

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02018/151326

発行日 令和1年12月12日 (2019.12.12)

(43) 国際公開日 平成30年8月23日 (2018.8.23)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A61K 45/00 (2006.01)	A61K 45/00	4C084
A61P 1/00 (2006.01)	A61P 1/00	4C086
A61P 1/02 (2006.01)	A61P 1/02	
A61P 1/04 (2006.01)	A61P 1/04	
A61P 3/00 (2006.01)	A61P 3/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 53 頁) 最終頁に続く

出願番号 特願2019-500192 (P2019-500192)	(71) 出願人 504132272 国立大学法人京都大学 京都府京都市左京区吉田本町36番地1
(21) 国際出願番号 PCT/JP2018/006070	(74) 代理人 110000040 特許業務法人池内アンドパートナーズ
(22) 国際出願日 平成30年2月20日 (2018.2.20)	(72) 発明者 萩原 正敏 京都府京都市左京区吉田本町36番地1 国立大学法人京都大学内
(31) 優先権主張番号 特願2017-29306 (P2017-29306)	(72) 発明者 網代 将彦 京都府京都市左京区吉田本町36番地1 国立大学法人京都大学内
(32) 優先日 平成29年2月20日 (2017.2.20)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 日本国 (JP)	

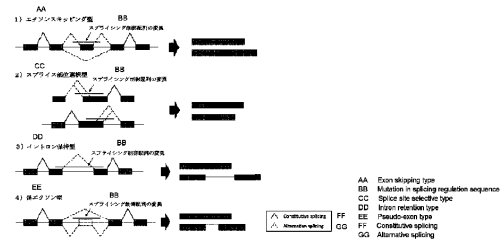
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スプライシング異常に起因する遺伝性疾患のための医薬組成物及び治療方法

(57) 【要約】

スプライシング異常に起因する遺伝性疾患のための医薬組成物の提供。

スプライシング異常に起因する遺伝性疾患の発症又は進行の一因となるスプライシング異常を抑制できる化合物を有効成分として含む、該遺伝性疾患の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療のための医薬組成物、及びスプライシング異常に起因する遺伝性疾患の発症又は進行の一因となるスプライシング異常を抑制できる化合物を用いて、該遺伝性疾患を予防、改善、進行抑制及び/又は治療する方法。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

スプライシング異常に起因する遺伝性疾患の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療のための医薬組成物であって、

前記遺伝性疾患の発症又は進行の一因となるスプライシング異常を抑制できる化合物を有効成分として含む、医薬組成物。

【請求項 2】

前記化合物は、前記スプライシング異常により認識が不完全となったスプライシングに対してエクソン認識を促進できる化合物又はエクソン認識を抑制できる化合物である、請求項 1 記載の医薬組成物。

10

【請求項 3】

前記疾患は、ポンベ病、ムコ多糖症、先天性QT延長症候群、福山型先天性筋ジストロフィー、プロジェリア症候群、筋萎縮性側索硬化症、非定型腺線維症、自閉症、自閉症スペクトル障害、シャルコー・マリー・トゥス病、CHARGE症候群、痴呆、てんかん、てんかん性脳症、家族性自律神経失調症、家族性成長ホルモン単独欠損症II型、フレイジャー症候群、前頭側頭認知症、パーキンソン病、ハンチントン病、マルファン症候群、精神遅滞、メンケス病、筋ジストロフィー、筋疾患、筋緊張性ジストロフィーI型、筋緊張性ジストロフィー2型、フォン・レックリングハウゼンNF、末梢NF、後頭部ホーン症候群、網膜芽細胞腫、統合失調症、結節性硬化症、ファブリー病、ホモシスチン尿症、遺伝性乳癌・卵巣癌症候群、毛細血管拡張性運動失調症/ルイ=パー症候群、リンチ症候群、神経線維腫症1型、結節性硬化症、非定型ピリドキシン依存性てんかん、レーバー先天性黒内障、アルポート症候群、慢性肉芽腫症、17 ヒドロキシラーゼ欠損症、X連鎖低リン血症、多発性嚢胞腎疾患、パーター症候群、Becker型筋ジストロフィー、結腸癌・T細胞急性リンパ芽球性白血病、不整脈、心筋症、カーニー複合、繊毛機能不全症候群、コケイン症候群、先天性グリコシル化異常症I型、コルネリア・デ・ランゲ症候群、嚢胞性線維症、難聴、拡張性心筋症、Duchenne型筋ジストロフィー、家族性大腸腺腫症、肥大型心筋症、線維軟骨形成症、フィンランド型先天性ネフローゼ症候群、ガラクトシダーゼ欠損症、糖原病III型、遺伝性腫瘍症候群、ヘルマンスキー・パドラック症候群、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、I細胞病、若年性ポリポーシス症候群、肢帯型筋ジストロフィー、滑脳症、胎便性イレウス、メロシン欠損型筋ジストロフィー、先天性鏡像運動症、三好型筋ジストロフィー、ムコリピドーシスIII型、ミオパチー、早期発症 - 無反射 - 呼吸窮迫 - 嚥下障害、ネマリンミオパチー、非免疫性胎児水腫、中性脂肪蓄積ミオパチー、非ケトosis型高グリシン血症、Hurler症候群、メーブルシロップ尿症、減歯症 - 大腸直腸癌症候群、口腔顔面指趾症候群、脳回転状萎縮症、ナンシー・スウィーニー症候群、掌蹠角化症、フェニルケトン尿症、下垂体ホルモン欠損症、ピリドキシン依存性てんかん、重症型複合免疫不全症、乳児重症ミオクロニーてんかん、筋細管ミオパチー、ソトス症候群、脊髄性筋萎縮症、脊髄小脳失調症、結節性硬化症、及び家族性腫瘍状石灰化症からなる群から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

20

30

【請求項 4】

前記スプライシング異常は、CFTR、GLA、MTRR、BRCA2、ATM、MSH2、NF1、TSC2、CEP290、COL4A3、CYBB、CYP17A1、FBN1、PHEX、PKHD1、COL4A5、CLCNKA、DMD、BRCA1、PALB2、BAX、KCNH2、TNNT2、PRKAR1A、CHD7、ZMYND10、ERCC8、SSR4、NIPBL、RDX、OTOF、SMPX、TTN、APC、MYBPC3、COL11A1、NPHS1、GALC、AGL、CDH1、STK11、HPS5、TACR3、GNPTAB、SMAD4、CAPN3、PAFAH1B1、MLH1、PMS2、GUCY2C、LAMA2、DCC、ANO5、GNPTG、MEGF10、NEB、PNPLA2、GLDC、IDUA、BCKDHA、AXIN2、OFD1、OAT、COL11A2、SERPINB7、LRRK2、PAH、POU1F1、DSP、ALDH7A1、JAK3、SCN1A、MTM1、NSD1、SMN1、ANO10、IKBKAP、及びGALNT3からなる群から選択される 1 又は 2 以上の遺伝子に関連する、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

40

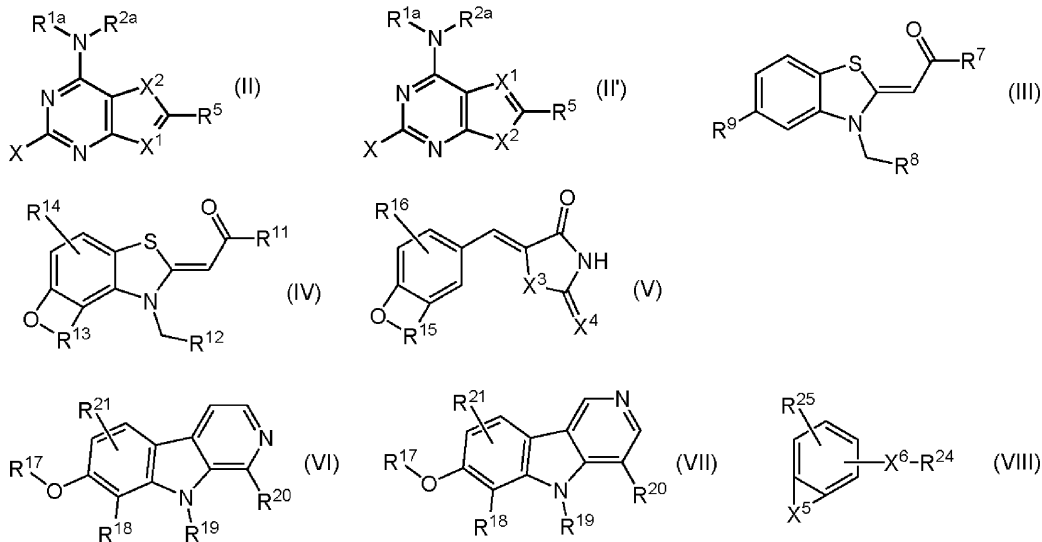
【請求項 5】

前記化合物は、式 (II)、(II')、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII) 又は (

50

VIII) で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩である、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【化 1】



10

R^{1a} 及び R^{2a} は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは無置換の $C_1 - C_6$ アルキル基、置換若しくは無置換のベンジル基、置換若しくは無置換のヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のヘテロアリールエチル基、置換若しくは無置換のアリールオキシ基、置換若しくは無置換のヘテロアリールオキシ基、置換基若しくは無置換のアルコキシアミドアルキル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基であり、或いは、 R^{1a} と R^{2a} は結合して N とともに環を形成し、前記環が、置換若しくは無置換の単環式複素環、又は置換若しくは無置換の二環式複素環である；

20

R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、置換若しくは無置換の $C_1 - C_6$ アルコキシ基である；

X^1 は、N 又は CH である；

X^2 は、 $-N(R^3)-$ 、S 又は O である；

R^3 は、水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、置換若しくは無置換のヘテロアリール基、又は $CH_2OC(O)R^4$ - である；

30

R^4 は、 $C_1 - C_6$ アルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基である；

X は、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、 R^{1a} 及び R^{2a} が置換したアミノ基、アジド基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、 $C_1 - C_6$ アルキルオキシ基、置換若しくは無置換のアリールオキシ基、置換若しくは無置換のヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ基、置換若しくは無置換のアリールチオ基、置換若しくは無置換のヘテロアリールチオ基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基である；

40

式 (III) において、

R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン置換若しくは無置換の $C_1 - C_{10}$ アルキル基、又は $C_2 - C_6$ アルケニル基である；

R^9 は、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン置換若しくは無置換の $C_1 - C_{10}$ アルキル基、 $-OR^{10}$ 、 $-NHR^{10}$ 、又は $-N(R^{10})_2$ である；

R^{10} は、水素原子、又は $C_1 - C_{10}$ アルキル基である；

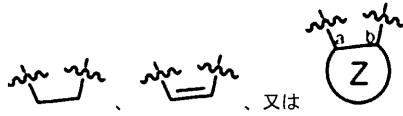
式 (IV) において、

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子、又は $C_1 - C_6$ アルキル基である；

50

R^{13} は、

【化2】



であり、Zは、a及びbで印をつけた原子と共に、1つのベンゼン環、1つの複素芳香環、1つ以上のベンゼン環が縮合した芳香環、1つ以上の複素芳香環が縮合した複素芳香環、1つ以上のベンゼン環と1つ以上の複素芳香環とが縮合した混合縮合多環、及び、環状脂肪族からなる群から選択される環を形成し、前記環は水素、ハロゲン原子、又は $C_1 - C_6$ アルキル基である置換基を1つ以上有してもよい；

