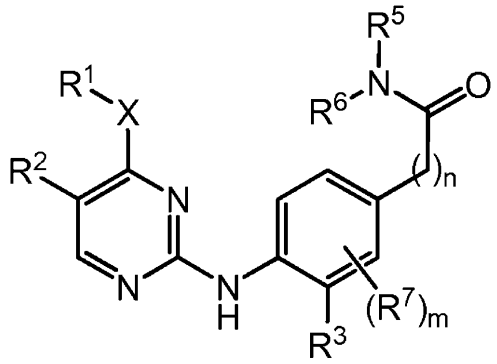
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第６部門第１区分
【発行日】平成27年1月15日(2015.1.15)

【公表番号】特表2014-504362(P2014-504362A)
【公表日】平成26年2月20日(2014.2.20)
【年通号数】公開・登録公報2014-009
【出願番号】特願2013-542113(P2013-542113)
【国際特許分類】
Ｇ０１Ｎ　33/68　(2006.01)
Ｃ１２Ｑ　 1/48　(2006.01)
Ｇ０１Ｎ　33/50　(2006.01)
Ｇ０１Ｎ　33/15　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　14/47　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　 9/12　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/16　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/5377　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｇ０１Ｎ　33/68　ＺＮＡ
Ｃ１２Ｑ　 1/48　Ｚ
Ｇ０１Ｎ　33/50　Ｚ
Ｇ０１Ｎ　33/15　Ｚ
Ｃ０７Ｋ　14/47
Ｃ１２Ｎ　 9/12
Ａ６１Ｐ　25/16
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｋ　31/5377

【手続補正書】
【提出日】平成26年11月19日(2014.11.19)
【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】
パーキンソン病を罹患しているか又はパーキンソン病を発症する危険性がある患者又は被験体を同定する方法であって、前記被験体におけるＳ１２９２自己リン酸化のレベルを決定することを含んでなり、上昇レベルがパーキンソン病の罹患又はパーキンソン病を発症する危険性に相関する方法。
【請求項２】
被験体からＬＲＲＫ２含有サンプルを得ること又は取得することを更に含んでなる請求項１に記載の方法。
【請求項３】
被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを測定、モニタ又は他に検出することを更に含んでなる請求項２に記載の方法。
【請求項４】
被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを、一又は複数のコン

トロールサンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルと比較することを更に含んでなる請求項３に記載の方法。
【請求項５】
ＬＲＲＫ２モジュレーターに対する被験体の感受性、又はパーキンソン病の治療についてＬＲＲＫ２モジュレーターの効果を予測する方法であって、前記被験体におけるＳ１２９２自己リン酸化のレベルを決定することを含んでなり、上昇レベルのＳ１２９２自己リン酸化が前記疾患の治療について前記阻害剤の効果と相関する方法。
【請求項６】
被験体から第一ＬＲＲＫ２含有サンプルを得ること又は取得することを更に含んでなる請求項５に記載の方法。
【請求項７】
被験体にＬＲＲＫ２モジュレーターを投与することを更に含んでなる請求項６に記載の方法。
【請求項８】
被験体にＬＲＲＫ２モジュレーターを投与した後、被験体から第二ＬＲＲＫ２含有サンプルを得ること又は取得することを更に含んでなる請求項７に記載の方法。
【請求項９】
第一被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを測定、モニタ又は他に検出することを更に含んでなる請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
第二被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを測定、モニタ又は他に検出することを更に含んでなる請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
第一被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを、第二被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルと比較することを更に含んでなる請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記ＬＲＲＫ２モジュレーターが式Ｉ：



Ｉ

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩である請求項５に記載の方法
(上式中、
ｍは０～３であり；
Ｘは：-ＮＲ^{a}-；-Ｏ-；又は-Ｓ(Ｏ)$_{r}$-であり(ｒは０～２であり、Ｒ^{a}は水素又はＣ$_{1-6}$アルキル)；
Ｒ^{1}は：Ｃ$_{1-6}$アルキル；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{2-6}$アルケニル；Ｃ$_{2-6}$アルキニル；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{1-6}$アルコキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；ヒドロキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；アミノ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{1-6}$アルキル又はハロで置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキル；Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル(Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル部分はＣ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)；テトラヒドロピラニル；テトラヒドロフラニル；テトラヒドロフラニル-Ｃ$_{1-6}$アルキル；オキセタニル；又はオキセタン-Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；

