

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成28年12月15日 (2016.12.15)

【公表番号】特表2015-536927(P2015-536927A)

【公表日】平成27年12月24日 (2015.12.24)

【年通号数】公開・登録公報2015-081

【出願番号】特願2015-538467(P2015-538467)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/135 (2006.01)

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/135

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 47/42

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/28

A 6 1 K 49/00 C

C 1 2 N 15/00 Z N A G

C 0 7 K 14/47

C 0 7 K 19/00

【手続補正書】

【提出日】平成28年10月25日 (2016.10.25)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

i) ドーパミン輸送体 (DAT)、セロトニン輸送体 (SERT) またはノルエピネフリン輸送体 (NET) からなる群から選択される 1 以上の神経伝達物質輸送体に特異的に結合する少なくとも 1 つの選択性薬剤と、

ii) 前記神経伝達物質輸送体と同じ細胞で発現される標的分子であって、 β -シヌクレインまたは β -シヌクレインをコードする mRNA である標的分子に、特異的に結合することができる少なくとも 1 つの核酸とを含んでなる、コンジュゲート。

【請求項 2】

前記核酸の標的分子への結合が β -シヌクレインの活性の阻害または β -シヌクレインをコードする mRNA のサイレンシングをもたらす、請求項 1 に記載のコンジュゲート。

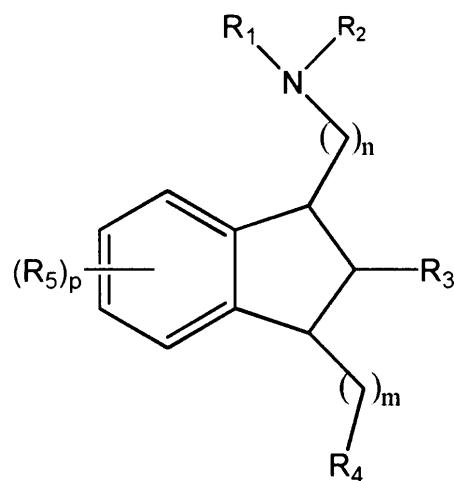
【請求項 3】

前記選択性薬剤が、三重再取り込み阻害剤、ノルアドレナリン・ドーパミン二重再取り込み阻害剤、セロトニン単独再取り込み阻害剤、ノルアドレナリン単独再取り込み阻害剤およびドーパミン単独再取り込み阻害剤からなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4】

前記選択性薬剤が、下記の構造 (I) :

【化 1】



(I)

[式中、

n または m は、それぞれ、0 以上 6 以下の値を有する整数であり；

p は、0 以上 4 以下の値を有する整数であり；

R_1 は、水素；環式もしくは非環式、置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型脂肪族；環式もしくは非環式、置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型アシル；置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型アリール；置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型ヘテロアリール； $-C(=O)R_A$ ； $-CO_2R_A$ ； $-C(=O)N(R_A)_2$ または $-C(R_A)_3$ であり；ここで、 R_A の各存在は独立に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分であり；

R_2 は、水素；環式もしくは非環式、置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型脂肪族；環式もしくは非環式、置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型アシル；置換もしくは非置換、分岐もしくは非

分岐型アリール；置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型ヘテロアリール； $-C(=O)R_B$ ； $-CO_2R_B$ ； $-C(=O)N(R_B)_2$ または $-C(R_B)_3$ であり；ここで、 R_B の各存在は独立に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分であり；

R_3 は、水素；ハロゲン；環式もしくは非環式、置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型脂肪族；環式もしくは非環式、置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型アシル；置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型アリール；置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型ヘテロアリール； $-OR_C$ ； $-C(=O)R_C$ ； $-CO_2R_C$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_C$ ； $-SOR_C$ ； SO_2R_C ； $-NO_2$ ； $-N_3$ ； $-N(R_C)_2$ ； $-NHC(=O)R_C$ ； $-NR_C$ ； $C(=O)N(R_C)_2$ ； $-OC(=O)OR_C$ ； $-OC(=O)R_C$ ； $-OC(=O)N(R_C)_2$ ； $-NR_C$ ； $C(=O)OR_C$ ；または $-C(R_C)_3$ であり；ここで、 R_C の各存在は独立に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分であり；

R_4 は、置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型アリール；または置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型ヘテロアリールであり；

