

【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26年6月19日(2014.6.19)

【公表番号】特表2013-525330(P2013-525330A)

【公表日】平成25年6月20日(2013.6.20)

【年通号数】公開・登録公報2013-032

【出願番号】特願2013-505466(P2013-505466)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 31/138 (2006.01)

A 6 1 K 31/15 (2006.01)

A 6 1 K 31/4525 (2006.01)

A 6 1 K 31/4462 (2006.01)

A 6 1 K 31/343 (2006.01)

A 6 1 K 31/135 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

C 0 7 D 207/40 (2006.01)

C 0 7 D 217/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

C 0 7 C 271/22 (2006.01)

C 0 7 C 237/04 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 1 2 N 15/115 (2010.01)

【 F I 】

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 31/138

A 6 1 K 31/15

A 6 1 K 31/4525

A 6 1 K 31/4462

A 6 1 K 31/343

A 6 1 K 31/135

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/36

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/00

A 6 1 K 49/00

C

C 0 7 D 207/40

C 0 7 D 217/04

A 6 1 K 31/7088

C 0 7 C 271/22  
 C 0 7 C 237/04 D  
 C 1 2 N 15/00 Z N A G  
 C 1 2 N 15/00 H

【手続補正書】

【提出日】平成26年4月21日(2014.4.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0483

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0483】

実施例13

心室内投与によるセルトラリンとコンジュゲート化したCy3標識ナンセンス2'-O'-メチル-改変ギャップマーのセロトニン作動性ニューロンへの標的指向性検証。

2'-O'-メチルと10ヌクレオチド長のナンセンスギャップ領域とを非特異的(ナンセンス)配列とともに各々含有する3個のヌクレオチドのRNAウィングを含むギャップマーを含むコンジュゲートを合成した。該ギャップマーは、セルトラリンにその5'末端で及びCy3にその3'末端でコンジュゲート化されている。マウスには、Cy3を脳室内に単回注入し(30 $\mu$ g)、コンジュゲートを背側の第3脳室中に注入して、注入後24時間で殺害した(n=2匹のマウス)。次に標識されたCy3の局在化をレーザ共焦点顕微鏡により決定した。実験は、ギャップマーが特異的にセロトニン作動性のニューロンに局在化したことを示す(図19)。

本発明によれば以下の発明が提供される。

(1)

i) 1種又は複数種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種の選択的作用剤、及び

ii) 神経伝達物質輸送体と同じ細胞で発現してい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種の核酸を含んでなる、コンジュゲート。

(2) 神経伝達物質輸送体と同じ細胞で発現している標的分子に特異的に結合することができる核酸配列が、2本鎖RNA干渉オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ギャップマー、PNA、LNA、リボザイム及びアプタマーからなる群から選択される、上記(1)に記載のコンジュゲート。

(3) 標的分子に対する核酸の結合が標的分子の活性の阻害を生ずる、上記(1)又は(2)に記載のコンジュゲート。

(4) 選択的作用剤がオリゴヌクレオチドの5'末端にコンジュゲーションしている、上記(1)~(3)のいずれかに記載のコンジュゲート。

(5) 選択的作用剤とオリゴヌクレオチドとが連結基により接続している、請求項1~4のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

(6) 第1のオリゴヌクレオチド配列に相補的な第2のオリゴヌクレオチド配列をさらに含んでなる、上記(5)に記載のコンジュゲート。

(7) 干渉性RNAがsiRNAである、上記(8)に記載のコンジュゲート。

(8) 第2のオリゴヌクレオチドの5'末端に付いた保護基をさらに含んでなる、上記(7)に記載のコンジュゲート。

(9) 第2のオリゴヌクレオチドの5'末端に付いた保護基が、下記の構造物：

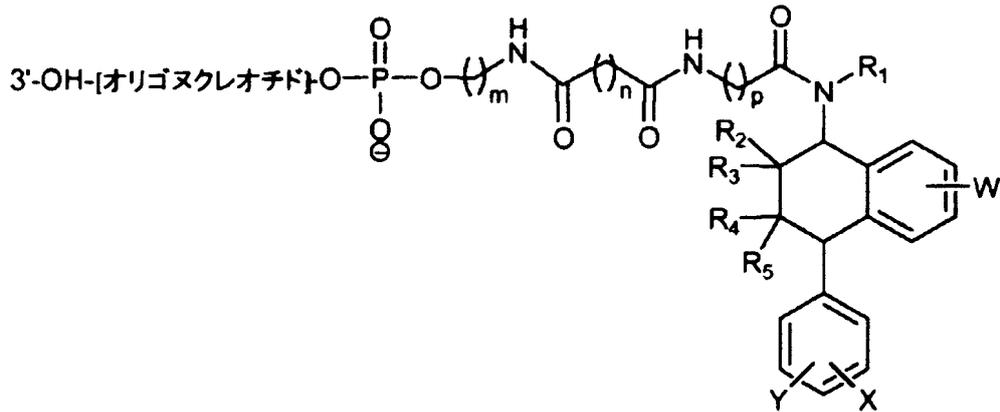
【化 1 0 8】



(式中、

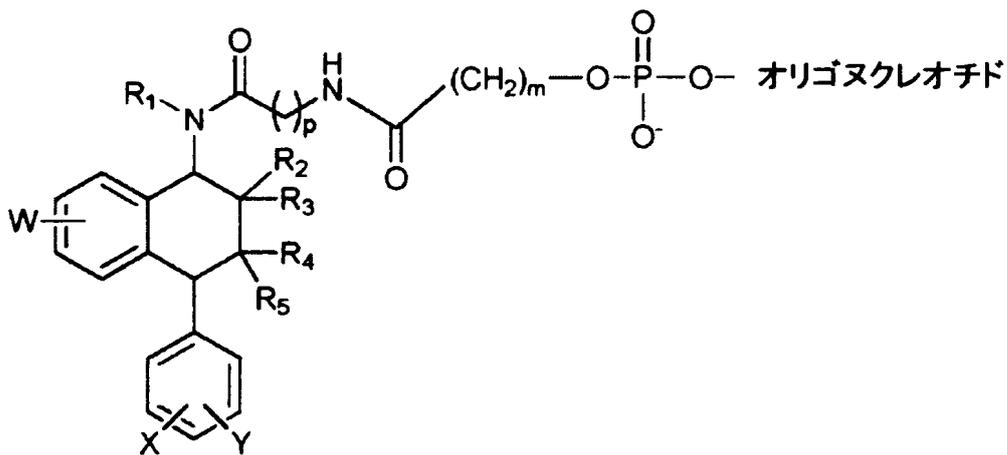
MがH又は脂質部分であり、A及びBは、単糖及び(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルキレングリコールからなる群から独立に選択されるモノマーユニットを表し；a及びbは0から50の範囲の整数であり；cは0から30の範囲の整数であり；L1、L2及びL3は、ホスホジエステル、ホスホロチオネート、カルバメート、メチルホスホネート、グアニジニウム、スルファメート、スルファミド、ホルムアセタール、チオホルムアセタール、スルホン、アミド及びそれらの混合物からなる群から独立に選択される連結化合物であり；dは0又は1である)を有する、上記(8)に記載のコンジュゲート。(10)単糖が、フラノース、フルクトース、ガラクトース、マンノース、改変された単糖、シアル酸及びエリトロースからなる群から選択される、上記(9)に記載のコンジュゲート。(11)(C<sub>2</sub>~C<sub>20</sub>)アルキレングリコールがエチレングリコール、プロピレングリコール、及びそれらの混合物からなる群から選択される、上記(9)又は(10)に記載のコンジュゲート。(12)MがHであり、Aがフラノースであり；BがC18エチレングリコールであり；a、b及びcが1であり、dが0であり、L2及びL3がホスホジエステル結合である、上記(11)に記載のコンジュゲート。(13)1種又は複数種の神経伝達物質輸送体に特異的に結合する選択的作用剤が、セロトニン再取り込み阻害剤(SRI)、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI)、ノルアドレナリン作動性で且つ特異的セロトニン作動性の抗鬱剤(NASSA)、ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(NRI)、ドーパミン再取り込み阻害剤(DRI)、内在性カンナビノイド再取り込み阻害剤(eCBRI)、アデノシン再取り込み阻害剤(AdoRI)、興奮性アミノ酸再取り込み阻害剤(EARI)、グルタメート再取り込み阻害剤(GluRI)、GABA再取り込み阻害剤(GRI)、グリシン再取り込み阻害剤(GlyRI)及びノルエピネフリン-ドーパミン再取り込み阻害剤(NDRI)からなる群から選択される、上記(1)~(12)のいずれかに記載のコンジュゲート。(14)選択的作用剤が、セロトニン再取り込み阻害剤(SRI)、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI)からなる群から選択される、上記(13)に記載のコンジュゲート。(15)選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)が、セルトラリン、セルトラリンの構造的アナログ、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、インダプリン、ジメリジン、シタロプラム、ダボキセチン、エスシタロプラム、及びそれらの混合物からなる群から選択され、且つオリゴヌクレオチドの配列がニューロンのアミノ酸輸送体と同じ細胞で発現している標的核酸に相補的である、上記(14)に記載のコンジュゲート。(16)(I)又は(II)からなる群から選択される構造を有する上記(15)に記載のコンジュゲート；