又はR^1及びR^aはそれらが結合している原子と共に、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される更なるヘテロ原子を含んでいてもよく、オキソ，ハロ又はC_{1-6}アルキルで置換される３～６員の環を形成し得；

R^2は：ハロ；C_{1-6}アルコキシ；シアノ；C_{2-6}アルキニル；C_{2-6}アルケニル；ハロ-C_{1-6}アルキル；ハロ-C_{1-6}アルコキシ；C_{3-6}シクロアルキル(C_{3-6}シクロアルキル部分はC_{1-6}アルキルで置換されていてもよい)；C_{3-6}シクロアルキル-C_{1-6}アルキル(C_{3-6}シクロアルキル部分はC_{1-6}アルキルで置換されていてもよい)；テトラヒドロフラニル；テトラヒドロフラニル-C_{1-6}アルキル；アセチル；オキセタニル；又はオキセタン-C_{1-6}アルキルであり；

R^3は：-OR^4；ハロ；シアノ；C_{1-6}アルキル；ハロ-C_{1-6}アルキル；C_{1-6}アルキルで置換されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル；C_{3-6}シクロアルキル-C_{1-6}アルキル(C_{3-6}シクロアルキル部分はC_{1-6}アルキルで置換されていてもよい)；テトラヒドロフラニル；テトラヒドロフラニル-C_{1-6}アルキル；オキセタニル；又はオキセタン-C_{1-6}アルキルであり；

R^4は：水素；C_{1-6}アルキル；ハロ-C_{1-6}アルキル；C_{1-6}アルコキシ-C_{1-6}アルキル；C_{1-6}アルキル又はハロで置換されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル；C_{3-6}シクロアルキル-C_{1-6}アルキル(C_{3-6}シクロアルキル部分はC_{1-6}アルキル又はハロで置換されていてもよい)；テトラヒドロフラニル；テトラヒドロフラニル-C_{1-6}アルキル；オキセタニル；又はオキセタン-C_{1-6}アルキルであり；

R^5は：水素；又はC_{1-6}アルキルであり；

ｎは０又は１であり；

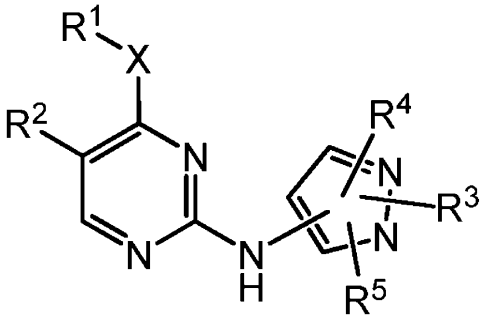
R^6は：水素；C_{1-6}アルキル；C_{1-6}アルコキシ-C_{1-6}アルキル；ヒドロキシ-C_{1-6}アルキル；アミノ-C_{1-6}アルキル；C_{3-6}シクロアルキル；C_{3-6}シクロアルキル-C_{1-6}アルキル；ヘテロシクリル；又はヘテロシクリル-C_{1-6}アルキルであり；C_{3-6}シクロアルキル，C_{3-6}シクロアルキル-C_{1-6}アルキル，ヘテロシクリル及びヘテロシクリル-C_{1-6}アルキルの各々は：C_{1-6}アルキル；ハロ-C_{1-6}アルキル；C_{1-6}アルコキシ；ハロ-C_{1-6}アルコキシ；ヒドロキシ；ヒドロキシ-C_{1-6}アルキル；ハロ；ニトリル；C_{1-6}アルキル-カルボニル；C_{1-6}アルキル-スルホニル；C_{3-6}シクロアルキル；C_{3-6}シクロアルキル-C_{1-6}アルキル；C_{3-6}シクロアルキル-カルボニル；アミノ；又はヘテロシクリルから独立して選択される１、２、３又は４つの基で置換されていてもよく；又は２つの基はそれらが結合している原子と共に５又は６員の環を形成し得；