R^{14} は、水素原子、ハロゲン原子、又は $C_1 - C_6$ アルキル基である；

式(V)において、

X^3 及び X^4 は、それぞれ独立して、S又はNHであり、

R^{15} は、

【化3】



であり、Zは、a及びbで印をつけた原子と共に、1つのベンゼン環、1つの複素芳香環、1つ以上のベンゼン環が縮合した芳香環、1つ以上の複素芳香環が縮合した複素芳香環、1つ以上のベンゼン環と1つ以上の複素芳香環とが縮合した混合縮合多環、及び、環状脂肪族からなる群から選択される環を形成し、前記環は水素、ハロゲン原子又は $C_1 - C_6$ アルキル基である置換基を1つ以上有してもよい；

R^{16} は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_1 - C_6$ アルキル基である；

式(VI)及び(VII)において、

R^{17} 及び R^{19} は、それぞれ独立して、水素原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアールメチル基、置換若しくは無置換のアール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアール基である；

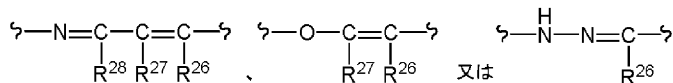
R^{18} は、 $-R^{22}$ 、 $-C-C-R^{22}$ 、 $-CH=CH-R^{22}$ 、又は $-O-(CH_2)_n-R^{22}$ であり、nは1~6であり、 R^{22} は、水素原子、水酸基、 $C_1 - C_8$ アルキル基、 $-Si(R^{23})_3$ 、並びに、置換若しくは無置換のフェニル基、単環式複素芳香環基又は環状脂肪族基であり、或いは、 R^{17} と R^{18} は結合して環を形成し、 $-R^{17}-R^{18}-$ が、 $-(CH_2)_m-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_m-O-$ 、又はハロゲン原子で置換されたこれらのものであり、mは1~6であり、 R^{23} は、水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基、トリハロメチル基、又は水酸基であり、 $-Si(R^{23})_3$ 中の3つの R^{23} はそれぞれ異なってもよい；

R^{20} 及び R^{21} は、水素原子又は $C_1 - C_6$ アルキル基である；

式(VIII)において、

X^5 は、

【化4】



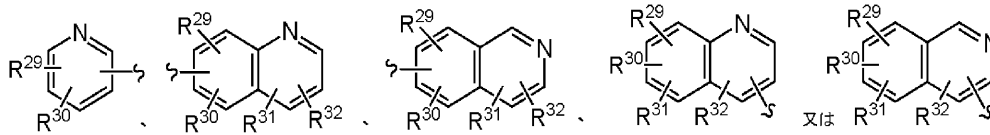
であって、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、水酸基、 $C_1 - C_4$ アルキル基、又はハロゲン原子で置換された $C_1 - C_4$ ア

ルキル基である；

X^6 は、-（結合手）、又は -NH- である；

R^{24} は、

【化5】



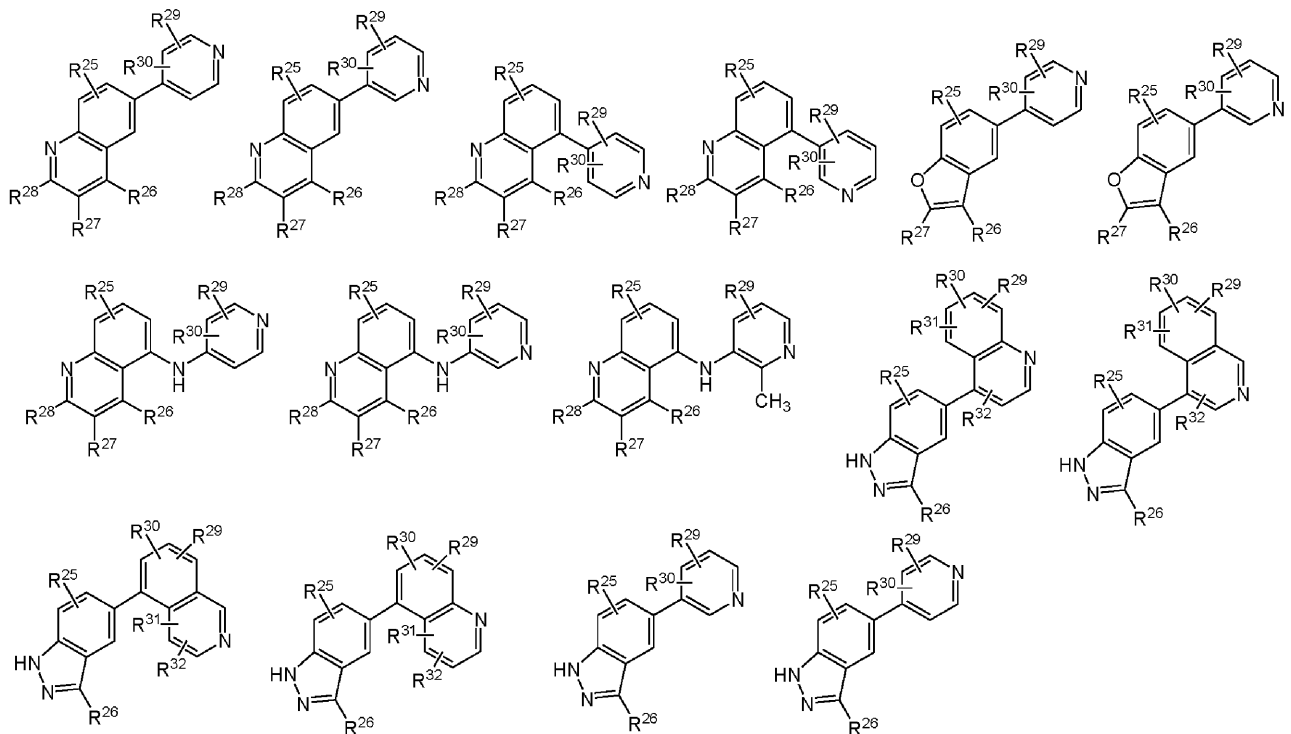
であって、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、及び R^{32} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、水酸基、 $C_1 - C_4$ アルキル基、又はハロゲン原子で置換された $C_1 - C_4$ アルキル基である；

R^{25} は、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、水酸基、ハロゲン置換若しくは無置換の $C_1 - C_4$ アルキル基である。

【請求項6】

式(VIII)で表される化合物は、下記の化合物からなる群から選択される、請求項5記載の医薬組成物。

【化6】



【請求項7】

スプライシング異常に起因する遺伝性疾患の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療方法であって、

前記遺伝性疾患の発症又は進行の一因となるスプライシング異常を抑制できる化合物を、必要とされる対象に投与することを含む、方法。

【請求項8】

下記式(IX)若しくは(IX')で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有する、ファブリー病の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療のための医薬組成物。

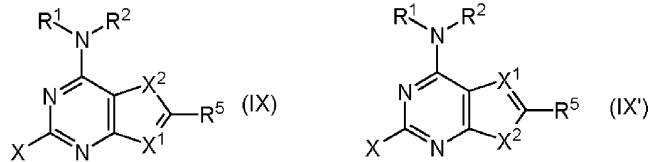
10

20

30

40

【化 7】



式 (IX) 及び (IX') において、

R¹ 及び R² は、それぞれ独立して、水素原子、炭素数 1 - 6 の直鎖のアルキル基、炭素数 2 - 6 の分枝のアルキル基、炭素数 3 - 6 の環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリアルメチル基、置換若しくは無置換のアリアル基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリアル基である；

R⁵ は、水素原子、ハロゲン原子、置換若しくは無置換の炭素数 1 - 6 の直鎖のアルキル基、炭素数 2 - 6 の分枝のアルキル基若しくは炭素数 3 - 6 の環状のアルコキシ基である；

X¹ は、N 又は CH である；

X² は、-N(R³)-、S 又は O である；

R³ は、水素原子、炭素数 1 - 6 の直鎖のアルキル基、炭素数 2 - 6 の分枝のアルキル基、炭素数 3 - 6 の環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリアルメチル基、置換若しくは無置換のアリアル基、置換若しくは無置換のヘテロアリアル基、又は CH₂OC(O)R⁴ である；

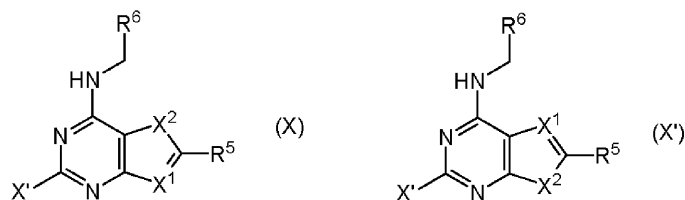
R⁴ は、炭素数 1 - 6 の直鎖のアルキル基、炭素数 2 - 6 の分枝のアルキル基、炭素数 3 - 6 の環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリアルメチル基、置換若しくは無置換のアリアル基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリアル基である；

X は、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、R¹ 及び R² が置換したアミノ基、アジド基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、炭素数 1 - 6 の直鎖のアルキル基、炭素数 2 - 6 の分枝のアルキル基、炭素数 3 - 6 の環状のアルキルオキシ基、置換若しくは無置換のアリアルオキシ基、置換若しくは無置換のヘテロアリアルオキシ基、メルカプト基、炭素数 1 - 6 の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルチオ基、置換若しくは無置換のアリアルチオ基、置換若しくは無置換のヘテロアリアルチオ基、ベンジル若しくはヘテロアリアルメチル基、置換若しくは無置換のアリアル基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリアル基である。

【請求項 9】

下記式 (X) 若しくは (X') で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有する、ファブリー病の予防、改善、進行抑制、及び / 又は治療のための医薬組成物。

【化 8】



式 (X) 及び (X') において、

R⁵ は、水素原子、ハロゲン原子、メトキシ基又は 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ基である；

R⁶ は、2 - フリル基、2 - チアゾリル基又は 4 - ピリジル基である；

X¹ は、N 又は CH である；

X² は、NH、NCH₃、S 又は O である；

X' は、水素原子、塩素原子、ヨウ素原子、臭素原子又はフッ素原子である。

【請求項 10】

10

20

30

40

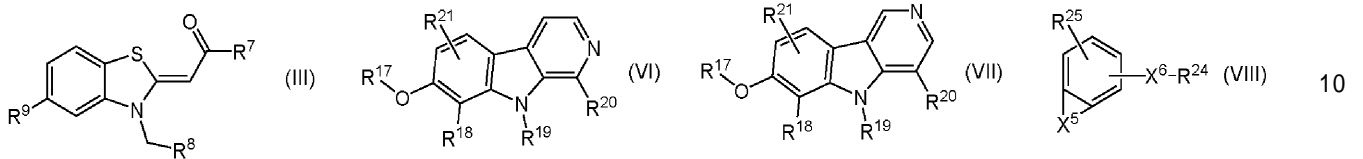
50

ファブリー病の予防、改善、進行抑制、及び/又は、治療方法であって、
請求項 8 又は 9 に記載の医薬組成物を必要とされる対象に投与することを含む、方法。

【請求項 11】

下記式 (III)、(VI)、(VII) 若しくは (VIII) で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有する、嚢胞性線維症の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療のための医薬組成物。

【化 9】



式 (III) において、

R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン置換若しくは無置換の $C_1 - C_{10}$ アルキル基、又は $C_2 - C_6$ アルケニル基である；

R^9 は、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン置換若しくは無置換の $C_1 - C_{10}$ アルキル基、 $-OR^{10}$ 、 $-NHR^{10}$ 、又は $-N(R^{10})_2$ である；

R^{10} は、水素原子、又は $C_1 - C_{10}$ アルキル基である；

式 (VI) 及び (VII) において、

R^{17} 及び R^{19} は、それぞれ独立して、水素原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリアルメチル基、置換若しくは無置換のアリアル基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリアル基である；