【化109】



(I)

【化110】



(II)

(式中、

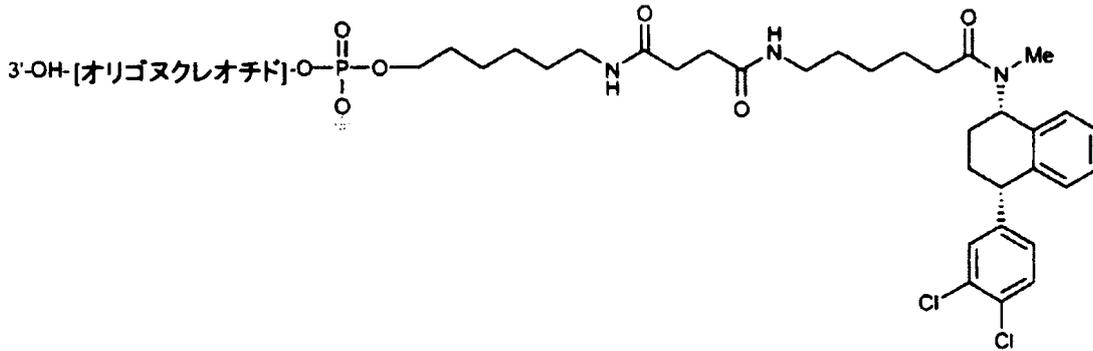
$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は、水素及び  $C_1 \sim C_6$  アルキルから独立に選択され；  
 $X$  及び  $Y$  は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルキル、 $OR^a$  及び  $SR^b$  から独立に選択され、ここで  $R^a$  及び  $R^b$  は  $C_1 \sim C_3$  アルキル及び  $C_6 \sim C_{10}$  アリールから独立に選択され；

$W$  は、水素、ハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_3$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルキル、 $NR^cR^d$ 、 $SO_2NR^eR^f$ 、 $NR^gSO_2R^h$ 、 $CO_2R^i$  から選択され、ここで  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、 $R^h$  及び  $R^i$  は水素及び  $C_1 \sim C_3$  アルキルから独立に選択され；

$m$ 、 $n$  及び  $p$  は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 及び 13 から選択され、ここで  $m+n+p$  の和は、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 及び 18 から選択される整数である。

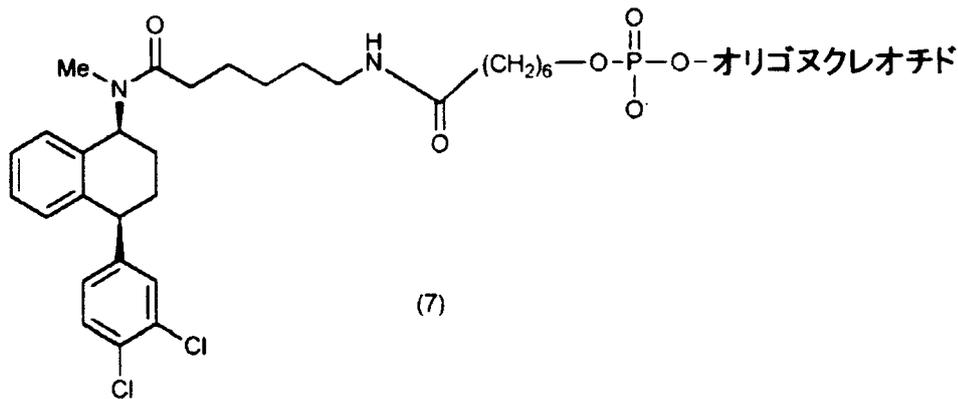
(17)

【化 1 1 1】



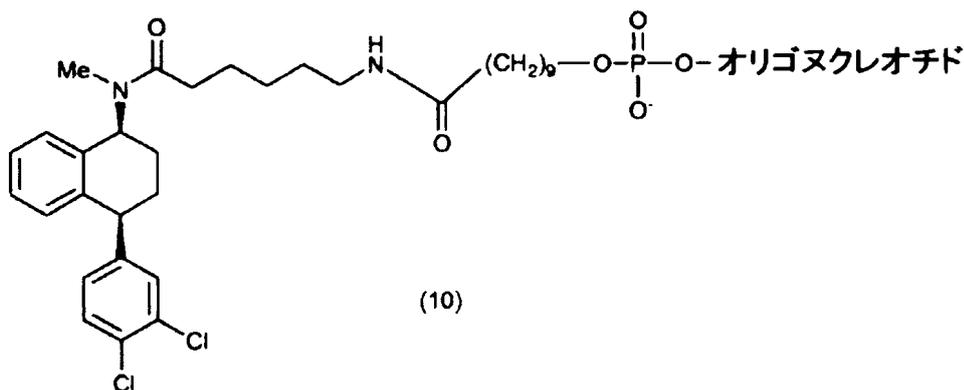
及び

【化 1 1 2】



及び

【化 1 1 3】



からなる群から選択される構造を有する、上記(16)に記載のコンジュゲート。

(18) 前記標的分子が、1A型セロトニン受容体(5-HT<sub>1A</sub>)、1A型セロトニン受容体(5-HT<sub>1A</sub>)をコードするmRNA、セロトニン輸送体タンパク質及びセロトニン輸送体をコードするmRNAからなる群から選択される、上記(14)~(17)のいずれかに記載のコンジュゲート。

(19) 核酸が、セロトニン受容体1A型(5-HT<sub>1A</sub>)をコードするmRNAに特異的に結合することができ、且つ配列番号：1、配列番号：2、配列番号：3及び配列番号：4の群から選択される配列を含んでなる、上記(18)に記載のコンジュゲート。

(20) 選択的作用剤が、ドーパミン再取り込み阻害剤(DRI)及びノルエピネフリン-ドーパミン再取り込み阻害剤(NDRI)及びセロトニン-ノルエピネフリン-ドーパミン再取り込み阻害剤からなる群から選択され、且つ標的分子が-シヌクレイン又は-シヌクレインをコードするmRNAである、上記(1)~(12)のいずれかに記載のコンジュゲート。

(21) 選択的作用剤がノルエピネフリン再取り込み阻害剤 (NRI) であり、且つ標的分子がドーパミン - ヒドロキシラーゼ又はドーパミン - ヒドロキシラーゼをコードする mRNA である、上記 (1) ~ (12) のいずれかに記載のコンジュゲート。

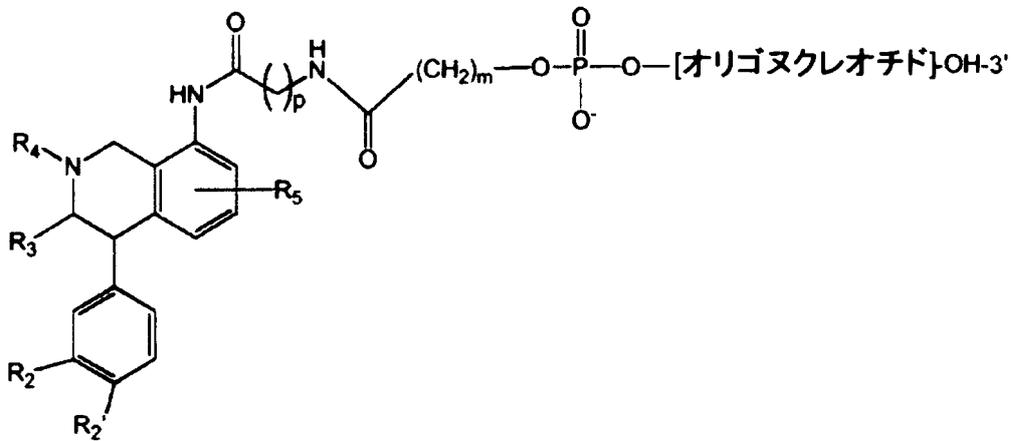
(22) 選択的作用剤が、ドーパミン再取り込み阻害剤 (DRI) 及びノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤 (NDRI) 及びセロトニン - ノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤からなる群から選択され、且つ標的分子は BAX 又は BAX をコードする mRNA である、上記 (1) ~ (12) のいずれかに記載のコンジュゲート。