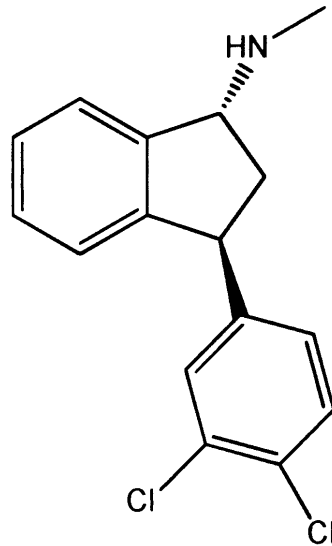
R_5 は、水素；ハロゲン；環式もしくは非環式、置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型脂肪族；環式もしくは非環式、置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型アシル；置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型アリール；置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型ヘテロアリール； $-OR_E$ ； $-C(=O)R_E$ ； $-CO_2R_E$ ； $-CN$ ； $-SCN$ ； $-SR_E$ ； $-SOR_E$ ； SO_2R_E ； $-NO_2$ ； $-N_3$ ； $-N(R_E)_2$ ； $-NHC(=O)R_E$ ； $-NR_E$ ； $C(=O)N(R_E)_2$ ； $-OC(=O)OR_E$ ； $-OC(=O)R_E$ ； $-OC(=O)N(R_E)_2$ ； $-NR_E$ ； $C(=O)OR_E$ ；または $-C(R_E)_3$ であり、ここで、 R_E の各存在は独立に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ；またはヘテロアリールチオ部分である。]

およびその薬学上許容される形態を有する三重再取り込み阻害剤である、請求項3に記載のコンジュゲート。

【請求項5】

前記三重再取り込み阻害剤が、構造(II)：

【化 2】



(II)

を有する、請求項 4 に記載のコンジュゲート。

【請求項 6】

神経伝達物質輸送体と同じ細胞で発現される標的分子に特異的に結合することができる核酸が、ギャップマー、二本鎖干渉 RNA、マイクロ RNA 活性を有する二本鎖 RNA、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アンチマイクロ RNA、プレミ RNA、マイクロ RNA または sh RNA をコードする mRNA、PNA、LNA、リボザイムおよびアプタマーからなる群から選択される、請求項 1～5 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 7】

- シヌクレイン mRNA に特異的に結合することができる核酸が、ヒト - シヌクレイン mRNA の 499～516 番（配列番号 5）、448～465 番（配列番号 4）および 502～519 番（配列番号 6）（前記ナンバリングは、NCBI 受託番号 NM_000345（配列番号 7）に定義される - シヌクレイン配列の最初のヌクレオチドに対する位置に相当する）に位置する領域からなる群から選択される - シヌクレイン mRNA 内の領域に標的化される、請求項 6 に記載のコンジュゲート。

【請求項 8】

前記核酸が、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはギャップマーである、請求項 7 に記載のコンジュゲート。

【請求項 9】

前記ギャップマーが、4つの 2'-O-メチル修飾リボヌクレオチドのブロックに隣接する 10 個のデオキシヌクレオチドの中央ブロックを含んでなる、請求項 8 に記載のコンジュゲート。

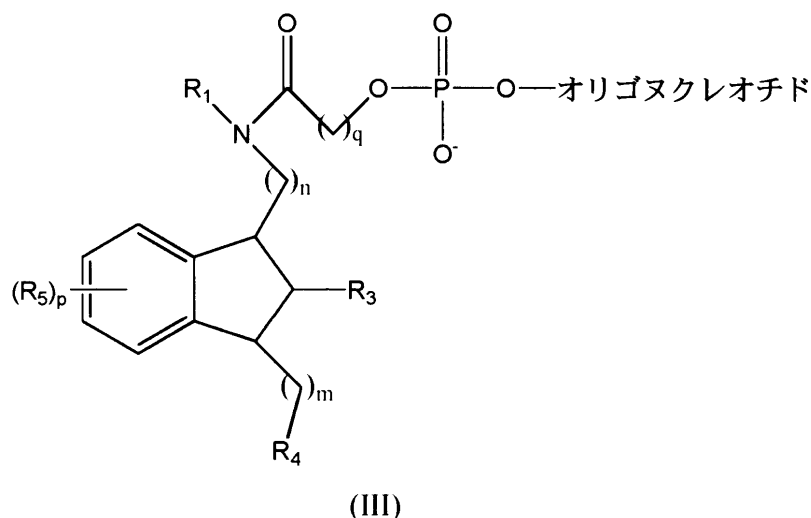
【請求項 10】

前記ギャップマーが、配列番号 2、配列番号 1 および配列番号 3 からなる群から選択される配列からなる、請求項 9 に記載のコンジュゲート。

【請求項 11】

構造 (III) :

