

【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】 令和4年9月2日(2022.9.2)

【国際公開番号】 WO2020/047414
【公表番号】 特表2021-535152(P2021-535152A)
【公表日】 令和3年12月16日(2021.12.16)
【出願番号】 特願2021-510846(P2021-510846)
【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00(2006.01)
A 6 1 P 25/16(2006.01)
A 6 1 P 25/28(2006.01)
A 6 1 P 25/00(2006.01)
A 6 1 K 31/4709(2006.01)
A 6 1 K 31/5377(2006.01)

10

【FI】

A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/00
A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/5377

20

【手続補正書】
【提出日】 令和4年8月25日(2022.8.25)
【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】

30

【特許請求の範囲】

【請求項1】

治療的有効量の受容体共役タンパク質(RIP)キナーゼ2(RIPK2)インヒビターを含む、対象における神経変性疾患または神経変性障害を予防または処置するための薬学的組成物であって、

該神経変性疾患または神経変性障害が、中枢神経系(CNS)の1つまたは複数の領域におけるアップレギュレートされたNOD2、リン酸化RIPK2、および/またはRIPK2に関連する、該薬学的組成物。

【請求項2】

前記RIPK2インヒビターがRIPK2の活性および/または発現を阻害する、請求項1記載の薬学的組成物。

40

【請求項3】

前記RIPK2インヒビターがRIPキナーゼ1および/またはRIPキナーゼ3よりも選択的である、請求項1または2記載の薬学的組成物。

【請求項4】

前記RIPK2インヒビターが、NFκBのNOD1依存的活性化、NF-κBのNOD2依存的活性化、ミクログリア活性化、および/または反応性星状細胞形成より選択される1つまたは複数の活性を阻害するのに有効な量で投与される、請求項1～3のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項5】

50

有効量の受容体共役タンパク質(RIP)キナーゼ2(RIPK2)インヒビターを含む、対象における異常に凝集したタンパク質による中枢神経系(CNS)常在性自然免疫細胞の活性化に関連する神経変性疾患または神経変性障害を処置するための薬学的組成物。

【請求項6】

前記RIPK2インヒビターが、異常に凝集したタンパク質によるCNS常在性自然免疫細胞の活性化を阻害するのに有効な量で投与される、請求項5記載の薬学的組成物。

【請求項7】

前記RIPK2インヒビターの投与によって、活性化された自然免疫細胞から分泌され神経炎症およびニューロン損傷を誘導する1種類または複数種類の炎症性メディエーターまたは神経毒性メディエーターのレベルが低減する、請求項5または6記載の薬学的組成物。

10

【請求項8】

前記1種類または複数種類の炎症性メディエーターまたは神経毒性メディエーターが、TNF α 、IL-1 α 、IL-1 β 、C1q、IL-6、および/またはそれらの組み合わせである、請求項7記載の薬学的組成物。

【請求項9】

前記常在性自然免疫細胞がミクログリアおよび/または星状細胞である、請求項5～8のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項10】

前記異常に凝集したタンパク質が α -シヌクレイン、アミロイド- β 、および/またはタウである、請求項5～9のいずれか一項記載の薬学的組成物。

20

【請求項11】

前記神経変性疾患または神経変性障害がパーキンソン病またはアルツハイマー病である、請求項5～10のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項12】

中枢神経系(CNS)常在性自然免疫細胞を有効量の受容体共役タンパク質(RIP)キナーゼ2(RIPK2)インヒビターと接触させる工程を含む、異常に凝集したタンパク質による該CNS常在性自然免疫細胞の活性化を阻害する方法に使用するための組成物であって、RIPK2インヒビターを含む、組成物。

【請求項13】

前記CNS常在性自然免疫細胞がミクログリアおよび/または星状細胞である、請求項12記載の組成物。

30

【請求項14】

前記異常に凝集したタンパク質が α -シヌクレイン、アミロイド- β 、および/またはタウである、請求項12または13記載の組成物。

【請求項15】

前記接触させる工程がインビトロ、インビボ、またはエクスビボである、請求項12～14のいずれか一項記載の組成物。

【請求項16】

RIPK2インヒビターの前記量が、前記CNS常在性自然免疫細胞によって分泌された1種類または複数種類の炎症性メディエーターまたは神経毒性メディエーターのレベルを対照と比較して低減するのに有効な量であり、該1種類または複数種類の炎症性メディエーターまたは神経毒性メディエーターが、TNF α 、IL-1 α 、IL-1 β 、C1q、IL-6、および/またはそれらの組み合わせである、請求項12～15のいずれか一項記載の組成物。