(23) 選択的作用剤が、ドーパミン再取り込み阻害剤 (DRI) 及びノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤 (NDRI) 及びセロトニン - ノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤からなる群から選択され、且つ標的分子はタウ (Tau) 又はタウをコードする mRNA である、上記 (1) ~ (12) のいずれかに記載のコンジュゲート。

(24) 選択的作用剤が、ドーパミン再取り込み阻害剤 (DRI) 及びノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤 (NDRI) 及びセロトニン - ノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤からなる群から選択され、且つ標的分子がハンチンチン又はハンチンチンをコードする mRNA である、上記 (1) ~ (12) のいずれかに記載のコンジュゲート。

(25) 構造：

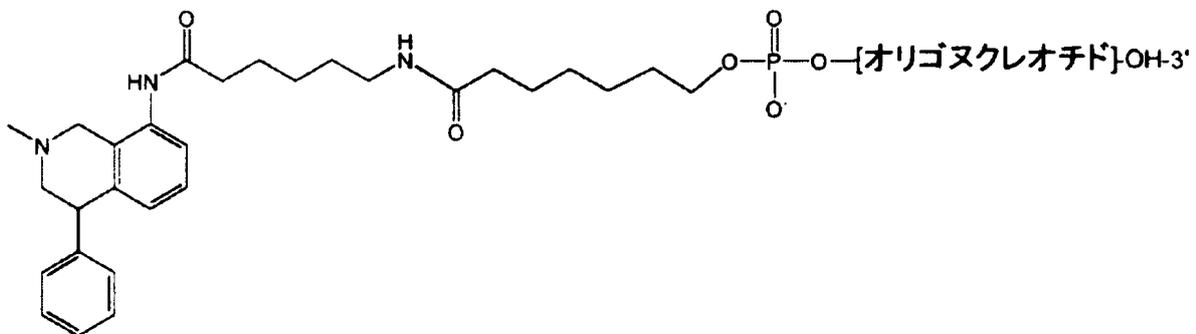
【化 114】



を有する、上記 (20) ~ (24) のいずれかに記載のコンジュゲート。

(26) 構造：

【化 115】



を有する、上記 (25) に記載のコンジュゲート。

(27) 医薬に使用するための、上記 (1) ~ (26) のいずれかに記載のコンジュゲート。

(28)

(i) 選択的作用剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)、セロトニン - ノルエピネフリン再取り込み阻害剤 (SNRI) 及びセロトニン - ノルエピネフリン再

取り込み阻害剤 (SNRI) の群から選択され、及び

( i i ) オリゴヌクレオチドが、セロトニン受容体 1 A 型 ( 5 - HT 1 A ) をコードする mRNA、セロトニン輸送体をコードする mRNA、セロトニン受容体 1 A 型 ( 5 - HT 1 A ) 及びセロトニン輸送体の群から選択される標的分子に特異的に結合することができる、

鬱病関連障害の治療又は予防に使用するための、上記 ( 1 ) ~ ( 1 2 ) のいずれかに記載のコンジュゲート。

( 2 9 ) 鬱病関連障害が、大鬱病、強迫性障害 ( OCD )、広汎性発達障害 ( PDD )、心的外傷後ストレス障害 ( PTSD )、不安障害、双極性障害、摂食障害及び慢性疼痛からなる群から選択される、上記 ( 2 8 ) に記載のコンジュゲート。

( 3 0 )

( i ) 選択的作用剤がドーパミン再取り込み阻害剤 ( DRI ) 及びノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤 ( NDRI ) の群から選択され、及び

( i i ) オリゴヌクレオチドが - シヌクレインをコードする mRNA 又は - シヌクレインポリペプチドである標的分子に特異的に結合することができる、

レヴィー小体の堆積と関連する疾患の治療又は予防に使用するための、上記 ( 1 ) ~ ( 1 2 ) のいずれかに記載のコンジュゲート。

( 3 1 ) レヴィー小体の堆積と関連する疾患が、パーキンソン病、レヴィー小体型認知症及び多系統萎縮症の群から選択される、上記 ( 3 0 ) に記載のコンジュゲート。

( 3 2 )

( i ) 選択的作用剤がノルエピネフリン再取り込み阻害剤 ( NRI ) であり、及び

( i i ) 標的分子はドーパミン - - ヒドロキシラーゼ又はドーパミン - - ヒドロキシラーゼをコードする mRNA である、

ノルアドレナリン作動性突起中におけるドーパミン欠乏と関連する疾患の治療又は予防に使用するための、上記 ( 1 ) ~ ( 1 2 ) のいずれかに記載のコンジュゲート。

( 3 3 )

( i ) 選択的作用剤がノルエピネフリン再取り込み阻害剤 ( NRI ) の群から選択され、及び

( i i ) オリゴヌクレオチドが、ノルエピネフリン輸送体 ( NET ) をコードする mRNA 又はノルエピネフリン輸送体 ( NET ) ポリペプチドである標的分子に特異的に結合することができる、

ノルアドレナリン作動性突起中におけるドーパミン欠乏と関連する疾患の治療又は予防に使用するための、上記 ( 1 ) ~ ( 1 2 ) のいずれかに記載のコンジュゲート。

( 3 4 )

ノルアドレナリン作動性突起中におけるドーパミン欠乏と関連する疾患が、認知症、鬱病及び神経変性疾患と関連する記憶又は認識過程である、上記 ( 3 3 ) に記載のコンジュゲート。

( 3 5 )

( i ) 選択的作用剤が、ドーパミン再取り込み阻害剤 ( DRI ) 及びノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤 ( NDRI ) 及びセロトニン - ノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤からなる群から選択され、及び

( i i ) 標的分子が BAX 又は BAX をコードする mRNA である、

ニューロンのアポトーシス及び細胞死と関連する疾患の治療に使用する、上記 ( 1 ) ~ ( 1 2 ) のいずれかに記載のコンジュゲート。

( 3 6 ) ニューロンのアポトーシス及び細胞死と関連する疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病及びハンチントン病、脳卒中 / 外傷、多発性及び筋萎縮性側索硬化症からなる群から選択される、上記 ( 3 5 ) に記載の使用のためのコンジュゲート。

( 3 7 )

( i ) 選択的作用剤が、ドーパミン再取り込み阻害剤 ( DRI ) 及びノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤 ( NDRI ) 及びセロトニン - ノルエピネフリン - ドーパ

ミン再取り込み阻害剤からなる群から選択され、及び

( i i ) 標的分子がタウ又はタウをコードする mRNA である、  
タウ関連疾患の治療又は予防に使用するための、上記 ( 1 ) ~ ( 1 2 ) のいずれかに記載  
のコンジュゲート。

( 3 8 ) タウ関連疾患が、タウにおける異常と関連する疾患及びタウ障害の群から選択され  
る、上記 ( 3 7 ) に記載の使用のためのコンジュゲート。

( 3 9 ) タウ関連疾患が、第 1 7 染色体遺伝子に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭  
型認知症 ( F T D P - 1 7 ) を含む前頭側頭型認知症、進行性核上麻痺 ( p a l s y ) 、  
大脳皮質基底核変性症、ピック病、嗜銀性顆粒性疾患、並びにパーキンソン病、ダウン症  
候群、脳炎後パーキンソン症候群、筋緊張性ジストロフィー、ニーマンピック C 病、ボク  
サー認知症、B l i n t 疾患、プリオン疾患、筋萎縮性側索硬化症、グアムのパーキンソ  
ン症候群認知症複合、多発性硬化症、緑内障、糖尿病性網膜症、及び外傷性脳損傷；並び  
にハンチントン病、レヴィー小体型認知症、シャルコー・マリー・トゥース病、遺伝性痙  
性対麻痺、及び多系統萎縮症からなる群から選択される、上記 ( 3 8 ) に記載のコンジュ  
ゲート。

