

【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、-シヌクレインまたは -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 -シヌクレインの活性の阻害または -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。

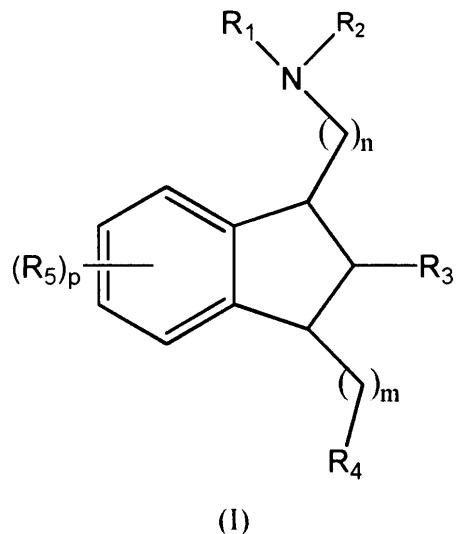
【請求項 3】

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】



[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；

R₁ 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；-CO₂R_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；

R₂ 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；- CO₂R_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；

R₃ 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；- CO₂R_C；- CN；- SCN；- SR_C；- SOR_C；SO₂R_C；- NO₂；- N₃；- N (R_C)₂；- NHC (= O) R_C；- NRC_{(= O) N (R_C)_2}；- OC (= O) OR_C；- OC (= O) R_C；- OC (= O) N (R_C)₂；- NRC_{(= 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；

R₄ 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；

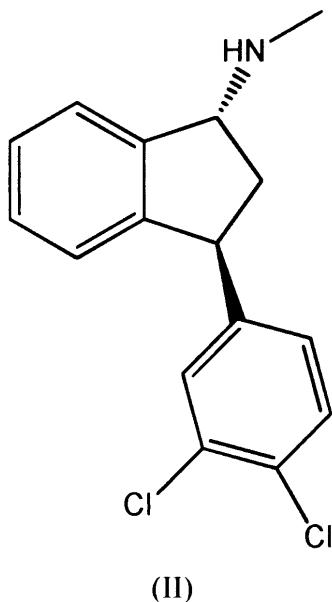
R₅ は、水素；ハロゲン；環式もしくは非環式、置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型脂肪族；環式もしくは非環式、置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型ヘテロ脂肪族；置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型アシル；置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型アリール；置換もしくは非置換、分岐もしくは非分岐型ヘテロアリール；- OR_E；- C (= O) R_E；- CO₂R_E；- CN；- SCN；- SR_E；- SOR_E；SO₂R_E；- NO₂；- N₃；- N (R_E)₂；- NHC (= O) R_E；- NRC_{(= O) N (R_E)_2}；- OC (= O) OR_E；- OC (= O) R_E；- OC (= O) N (R_E)₂；- NRC_{(= 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】



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MiRNA、マイクロRNAまたはshRNAをコードするmRNA、PNA、LNA、リボザイムおよびアブ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。

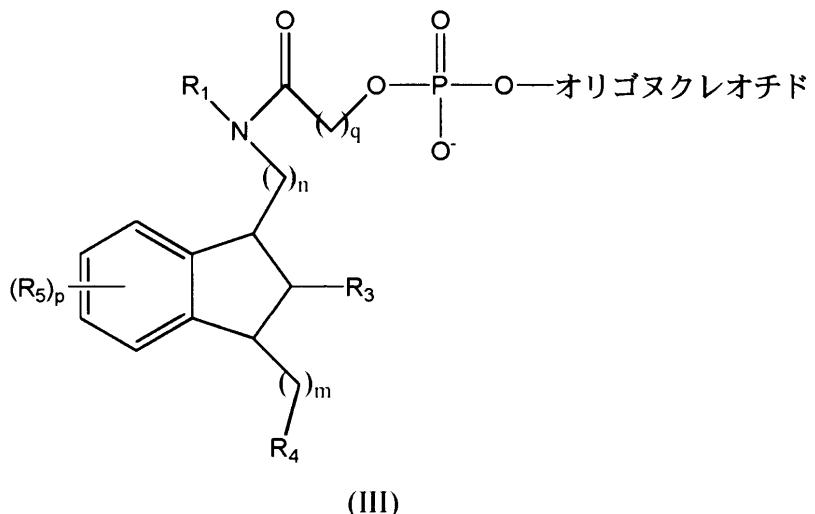
【請求項10】

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、R₁、R₃、R₄およびR₅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-DNA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-DNA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-DNA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。

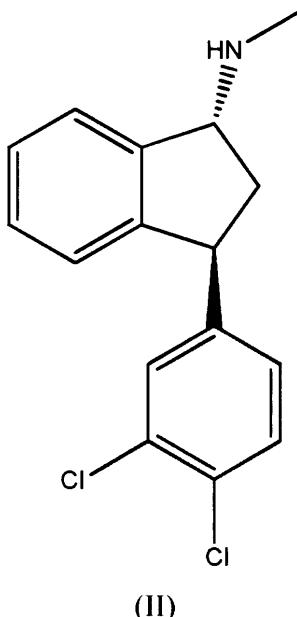
【請求項15】

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】

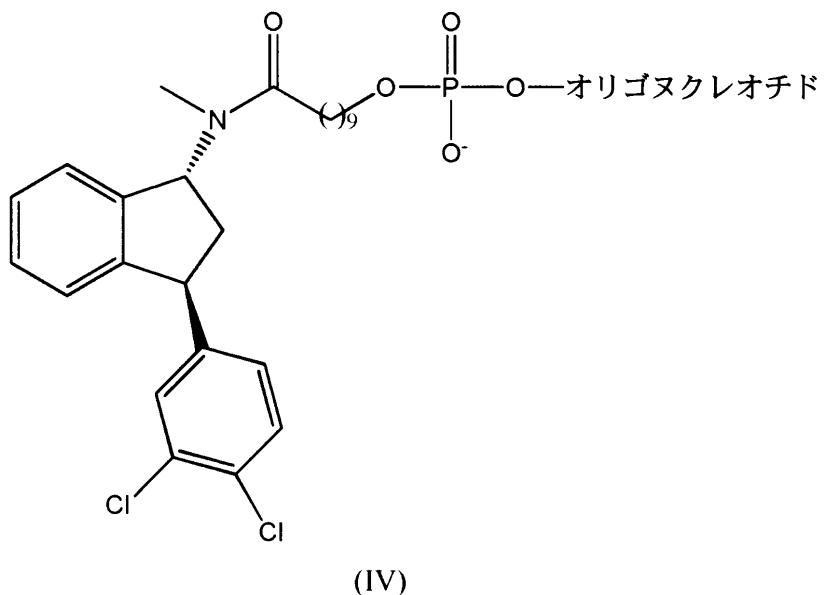


を有する、請求項1_5に定義されるコンジュゲート。

【請求項17】

構造 (IV) :

【化5】



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18】

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19】

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20】

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21】

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。