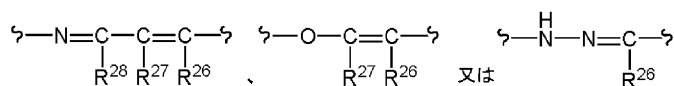
R^{18} は、 $-R^{22}$ 、 $-C(R^{22})_2$ 、 $-CH=CH-R^{22}$ 、又は $-O-(CH_2)_n-R^{22}$ であり、 n は 1 ~ 6 であり、 R^{22} は、水素原子、水酸基、 $C_1 - C_8$ アルキル基、 $-Si(R^{23})_3$ 、並びに、置換若しくは無置換のフェニル基、単環式複素芳香環基、又は環状脂肪族基であり、或いは、 R^{17} と R^{18} は結合して環を形成し、 $-R^{17}-R^{18}-$ が、 $-(CH_2)_m-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_m-O-$ 、又はハロゲン原子で置換されたこれらのものであり、 m は 1 ~ 6 であり、 R^{23} は、水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基、トリハロメチル基、又は水酸基であり、 $-Si(R^{23})_3$ 中の 3 つの R^{23} はそれぞれ異なっているもよい；

R^{20} 及び R^{21} は、水素原子又は $C_1 - C_6$ アルキル基である；

式 (VIII) において、

X^5 は、

【化 10】

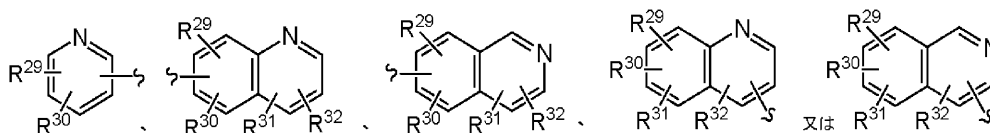


であって、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、水酸基、 $C_1 - C_4$ アルキル基、又はハロゲン原子で置換された $C_1 - C_4$ アルキル基である；

X^6 は、 $-$ (結合手)、又は $-NH-$ である；

R^{24} は、

【化 11】



であって、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、及び R^{32} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン原子、カ

10

20

30

40

50

ルボキシル基、アミノ基、水酸基、ハロゲン置換若しくは無置換の $C_1 - C_4$ アルキル基である；

R^{25} は、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、水酸基、ハロゲン置換若しくは無置換の $C_1 - C_4$ アルキル基である。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、スプライシング異常に起因する遺伝性疾病のための医薬組成物、及びそれを用いたスプライシング異常に起因する遺伝性疾病の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

特許文献1は、選択的スプライシングを検出できるレポーターシステム及びそれを用いて選択的スプライシングに影響を及ぼす化合物を同定する方法を開示する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】国際公開第2011/152043号(US9273364B2)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0004】

スプライシング異常に起因する様々な遺伝性疾病が知られている。その一つとしてファブリー病がある。ファブリー病は、スプライシング変異による選択的スプライシング等の遺伝子変異が一因である疾患の一つである。ファブリー病の治療方法としては、近年、遺伝子組み換え - ガラクトシダーゼA (GLA) 酵素タンパク質を用いた酵素補充療法がようやく開発されているが、まだ対症療法が多く行われている。このため、ファブリー病にかかわらず、スプライシング異常に起因する様々な遺伝性疾病のための新たな根本的治療法が求められている。

【0005】

本開示は、一又は複数の実施形態において、スプライシング異常に起因する遺伝性疾病の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療が可能な医薬組成物、それを用いたスプライシング異常に起因する遺伝性疾病の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療方法を提供する。

30

【課題を解決するための手段】

【0006】

本開示は、一又は複数の実施形態において、スプライシング異常に起因する遺伝性疾病の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療のための医薬組成物であって、前記遺伝性疾病の発症又は進行の一因となるスプライシング異常を抑制できる化合物を有効成分として含む医薬組成物に関する。

【0007】

40

本開示は、一又は複数の実施形態において、スプライシング異常に起因する遺伝性疾病の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療方法であって、前記遺伝性疾病の発症又は進行の一因となるスプライシング異常を抑制できる化合物を、必要とする対象に投与することを含む方法に関する。

【0008】

本開示は、一又は複数の実施形態において、ファブリー病の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療のための医薬組成物であって、該ファブリー病の発症又は進行の一因となるスプライシング異常を抑制できる有効成分を含む医薬組成物に関する。

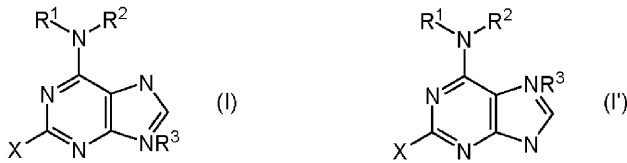
【0009】

本開示は、一又は複数の実施形態において、下記式(1)若しくは(1')で表される化

50

化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有する、ファブリー病の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療のための医薬組成物に関する。

【化 1】



式 (I) 及び (I') において、

R¹ 及び R² は、それぞれ独立して、水素原子、炭素数 1 - 6 の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリアルメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリアル基である；

R³ は、水素原子、炭素数 1 - 6 の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリアルメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、置換若しくは無置換のヘテロアリアル基、又は CH₂OC(O)R⁴ - である；

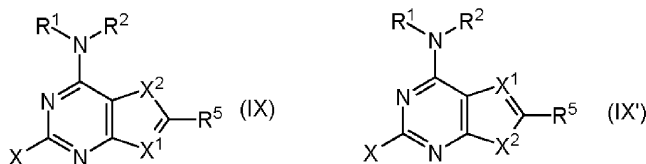
R⁴ は、炭素数 1 - 6 の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリアルメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリアル基である；

X は、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、R¹ 及び R² が置換したアミノ基、アジド基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、炭素数 1 - 6 の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルオキシ基、置換若しくは無置換のアリールオキシ基、置換若しくは無置換のヘテロアリアルオキシ基、メルカプト基、炭素数 1 - 6 の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルチオ基、置換若しくは無置換のアリールチオ基、置換若しくは無置換のヘテロアリアルチオ基、炭素数 1 - 6 の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリアルメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリアル基である。

【0010】

本開示は、一又は複数の実施形態において、下記式 (IX) 若しくは (IX') で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有する、ファブリー病の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療のための医薬組成物に関する。

【化 2】



式 (IX) 及び (IX') において、

R¹ 及び R² は、それぞれ独立して、水素原子、炭素数 1 - 6 の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリアルメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリアル基である；

R⁵ は、水素原子、ハロゲン原子、置換若しくは無置換の炭素数 1 - 6 の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルコキシ基である；

X¹ は、N 又は CH である；

X² は、-N(R³)-、S 又は O である；

R³ は、水素原子、C₁ - C₆ アルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリアルメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、置換若しくは無置換のヘテロアリアル基、又は CH₂OC(O)R⁴ - である；

R⁴ は、C₁ - C₆ アルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリアルメチル基、置換若しく

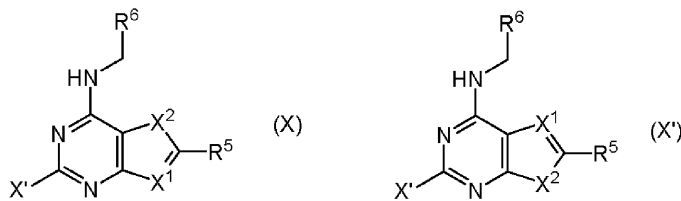
は無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基である；

Xは、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、R¹及びR²が置換したアミノ基、アジド基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、炭素数1 - 6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルオキシ基、置換若しくは無置換のアリールオキシ基、置換若しくは無置換のヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、炭素数1 - 6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルチオ基、置換若しくは無置換のアリールチオ基、置換若しくは無置換のヘテロアリールチオ基、炭素数1 - 6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基である。

【0011】

本開示は、一又は複数の実施形態において、下記式(X)若しくは(X')で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有する、ファブリー病の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療のための医薬組成物に関する。

【化3】



式(X)及び(X')において、

R⁵は、水素原子、メトキシ基又は2,2,2-トリフルオロエトキシ基である；

R⁶は、2-フリル基、2-チアゾリル基又は4-ピリジル基である；

X¹は、N又はCHである；

X²は、NH、NCH₃、S又はOである；

X'は、水素原子、塩素原子、ヨウ素原子、臭素原子又はフッ素原子である。

【0012】

本開示は、一又は複数の実施形態において、ファブリー病の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療方法であって、本開示に係る医薬組成物を必要とされる対象に投与することを含む方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】図1は、遺伝性疾患で確認されるスプライシング変異を説明する概念図である。

【図2】図2は、GLA遺伝子偽エクソンスキッピング評価系ベクターを説明する図である。pAM1は正常なIVS4配列からなり、pAM2はIVS4+919G>A変異を有する。第4エクソンから第5エクソンを含むmRNA前駆体が転写され、同変異を有する患者由来細胞のスプライシング変化が再現される。pAM1及びpAM2は、IVS4+919G>Aの点変異以外の配列は共通である。

【図3】図3は、化合物1の投与によるIVS4+919G>A変異に起因したファブリー病におけるGLA遺伝子偽エクソンの阻害効果の一例を示す。図3Aは、RT-PCRにより正常型及びIVS4+919G>A変異型のGLAのスプライシングに関して、化合物1の処理により正常型のアイソフォーム(pseudo exon skipping)の産生が回復することを確認した一例である。パネル下段は細胞内Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)によるコントロールであり、解析に用いたRNA量が等量であることを示す。図3Bは、化合物1によるGLAのスプライシング制御と、活性型酵素の回復を説明する模式図である。

【図4】図4は、化合物1の投与によるIVS4+919G>A変異に起因したファブリー病におけるGLA遺伝子偽エクソンの阻害効果の一例を示す。

【図5】図5は、家族性自律神経失調症におけるIKBKAP遺伝子のスプライシング変異に対するSPREADDリポーター系の構成の一例を説明する図である。

【図6】図6は、化合物III-1の投与による嚢胞性線維症におけるCFTR遺伝子偽エクソン

10

20

30

40

50

の阻害効果の一例を示す。

【図7】図7は、化合物III-1の投与によるアルポート症候群におけるCOL4A5遺伝子、及び結節性硬化症におけるTSC2遺伝子における、機能性アイソフォーム誘導効果の一例を示す。

【発明を実施するための形態】

【0014】

スプライシング異常に起因する様々な遺伝性疾病が知られている。遺伝性疾病で確認されるスプライシング変異は、1)エクソスキッピング型、2)スプライス部位選択型、3)イントロン保持型、及び4)偽エクソン型に分類される(図1)。

【0015】

エクソスキッピング型変異は、通常は認識されるエクソンが、エクソン又は周辺イントロン配列に変異が生じることにより認識されなくなる(スキッピングが生じる)スプライシング変異をいう。エクソスキッピング型変異は、5'スプライス部位の抑制若しくは消失、3'スプライス部位の抑制若しくは消失、エンハンサー配列の抑制若しくは消失、又はサイレンサー配列の形成を引き起こす。エクソスキッピング型変異のうち、スプライシングに必須の5'スプライス部位+1,+2のGU、3'スプライス部位の-1,-2のAGにおける変異を除く変異型がスプライシング治療薬の標的として想定される。

【0016】

スプライス部位選択変異は、エクソン領域又はイントロン領域におけるスプライシング調節配列の変異により、複数の5'スプライス部位又は3'スプライス部位が生じるスプライシング変異をいう。エクソスキッピング型変異と同様に、スプライシングに必須の5'スプライス部位+1,+2のGU、3'スプライス部位の-1,-2のAGにおける変異を除く変異型がスプライシング治療薬の標的として想定される。