( 4 0 )

( i ) 選択的作用剤が、ドーパミン再取り込み阻害剤 ( D R I ) 及びノルエピネフリン  
- ドーパミン再取り込み阻害剤 ( N D R I ) 及びセロトニン - ノルエピネフリン - ドーパ  
ミン再取り込み阻害剤からなる群から選択され、及び

( i i ) 標的分子がハンチンチン又はハンチンチンをコードする mRNA である、  
ハンチントン疾患の治療に使用するための、上記 ( 1 ) ~ ( 1 2 ) のいずれかに記載のコン  
ジュゲート。

( 4 1 ) 脳室内に又は鼻内に投与される、上記 ( 4 0 ) に記載の使用のためのコンジュゲ  
ート。

( 4 2 )

( i ) 1 種又は複数種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 種の選択  
的作用剤、及び

( i i ) 撮像剤  
を含んでなるコンジュゲート。

( 4 3 ) 撮像剤が磁気共鳴撮像造影剤である、上記 ( 4 2 ) に記載のコンジュゲート。

( 4 4 ) 磁気共鳴撮像造影剤がガドリニウム系化合物である、上記 ( 4 2 ) 又は ( 4 3 )  
に記載のコンジュゲート。

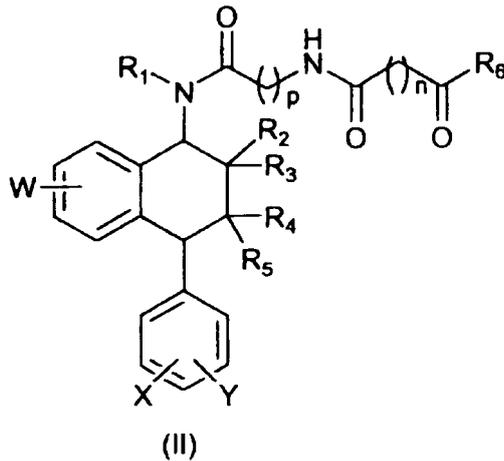
( 4 5 ) 選択的作用剤が、上記 ( 1 3 ) ~ ( 2 6 ) のいずれかに記載のものである、上記  
( 4 2 ) ~ ( 4 4 ) のいずれかに記載のコンジュゲート。

( 4 6 ) 神経伝達物質輸送体を発現している細胞を撮像する方法であって、前記細胞を上  
記 ( 4 2 ) ~ ( 4 5 ) のいずれかに記載のコンジュゲートと接触させることを含んでなり  
、コンジュゲートの一部を形成する選択的作用剤が前記細胞により発現される神経伝達物  
質輸送体に特異的に結合する、方法。

( 4 7 ) 診断剤として使用するための、上記 ( 4 2 ) ~ ( 4 5 ) のいずれかに記載のコン  
ジュゲート。

( 4 8 ) 式 ( I I ) の化合物：

## 【化 1 1 6】



(式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は、水素及び  $C_1 \sim C_6$  アルキルから独立に選択され；  
 $X$  及び  $Y$  は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルキル、 $OR^a$  及び  $SR^b$  から独立に選択され、ここで  $R^a$  及び  $R^b$  は  $C_1 \sim C_3$  アルキル及び  $C_6 \sim C_{10}$  アリールから独立に選択され；

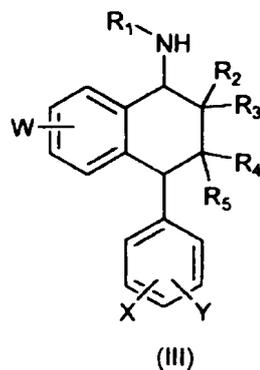
$R^6$  がカルボニル活性化基であり；

$W$  は、水素、ハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_3$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルキル、 $NR^cR^d$ 、 $SO_2NR^eR^f$ 、 $NR^gSO_2R^h$ 、 $CO_2R^i$  から選択され、ここで  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、 $R^h$  及び  $R^i$  は水素及び  $C_1 \sim C_3$  アルキルから独立に選択され；

$n$  及び  $p$  が 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 及び 13 から選択される) を調製する方法であって、

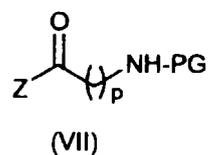
a) 式 (III) の化合物：

## 【化 1 1 7】



と式 (VII) のアシル化剤：

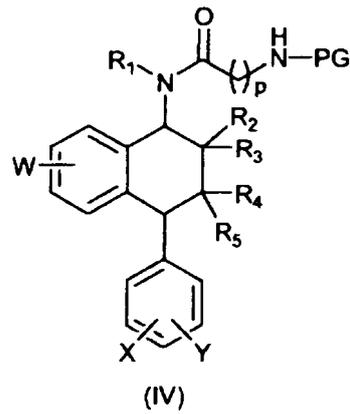
## 【化 1 1 8】



(式中、 $p$  は上で定義した通りであり、 $Z$  はハロゲン又は  $OH$  であり、及び  $PG$  はアミン保護基である)

とを反応させて式 (IV) の化合物：

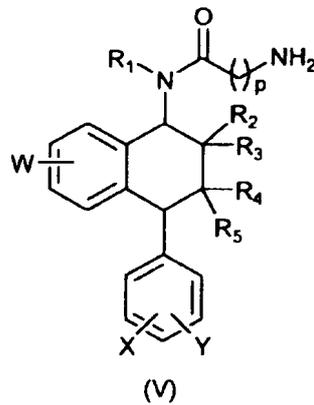
【化 1 1 9】



を得るステップと；

b) 式 (IV) の化合物中のアミノ保護基を脱保護して式 (V) の化合物：

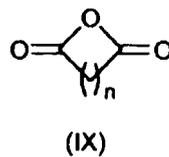
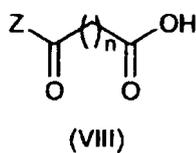
【化 1 2 0】



を得るステップと；

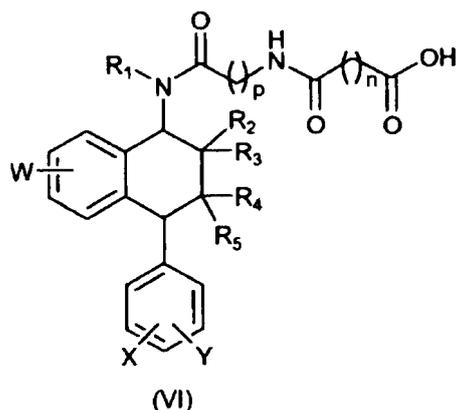
c) 式 (V) の化合物と式 (VII) 又は (IX) のアシル化剤とを反応させて

【化 1 2 1】



(式中、n は上で定義した通りであり、及び Z はハロゲン又は OH である)、式 (VI) の化合物：

【化 1 2 2】



を導くステップと；

d) 式 (VI) の化合物をカルボニル活性化基で処理するステップとを含んでなる、方法。

(49) 式 (II) の化合物と式 (X)：

【化 1 2 3】



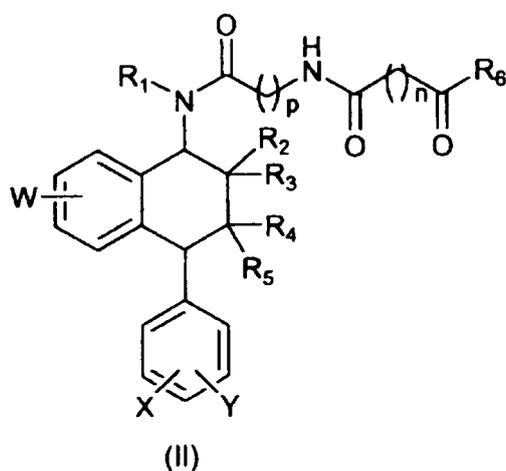
(X)

(式中、R<sup>1</sup> ~ R<sup>5</sup>、X、Y、W、m、n 及び p は上記 (48) で定義された通りである) のアミノ改変オリゴヌクレオチドとを反応させて、上記 (25) に記載の式 (I) のコンジュゲートを得ることをさらに含んでなる、上記 (48) に記載の方法。

