性を有する。神経学的徴候を有する M P S 患者で S R T の有望な薬物として同定された最初の分子は、上皮成長因子 (E G F) 依存性分子シグナル伝達経路に影響を及ぼすことによって G A G 合成を阻害する、17β-エストラジオールと構造類似性を有する大豆由来イソフラボンである、ゲニステインであった [Jakobkiewicz-Banecka, J. et al. (2009). *J. Biomed. Sci.* 16, 26]。しかしながら、ゲニステインは、M P S I I I を有する患者の臨床試験で効果がないことが示された。G A G 合成に干渉する新規分子の同定は、M P S 患者の神経学的表現型を改善するための有用なツールを提供する可能性がある。一方で、プロテオグリカン (とりわけ H S) に結合した G A G を低下させる合成キシロシドを使用して、H S P G (H S プロテオグリカン) の生物学的機能をモジュレートする G A G 合成の操作が、いくつかの疾患において実施された [Chua, J.S. and Kuberan, B. (2017). *Acc. Chem. Res.* 50, 2693]。

10

【 0 0 0 6 】

H S P G は、細胞増殖、分化、接着、遊走、生存およびシグナル伝達を含めた複数の細胞機能を調節する能力を持つことから、これらの複合分子は、がん、炎症、感染、創傷閉鎖、肺疾患、アルツハイマー病および他の疾患を含めたいくつかの疾患の処置のための有望な治療標的として浮上した [Varki, A. et al., *Essentials of Glycobiology*, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 2009]。

20

【 0 0 0 7 】

この数十年間、H S P G は、その複雑な構造的特徴、その精巧に調節された生合成機構、および成長期から成体期まで生物においてこれらが果たす多様な機能のため、魅力的な研究対象であった。これらの研究から、がんの発生および進行における H S P G の重要な役割が明らかになり、現在、がんの有望なバイオマーカーおよび治療標的として調査されている。H S P G の構造 / 活性の多面的性質は、腫瘍の種類に依存して、腫瘍の成長および浸潤の阻害剤またはプロモーターとして作用する能力を生じさせる。悪性腫瘍を生じる H S P G の構造的小および機能的特性の調節障害は、変化した発現レベルと、その生合成酵素または修飾因子の変化した活性の結果としてのその構造および機能の変化の両方に起因し得る。実際、腫瘍微小環境において、H S P G は、細胞表面からのプロテオグリカンエクトドメインの転位または H S 鎖の断片化および / もしくは脱硫酸化を通じて構造変化を受け、これが H S P G の機能に影響を与え、腫瘍細胞とその微小環境との間の分子相互作用および腫瘍細胞それ自体の挙動に有意な影響を及ぼす。

30

【 0 0 0 8 】

その機能の中で、H S P G は、多くのウイルスがそのライフサイクルの様々な段階で宿主細胞に侵入するのを助ける。ウイルスは、宿主細胞への付着、内在化、細胞内移行、放出および拡散に、H S P G を利用する。最近になって、S A R S - C o V - 2 感染症の発生機序において H S P G の関与が確立された [De Pasquale, V. et al. (2021). *Int J Mol Sci.* 22, 6574]。

40

【 0 0 0 9 】

アルツハイマー病脳における神経病理の種々のあらゆる原因の中で共通する接点は、H S P G および H S グリコサミノグリカンの早期蓄積である。これらの全ての事象は、H S P G / H S G A G が、アルツハイマー病の神経病理の発生機序に重要な役割を果たしていることをさらに示唆している。

【 0 0 1 0 】

50

近年、イミノ糖は、炭水化物プロセッシング酵素と相互作用する能力の結果として、リソソーム蓄積症 (LSD) の管理において注目に値する薬理学的可能性を示した [Nash, R.J. et al. (2011). *Future Med. Chem.* 3, 1513; Platt, F.M. et al. (2018). *Nat. Rev. Dis. Prim.* 4, 27; Compain, P.; Martin, O. (2007). “Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications” (John Wiley & Sons, Ltd); Butters, T.D. et al. (2003), *Curr. Top. Med. Chem.* 3, 561]。これらのグライコミメティクスは、リソソーム中の基質の蓄積を抑制すること (SRT) [Platt, F.M. and Jeyakumar, M. (2008). *Acta Paediatr.* 97, 88; Coutinho, M.F. et al. (2016), *Int. J. Mol. Sci.* 17, 1065] により、また抑制濃度以下でリソソームグリコシダーゼに可逆的に結合して変異酵素の機能を改善する能力 (PCT) [Sanchez-Fernandez, E.M., et al. (2016) *Chem. Commun.* 52, 5497; Cox, T.M. et al., (2008) “Medicinal use of Iminosugars” in “Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications” (John Wiley & Sons, Ltd), pp. 295-326] のため、LSD の処置に適用された。

10

20

30

40

50

【0011】

LSD 療法用に 2 つのイミノ糖が市場参入した: I 型ゴーシェ病 [Cox, T.M. et al. (2000). *The Lancet* 355, 1481] および C 型ニーマン・ピック病 (SRT 療法として) [Pineda, M. et al. (2018). *Orphanet J. Rare Dis.* 13, 140] の処置のために認可されたミグルスタット (D-NBDNJ としても知られる) と、現在ファブリー病において承認および使用されている唯一の薬理学的シャペロンであるミガーラストット (DGJ としても知られる) [Benjamin, E.R. et al. (2009). *J. Inherit. Metab. Dis.* 32, 424; Markham, A. (2016) *Drugs* 76, 1147]。