【0017】

イントロン保持型変異は、5'スプライス部位又は3'スプライス部位周辺のエクソン又はイントロン領域における変異によりイントロン領域の認識(intron definition)が不完全になり、イントロン保持が誘導されるスプライシング変異をいう。エクソスキッピング型変異と同様に、スプライシングに必須の5'スプライス部位+1,+2のGU、3'スプライス部位の-1,-2のAGにおける変異を除く変異型がスプライシング治療薬の標的として想定される。

【0018】

偽エクソン型変異は、本来はイントロン領域である配列が、変異が生じることによりエクソンとして認識されるスプライシング変異をいう。偽エクソン型変異は、イントロン領域の変異により、5'スプライス部位の形成、3'スプライス部位の形成、エンハンサー配列の形成、又はサイレンサー配列の抑制若しくは消失が引き起こされることで生じる。偽エクソン型変異は、いずれの変異型類もスプライシング治療薬の標的として想定される。

【0019】

本発明者らは、スプライシング異常により認識が不完全となったスプライシングに対してエクソン認識を促進できる化合物、及び該スプライシングに対してエクソン認識を抑制できる化合物を見出した。また、スプライシング異常により認識が不完全となったスプライシングに対してエクソン認識を促進できる化合物が、エクソスキッピング型変異及び偽エクソン型変異の双方に対して、治療効果を示すことを見出した。また、スプライシング異常により認識が不完全となったスプライシングに対してエクソン認識を抑制できる化合物が、偽エクソン型変異に対して治療効果を示すことを見出した。スプライシング異常により認識が不完全となったスプライシングに対してエクソン認識を抑制できる化合物が、不完全長終止コドン(pre premature termination codon、PTC)が導入されたエクソン(PTC型エクソン)に対して、機能性スプライシングアイソフォームを誘導し、PTCを回避することができる効果を示すことを見出した。

【0020】

エクソスキッピング型変異によるスプライシング異常に起因する遺伝性疾患としては、例えば、ポンペ病、ムコ多糖症、先天性QT延長症候群、福山型先天性筋ジストロフィー、プロジェリア症候群、筋萎縮性側索硬化症、非定型腺線維症、自閉症、自閉症スペクトル障害、シャルコー・マリー・トゥス病、CHARGE症候群、痴呆、てんかん、てんかん性脳症、家族性自律神経失調症（IKBKAP）、家族性成長ホルモン単独欠損症II型、フレイヤーズ症候群（Frasier syndrome）、前頭側頭認知症、パーキンソン病、ハンチントン病、マルファン症候群、精神遅滞、メンケス病、筋ジストロフィー、筋疾患、筋緊張性ジストロフィーI型、筋緊張性ジストロフィー2型、神経線維腫症1型、フォン・レックリングハウゼンNF、末梢NF、後頭部ホーン症候群、網膜芽細胞腫、統合失調症、及び結節性硬化症等が挙げられる。

10

【0021】

偽エクソン型変異によるスプライシング異常に起因する遺伝性疾患としては、例えば、ファブリー病（GLA）、嚢胞性線維症（CFTR）、ホモシスチン尿症（MTRR）、遺伝性乳癌・卵巣癌症候群（BRCA1、BRCA2）、毛細血管拡張性運動失調症/ルイ＝パー症候群（ATM）、リンチ症候群（MSH2）、神経線維腫症1型（NF1）、結節性硬化症（TSC2）、非定型ピリドキシン依存性てんかん（ALDH7A1）、レーバー先天性黒内障（CEP290）、アルポート症候群（COL4A3）、慢性肉芽腫症（CYBB）、17 ヒドロキシラーゼ欠損症（CYP17A1）、マルファン症候群（FBN1）、X連鎖低リン血症（PHEX）、及び多発性嚢胞腎疾患（PKHD1）等が挙げられる（括弧内は偽エクソンを有する原因遺伝子）。

20

【0022】

スプライシングアイソフォームの誘導により同様なPTCの回避が期待される遺伝性疾患遺伝性疾患としては、例えば、アルポート症候群（COL4A5）、バーター症候群（CLCNKA）、Becker型筋ジストロフィー（DMD）、遺伝性卵巣癌、乳癌（BRCA1、BRCA2、PALB2）、結腸癌・T細胞急性リンパ芽球性白血病（BAX）、不整脈（KCNH2）、心筋症（TNNT2）、カーニー複合（PRKAR1A）、CHARGE症候群（CHD7）、慢性肉芽腫症（CYBB）、繊毛機能不全症候群（ZMYND10）、コケイン症候群（ERCC8）、先天性グリコシル化異常症I型（SSR4）、コルネリア・デ・ランゲ症候群（NIPBL）、嚢胞性線維症（CFTR）、難聴（RDX、OTOF、SMPX）、拡張性心筋症（DSP）、Duchenne型筋ジストロフィー（TTN、DMD）、家族性大腸腺腫症（APC）、肥大型心筋症（MYBPC3）、線維軟骨形成症（COL11A1）、フィンランド型先天性ネフローゼ症候群（NPHS1）、ガラクトシダーゼ欠損症（GALC）、糖原病III型（AGL）、遺伝性腫瘍症候群（CDH1、STK11）、ヘルマンスキー・パドラック症候群（HPS5）、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症（TACR3）、I細胞病（GNPTAB）、若年性ポリポーシス症候群（SMAD4）、肢帯型筋ジストロフィー（CAPN3、ANO5）、滑脳症（PAFAH1B1）、リンチ症候群（MLH1、PMS2）、マルファン症候群（FBN1）、胎便性イレウス（GUCY2C）、メロシン欠損型筋ジストロフィー（LAMA2）、先天性鏡像運動症（DCC）、三好型筋ジストロフィー、ムコリピドーシスIII型（GNPTG）、ミオパチー、早期発症 - 無反射 - 呼吸窮迫 - 嚔下障害（MEGF10）、ネマリンミオパチー、非免疫性胎児水腫（NEB）、中性脂肪蓄積ミオパチー（PNPLA2）、非ケトーシス型高グリシン血症（GLDC）、Hurler症候群（IDUA）、メープルシロップ尿症（BCKDHA）、減歯症 - 大腸直腸癌症候群（AXIN2）、口腔顔面指趾症候群（OFD1）、脳回転状萎縮症（OAT）、ナンシー・スウィーニー症候群（COL11A2）、掌蹠角化症（SERPINB7）、パーキンソン病（LRRK2）、フェニルケトン尿症（PAH）、下垂体ホルモン欠損症（POU1F1）、ピリドキシン依存性てんかん（ALDH7A1）、重症型複合免疫不全症（JAK3）、乳児重症ミオクロニーてんかん（SCN1A）、筋細管ミオパチー（MTM1）、ソトス症候群（NSD1）、脊髄性筋萎縮症（SMN1）、脊髄小脳失調症（ANO10）、結節性硬化症（TSC2）、及び家族性腫瘍状石灰化症（GALNT3）等が挙げられる（括弧内はPTCを有する原因遺伝子）。

30

40

【0023】

[スプライシング異常に起因する遺伝性疾患のための医薬組成物]

本開示は、一又は複数の実施形態において、スプライシング異常に起因する遺伝性疾患の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療のための医薬組成物であって、前記遺伝性疾患

50

の発症又は進行の一因となるスプライシング異常を抑制できる化合物を有効成分として含む、医薬組成物に関する。本開示の医薬組成物は、一又は複数の実施形態において、前記スプライシング異常により認識が不完全となったスプライシングに対してエクソン認識を促進できる化合物、及び該スプライシングに対してエクソン認識を抑制できる化合物の少なくとも一方を有効成分として含む。

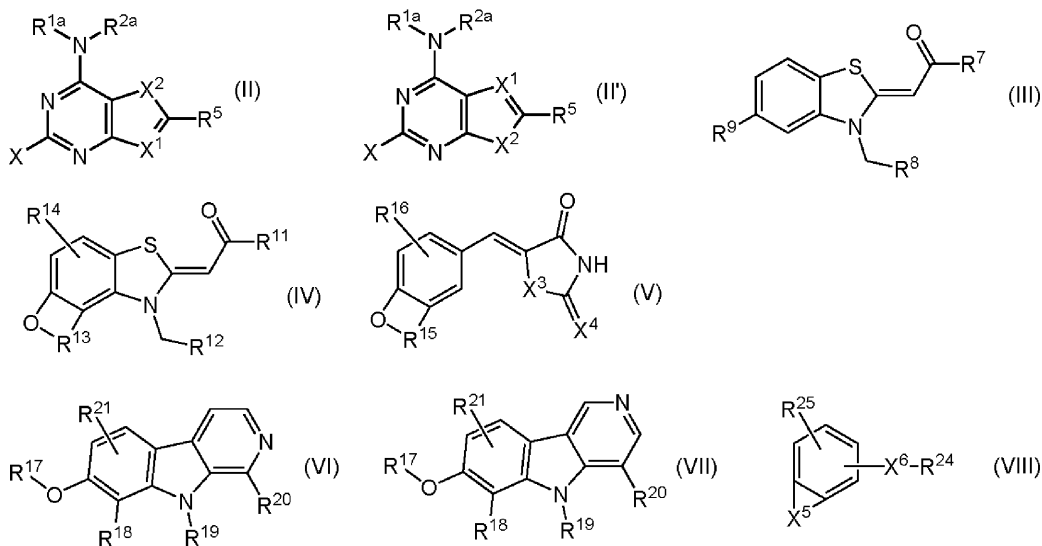
【0024】

スプライシング異常により認識が不完全となったスプライシングに対してエクソン認識を促進できる化合物としては、一又は複数の実施形態において、式(II)、(II')、及び(III)で表される化合物が挙げられる。該スプライシングに対してエクソン認識を抑制できる化合物としては、一又は複数の実施形態において、式(IV)、(V)、(VI)、(VII)又は(VIII)で表される化合物が挙げられる。

10

【0025】

【化4】



20

【0026】

式(II)及び(II')において、

30

R^{1a}及びR^{2a}は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは無置換のC₁-C₆アルキル基、置換若しくは無置換のベンジル基、置換若しくは無置換のヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のヘテロアリールエチル基、置換若しくは無置換のアリールオキシ基、置換若しくは無置換のヘテロアリールオキシ基、置換基若しくは無置換のアルコキシアミドアルキル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基であり、或いは、R^{1a}とR^{2a}は結合してNとともに環を形成し、前記環が、置換若しくは無置換の単環式複素環、又は置換若しくは無置換の二環式複素環である；

R⁵は、水素原子、ハロゲン原子、置換若しくは無置換のC₁-C₆アルコキシ基である；

40

X¹は、N又はCHである；

X²は、-N(R³)-、S又はOである；

R³は、水素原子、C₁-C₆アルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、置換若しくは無置換のヘテロアリール基、又はCH₂OC(O)R⁴-である；

R⁴は、C₁-C₆アルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基である；

Xは、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、R^{1a}及びR^{2a}が置換したアミノ基、アジド基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、C₁-C₆アルキル基、置換若しくは無置換のアリールオキシ基、置換若しくは無置換のヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、炭素数1-6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルチオ基、置換若しくは無置換のアリールチオ

50

基、置換若しくは無置換のヘテロアリールチオ基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基である。

【0027】

式(II)又は(II')において、 X^1 と X^2 とがそれぞれNとNHである場合、上記式(II)と(II')とはそれぞれ互変異性体である。上記具体例では一方のみを例示している場合もあるが、本開示において、互変異性体の一方の開示は、他方の互変異性体も開示するものとする。式(II)又は(II')で表される化合物は、不斉炭素原子が存在する場合、及び/又は、立体異性体が存在する場合、一又は複数の実施形態において、各異性体の混合物、又は、単離されたものである。