(50) オリゴヌクレオチドが配列番号：5 および 12 の群から選択される配列を含んでなる、上記 (49) に記載の方法。

(51) (i) 式 (II) を有する化合物：

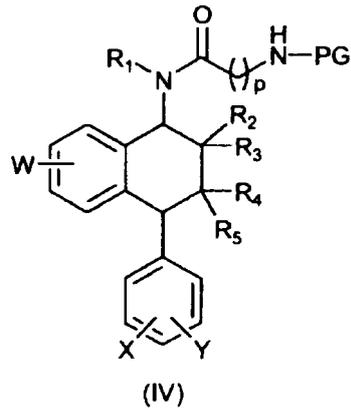
【化 1 2 4】



(式中、R<sup>1</sup> ~ R<sup>6</sup>、X、Y、W、n 及び p は、上記 (48) で定義された通りである)；

(ii) 式 (IV) を有する化合物：

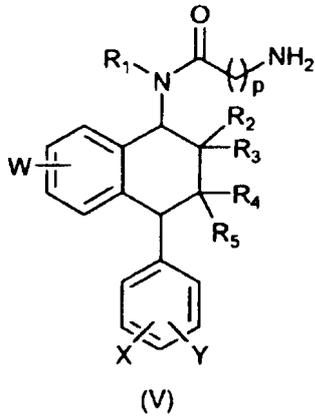
【化 1 2 5】



(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $W$ 、 $p$ 及び $PG$ は上記(48)で定義された通りである) ;

(iii) 式(V)の化合物 :

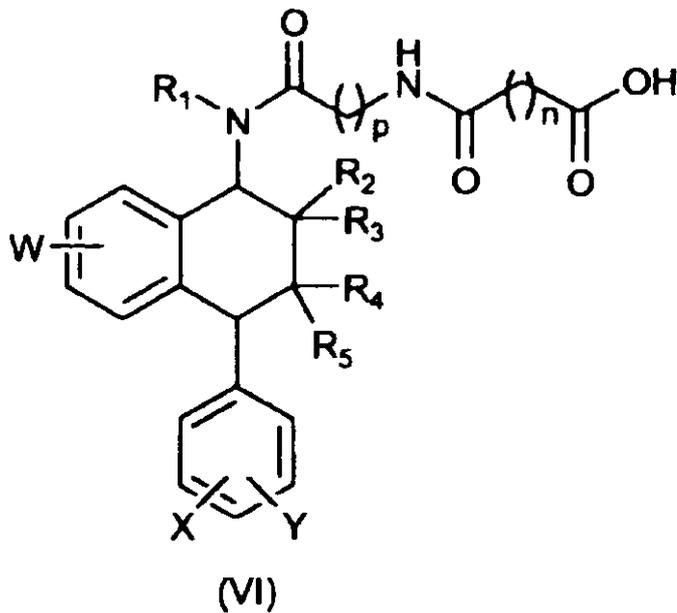
【化 1 2 6】



(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $W$ 及び $p$ は上記(48)で定義された通りである) ;

(iv) 式(VI)の化合物 :

【化 1 2 7】

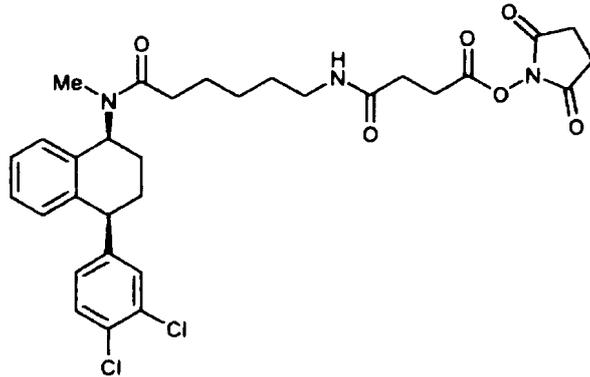


( R<sup>1</sup> ~ R<sup>5</sup>、X、Y、W、p 及び n は上記 ( 48 ) で定義された通りである ) からなる群から選択される化合物。

( 52 )

( i ) 構造 :

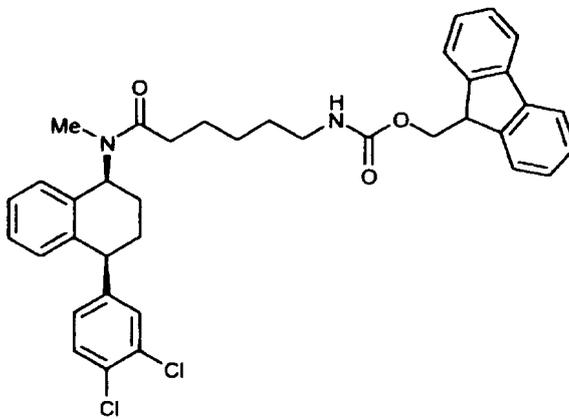
【化 128】



を有する化合物、

( ii ) 構造 :

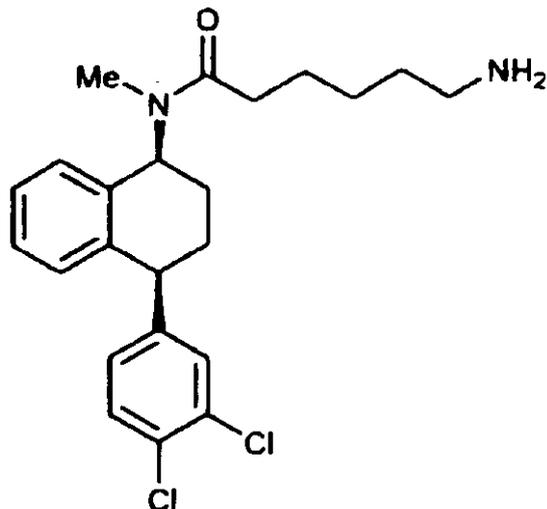
【化 129】



を有する化合物、

( iii ) 構造 :

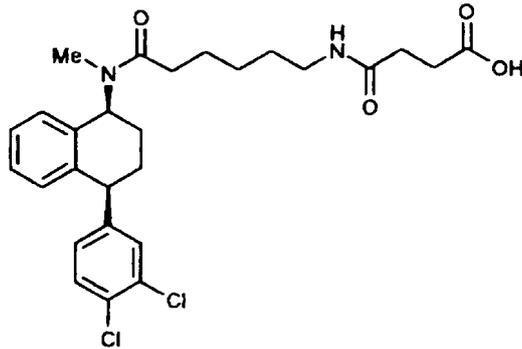
【化 130】



を有する化合物及び

( i v ) 構造 :

【化 1 3 1】

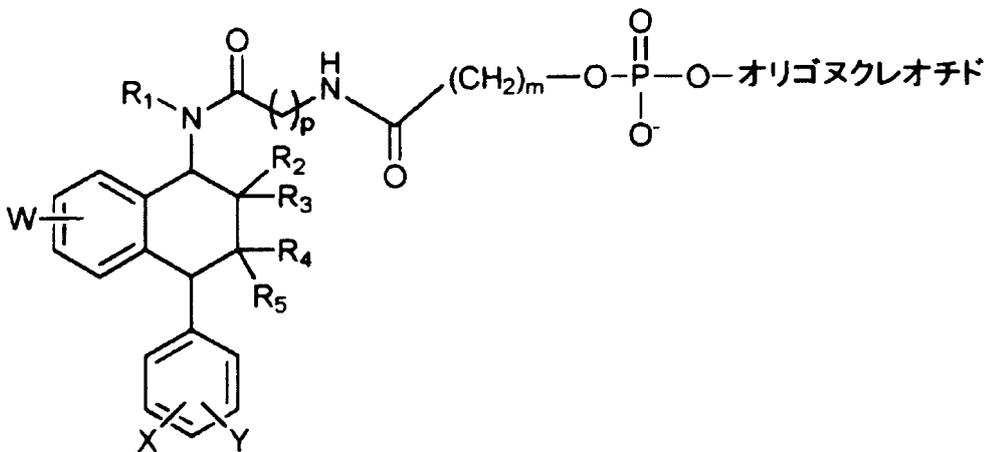


を有する化合物

の群から選択される、上記 ( 5 1 ) に記載の化合物。

( 5 3 ) 構造 :