【0012】

これらのイミノ糖に加え、他の多種多様な誘導体が、ポンペ病および MPS を含めたいくつかの LSD における薬物候補としてその使用が評価されている [Parenti, G. et al. (2021). *EMBO Mol. Med.* 13, e12836; Diaz, J.C.L. et al. (2020), *Int. J. Mol. Sci.* 21, 1]。これに関連して、一部のイミノ糖について、MPS II、III および IV の処置のための薬理学的シャペロンとして期待できる活性が観察された [Zhu, S. et al. (2021). *Chem. - A Eur. J.* 27, 11291; Fantur, K. et al. (2010). *Mol. Genet. Metab.* 100, 262; Thonhofer, M. et al. (2016). *Carbohydr. Res.* 429, 71; Takai, T. et al. (2013). *Mol. Ther.* 21, 526]。

【0013】

さらに、MPS へのイミノ糖の興味深い適用は、ガングリオシドの二次的蓄積が神経学的障害を有する患者の治療標的となり得るといふ仮説に関するものである。これに基づき、イミノ糖 D-NBDNJ (ミグルスタット) が、スフィンゴ糖脂質代謝に干渉するその能力により、III 型 MPS のための基質抑制剤として評価された [Fecarotta, S. et al. (2018). *Ital. J. Pediatr.* 44, 124]。前臨床試験で得られた期待できる結果 [Kaidonis, X. et al. (2016). *Mol. Gen. Metab.* 118, 110] にもかかわらず、D-NBDNJ (ミグルスタット) で処置された MPS III 患者において有益な効果は観察されなかった [Guffon, N. et al. (2011). *J. Pediatrician.* 159, 838]。これらのデータは、イミノ糖が、MPS 処置のための魅力的な候補であることを明確に示唆している。

【0014】

イミノ糖および他の生物活性化合物の薬理活性に対するキラリティーの役割を調査することを目的とした本発明者らの研究 [Esposito, A. et al. (2020). *Chem. - A Eur. J.* 26, 2597; Esposito, A. et al. (2020) *Mar. Drugs* 18, 572; Esposito, A. et al., (2019) *RSC Adv.* 9, 21519] の枠組みの中で、希少疾患の処置において非常に有望な可能性を有する L-イミノ糖が最近になって脚光を浴びている。特に、L-NBDNJ (D-NBDNJ、ミグルスタットの鏡像異性体) は、その D-鏡像異性体とは異なり、ほとんどのグリコシダーゼの阻害剤として作用することなく、ポンペ病の併用療

法の候補として興味深い可能性を有することが示された [D'Alonzo, D. et al. (2017). J. Med. Chem. 60, 9462]。

【0015】

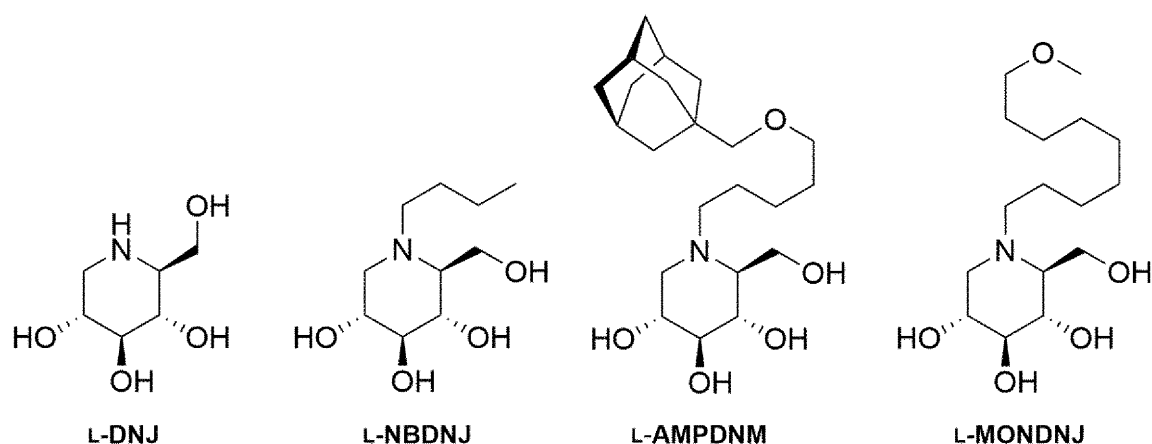
嚢胞性線維症 (CF) への適用に L-イミノ糖を検討した際に、さらにより興味深い結果が得られた [Esposito, A. et al. (2020). Int. J. Mol. Sci. 21, 3353]。実際、L-NBDNJ およびその同属種は、インピトロおよびインピボで抗炎症性および抗菌性を示し、このことは、これらの化合物が、CF 肺疾患の処置のための治療候補として有望であることを強調している [De Fenza, M. et al. (2019). Eur. J. Med. Chem. 175, 63; De Gregorio, E. et al. (2020). Antibiotics 9, 362]。

【0016】

発明の説明

今般、略称 L-DNJ、L-NBDNJ、L-AMPDNM および L-MONDNJ によって同定される以下の構造式を有する L-イミノ糖ならびにその薬学的に許容し得る塩が、ヘパラン硫酸の蓄積を抑制する顕著な能力を示し、それゆえ、これらが、ムコ多糖症 I、II、III または VII 型およびそのサブタイプ、とりわけ、サンフィリップ症候群とそのサブタイプ A、B、C および D の処置のための、ならびにアルツハイマー病および腫瘍のようなヘパラン硫酸の蓄積を特徴とする他の病態の処置のための、有用なツールであることが見出された。

【化1】



【0017】

L-NBDNJ (N-ブチル-L-デオキシノジリマイシン、ミグルスタットの非天然鏡像異性体) の合成は、D'Alonzo D. et al. (2017). J. Med. Chem. 60, 9462 によって記載されており；L-NBDNJ は、ポンベ病の併用療法の候補薬物であると示された。