10

【0028】

式(III)において、

R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン置換若しくは無置換の $C_1 - C_10$ アルキル基、又は $C_2 - C_6$ アルケニル基である；

R^9 は、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン置換若しくは無置換の $C_1 - C_{10}$ アルキル基、 $-OR^{10}$ 、 $-NHR^{10}$ 、又は $-N(R^{10})_2$ である；

R^{10} は、水素原子、又は $C_1 - C_{10}$ アルキル基である。

【0029】

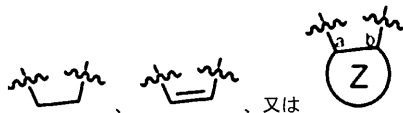
式(IV)において、

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子、又は $C_1 - C_6$ アルキル基である；

R^{13} は、

20

【化5】



であり、Zは、a及びbで印をつけた原子と共に、1つのベンゼン環、1つの複素芳香環、1つ以上のベンゼン環が縮合した芳香環、1つ以上の複素芳香環が縮合した複素芳香環、1つ以上のベンゼン環と1つ以上の複素芳香環とが縮合した混合縮合多環、及び、環状脂肪族からなる群から選択される環を形成し、前記環は水素、ハロゲン原子、又は $C_1 - C_6$ アルキル基である置換基を1つ以上有してもよく、波線を付した結合手は、式(IV)との結合部分を示す；

30

R^{14} は、水素原子、ハロゲン原子、又は $C_1 - C_6$ アルキル基である。

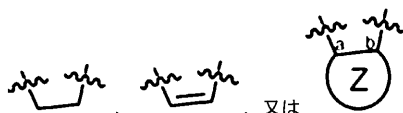
【0030】

式(V)において、

X^3 及び X^4 は、それぞれ独立して、S又はNHであり、

R^{15} は、

【化6】



40

であり、Zは、a及びbで印をつけた原子と共に、1つのベンゼン環、1つの複素芳香環、1つ以上のベンゼン環が縮合した芳香環、1つ以上の複素芳香環が縮合した複素芳香環、1つ以上のベンゼン環と1つ以上の複素芳香環とが縮合した混合縮合多環、及び、環状脂肪族からなる群から選択される環を形成し、前記環は水素、ハロゲン原子又は $C_1 - C_6$ アルキル基である置換基を1つ以上有してもよく、波線を付した結合手は、式(V)との結合部分を示す；

R^{16} は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_1 - C_6$ アルキル基である；

【0031】

50

式 (VI) 及び (VII) において、

R^{17} 及び R^{19} は、それぞれ独立して、水素原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリアルメチル基、置換若しくは無置換のアリアル基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリアル基である；

R^{18} は、 $-R^{22}$ 、 $-C-C-R^{22}$ 、 $-CH=CH-R^{22}$ 、又は $-O-(CH_2)_n-R^{22}$ であり、 n は 1 ~ 6 であり、 R^{22} は、水素原子、水酸基、 $C_1 - C_8$ アルキル基、 $-Si(R^{23})_3$ 、並びに、置換若しくは無置換のフェニル基、単環式複素芳香環基、又は環状脂肪族基であり、或いは、 R^{17} と R^{18} は結合して環を形成し、 $-R^{17}-R^{18}-$ が、 $-(CH_2)_m-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_m-O-$ 、又はハロゲン原子で置換されたこれらのものであり、 m は 1 ~ 6 であり、 R^{23} は、水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基、トリハロメチル基、又は水酸基であり、 $-Si(R^{23})_3$ 中の 3 つの R^{23} はそれぞれ異なってもよい；

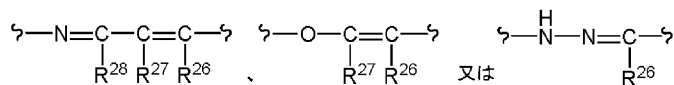
R^{20} 及び R^{21} は、水素原子又は $C_1 - C_6$ アルキル基である。

【0032】

式 (VIII) において、

X^5 は、

【化7】

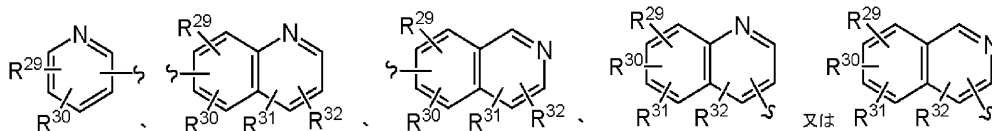


であって、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、水酸基、 $C_1 - C_4$ アルキル基、又はハロゲン原子で置換された $C_1 - C_4$ アルキル基であり、波線を付した結合手は、式 (VIII) との結合部分を示す；

X^6 は、 $-($ 結合手 $)$ 、又は $-NH-$ である；

R^{24} は、

【化8】



であって、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、及び R^{32} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、水酸基、 $C_1 - C_4$ アルキル基、又はハロゲン原子で置換された $C_1 - C_4$ アルキル基であり、波線を付した結合手は、式 (VIII) との結合部分を示す；

R^{25} は、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、水酸基、ハロゲン置換若しくは無置換の $C_1 - C_4$ アルキル基である。

【0033】

本開示において、「置換若しくは無置換の」における置換基としては、一個又は同一若しくは異なって複数個あってもよく、一又は複数の実施形態において、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、又は低級アルキルスルホンアミド基が挙げられる。ハロゲン原子は、一又は複数の実施形態において、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素の原子が挙げられる。

【0034】

式 (II) 又は (II') で表される化合物としては、一又は複数の実施形態において、下記化合物が挙げられる。

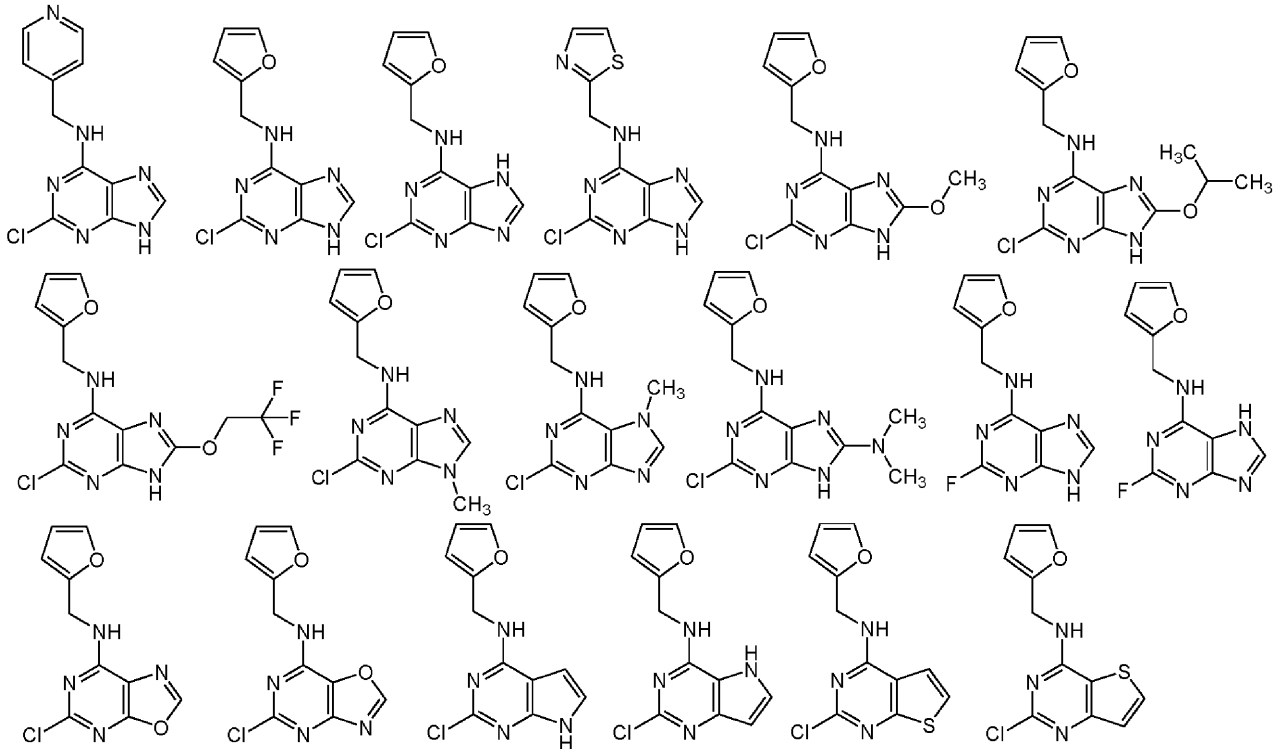
10

20

30

40

【化 9】



10

20

【0035】

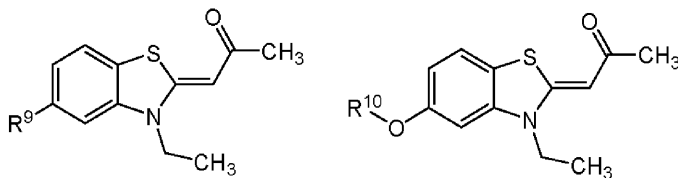
式(III)で表される化合物の一又は複数の実施形態において、 R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、ハロゲン置換メチル基、トリフルオロメチル基、エチル基、ハロゲン置換エチル基、又はトリフルオロエチル基であり、 R^9 は、水素原子、ハロゲン原子、メチル基、トリフルオロメチル基、エチル基、トリフルオロエチル基、 $-OR^{10}$ 、 $-NHR^{10}$ 、又は $-N(R^{10})_2$ であり、 R^{10} は、水素原子、メチル基、又はエチル基である。

【0036】

式(III)で表される化合物としては、一又は複数の実施形態において、下記化合物が

30

【化10】



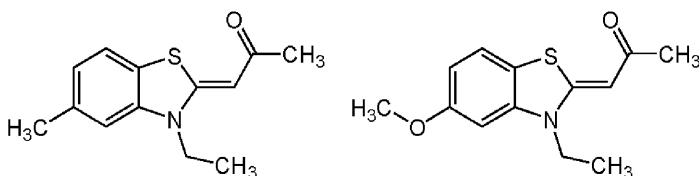
上記式において、 R^9 は、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン置換若しくは無置換の $C_1 - C_{10}$ アルキル基であり、好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、又はエチル基であり、 R^{10} は、水素原子、又は $C_1 - C_{10}$ アルキル基であり、好ましくは水素原子、メチル基又はエチル基である。

40

【0037】

式(III)で表される化合物としては、一又は複数の実施形態において、下記化合物が

【化11】

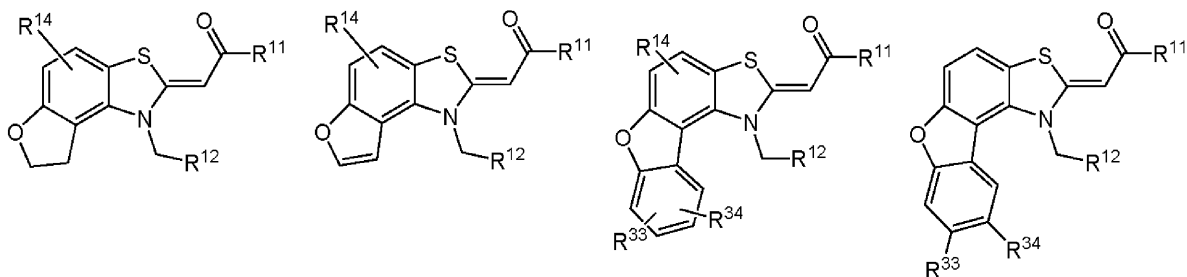


50

【0038】

式(IV)で表される化合物としては、一又は複数の実施形態において、下記化合物が挙げられる。

【化12】



10

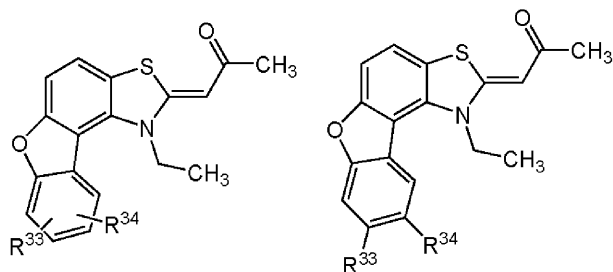
上記式において、 R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子、又は $C_1 - C_6$ アルキル基であり、好ましくは水素原子、メチル基またはエチル基であり、より好ましくはメチル基であり、 R^{14} は、水素原子、ハロゲン原子、又は $C_1 - C_6$ アルキル基であり、好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子又はメチル基であり、 R^{33} 及び R^{34} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基であり、好ましくは水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はメチル基であり、より好ましくは一方が水素原子であり、他方が塩素原子又はメチル基であるか、または双方がメチル基である。