【化 1 3 2】



( 式中、

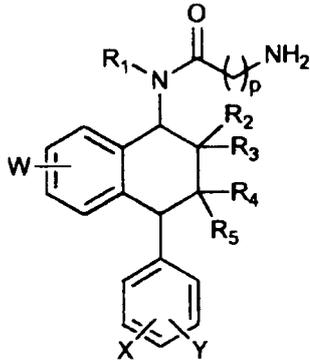
$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  が水素及び  $C_1 \sim C_6$  アルキルから独立に選択され；  
 $X$  及び  $Y$  は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルキル、 $OR^a$  及び  $SR^b$  から独立に選択され、ここで  $R^a$  及び  $R^b$  は、 $C_1 \sim C_3$  アルキル及び  $C_6 \sim C_{10}$  アリールから独立に選択され；

$W$  は、水素、ハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $C_1 \sim C_3$  アルキル、 $C_1 \sim C_3$  ハロアルキル、 $NR^cR^d$ 、 $SO_2NR^eR^f$ 、 $NR^gSO_2R^h$ 、 $CO_2R^i$  から選択され、ここで  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、 $R^h$  及び  $R^i$  は、水素及び  $C_1 \sim C_3$  アルキルから独立に選択され；

$n$  及び  $p$  は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 及び 13 から選択される) を有するコンジュゲートの合成方法であって、

a) 下式 :

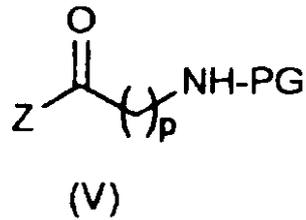
【化 1 3 3】



の化合物と

式 ( V ) のアシル化剤 :

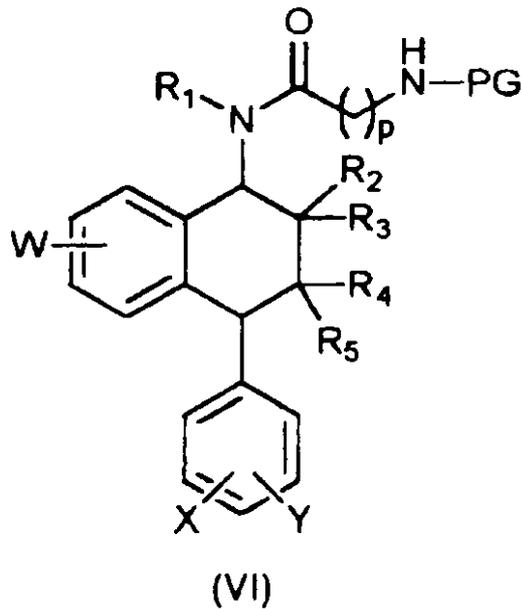
【化 1 3 4】



( 式中、 p は上で定義した通りであり、 Z はハロゲン又は OH であり、及び PG はアミン保護基である )

とを反応させて式 ( V I ) の化合物 :

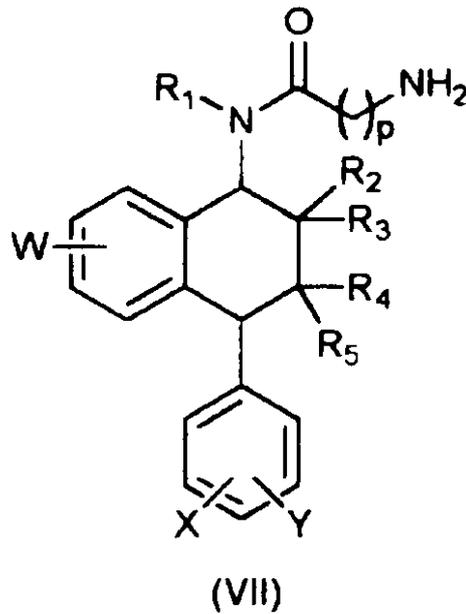
【化 1 3 5】



を得るステップと ;

b ) 式 ( V I ) の化合物中のアミノ保護基を脱保護して式 ( V I I ) の化合物 :

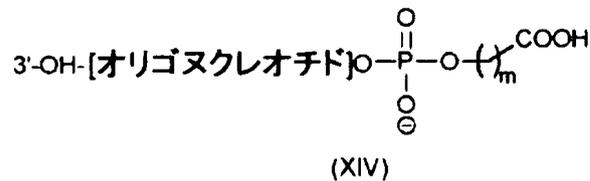
【化 1 3 6】



を得るステップと；及び

c) 式 (VII) の化合物と式 (XIV) のカルボキシ改変オリゴヌクレオチド：

【化 1 3 7】

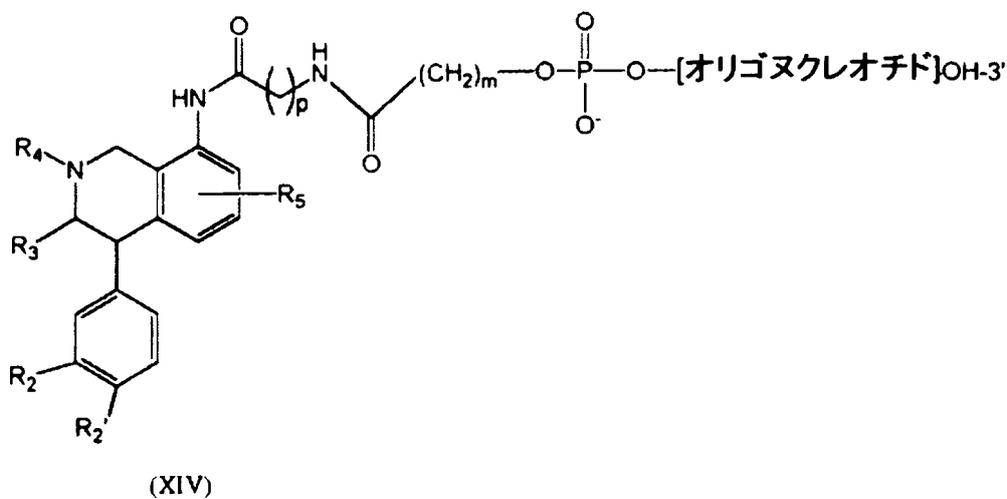


とを反応させるステップと

を含んでなる、方法。

(54) 式 (XIV) の化合物：

【化 1 3 8】



(式中、

R<sup>1</sup> は、水素、低級アルキル基又はベンジル基であり；

R<sup>2</sup> は、水素、メチル、塩素又はフッ素基であり；

R<sup>2'</sup> は、水素、メチル、メトキシ、ヒドロキシル又はハロゲン原子であり； R<sup>3</sup> 及び

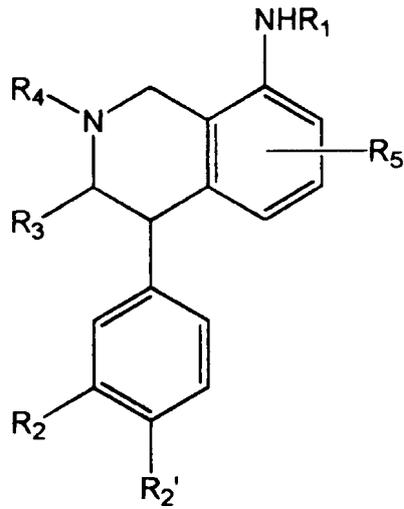
R<sup>4</sup> は、水素、低級アルキル基を表し；

R<sup>5</sup> は、5 - 又は 6 - 位における水素、塩素又はメトキシ基を表し；及び  
p は 2 ~ 6 である)

を調製する方法であって、

a) 式 (XVI) の化合物：

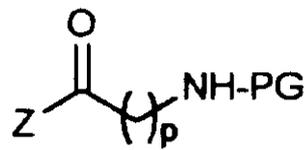
【化 1 3 9】



(XVI)

と式 (V) のアシル化剤：

【化 1 4 0】

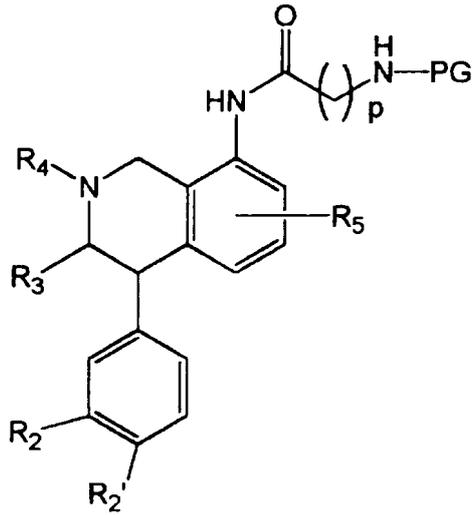


(V)