【0018】

L-イミノ糖 L-DNJ (デオキシノジリマイシンまたはドゥボグルスタットの非天然鏡像異性体) および L-AMPDNM (N-アダマンタノメトキシペンチル L-DNJ) の合成は、D'Alonzo D. et al. (2017). J. Med. Chem. 60, 9462 および De Fenza M. et al. (2019). Eur. J. Med. Chem. 175, 63 によって記載されている。

【0019】

L-MONDNJ (N-メトキシノニル L-DNJ) という化合物は、新規であり、本発明のさらなる目的を構成する。

【0020】

期待される治療的使用に向けて、イミノ糖 L-DNJ、L-NBDNJ、L-AMPDNM および L-MONDNJ またはそれらの薬学的に許容し得る塩は、好適な賦形剤を含有する、経口または非経口投与に適した医薬組成物、例えば、カプセル剤、錠剤、液剤および類似物中に製剤化される。

【 0 0 2 1 】

投与量は、専門家によって、患者の状態、体重、性別および年齢に基づいて、ならびに化合物の薬物動態および毒性学的特性によって判定される。原則として、投与量は、すでに使用されている薬物（ミグルスタットおよびミガーラストット）の投与量と同等、例えば、1回または複数回の投与で、1日あたり10～1000mgであり得る。

【 0 0 2 2 】

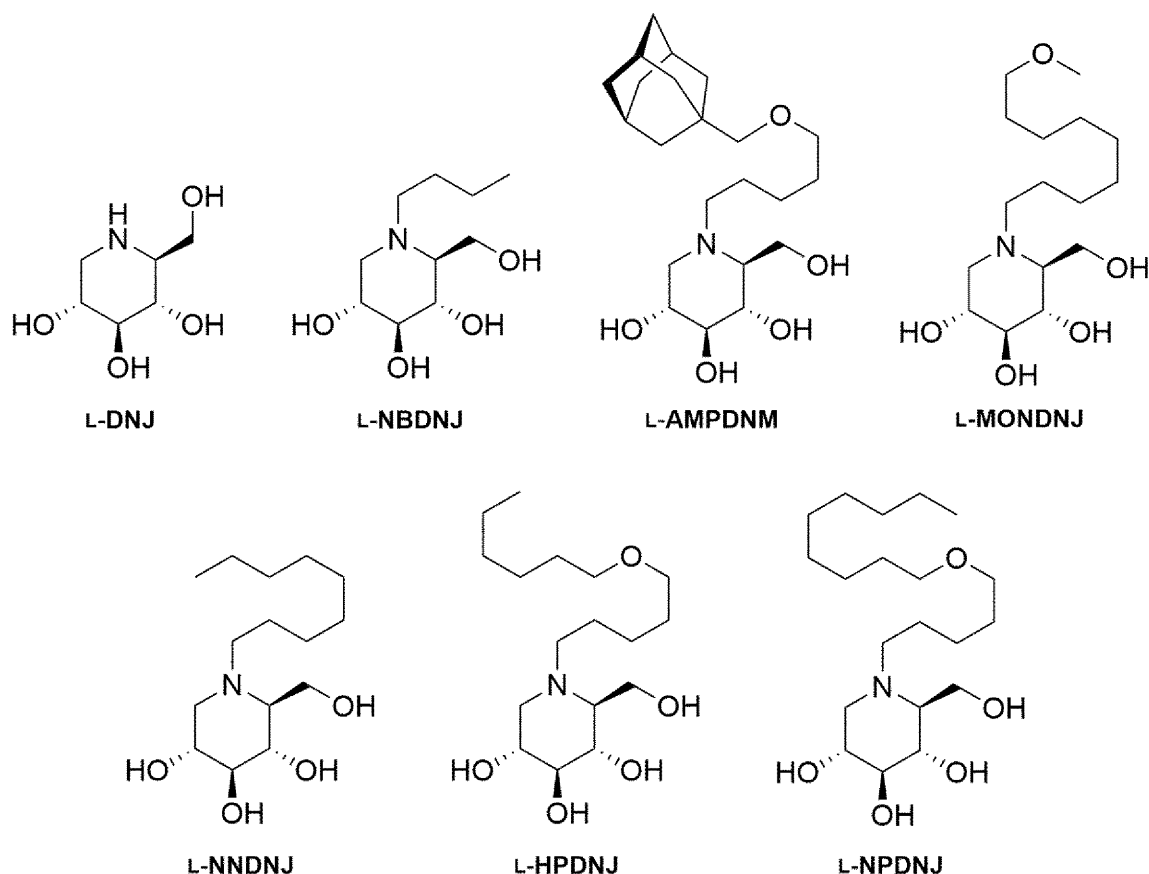
化合物 L - D N J、L - N B D N J、L - A M P D N MおよびL - M O N D N Jまたはそれらの薬学的に許容し得る塩について観察された薬理活性は、同条件下で評価された際にいかなる活性も示さなかった他の構造的に類似するイミノ糖（化合物 L - N N D N J、L - H P D N JおよびL - N P D N J、その式は以下に報告される）と比較して、非常に興味深いものである。

10

【 0 0 2 3 】

本発明に係る化合物および比較化合物の構造式を以下に報告する。

【 化 2 】



20

30

【 0 0 2 4 】

本発明は、以下の実験の部に詳細に説明する。

40

【 0 0 2 5 】

実施例 1：L - M O N D N J（N - メトキシノニル L - D N J）および対応する塩酸塩誘導体の合成

工程 a：1，9 - ジヨージオノナン（diiodiononane）の合成．ヨウ素（2.6 g、10.2 mmol）を、アルゴン雰囲気下、無水ジクロロメタン（25 mL）中のポリマー・トリフェニルホスフィン（PS - TPP；100～200メッシュ、～3 mmol/gのトリフェニルホスフィン）（3.4 g、10.5 mmol）の攪拌懸濁液に加えた。10分後、1，9 - ノナンジオール（0.41 g、2.56 mmol）を懸濁液に加え、反応物を室温で1時間攪拌した。その後、ジクロロメタンで洗浄することによって懸濁液を濾過して、ポリマーに固定されたトリフェニルホスフィンオキシドを除去した。濾液を飽和 Na₂