又はR^5及びR^6はそれらが結合している窒素原子と共に、Ｏ、Ｎ及び$S(O)_n$から選択される更なるヘテロ原子を含んでいてもよい３-～７-員の環を形成し、それは：C_{1-6}アルキル；ハロ-C_{1-6}アルキル；C_{1-6}アルコキシ；ハロ-C_{1-6}アルコキシ；ヒドロキシ；C_{1-6}アルコキシ-C_{1-6}アルキル；ヒドロキシ-C_{1-6}アルキル；ハロ，ニトリル；C_{1-6}アルキル-カルボニル；C_{1-6}アルキル-スルホニル；C_{3-6}シクロアルキル；C_{3-6}シクロアルキル-C_{1-6}アルキル；C_{3-6}シクロアルキル-カルボニル；アミノ；又はヘテロシクリルから独立して選択される１、２、３又は４つの基で置換されていてもよく；又は２つの基はそれらが結合している原子と共に５又は６員の環を形成し得；そして

R^7は：ハロ；C_{1-6}アルキル；C_{1-6}アルコキシ；ハロ-C_{1-6}アルキル；又はハロ-C_{1-6}アルコキシである)。

【請求項１３】

前記ＬＲＲＫ２モジュレーターが式ＩＩ



I

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩である請求項５に記載の方法
(上式中、
Ｘは：-ＮＲ^{a}-；又は-Ｏ-(Ｒ^{a}は水素又はＣ$_{1-6}$アルキル)であり；
Ｒ^{1}は：Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{2-6}$アルケニル；Ｃ$_{2-6}$アルキニル；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{1-6}$アルコキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；ヒドロキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；アミノ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{1-6}$アルキルで一又は複数回置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキル；Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル(Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル部分はＣ$_{1-6}$アルキルで一又は複数回置換されていてもよい)；Ｒ^{7}で一又は複数回置換されていてもよいヘテロシクリル；又はＲ^{7}で一又は複数回置換されていてもよいヘテロシクリル-Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；
又はＸ及びＲ^{1}は共にＣ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{1-6}$アルコキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｒ^{6}で一又は複数回置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキル；又はＣ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル(Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル部分はＲ^{6}で一又は複数回置換されていてもよい)を形成し；
又はＲ^{1}及びＲ^{a}はそれらが結合している原子と共に、Ｒ^{7}で一又は複数回置換されていてもよい３～６員の複素環を形成し得；
Ｒ^{2}は：Ｃ$_{1-6}$アルキル；ハロ；Ｃ$_{1-6}$アルコキシ；シアノ；Ｃ$_{2-6}$アルキニル；Ｃ$_{2-6}$アルケニル；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルコキシ；Ｒ^{6}で一又は複数回置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキル；Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル(Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル部分はＲ^{6}で一又は複数回置換されていてもよい)；-ＯＲ^{b}(Ｒ^{b}はＣ$_{1-6}$アルキル、Ｒ^{6}で一又は複数回置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキル、又はＣ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル(Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル部分はＲ^{6}で一又は複数回置換されていてもよい))；又は-Ｃ(Ｏ)-Ｒ^{c}(Ｒ^{c}はＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アミノ、又はＲ^{7}で一又は複数回置換されていてもよいヘテロシクリル)であり；
Ｒ^{3}は：水素；Ｃ$_{1-6}$アルキル；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{2-6}$アルケニル；Ｃ$_{2-6}$アルキニル；ヒドロキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{1-6}$アルコキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；シアノ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル；Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニルＣ$_{1-6}$アルキル；アミノ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｒ^{6}で一又は複数回置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキル；Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル(Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル部分はＲ^{6}で一又は複数回置換されていてもよい)；Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-スルホニル(Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル部分はＲ^{6}で一又は複数回置換されていてもよい)；Ｒ^{7}で一又は複数回置換されていてもよいヘテロシクリル；ヘテロシクリル-Ｃ$_{1-6}$アルキル(ヘテロシクリル部分はＲ^{7}で一又は複数回置換されていてもよい)；Ｒ^{8}で一又は複数回置換されていてもよいアリール；アリール-Ｃ$_{1-6}$アルキル(アリール部分はＲ^{8}で一又は複数回置換されていてもよい)；Ｒ^{8}で一又は複数回置換されていてもよいヘテロアリール；ヘテロアリール-Ｃ$_{1-6}$アルキル(ヘテロアリール部分はＲ^{8}で一又は複数回置換されていてもよい)；又は-Ｙ-Ｃ(Ｏ)-Ｒ^{d}であり；
ＹはＣ$_{2-6}$アルキレン又は結合であり；
Ｒ^{d}はＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アミノ、Ｃ$_{1-6}$アルキル-アミノ、ジ-Ｃ$_{1-6}$アルキル-アミノ、ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル-アミノ、ジ-ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル-ア