【0039】

20

式(IV)で表される化合物としては、一又は複数の実施形態において、下記化合物が挙げられる。

【化13】



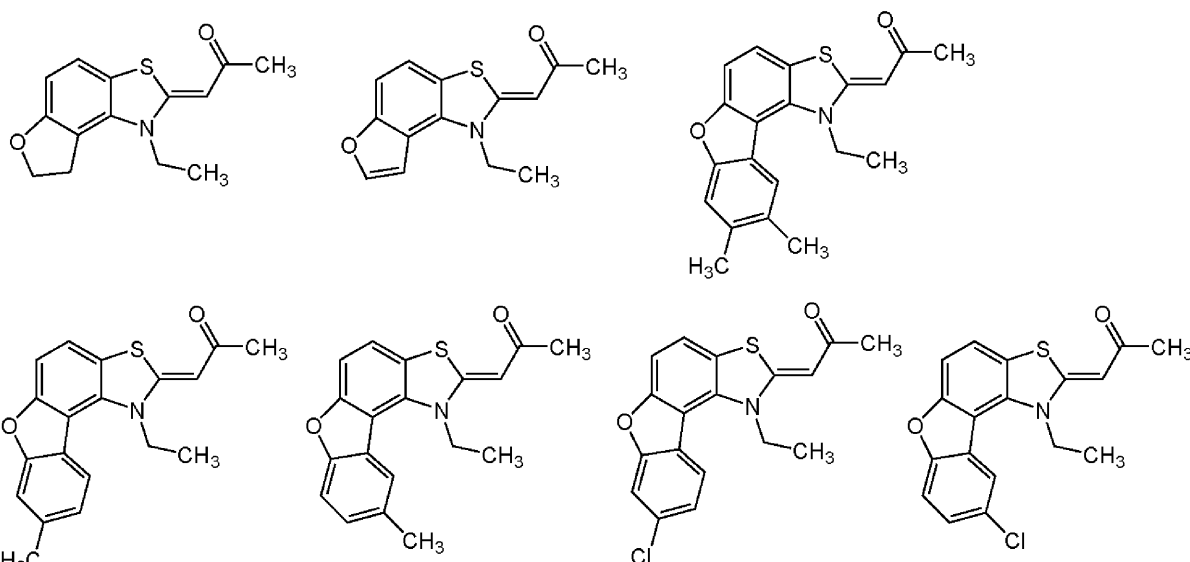
30

上記式において、 R^{33} 及び R^{34} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基であり、好ましくは水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はメチル基であり、より好ましくは一方が水素原子であり、他方が塩素原子又はメチル基であるか、または双方がメチル基である。

【0040】

式(IV)で表される化合物としては、一又は複数の実施形態において、下記化合物が挙げられる。

【化14】



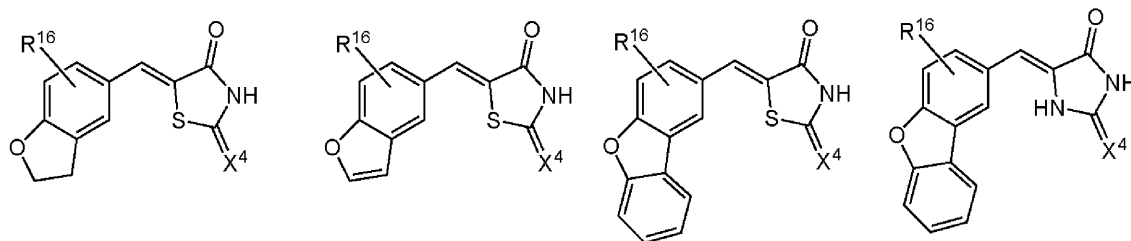
10

【0041】

式(V)で表される化合物としては、一又は複数の実施形態において、下記化合物が挙げられる。

【化15】

20



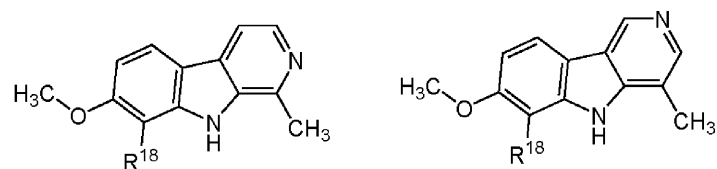
上記式において、 R^{16} は、水素原子、ハロゲン原子、又は $C_1 - C_6$ アルキル基であり、好ましくは水素原子であり、 X^4 は、S又はNHである。

【0042】

30

式(VI)又は(VII)で表される化合物としては、一又は複数の実施形態において、下記化合物が挙げられる。

【化16】



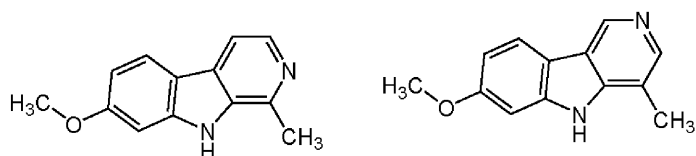
R^{18} は、水素原子、水酸基、又は $C_1 - C_6$ アルキル基であり、好ましくは水素原子、水酸基又はメチル基である。

40

【0043】

式(VI)又は(VII)で表される化合物としては、一又は複数の実施形態において、下記化合物が挙げられる。

【化17】

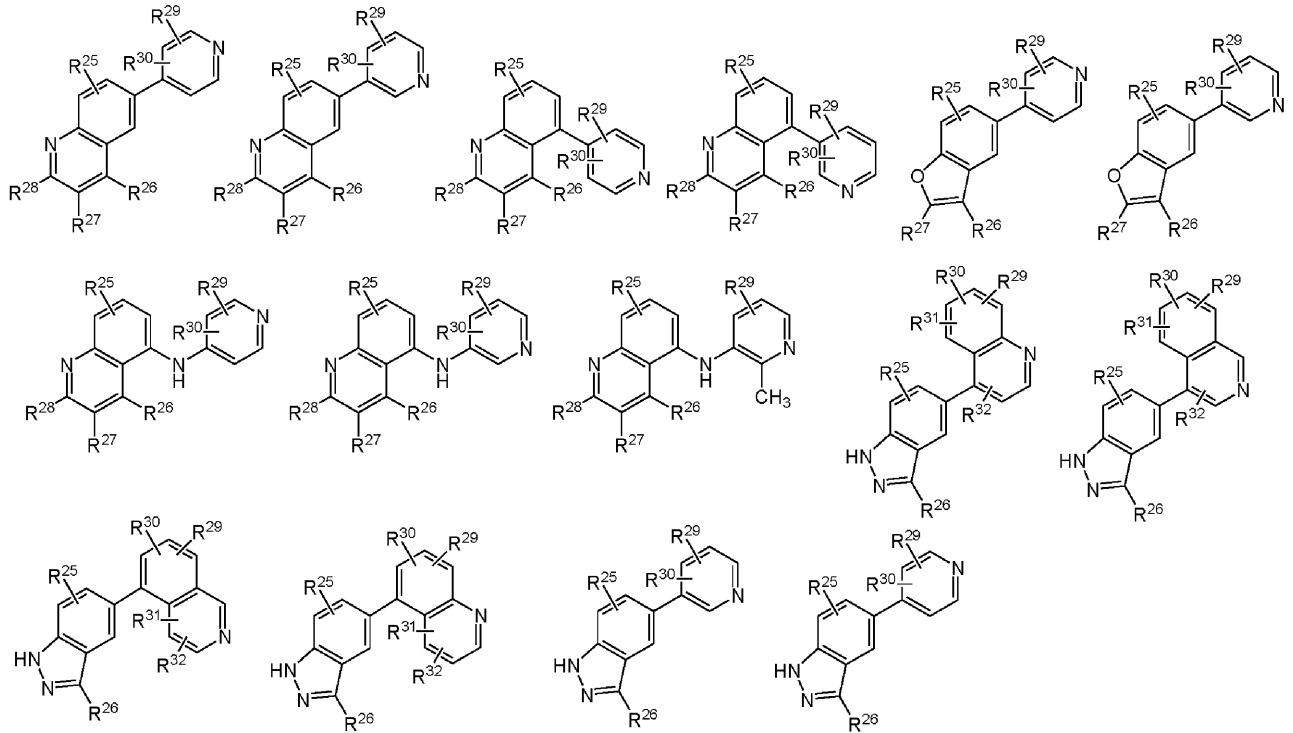


【0044】

50

式(VIII)で表される化合物としては、一又は複数の実施形態において、下記化合物が挙げられる。

【化18】



10

20

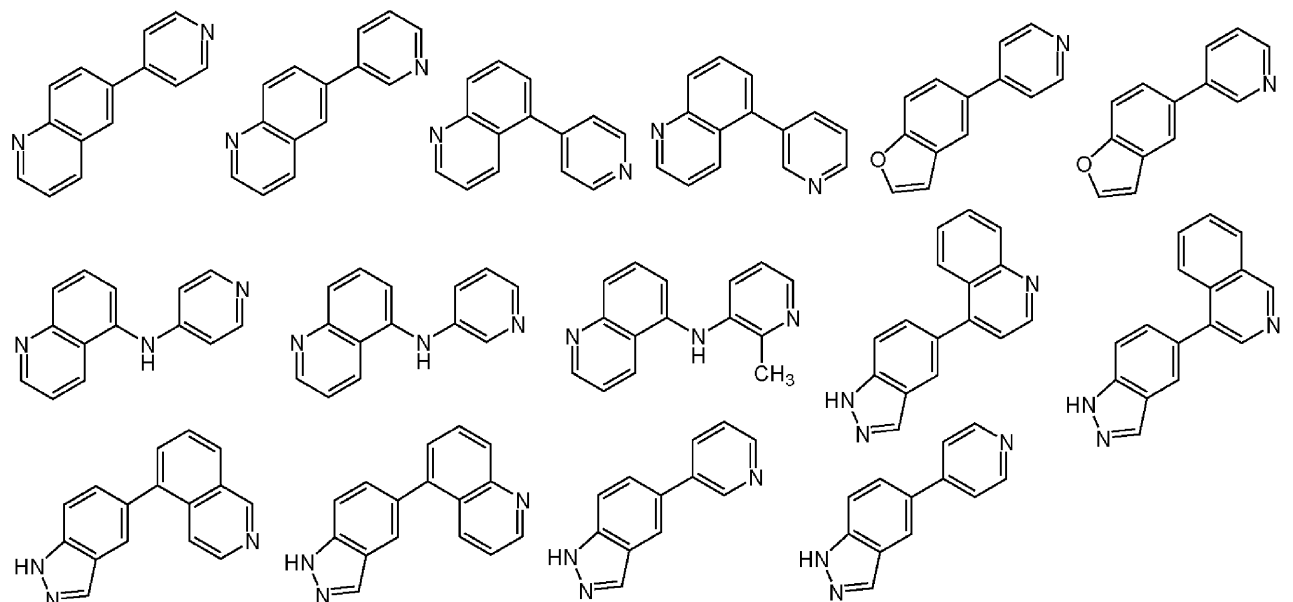
上記式において、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、及びR³²は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、水酸基、C₁-C₄アルキル基、又はハロゲン原子で置換されたC₁-C₄アルキル基であり、好ましくは水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はメチル基である。