50

S₂O₃、飽和NaCl溶液で洗浄し、ジクロロメタンで抽出した。

【0026】

有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で蒸発させ、所望の1,9-ジヨージオナン(油状物、0.9g、収率95%)を与えた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21-1.47 (m, 10H), 1.76-1.88 (m, 4H), 3.19 (t, J = 7.0 Hz, 4H)。この反応では、ポリマー・トリフェニルホスフィンとトリフェニルホスフィンとの交換は、反応時間および収率点で同様の結果をもたらす; しかしながら、この手順には、トリフェニルホスフィンオキシドの沈降によるまたはクロマトグラフィーによる精製工程が必要である。

【0027】

工程b: 1-ヨード-9-メトキシノナンの合成。NaH(鉱油中60%分散物、0.10g、2.55mmol)を、磁気攪拌下、脱水THF(3.5mL)中のメタノール(0.12mL、2.95mmol)の溶液に、0 およびアルゴン雰囲気下で加えた。反応混合物を同温度で1時間攪拌し; 次いで、THF(3.5mL)中の1,9-ジヨージオナン(0.75g、1.95mmol)の溶液を加えた。溶液を室温まで温め、同温度で48時間攪拌した。その後、ジクロロメタンを加え、溶液を最初に水性NH₄Clで、次いで飽和NaCl溶液で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗残留物のシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン: EtOAc = 95:5)は、純粋な1-ヨード-9-メトキシノナン(油状物、0.42g、収率75%)を与えた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21-1.47 (m, 8H), 1.51-1.63 (m, 4H), 1.76-1.88 (m, 2H), 3.19 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.36 (t, J = 6.6 Hz, 2H)。

【0028】

工程c: L-MONDNJ(N-メトキシノニルL-DNJ)の合成。磁気攪拌下、脱水DMF(4mL)中のL-DNJ(0.20g、1.22mmol)の溶液に、室温、アルゴン雰囲気下で、K₂CO₃(0.5g、3.6mmol)を加えた。DMF(4.0mL)中の1-ヨード-9-メトキシノナン(0.42g、1.46mmol)の溶液を滴下し、反応混合物を80 に加熱し、16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、シリカゲルクロマトグラフィー(アセトン: MeOH = 8:2)にかけ、純粋なL-MONDNJを与えた。

【0029】

工程d: L-MONDNJ・HCl(N-メトキシノニルL-DNJ・HCl)の調製。L-MONDNJ・HCl塩酸塩は、1M HCl(1.22mmol)の添加とそれ続く減圧下での蒸発によって得た(0.30g、収率75%)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 1.28-1.49 (m, 10H), 1.52-1.63 (m, 2H), 1.67-1.88 (m, 2H), 2.95-3.11 (m, 2H), 3.13-3.27 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.40 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 3.47 (dd, J = 4.9, 11.8 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.65-3.77 (m, 1H), 3.91 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 11.6 Hz, 1H)。

【0030】

実施例2: 塩酸塩としてのL-デオキシミノ糖(deoxyminosugars)(L-DNJ、L-NBDNJ、L-AMPDNMおよびL-MONDNJ)による処置は、サンフィリップB病(MPS IIIB)の細胞モデルにおいてリソソームの欠陥を低減する。

サンフィリップB病(MPS IIIB)のニューロンモデルでのリソソーム機能障害に対する化合物の効果を研究するために、本発明者らは、最近、MPS IIIBの原因となるNAGLU遺伝子がサイレンシングされたヒト神経芽腫細胞株SK-NBEの安定クローンを作製した[De Pasquale V, et al. (2021). Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 1868, 119113.]。サンフィリップB病の特徴を模倣する、NAGLUのサイレンシングは、対照(WT)クローンと比較して、安定なSK-NBEクローンの細胞質中にヘパラン硫酸の蓄積およびリソソームの蓄積を引き起こす。

【0031】

それゆえ、NAGLUサイレンシングクローン(c15)および対照クローン(WT)を選び、本発明者らのサンフィリップB(MPS IIIB)細胞モデルのリソソーム表現型に対する塩酸塩形態のL-デオキシミノ糖(L-DNJ、L-NBDNJ、L-NNDNJ、L-HPDNJ、L-NPDNJ、L-AMPDNMおよびL-MONDNJ)の効果を試験した。

【0032】

クローン5を、正常な成長条件下、20 μMの各L-デオキシミノ糖の存在下で培養し、48時間後、Lamp1(リソソームマーカー)に対する特異的抗体を使用することによって免疫蛍光法でリソソームの蓄積を評価した。未処置クローン5は、WT対照クローンと比較して、細胞質内に拡大した陽性Lamp1リソソーム構造を示す(表1)。L-DNJ、L-NBDNJ、L-AMPDNM、およびL-MONDNJによる処置は、サンフィリップB(MPS IIIB)のクローン5(c15)モデル系において、リソソームの拡大および蓄積の劇的な低減を引き起こす(表1)。さらに、活性なL-デオキシミノ糖で処置すると、いくつかのリソソーム疾患において見られるように、リソソームはもはや細胞の核周辺領域に濃縮されず、これらは、細胞質全体にわたって生理学的に分布する。興味深いことに、L-デオキシミノ糖のL-NNDNJ、L-HPDNJおよびL-NPDNJは、サンフィリップBモデルクローン5(c15)のリソソーム表現型に対していかなる活性も示さなかった(表1)。