40

【請求項17】

治療的有効量のRIPK2インヒビターを含む、対象においてパーキンソン病を処置するための薬学的組成物。

【請求項18】

前記RIPK2インヒビターが前記対象に経口投与または非経口投与される、請求項17記載の薬学的組成物。

【請求項19】

50

前記RIPK2インヒビターがRIPキナーゼ1および/またはRIPキナーゼ3よりも選択的である、請求項17または18記載の薬学的組成物。

【請求項20】

治療的有效量のRIPK2インヒビターを含む、対象においてアルツハイマー病を処置するための薬学的組成物。

【請求項21】

前記RIPK2インヒビターが前記対象に経口投与または非経口投与される、請求項20記載の薬学的組成物。

【請求項22】

前記RIPK2インヒビターがRIPキナーゼ1および/または3よりも選択的である、請求項20または21記載の薬学的組成物。

10

【請求項23】

前記RIPK2インヒビターが、ゲフィチニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、ボナチニブ、SB203580、OD36(6-クロロ-10,11,14,17-テトラヒドロ-13H-1,16-エテノ-4,8-メテノ-1H-ピラゾロ[3,4-g][1,14,4,6]ジオキサジアザシクロヘキサデシン)、OD38([4,5,8,9-テトラヒドロ-7H-2,17-エテノ-10,14-メテノ-1H-イミダゾ[1,5-g][1,4,6,7,12,14]オキサペンタアザシクロヘキサデシン)、WEHI-435(N-(2-(4-アミノ-3-(p-トリル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-2-メチルプロピル)イソニコチンアミド)、GSK583(6-(tert-ブチルスルホニル)-N-(5-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)キノリン-4-アミン)、またはその薬学的に許容される塩である、請求項1~22のいずれか一項記載の薬学的組成物または組成物。

20

【請求項24】

前記RIPK2インヒビターがゲフィチニブ、GSK583、またはその薬学的に許容される塩である、請求項1~22のいずれか一項記載の薬学的組成物または組成物。

【請求項25】

少なくとも1種類のさらなる治療的に活性な化合物の有効量と組み合わせて前記対象に投与される、請求項1~24のいずれか一項記載の薬学的組成物または組成物。

【請求項26】

前記神経変性疾患または神経変性障害が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS/ルー・ゲーリック病)、パーキンソン病、糖尿病性ニューロパシー、ポリグルタミン(ポリQ)病、脳卒中、ファール病、メンケス病、ウィルソン病、脳虚血、プリオン障害、認知症、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、多系統萎縮、遺伝性痙攣性対麻痺、脊髄小脳萎縮、脳傷害、または脊髄傷害を含む、請求項1または5記載の薬学的組成物。

30

【請求項27】

前記RIPK2インヒビターが、静脈内に、皮下に、動脈内に、腹腔内に、眼に、筋肉内に、頬に、直腸に、膣に、眼窩内に、脳内に、皮内に、頭蓋内に、脊髄内に、脳室内に、くも膜下腔内に、大槽内に、関節内に、肺内に、鼻腔内に、経粘膜的に、経皮的に、および/または吸入を介して投与される、請求項1~26のいずれか一項記載の薬学的組成物または組成物。

【請求項28】

前記RIPK2インヒビターが経口投与または非経口投与される、請求項27記載の薬学的組成物または組成物。

40

【請求項29】

(a)候補治療用物質の存在下で、CNS常在性自然免疫細胞を、異常に凝集したタンパク質と接触させる工程;

(b)該候補治療用物質の存在下で、該CNS常在性自然免疫細胞の活性化を測定する工程;および

(c)対照と比較して該CNS常在性自然免疫細胞の活性化を阻害する治療用物質を同定する工程
を含み、

50

該候補治療用物質がRIPK2インヒビターである、
神経変性疾患または神経変性障害の治療用物質を同定する方法。

【請求項30】

前記CNS常在性自然免疫細胞がミクログリアおよび/または星状細胞である、請求項29記載の方法。

【請求項31】

前記異常に凝集したタンパクが α -シヌクレイン、アミロイド- β 、および/またはタウである、請求項29または30記載の方法。

【請求項32】

前記測定する工程が、NOD2、リン酸化RIPK2、および/またはRIPK2の発現レベルを測定することを含む、請求項29～31のいずれか一項記載の方法。

【請求項33】

前記測定する工程が、因子C1q、TNF α 、および/またはIL-1 α の発現レベルを測定することを含む、請求項29～32のいずれか一項記載の方法。

【請求項34】

前記測定する工程が、因子iNOS、Cxcl1、および/もしくはIL-1 β の発現レベルを測定すること、ならびに/または前記CNS常在性自然免疫細胞の走化性を測定することを含む、請求項29～33のいずれか一項記載の方法。

【請求項35】

前記治療用物質がRIPK1および/またはRIPK3よりもRIPK2を選択的に阻害する、請求項29～34のいずれか一項記載の方法。

【請求項36】

前記治療用物質がNF- κ BのNOD2依存的活性化を阻害する、請求項29～35のいずれか一項記載の方法。

【請求項37】

前記治療用物質が、アミロイド- β 凝集物誘導性ミクログリア活性化、 α -シヌクレイン凝集物誘導性ミクログリア活性化、および/またはA1星状細胞形成を阻害する、請求項29～36のいずれか一項記載の方法。

【請求項38】

前記神経変性疾患または神経変性障害が、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALSもしくはルー・ゲーリック病)、パーキンソン病、多発性硬化症、糖尿病性ニューロパシー、ポリグルタミン(ポリQ)病、脳卒中、フェール病、メンケス病、ウィルソン病、脳虚血、プリオン障害、認知症、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、多系統萎縮、遺伝性痙性対麻痺、脊髄小脳萎縮、脳傷害、および/または脊髄傷害である、請求項29～37のいずれか一項記載の方法。

【請求項39】

前記神経変性疾患または神経変性障害がアルツハイマー病またはパーキンソン病である、請求項29～37のいずれか一項記載の方法。

10

20

30

40

50