ミノ、ハロ-C_{1-6}アルキル、ヒドロキシ-C_{1-6}アルキル、ヒドロキシ、C_{1-6}アルコキシ-C_{1-6}アルキル、シアノ-C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルスルホニルC_{1-6}アルキル、アミノ-C_{1-6}アルキル、R^6で一又は複数回置換されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル-C_{1-6}アルキル(C_{3-6}シクロアルキル部分はR^6で一又は複数回置換されていてもよい)、R^7で一又は複数回置換されていてもよいヘテロシクリル、又はヘテロシクリル-C_{1-6}アルキル(ヘテロシクリル部分R^7で一又は複数回置換されていてもよい)であり；

R^4は：水素；C_{1-6}アルキル；ハロ；シアノ；ハロ-C_{1-6}アルキル；C_{2-6}アルケニル；C_{2-6}アルキニル；C_{1-6}アルコキシ；C_{1-6}アルコキシ-C_{1-6}アルキル；ヒドロキシ-C_{1-6}アルキル；R^6で一又は複数回置換されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル；C_{3-6}シクロアルキル-C_{1-6}アルキル(C_{3-6}シクロアルキル部分はR^6で一又は複数回置換されていてもよい)；又は-Y-C(O)-R^dであり；

R^5は：水素；又はC_{1-6}アルキルであり；

各R^6は独立して：C_{1-6}アルキル；ハロ-C_{1-6}アルキル；C_{1-6}アルコキシ；オキソ；シアノ；ハロ；又はY-C(O)-R^dであり；

各R^7は独立して：C_{1-6}アルキル；ハロ-C_{1-6}アルキル；ハロ；オキソ；C_{1-6}アルコキシ；C_{1-6}アルキルスルホニル；C_{1-6}アルコキシ-C_{1-6}アルキル；シアノ；-Y-C(O)-R^d；ヘテロシクリル；ヘテロシクリル-C_{1-6}アルキル；C_{3-6}シクロアルキル；C_{3-6}シクロアルキル-C_{1-6}アルキル；又はC_{3-6}シクロアルキルスルホニルであり；そして

各R^8は独立して：オキソ；C_{1-6}アルキル；ハロ-C_{1-6}アルキル；ハロ；C_{1-6}アルキル-スルホニル；C_{1-6}アルコキシ；C_{1-6}アルコキシ-C_{1-6}アルキル；シアノ；ｈｅｔｏｅｒｙｃｌｙｌ；ヘテロシクリル-C_{1-6}アルキル；-Y-C(O)-R^d；C_{3-6}シクロアルキル、C_{3-6}シクロアルキル-C_{1-6}アルキル、又はC_{3-6}シクロアルキル-スルホニルである)。

【請求項１４】

パーキンソン病を罹患している被験者又はパーキンソン病を発症する危険性がある被験者を同定する方法であって、

被験体からＬＲＲＫ２含有サンプルを得ること又は取得すること；

被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを測定、モニタ又は他に検出すること；　及び

被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを、一又は複数のコントロールサンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルと比較すること

を含んでなる方法。

【請求項１５】

ＬＲＲＫ２モジュレーターを伴う治療に応答性の被験体を決定する方法であって、

被験体から第一ＬＲＲＫ２含有サンプルを得ること又は取得すること；

被験体にＬＲＲＫ２モジュレーターを投与すること；

被験体にＬＲＲＫ２モジュレーターを投与した後、被験体から第二ＬＲＲＫ２含有サンプルを得るか又は取得すること；

第一被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを測定、モニタ又は他に検出すること；

第二被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを測定、モニタ又は他に検出すること；及び

第一被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを、第二被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルと比較すること

を含んでなる方法。

【請求項１６】

ＬＲＲＫ２活性の阻害のための化合物及び組成物をスクリーニングするためのアッセイであって、

潜在阻害化合物へのＬＲＲＫ２又はその断片の暴露；及び
ＬＲＲＫ２上のＳ１２９２と関連するリン酸化のレベル又は量の検出
を含んでなる方法。