【0033】

【表1】

表1

	Lamp1に陽性の細胞(%)		相対Lamp1蛍光強度	
	WT	cl5	WT	cl5
偽物	3.5	88	1.00	2.01
L-DNJ・HCl	2.8	25	1.00	0.95
L-NBDNJ・HCl	2.6	20	1.07	0.97
L-AMPDNM・HCl	2.5	18	1.08	0.99
L-MONDNJ・HCl	2.4	21	1.05	1.00
L-NNDNJ・HCl	4.1	85	1.04	2.70
L-HPDNJ・HCl	4.8	87	1.00	2.10
L-NPDNJ・HCl	3.7	84	1.10	2.65

【0034】

L-DNJ、L-NBDNJ、L-AMPDNMおよびL-MONDNJ処置細胞における細胞質内のリソソームの生理学的分布は、これらの結果をWT対照正常クローンでのLamp1タンパク質の免疫蛍光で得られたものと比較してより明白である。

【0035】

7種のL-イミノ糖のいずれによる処置も、非疾患WTモデル細胞のサイズおよびリソソーム分布に全く変化を引き起こさなかった。

【0036】

総合すると、これらの結果は、選択したL-イミノ糖(L-DNJ、L-NBDNJ、L-AMPDNMおよびL-MONDNJ)による処置が、サンフィリップB病(MPS IIIB)の細胞モデルにおいてリソソームの欠陥を低減できることを初めて示す。

【0037】

実施例3：塩酸塩としてのL-デオキシミノ糖(L-DNJ、L-NBDNJ、L-AMPDNMおよびL-MONDNJ)による処置は、サンフィリップB病(MPS IIIB)の細胞モデルにおいてHSの蓄積を低減する。

クローン5を、正常な成長条件下、20 μMの各L-イミノ糖の存在下で成長させ、4

8 時間後、H S の免疫蛍光染色によってヘパラン硫酸 (H S) の蓄積を評価した。未処置クローン 5 は、W T 対照クローンと比較して、細胞膜上に H S の蓄積を示した (表 2)。しかしながら、化合物 L - D N J、L - N B D N J、L - A M P D N M および L - M O N D N J の存在下で、サンフィリップ B モデル系 (M P S I I I B) c l 5 において H S 染色の劇的な低減が観察された (表 2)。またこの場合、L - イミノ糖 L - N N D N J、L - H P D N J および L - N P D N J は、試験したサンフィリップ B モデルにおいて H S の蓄積の低減にいかなる活性も示さなかった (表 2)。これらの結果は、リソソームの L a m p 1 染色で得られた結果と一致する。

【 0 0 3 8 】

【 表 2 】

10

表 2

	H S に陽性の細胞 (%)		相対 H S 蛍光強度	
	WT	cl5	WT	cl5
偽物	3.2	94.9	1.0	3.5
L-DNJ・HCl	2.6	5.1	0.94	1.20
L-NBDNJ・HCl	2.5	7.4	0.96	1.13
L-AMPDNM・HCl	2.3	5.1	0.94	1.19
L-MONDNJ・HCl	2.1	4.9	0.97	1.15
L-NNDNJ・HCl	4.1	97.5	0.94	3.71
L-HPDNJ・HCl	2.4	95.1	0.95	3.60
L-NPDNJ・HCl	4.4	97.5	0.93	3.65

20

【 0 0 3 9 】

さらに、7 種の L - イミノ糖のいずれによる処置も、非疾患 W T モデル細胞において H S の量に変化を引き起こさなかった。

【 0 0 4 0 】

総合すると、これらの結果は、選択した L - イミノ糖 L - D N J、L - N B D N J、L - A M P D N M および L - M O N D N J による処置が、本発明者らの実験室で作製したサンフィリップ B 病 (M P S I I I B) の細胞モデルにおいて H S の蓄積を低減できることを初めて示す。

30

【 0 0 4 1 】

実施例 4：塩酸塩としての L - デオキシミノ糖 (L - D N J、L - N B D N J、L - A M P D N M および L - M O N D N J) による処置は、サンフィリップ A および B (M P S I I I A および I I I B) に罹患した患者の線維芽細胞においてリソソームの欠陥および H S の蓄積を低減する。

選択したイミノ糖が、サンフィリップ病に罹患した患者の線維芽細胞に対しても同じ効果を発揮し得るかどうかを検証するために、ヒト成人皮膚線維芽細胞 H D F a (Sigma-Aldrich から購入) を対照として使用し、サンフィリップ A および B (M P S I I I A および I I I B) に罹患した患者の線維芽細胞を疾患モデルとして使用した。

40

【 0 0 4 2 】

実施例において使用した M P S (サンフィリップ病) を有する患者由来のヒト細胞株、すなわち線維芽細胞は、ジェノバの G. Gaslini Institute 「Cell Line and DNA Bio bank from Patients Affected by Genetic Diseases」-Telethon Genetic Bio bank Network - Telethon research service から得た。これらの細胞は、患者の識別ができないように識別コードでかつ疾患の種類によって分類される。細胞は、Gaslini Institute において、患者から、その採取が保存とその見込まれる用途に拡大されることのインフォームドコンセントを得て、診断および / または研究目的のために、Telethon biobanks が従うガイドラインで要求される現行の法令に従って採取された。Netw

50

orkは、施行されているイタリアのプライバシーおよびデータ保護法（Italian Data Protection Authority, Personal Data Protection Code, Legislative Decree no. 196, 30th June 2003, published in Official Gazette No. 174 of the Italian Republic, 29th July 2003 ; Italian Data Protection Authority, General Authorization for the processing of genetic data, 24th June 2011, published in Official Gazette No. 159 of Italian Republic, 11th July 2011を含む）に則って運用されている。

【 0 0 4 3 】

細胞を選択した L - イミノ糖の投与量 2 0 μ M の存在下で培養し、4 8 時間後、H S および L a m p 1 の免疫蛍光のために処理した。L - イミノ糖による処置は、対照 H D F a に対して効果はなかった（表 3）。一方で、同じ L - イミノ糖 L - D N J、L - N B D N J、L - A M P D N M および L - M O N D N J は、サンフィリッポ A および B（M P S I I I A および M P S I I I B）に罹患した患者の線維芽細胞において、H S および リソソームの蓄積の強い低減を引き起こした（表 3）。