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及び p は上で定義した通りであり、  
Z はハロゲン又は OH であり、PG はアミン保護基である)

とを反応させて、式 (XVII) の化合物：

【化 1 4 1】

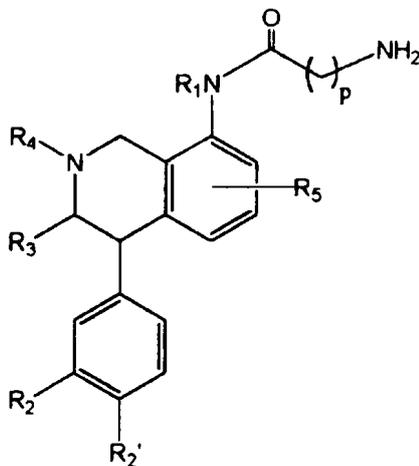


(XVII)

を得るステップと；

b) 式 (XVII) の化合物中のアミノ保護基を脱保護して式 (XVIII) の化合物：

【化 1 4 2】

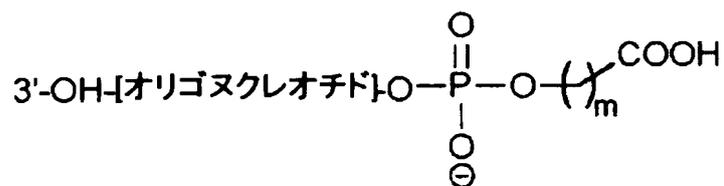


(XVIII)

を得るステップと；

c) 上記の式 (XVIII) の化合物と式 (X) のアミノ改変オリゴヌクレオチド：

【化 1 4 3】



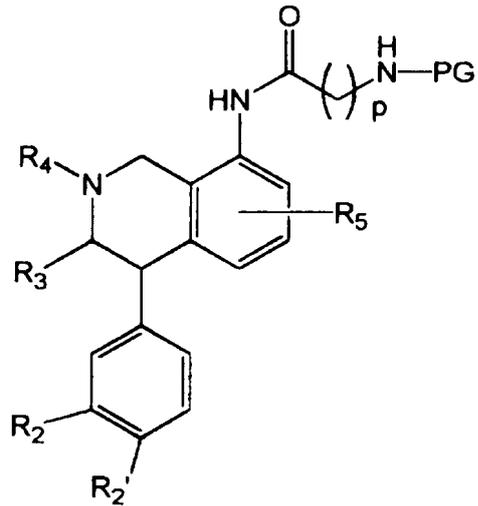
(X)

とを反応させるステップとを含んでなる、方法。

( 5 5 )

( i ) 式 (XVIII) を有する化合物：

【化 1 4 4】

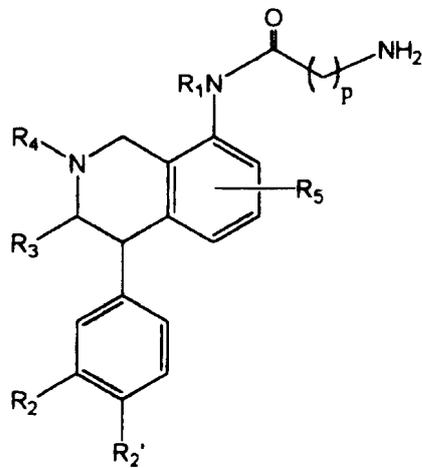


(XVII)

及び

( i i ) 式 ( X V I I I ) を有する化合物 :

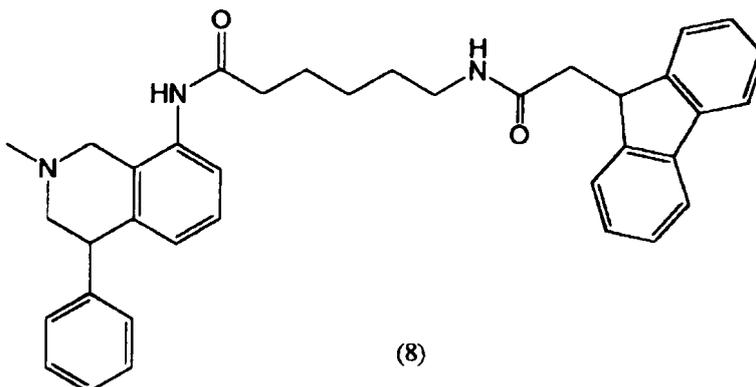
【化 1 4 5】



(XVIII)

からなる群から選択される化合物。( 5 6 )( i ) 構造 :

【化 1 4 6】



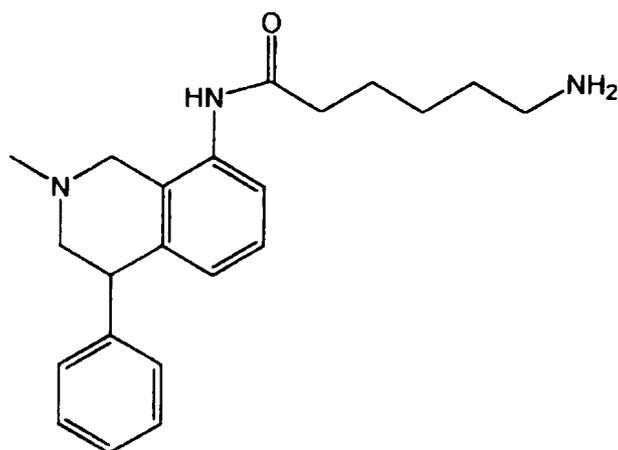
(8)

を有する化合物

及び

( i i ) 構造 :

【化 1 4 7】



(3)

を有する化合物

の群から選択される、上記 ( 5 5 ) に記載の化合物。

【手続補正 2】

【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 ) 1 種又は複数種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 種の選択的作用剤であって、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 ( S S R I )、ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 ( N R I )、ノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤 ( N D R I ) および セロトニン - ノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤 ( S N D R I ) からなる群から選択される、選択的作用剤、及び

i i ) 神経伝達物質輸送体と同じ細胞で発現してい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 種の核酸を含んでなる、コンジュゲート。

【請求項 2】

神経伝達物質輸送体と同じ細胞で発現している標的分子に特異的に結合することができる核酸配列が、2 本鎖 RNA 干渉オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ギャップマー、PNA、LNA、リボザイム及びアプタマーからなる群から選択される、請求項 1 に記載のコンジュゲート。

【請求項 3】

標的分子に対する核酸の結合が標的分子の活性の阻害を生ずる、請求項 1 又は 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4】

選択的作用剤がオリゴヌクレオチドの 5 ' 末端にコンジュゲーションしている、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

【請求項 5】

選択的作用剤とオリゴヌクレオチドとが連結基により接続している、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

## 【請求項 6】

第 1 のオリゴヌクレオチド配列に相補的な第 2 のオリゴヌクレオチド配列をさらに含んでなる、請求項 5 に記載のコンジュゲート。

## 【請求項 7】

干渉性 RNA が siRNA である、請求項 8 に記載のコンジュゲート。

## 【請求項 8】

第 2 のオリゴヌクレオチドの 5' 末端に付いた保護基をさらに含んでなる、請求項 7 に記載のコンジュゲート。

## 【請求項 9】

第 2 のオリゴヌクレオチドの 5' 末端に付いた保護基が、下記の構造物：

## 【化 1】



(式中、

M が H 又は脂質部分であり、

A 及び B は、単糖及び (C<sub>2</sub> ~ C<sub>20</sub>) アルキレングリコールからなる群から独立に選択されるモノマーユニットを表し；

a 及び b は 0 から 50 の範囲の整数であり；

c は 0 から 30 の範囲の整数であり；

L1、L2 及び L3 は、ホスホジエステル、ホスホロチオネート、カルバメート、メチルホスホネート、グアニジニウム、スルファメート、スルファミド、ホルムアセタール、チオホルムアセタール、スルホン、アミド及びそれらの混合物からなる群から独立に選択される連結化合物であり；

d は 0 又は 1 である)

を有する、請求項 8 に記載のコンジュゲート。

## 【請求項 10】

単糖が、フラノース、フルクトース、ガラクトース、マンノース、改変された単糖、シアル酸及びエリトロースからなる群から選択される、請求項 9 に記載のコンジュゲート。

## 【請求項 11】

(C<sub>2</sub> ~ C<sub>20</sub>) アルキレングリコールがエチレングリコール、プロピレングリコール、及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 9 又は 10 に記載のコンジュゲート。