【化 3】



[式中、 n 、 m 、 p 、 R_1 、 R_3 、 R_4 および R_5 は請求項 4 に定義される通りであり、 q は 0 以上 20 以下の値を有する整数である。]

およびその薬学上許容される形態を有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 12】

前記オリゴヌクレオチドが、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはギャップマーである、請求項 11 に記載のコンジュゲート。

【請求項 13】

前記ギャップマーが、4つの 2'-O-メチル修飾リボヌクレオチドの 2 ブロックに隣接する 10 個のデオキシヌクレオチドの中央ブロックを含んでなる、請求項 12 に記載のコンジュゲート。

【請求項 14】

前記オリゴヌクレオチドが、ヒト - シヌクレイン mRNA の 499 ~ 516 番 (配列番号 5)、448 ~ 465 番 (配列番号 4) および 502 ~ 519 番 (配列番号 6) (前記ナンバリングは、NCBI 受託番号 NM_000345 (配列番号 7) に定義される - シヌクレイン配列の最初のヌクレオチドに対する位置に相当する) に位置する領域からなる群から選択される - シヌクレイン mRNA 内の領域に標的化される、請求項 11 ~ 13 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

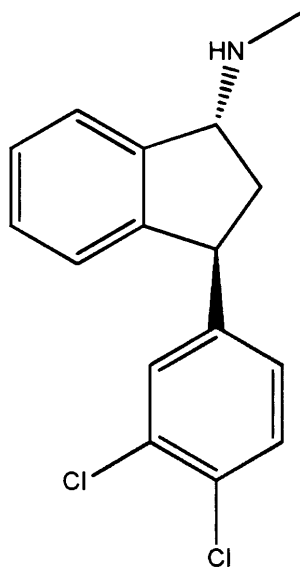
【請求項 15】

前記核酸が、配列番号 2、配列番号 1 または配列番号 3 からなる群から選択される配列からなる、請求項 14 に記載のコンジュゲート。

【請求項 16】

前記選択性薬剤が、構造 (II) :

【化 4】



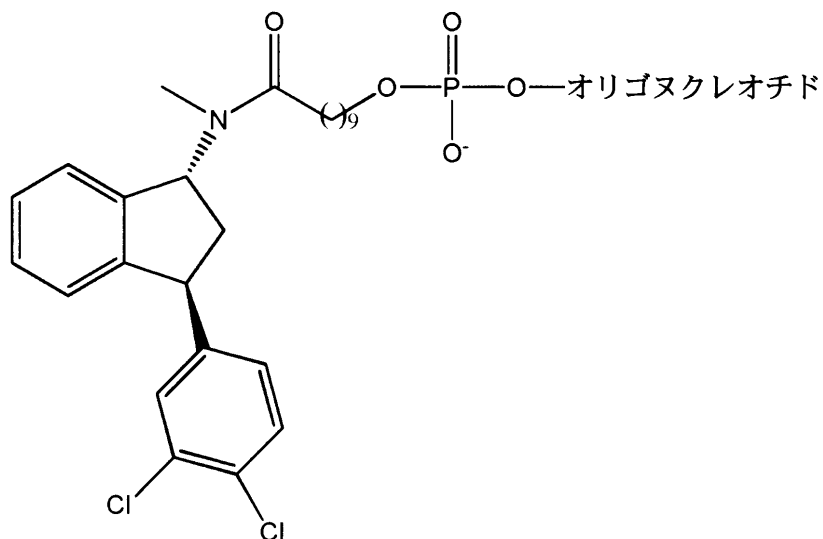
(II)

を有する、請求項 1 5 に定義されるコンジュゲート。

【請求項 1 7】

構造 (I V) :

【化 5】



(IV)

を有する、請求項 1 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に定義されるコンジュゲート を含んでなる、医薬。

【請求項 1 9】

レビー小体の沈着に関連する疾患の治療または予防のための、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に定義されるコンジュゲート を含んでなる、医薬。

【請求項 2 0】

レビー小体の沈着に関連する疾患が、パーキンソン病、レビー小体型認知症および多系統萎縮症の群から選択される、請求項 1 9 に記載の 医薬。

【請求項 2 1】

前記コンジュゲートが脳室内または鼻腔内に投与される、請求項 1 9 または 2 0 に記載の 医薬。