10

【 0 0 4 4 】

【表 3】

表 3

H D F a と比較した相対蛍光強度

	HDFa		MPS-III A		MPS-III B	
	Lamp1	HS	Lamp1	HS	Lamp1	HS
偽物	1.0	1.0	3.0	5.3	3.0	6.0
L-DNJ・HCl	1.0	1.0	1.8	1.0	1.0	1.0
L-NBDNJ・HCl	1.0	1.0	1.9	1.7	1.0	1.5
L-AMPDNM・HCl	1.0	1.0	2.2	1.5	1.0	1.0
L-MONDNJ・HCl	1.0	1.0	2.2	1.8	1.3	1.7
L-NNDNJ・HCl	1.0	1.0	3.0	4.9	3.1	5.8
L-HPDNJ・HCl	1.0	1.0	3.1	5.4	3.0	5.7
L-NPDNJ・HCl	1.0	1.0	2.8	5.2	3.3	5.9

20

30

【 0 0 4 5 】

またこの場合、L - イミノ糖 L - N N D N J、L - H P D N J および L - N P D N J は、サンフィリッポ A および B 患者の線維芽細胞において、H S および L a m p 1 の蓄積の低減に対していかなる活性も示さなかった（表 3）。

【 0 0 4 6 】

総合すると、これらの結果は、選択した L - イミノ糖 L - D N J、L - N B D N J、L - A M P D N M および L - M O N D N J による処置が、サンフィリッポ A および B 病に罹患した患者の線維芽細胞において、H S および リソソームの蓄積を防止できることを初めて示す。

40

【 0 0 4 7 】

実施例 5：塩酸塩としての D - デオキシミノ糖（D - D N J もしくは D N J、D - N B D N J もしくは N B D N J または D - A M P D N M もしくは A M P D N M、あるいは D - A M P D N M o A M P D N M、e D - M O N D N J o M O N D N J）による処置は、サンフィリッポ A および B（M P S I I I A および I I I B）に罹患した患者の線維芽細胞において、リソソームの欠陥および H S の蓄積に対して効果はない。

イミノ糖（ドウボグルスタットとしても知られる D - D N J および ミグルスタットとして知られる D - N B D N J）が他のリソソーム疾患の処置に現在利用可能であること、そして、立体異性体の D - A M P D N M および D - M O N D N J が本発明の対象化合物と同

50

じ有効性を示さないことを実証するために、ヒト成人皮膚線維芽細胞HDFa (SIGMAから購入)を対照として使用し、サンフィリップAおよびB (MPS IIIAおよびIIIB)を有する患者由来の線維芽細胞を疾患モデルとして使用した。細胞を投与量20 μ Mのイミノ糖D-DNJ、D-NBDNJ、D-AMPDNMおよびD-MONDNJの存在下で成長させ、48時間後、HSおよびLamp1の免疫蛍光のために処理した。D-イミノ糖による処置は、HDFaとサンフィリップAおよびB (MPS IIIAおよびMPS IIIB)に罹患した患者の線維芽細胞とともに、HSおよびリソソームの蓄積に対して効果はなかった(表4)。

【0048】

【表4】

10

表4

	Lamp1に陽性の細胞 (%)			HSに陽性の細胞 (%)		
	HDFa	MPS-III A	MPS-III B	HDFa	MPS-III A	MPS-III B
偽物	5.5	94.8	95.0	4.5	97.5	96.8
D-DNJ・HCl	5.0	95.0	92.5	2.4	97.3	94.9
D-NBDNJ・HCl	5.0	94.7	93.8	4.8	99.7	95.2
D-AMPDNM・HCl	5.1	96.8	94.6	4.9	98.7	96.4
D-MONDNJ・HCl	5.3	95.2	93.8	5.0	99.2	95.8

20

【0049】

総合すると、これらの結果は、選択したL-イミノ糖L-DNJ、L-NBDNJ、L-AMPDNMおよびL-MONDNJが、ムコ多糖症の細胞モデル、例えば、サンフィリップAおよびBに罹患した患者由来の線維芽細胞において、HSおよびリソソームの蓄積の防止に有効であることを示す。

【0050】

実施例6：塩酸塩の形態のL-デオキシミノ糖(L-DNJ、L-NBDNJ、L-AMPDNMおよびL-MONDNJ)による処置は、HeLa腫瘍上皮細胞株におけるHSの量の低減およびそれらの成長の低減を誘発する。

30

選択したL-デオキシミノ糖(L-DNJ、L-NBDNJ、L-AMPDNMおよびL-MONDNJ)による処置がHS合成に干渉し得るかどうかを調べるために、本発明者らは、NAGLUが変異しておらず、細胞膜上ヘパラン硫酸により高度に修飾された細胞株を選んだ。この目的のために、HeLa腫瘍上皮細胞(ATCCから購入)を選択したL-イミノ糖の存在下で48時間培養し、免疫染色によってHSの量を評価した。同じL-イミノ糖L-DNJ、L-NBDNJ、L-AMPDNMおよびL-MONDNJによる処置は、HeLa細胞膜上でHSの蓄積の強い低減を引き起こした(表5)。

【0051】

40

【表 5】

表 5

相対H S 蛍光強度	
偽物	1.00
L-DNJ・HCl	0.24
L-NBDNJ・HCl	0.26
L-AMPDNM・HCl	0.12
L-MONDNJ・HCl	0.11
L-NNDNJ・HCl	0.88
L-HPDNJ・HCl	0.95
L-NPDNJ・HCl	1.19