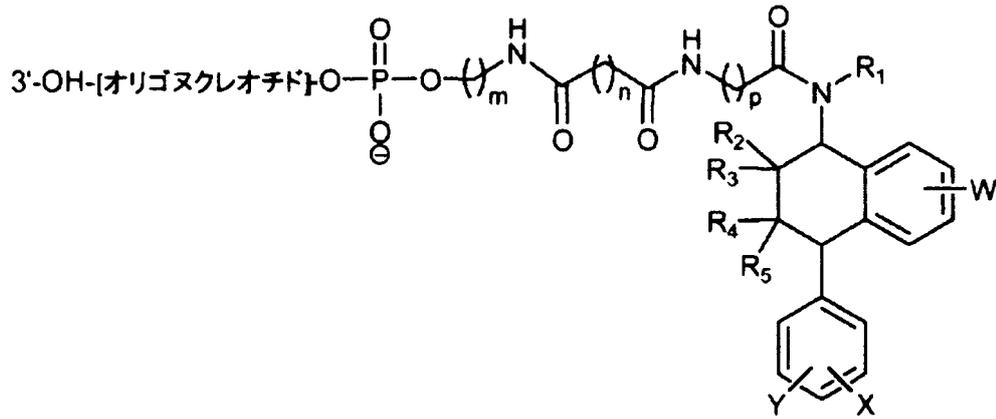
## 【請求項 12】

M が H であり、A がフラノースであり；B が C<sub>18</sub> エチレングリコールであり；a、b 及び c が 1 であり、d が 0 であり、L2 及び L3 がホスホジエステル結合である、請求項 11 に記載のコンジュゲート。

## 【請求項 13】

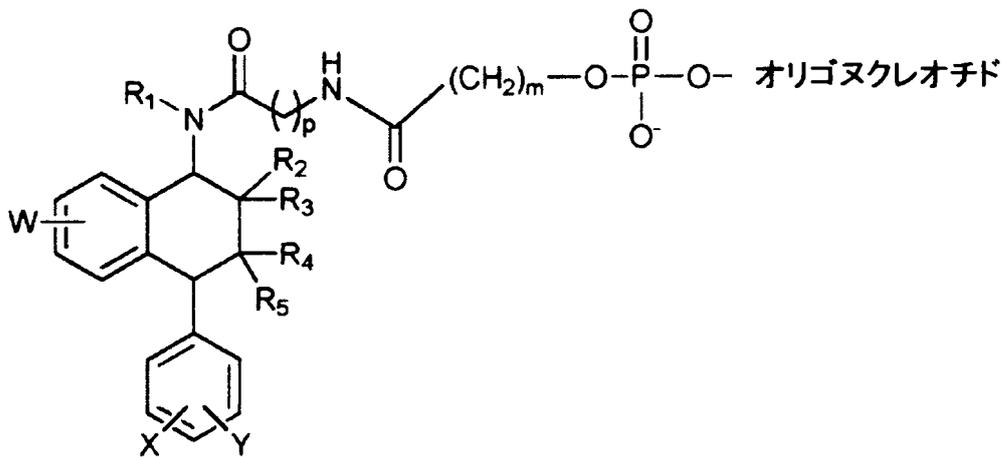
(I) 又は (II) からなる群から選択される構造を有する、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のコンジュゲート；

## 【化 2】



(I)

## 【化 3】



(II)

(式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、水素及びC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルから独立に選択され；  
X及びYは、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキル、OR<sup>a</sup>及びSR<sup>b</sup>から独立に選択され、ここでR<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル及びC<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリールから独立に選択され；

Wは、水素、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキル、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、NR<sup>g</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>i</sup>から選択され、ここでR<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>、R<sup>h</sup>及びR<sup>i</sup>は水素及びC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルから独立に選択され；

m、n及びpは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12及び13から選択され、ここでm+n+pの和は、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17及び18から選択される整数である)。

## 【請求項 14】

請求項 1～12のいずれか一項に記載のコンジュゲートであって、かつ、以下の群から選択されるコンジュゲート：

(i) 選択的作用剤が選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)であり、かつ、標的分子がセロトニン受容体1A型(5-HT<sub>1A</sub>)、セロトニン受容体1A型(5-HT<sub>1A</sub>)をコードするmRNA、セロトニン輸送体、及びセロトニン輸送体をコードするmRNAの群から選択される、コンジュゲート；

(ii) 選択的作用剤がノルエピネフリン-ドーパミン再取り込み阻害剤(NDR I)及

びセロトニン - ノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤 (SNDRI) からなる群から選択され、かつ、標的分子が - シヌクレイン又は - シヌクレインをコードする mRNA である、コンジュゲート；

( i i i ) 選択的作用剤がノルエピネフリン再取り込み阻害剤 (NRI) であり、かつ、標的分子がドーパミン - - ヒドロキシラーゼ又はドーパミン - - ヒドロキシラーゼをコードする mRNA である、コンジュゲート；

( i v ) 選択的作用剤がノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤 (NDR I) 及びセロトニン - ノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤 (SNDRI) からなる群から選択され、かつ、標的分子は B A X 又は B A X をコードする mRNA である、コンジュゲート；

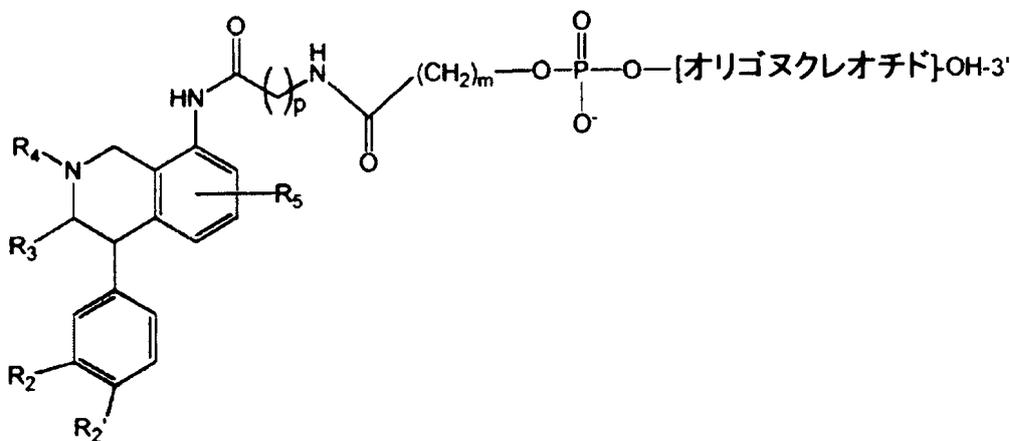
( v ) 選択的作用剤がノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤 (NDR I) 及びセロトニン - ノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤 (SNDRI) からなる群から選択され、かつ、標的分子はタウ (T a u) 又はタウをコードする mRNA である、コンジュゲート；および

( v i ) 選択的作用剤がノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤 (NDR I) 及びセロトニン - ノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤 (SNDRI) からなる群から選択され、かつ、標的分子がハンチンチン又はハンチンチンをコードする mRNA である、コンジュゲート。

【請求項 15】

構造：

【化 4】



を有する、請求項 14 に記載のコンジュゲート。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートを含んでなる、鬱病関連障害の治療又は予防に使用するための医薬組成物であって、

( i ) 選択的作用剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) であり、及び ( i i ) オリゴヌクレオチドが、セロトニン受容体 1 A 型 (5 - H T 1 A) をコードする mRNA、セロトニン輸送体をコードする mRNA、セロトニン受容体 1 A 型 (5 - H T 1 A) 及びセロトニン輸送体の群から選択される標的分子に特異的に結合することができる、

医薬組成物。

【請求項 17】

( i ) 選択的作用剤がノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤 (NDR I) 及びセロトニン - ノルエピネフリン - ドーパミン再取り込み阻害剤 (SNDRI) の群から選択され、及び

( i i ) オリゴヌクレオチドが - シヌクレインをコードする mRNA 又は - シヌクレインポリペプチドである標的分子に特異的に結合することができる、

レヴィー小体の堆積と関連する疾患の治療又は予防に使用するための、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートを含んでなる医薬組成物。

【請求項 1 8】

請求項 1 6 または 1 7 に記載の、処置又は予防のための医薬組成物であって、脳室内に又は鼻内に投与される、医薬組成物。