10

【0052】

またこの場合、L - イミノ糖 L - NNDNJ、L - HPDNJ および L - NPDNJ は、HeLa 腫瘍上皮細胞において、H S の蓄積の低減に対していかなる活性も示さなかった（表 5）。

【0053】

20

さらに、L - デオキシミノ糖 L - DNJ、L - NBDNJ、L - AMPDNM および L - MONDNJ による処置は、表 6 に報告される細胞増殖アッセイによって示されるように、48 時間後に HeLa 細胞の数の減少を引き起こした。

【0054】

【表 6】

表 6

細胞数	
偽物	$5.2 \cdot 10^5$
L-DNJ・HCl	$2.9 \cdot 10^5$
L-NBDNJ・HCl	$3.6 \cdot 10^5$
L-AMPDNM・HCl	$3.7 \cdot 10^5$
L-MONDNJ・HCl	$3.1 \cdot 10^5$
L-NNDNJ・HCl	$4.2 \cdot 10^5$
L-HPDNJ・HCl	$4.3 \cdot 10^5$
L-NPDNJ・HCl	$4.7 \cdot 10^5$
D-DNJ・HCl	$4.4 \cdot 10^5$
D-NBDNJ・HCl	$4.2 \cdot 10^5$
D-AMPDNM・HCl	$5.1 \cdot 10^5$
D-MONDNJ・HCl	$5.0 \cdot 10^5$

30

40

【0055】

この結果は、L - DNJ、L - イミノ糖、L - NBDNJ、L - AMPDNM および L - MONDNJ による処置が、HeLa がん細胞における H S の低減を引き起こし、その後、がん上皮細胞の増殖を維持するために H S が不可欠であるので腫瘍細胞成長の抑制を引き起こすことを実証する。

【0056】

表 6 に報告されるデータはまた、D 型に属するイミノ糖、D - DNJ またはドウボグルスタット、D - NBDNJ またはミグルスタット、D - AMPDNM および D - MONDNJ が、本発明の対象化合物と比較して、がん細胞増殖の低減に対して同じ有効性を示さ

50

ないことも実証する。

【 0 0 5 7 】

これらのデータは、L - イミノ糖が、他の市販のイミノ糖の作用機序と比較して全く新しい機序で、HS合成に干渉することによって作用することを実証する。さらに、これらの結果は、本発明が、HSの蓄積が存在するムコ多糖症だけでなく、腫瘍細胞の成長およびそれらの転移機構の支持にHSが不可欠であるがん疾患にも適用できることを示す。

【 0 0 5 8 】

実施例7：塩酸塩の形態のL - デオキシミノ糖（L - D N J、L - N B D N J、L - A M P D N MおよびL - M O N D N J）による処置は、サンフィリップB病（M P S I I I B）の細胞モデルにおいてアミロイドベータ繊維の量の低減を誘発する。

選択したイミノ糖L - D N J、L - N B D N J、L - A M P D N MおよびL - M O N D N Jの神経変性疾患に対する治療的適用を実証するために、本発明者らは、本発明者らの実験室で最近作製したサンフィリップB（c 1 5）のニューロンモデル（実施例2）を使用した。

【 0 0 5 9 】

M P S I I I Bの原因遺伝子であるN A G L Uが安定的にサイレンシングされたクローン（c 1 5）は、細胞質にベータ - アミロイド繊維を蓄積するため、神経変性疾患の特徴を模倣することができる。事実、サンフィリップ症候群はまた、「小児アルツハイマー」と定義される。

【 0 0 6 0 】

疾患クローン（c 1 5）を、投与量20 μ MのL - D N J、L - N B D N J、L - A M P D N MおよびL - M O N D N Jと対応する鏡像異性体D - D N J、D - N B D N J、D - A M P D N MおよびD - M O N D N Jの存在下で成長させ、48時間後、ベータ - アミロイドペプチド1 - 42に対する免疫蛍光染色によって処理した。表7に報告されるデータは、L - デオキシミノ糖による処置が、未処置細胞（偽物）と比較して、アミロイド繊維の蓄積の全体的な低減をもたらすことを示す。これに対して、対応するD - 鏡像異性体による処置は、未処置クローン（偽物）と比較して、アミロイド繊維の蓄積の低減に対して効果を示さない（表7）。

【 0 0 6 1 】

【表7】

表7

相対アミロイド蛍光強度	
偽物	1.00
L-DNJ・HCl	0.01
L-NBDNJ・HCl	0.01
L-AMPDNM・HCl	0.02
L-MONDNJ・HCl	0.01
D-DNJ・HCl	0.99
D-NBDNJ・HCl	0.98
D-AMPDNM・HCl	1.02
D-MONDNJ・HCl	1.05

【 0 0 6 2 】

これらの結果は、特許請求の対象であるL - イミノ糖L - D N J、L - N B D N J、L - A M P D N MおよびL - M O N D N Jが、アミロイドプラークの蓄積の低減およびアルツハイマーなどの神経変性過程の処置に有効であることを初めて示す。表7に報告されるデータはまた、D - イミノ糖D - D N J、D - N B D N J、D - A M P D N MおよびD -

M O N D N J が、本発明の対象化合物とは異なり、神経変性マーカーの低減に対して同じ有効性を示さないことも実証する。

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/059966

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K31/445 A61P3/00	A61P25/28 A61P31/12 A61P35/00
C07D211/00		
ADD.		
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) A61K C07D 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE GREGORIO ELIANA ET AL: "N-Nonyloxypentyl-1-Deoxynojirimycin Inhibits Growth, Biofilm Formation and Virulence Factors Expression of Staphylococcus aureus", ANTIBIOTICS (BASEL, SWITZERLAND) 2015, vol. 9, no. 6, 26 June 2020 (2020-06-26), page 362, XP055979603, ISSN: 2079-6382, DOI: 10.3390/antibiotics9060362 the whole document -----	1-6
Y	ATSUSHI KATO ET AL: "-1-Deoxyzasugars", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 48, no. 6, 1 March 2005 (2005-03-01), pages 2036-2044, XP055091630, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm0495881 the whole document ----- -/-	1-6
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family 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 application or patent 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 5 July 2023		Date of mailing of the international search report 17/07/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Ganschow, Silke

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/059966

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	D'ALONZO DANIELE ET AL: "Glycomimetics at the Mirror: Medicinal Chemistry of L-Iminosugars", CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 16, no. 4, 1 February 2009 (2009-02-01), pages 473-505, XP055981378, NL ISSN: 0929-8673, DOI: 10.2174/092986709787315540 the whole document	1-6
Y	WO 2011/028775 A1 (UNITED THERAPEUTICS CORP [US]; UNIV OXFORD [GB] ET AL.) 10 March 2011 (2011-03-10) page 16 - page 20; claims 1-20; examples 3,4	1-6
Y	US 2004/204379 A1 (CHENG SENG H [US] ET AL) 14 October 2004 (2004-10-14) the whole document	1-6
Y	ASANO N: "Sugar-mimicking glycosidase inhibitors: bioactivity and application", CELLULAR AND MOLECULAR LIFE SCIENCES, BIRKHÄUSER-VERLAG, BA, vol. 66, no. 9, 12 January 2009 (2009-01-12), pages 1479-1492, XP019700781, ISSN: 1420-9071 the whole document	1-6
Y	WO 2014/179438 A2 (UNIV OXFORD [GB]; UNITHER VIROLOGY LLC [US]) 6 November 2014 (2014-11-06) claims 1,25	1-6
Y	WO 2017/201030 A1 (EMERGENT VIROLOGY LLC [US]) 23 November 2017 (2017-11-23) the whole document	1-6
Y	WO 02/055064 A2 (OXFORD GLYCOSCIENCES UK LTD [GB]; WALKLEY STEVEN [US]) 18 July 2002 (2002-07-18) cited in the application the whole document	1-6
	----- -/--	

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/059966

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE FENZA MARIA ET AL: "Exploring the effect of chirality on the therapeutic potential of N-alkyl-deoxyiminosugars: anti-inflammatory response to Pseudomonas aeruginosa infections for application in CF lung disease", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 175, 1 August 2019 (2019-08-01), pages 63-71, XP055981402, AMSTERDAM, NL ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.04.061 the whole document -----	1-6
Y	D'ALONZO DANIELE ET AL: "-NBDNJ): Synthesis of an Allosteric Enhancer of [alpha]-Glucosidase Activity for the Treatment of Pompe Disease", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 60, no. 23, 14 December 2017 (2017-12-14), pages 9462-9469, XP055979576, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00646 the whole document -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/059966

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011028775 A1	10-03-2011	BR 112012004676 A2	24-09-2019
		CA 2772875 A1	10-03-2011
		CN 102625796 A	01-08-2012
		DK 2473482 T3	12-05-2014
		EP 2473482 A1	11-07-2012
		ES 2466027 T3	09-06-2014
		JP 5653438 B2	14-01-2015
		JP 2013503880 A	04-02-2013
		KR 20120080584 A	17-07-2012
		PL 2473482 T3	30-09-2014
		US 2011065752 A1	17-03-2011
		US 2016243096 A1	25-08-2016
		WO 2011028775 A1	10-03-2011
US 2004204379 A1	14-10-2004	NONE	
WO 2014179438 A2	06-11-2014	CA 2911149 A1	06-11-2014
		CN 106102464 A	09-11-2016
		EP 2991488 A2	09-03-2016
		HK 1221871 A1	16-06-2017
		JP 2016517887 A	20-06-2016
		KR 20160094848 A	10-08-2016
		US 2016075651 A1	17-03-2016
		WO 2014179438 A2	06-11-2014
WO 2017201030 A1	23-11-2017	NONE	
WO 02055064 A2	18-07-2002	AU 2002241853 A1	24-07-2002
		WO 02055064 A2	18-07-2002

10

20

30

40

50

フロントページの続き

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,
ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C
O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I
R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW
,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL
,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アーレ・コッリ・アミネイ 3 6

(71)出願人 524382734

エスポージト, アンナ

E S P O S I T O , A n n a

イタリア国、8 0 1 2 6 ナポリ、ヴィア・ピ・カスタルディ・エッレ・サンクーノ 1 5

(71)出願人 524382745

ダゴスティーノ, マッシモ

D ' A G O S T I N O , M a s s i m o

イタリア国、8 1 0 5 5 サンタ・マリーア・カープア・ヴェーテレ(カゼルタ)、ヴィア・ディ
・ティファティナ 1 9

(74)代理人 110001508

弁理士法人 津国

(72)発明者 バヴォーネ, ルイージ・ミケーレ

イタリア国、8 0 1 3 1 ナポリ、ヴィアーレ・コッリ・アミネイ 3 6

(72)発明者 グアラグーナ, アンナリーザ

イタリア国、8 0 1 3 1 ナポリ、ヴィア・サン・ジャコモ・デイ・カプリ 8 2

(72)発明者 デ・パスクァーレ, ヴァレーリア

イタリア国、8 0 1 3 1 ナポリ、ヴィアーレ・コッリ・アミネイ 3 6

(72)発明者 エスポージト, アンナ

イタリア国、8 0 1 2 6 ナポリ、ヴィア・ピ・カスタルディ・エッレ・サンクーノ 1 5

(72)発明者 ダゴスティーノ, マッシモ

イタリア国、8 1 0 5 5 サンタ・マリーア・カープア・ヴェーテレ(カゼルタ)、ヴィア・ディ
・ティファティナ 1 9

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC21 MA01 MA04 NA14 ZA16 ZB26 ZC54