【0045】

式(VIII)で表される化合物としては、一又は複数の実施形態において、下記化合物が挙げられる。

30

【化19】



40

【0046】

本開示の医薬組成物は、一又は複数の実施形態において、式(II)、(II')、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)若しくは(VIII)で表される化合物又はそれらの組み

50

合わせを有効成分として含み、さらに、医薬的に許容される担体、防腐剤、希釈剤、賦形剤又はその他の医薬的に許容される成分を含んでよい。

【0047】

[スプライシング異常に起因する遺伝性疾病のための予防、改善、進行抑制、及び/又は治療方法]

本開示は、その他の態様として、スプライシング異常に起因する遺伝性疾病の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療の方法であって、前記遺伝性疾病の発症又は進行の一因となるスプライシング異常を抑制できる化合物を、必要とされる対象に投与することを含む。化合物としては、一又は複数の実施形態において、スプライシング異常により認識が不完全となったスプライシングに対してエクソン認識を促進できる化合物又はエクソン認識を抑制できる化合物が挙げられ、特に限定されない具体例としては、式(II)、(II')、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)又は(VIII)で表される化合物が挙げられる。

10

【0048】

スプライシング異常に起因する遺伝性疾病の一つとして、ファブリー病がある。ファブリー病は、ライソゾーム加水分解酵素の一つであるGLA酵素の欠損によって、グロボトリアオシルセラミド(Gb3)等の糖脂質が細胞のライソゾームに蓄積し、その結果、心臓等の循環器や腎臓等といった様々な臓器に関連する様々な症状を引き起こす疾患である。

ファブリー病は、症状により、古典型、亜型、及びヘテロ接合型の3つの型に分類される。古典型ファブリー病は、通常、GLA酵素活性が低いかほとんど検出されない。一方、亜型ファブリー病、中でも主に心血管系に症状が表れる心型バリエーション(心変異型ファブリー病)は、古典型ファブリー病に比べてGLA酵素活性が測定されることから、古典型ファブリー病に比べて発症年齢が遅い。ヘテロ接合型の場合は組織ごとのX染色体不活性化の影響から個人差があるが、多くの場合ファブリー病の症状が認められる。

20

【0049】

心肥大患者においてファブリー病スクリーニングが行われ、その結果、左室肥大を有する日本人男性患者の3.0%(Nakao S et al., NEJM 333, 288-293, 1995)、40歳以降に肥大型心筋症と診断された英国人患者の6.3%(Sachdev B et al., Circulation 105, 1407-1411, 2002)、肥大型心筋症を有するイタリア人女性患者の12%(Chimenti C et al., Circulation 110, 1047-1053, 2004)に存在したと報告されている。このため、原因不明の左室肥大や肥大型心筋症を有する患者の中に、心変異型ファブリー病の患者が高い頻度で存在する可能性があることが指摘されている。

30

【0050】

心変異型ファブリー病の原因の一つとして、GLA遺伝子の第4イントロン内の一塩基置換(IVS4+919G>A変異)が報告されている。IVS4+919G>A変異は、GLA遺伝子の転写において選択的スプライシングを引き起こし、その結果ライソゾームのGLA酵素の欠損を引き起こす。このIVS4+919G>A変異を有する大人の台湾人において、心血管異常等が多く確認されていることが報告されている。また、台湾の新生児においてGLA酵素活性によるスクリーニングを行ったところ、血漿中のGLA酵素活性が低く、ファブリー病の原因変異が存在した新生児のうち、70~80%程度がIVS4+919G>A変異を有することが報告されている(Lin H-Y, et al., Circ Cardiovasc Genet 2(5) 450-456 2009, Hwu W-L et al., Hum Mutat 30(10) 1397-1405 2009)。

40

【0051】

[ファブリー病のための医薬組成物]

本開示は、一又は複数の実施形態において、ファブリー病の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療のための医薬組成物であって、該ファブリー病の発症又は進行の一因(ファブリー病の一因となる異常スプライシング)となるスプライシング異常を抑制できる有効成分を含む医薬組成物に関する。本開示に係る医薬組成物は、一又は複数の実施形態において、ファブリー病の一因となるスプライシング異常を抑制するための用途に使用されうる。

50

【 0 0 5 2 】

本開示において「ファブリー病の一因となるスプライシング異常」は、一又は複数の実施形態において、スプライスされる遺伝子の変異に起因する。ファブリー病の一因となる異常スプライシングとしては、限定されない一又は複数の実施形態において、IVS4+919G>A変異を有する変異GLA遺伝子のpre-mRNAで起きるスプライシングが挙げられる（上述）。本開示に係る医薬組成物は、一又は複数の実施形態において、ファブリー病の中でも、心変異型ファブリー病の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療の用途に使用されうる。

【 0 0 5 3 】

本開示に係る医薬組成物は、一又は複数の実施形態において、哺乳類細胞若しくは哺乳類個体においてファブリー病の一因となる異常スプライシングを変化させるための用途に使用されうる。該ファブリー病の一因となる異常スプライシングは、一又は複数の実施形態において、スプライスされる遺伝子の変異に起因し、さらなる一又は複数の実施形態において、IVS4+919G>A変異を有する変異GLA遺伝子のpre-mRNAで起きるスプライシングである。

10

【 0 0 5 4 】

本開示に係る医薬組成物は、一又は複数の実施形態において、哺乳類細胞若しくは哺乳類個体においてファブリー病の一因となる異常スプライシングに対する正常型スプライシングの比率を増加させるための用途に使用されうる。該ファブリー病の一因となる異常スプライシングは、一又は複数の実施形態において、スプライスされる遺伝子の変異に起因し、さらなる一又は複数の実施形態において、IVS4+919G>A変異を有する変異GLA遺伝子のpre-mRNAで起きるスプライシングである。

20

【 0 0 5 5 】

本開示に係る医薬組成物は、一又は複数の実施形態において、ヒト細胞若しくはヒト個体においてIVS4+919G>A変異を有する変異GLA遺伝子のpre-mRNAで起きるスプライシングを変化させるための用途に使用されうる。また、本開示に係る医薬組成物は、一又は複数の実施形態において、ヒト細胞若しくはヒト個体においてIVS4+919G>A変異を有する変異GLA遺伝子のpre-mRNAで起きるスプライシング異常に対する正常型スプライシングの比率を増加させるための用途に使用されうる。

【 0 0 5 6 】

本開示において哺乳類細胞若しくはヒト細胞は、一又は複数の実施形態において、in vivo、in vitro、又は、ex vivoの細胞を含む。また、哺乳類細胞は、一又は複数の実施形態において、ヒト細胞又はヒト以外の哺乳類の細胞である。

30

【 0 0 5 7 】

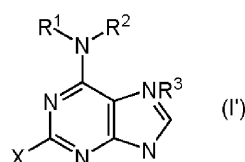
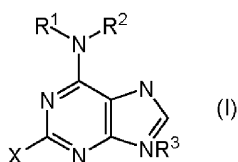
上記実施形態において、ヒト細胞及びヒト個体は、一又は複数の実施形態において、内在性のGLA遺伝子にIVS4+919G>A変異を有する。本開示において、IVS4+919G>A変異とは、上述のとおり、GLA遺伝子の第4イントロン内における一塩基置換(G>A)である。ヒト細胞及びヒト個体がIVS4+919G>A変異を有するか否かは、限定されない一又は複数の実施形態において、一塩基置換を検出できる方法が挙げられ、或いは、塩基配列シーケンス、アレイ、各種遺伝子増幅方法が挙げられる。

【 0 0 5 8 】

本開示は、一態様において、式(1)若しくは(1')で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物であって、ファブリー病の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療のための医薬組成物に関する。

40

【化 2 0】



【 0 0 5 9 】

50

式(1)及び(1')において、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、水素原子、炭素数1 - 6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基である。

【0060】

R^1 及び R^2 における炭素数1 - 6の直鎖又は分枝のアルキル基としては、一又は複数の実施形態において、メチル基、エチル基、1 - プロピル基、2 - プロピル基、2 - メチル - 1 - プロピル基、2 - メチル - 2 - プロピル基、1 - ブチル基、2 - ブチル基、1 - ペンチル基、2 - ペンチル基、3 - ペンチル基、2 - メチル - 1 - ブチル基、3 - メチル - 1 - ブチル基、2 - メチル - 2 - ブチル基、3 - メチル - 2 - ブチル基、2, 2 - ジメチル - 1 - プロピル基、1 - ヘキシル基、2 - ヘキシル基、3 - ヘキシル基、2 - メチル - 1 - ペンチル基、3 - メチル - 1 - ペンチル基、4 - メチル - 1 - ペンチル基、2 - メチル - 2 - ペンチル基、3 - メチル - 2 - ペンチル基、4 - メチル - 2 - ペンチル基、2 - メチル - 3 - ペンチル基、3 - メチル - 3 - ペンチル基、2, 3 - ジメチル - 1 - ブチル基、3, 3 - ジメチル - 1 - ブチル基、2, 2 - ジメチル - 1 - ブチル基、2 - エチル - 1 - ブチル基、3, 3 - ジメチル - 2 - ブチル基、2, 3 - ジメチル - 2 - ブチル基等が挙げられる。また、 R^1 及び R^2 における炭素数1 - 6の環状アルキル基としては、一又は複数の実施形態において、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。

10

20

【0061】

R^1 及び R^2 におけるヘテロアリール(ヘテロアリールメチル基におけるヘテロアリールを含む)としては、一又は複数の実施形態において、窒素原子を1 - 2個含む5 - 6員単環式の基、窒素原子を1 - 2個と酸素原子を1個若しくは硫黄原子を1個とを含む5 - 6員単環式の基、酸素原子を1個若しくは硫黄原子を1個含む5員単環式の基、窒素原子1 - 4個を含み、6員環と5又は6員環が縮合した二環式の基などが挙げられる。また、その他の一又は複数の実施形態において、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - チエニル、3 - チエニル、3 - オキサジアゾリル、2 - イミダゾリル、2 - チアゾリル、3 - イソチアゾリル、2 - オキサゾリル、3 - イソオキサゾリル、2 - フリル、3 - フリル、3 - ピロリル、2 - キノリル、8 - キノリル、2 - キナゾリニル、8 - プリニルが挙げられる。 R^1 及び R^2 におけるアリール基としては、フェニル基、ナフチル基等の炭素原子数10個以下のアリール基が挙げられる。

30

40

【0062】

R^1 及び R^2 におけるアリール基及びヘテロアリール基上の置換基としては、一個又は同一若しくは異なって複数個あってもよく、一又は複数の実施形態において、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、又は低級アルキルスルホンアミド基が挙げられる。ハロゲン原子は、一又は複数の実施形態において、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素の原子が挙げられる。

【0063】

式(1)及び(1')において、 R^3 は、水素原子、炭素数1 - 6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、置換若しくは無置換のヘテロアリール基、又は $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ である。

【0064】

式(1)及び(1')において、 R^4 は、炭素数1 - 6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール

50

基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリアル基である。

【0065】

R³及びR⁴における炭素数1-6の直鎖又は分枝のアルキル基としては、一又は複数の実施形態において、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-1-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、2,2-ジメチル-1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、4-メチル-1-ペンチル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2,3-ジメチル-1-ブチル基、3,3-ジメチル-1-ブチル基、2,2-ジメチル-1-ブチル基、2-エチル-1-ブチル基、3,3-ジメチル-2-ブチル基、又は2,3-ジメチル-2-ブチル基等が挙げられる。また、R³及びR⁴における炭素数1-6の環状アルキル基としては、一又は複数の実施形態において、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルが挙げられる。

10

【0066】

R³及びR⁴におけるヘテロアリアル(ヘテロアリアルメチル基におけるヘテロアリアルを含む)としては、一又は複数の実施形態において、窒素原子を1-2個含む5-6員単環式の基、窒素原子を1-2個と酸素原子を1個若しくは硫黄原子を1個とを含む5-6員単環式の基、酸素原子を1個若しくは硫黄原子を1個含む5員単環式の基、窒素原子1-4個を含み、6員環と5又は6員環が縮合した二環式の基などが挙げられる。また、その他の一又は複数の実施形態において、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、3-オキサジアゾリル、2-イミダゾリル、2-チアゾリル、3-イソチアゾリル、2-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、2-フリル、3-フリル、3-ピロリル、2-キノリル、8-キノリル、2-キナゾリニル、又は8-プリニルが挙げられる。R¹及びR²におけるアリアル基としては、フェニル基、又はナフチル基等の炭素原子数10個以下のアリアル基が挙げられる。

20

【0067】

R³及びR⁴におけるアリアル基及びヘテロアリアル基上の置換基としては、一個又は同一若しくは異なって複数個あってもよく、一又は複数の実施形態において、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、又は低級アルキルスルホンアミド基が挙げられる。ハロゲン原子は、一又は複数の実施形態において、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素の原子が挙げられる。

30

【0068】

式(1)及び(1')において、Xは、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、前述のR¹及びR²が置換したアミノ基、アジド基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、炭素数1-6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルオキシ基、置換若しくは無置換のアリアルオキシ基、置換若しくは無置換のヘテロアリアルオキシ基、メルカプト基、炭素数1-6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルチオ基、置換若しくは無置換のアリアルチオ基、置換若しくは無置換のヘテロアリアルチオ基、炭素数1-6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリアルメチル基、置換若しくは無置換のアリアル基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリアル基である。

40

【0069】

Xにおける炭素数1-6の直鎖又は分枝のアルキル基(アルキルオキシ基及びアルキル

50

チオ基におけるアルキル基を含む)としては、一又は複数の実施形態において、一又は複数の実施形態において、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-1-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、2,2-ジメチル-1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、4-メチル-1-ペンチル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2,3-ジメチル-1-ブチル基、3,3-ジメチル-1-ブチル基、2,2-ジメチル-1-ブチル基、2-エチル-1-ブチル基、3,3-ジメチル-2-ブチル基、又は2,3-ジメチル-2-ブチル基等が挙げられる。また、Xにおける炭素数1-6の環状アルキル基(アルキルオキシ基及びアルキルチオ基におけるアルキル基を含む)としては、一又は複数の実施形態において、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルが挙げられる。

10

【0070】

Xにおけるヘテロアリアル(ヘテロアリアルオキシ基、ヘテロアリアルチオ基及びヘテロアリアルメチル基におけるヘテロアリアルを含む)としては、一又は複数の実施形態において、窒素原子を1-2個含む5-6員単環式の基、窒素原子を1-2個と酸素原子を1個若しくは硫黄原子を1個とを含む5-6員単環式の基、酸素原子を1個若しくは硫黄原子を1個含む5員単環式の基、窒素原子1-4個を含み、6員環と5又は6員環が縮合した二環式の基などが挙げられる。また、その他の一又は複数の実施形態において、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、3-オキサジアゾリル、2-イミダゾリル、2-チアゾリル、3-イソチアゾリル、2-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、2-フリル、3-フリル、3-ピロリル、2-キノリル、8-キノリル、2-キナゾリニル、8-プリニルが挙げられる。Xにおけるアリアル基(アリアルオキシ基及びアリアルチオ基におけるヘテロアリアルを含む)としては、フェニル基、ナフチル基等の炭素原子数10個以下のアリアル基が挙げられる。

20

【0071】

Xにおけるアリアル基及びヘテロアリアル基上の置換基としては、一個又は同一若しくは異なって複数個あってもよく、一又は複数の実施形態において、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、又は低級アルキルスルホンアミド基が挙げられる。

30

【0072】

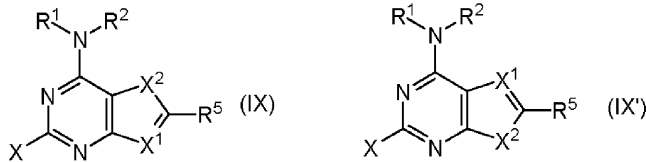
Xにおけるハロゲン原子は、一又は複数の実施形態において、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素の原子が挙げられる。

40

【0073】

本開示は、一態様において、式(IX)若しくは(IX')で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物であって、ファブリー病の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療のための医薬組成物に関する。

【化 2 1】



【0074】

R¹及びR²は、それぞれ独立して、水素原子、炭素数1 - 6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基である。

10

R⁵は、水素原子、ハロゲン原子、置換若しくは無置換の炭素数1 - 6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルコキシ基である。

X¹は、N又はCHである。

X²は、-N(R³)-、S又はOである。

R³は、水素原子、炭素数1 - 6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、置換若しくは無置換のヘテロアリール基、又はCH₂O C(O)R⁴-である。

R⁴は、C₁ - C₆アルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基である。

Xは、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、R¹及びR²が置換したアミノ基、アジド基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、炭素数1 - 6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルオキシ基、置換若しくは無置換のアリールオキシ基、置換若しくは無置換のヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、炭素数1 - 6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルチオ基、置換若しくは無置換のアリールチオ基、置換若しくは無置換のヘテロアリールチオ基、炭素数1 - 6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基である。

20

【0075】

式(IX)及び(IX')におけるR¹、R²、R³、R⁴及びXは、式(1)及び(1')と同様である。

30

【0076】

R⁵における炭素数1 - 6のアルコキシ基としては、一又は複数の実施形態において、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、フェニルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、又はシクロヘキシルオキシ基等が挙げられる。

【0077】

R⁵におけるアルコキシ基上の置換基としては、一個又は同一若しくは異なって複数個あってもよく、一又は複数の実施形態において、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、又は低級アルキルスルホンアミド基が挙げられる。ハロゲン原子は、一又は複数の実施形態において、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素の原子が挙げられる。

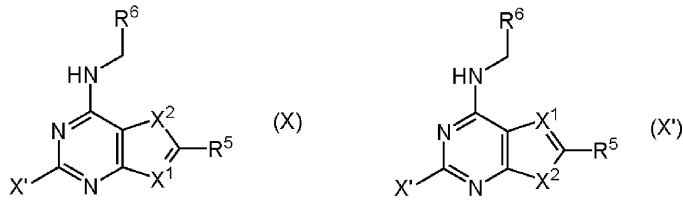
40

【0078】

本開示は、一態様において、式(X)若しくは(X')で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物であって、ファブリー病の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療のための医薬組成物に関する。

50

【化 2 2】



R⁵は、水素原子、メトキシ基又は2,2,2-トリフルオロエトキシ基である。

R⁶は、2-フリル基、2-チアゾリル基又は4-ピリジル基である。

X¹は、N又はCHである。

X²は、NH、NCH₃、S又はOである。

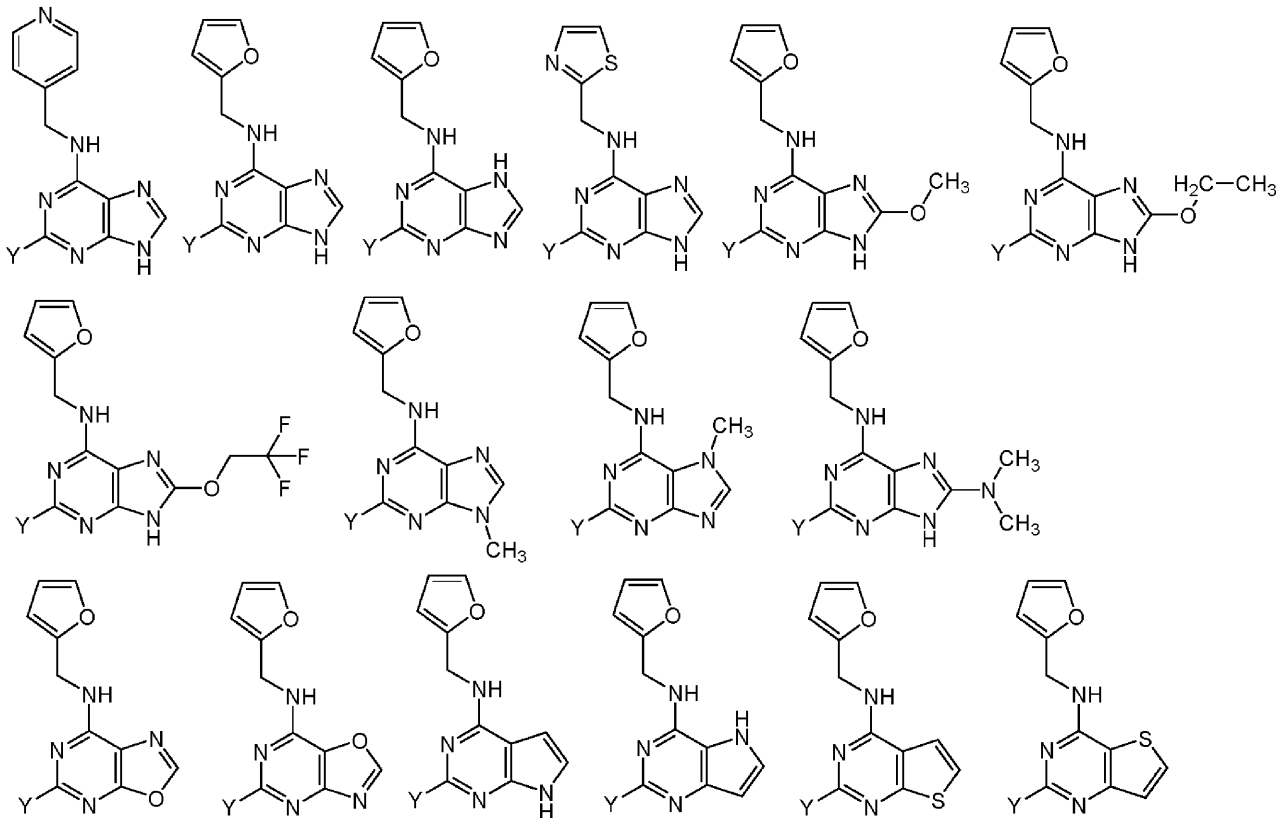
X'は、水素原子、塩素原子、ヨウ素原子、臭素原子又はフッ素原子である。

10

【0079】

本開示の化合物としては、一又は複数の実施形態において、下記式の化合物が挙げられる。

【化 2 3】



20

30

上記式において、Yはハロゲン原子である。Yにおけるハロゲン原子は、一又は複数の実施形態において、塩素、フッ素、又はヨウ素の原子が挙げられる。

40

【0080】

本開示の化合物としては、一又は複数の実施形態において、下記式の化合物が挙げられる。

ボニルなどの低級（例えば炭素数 1 ~ 6）アルコキシカルボニル、メトキシメトキシカルボニル、エトキシメトキシカルボニル、2 - メトキシエトキシカルボニル、2 - メトキシエトキシメトキシカルボニル、ピパロイロキシメトキシカルボニルなどのアルコキシ基により置換された低級（例えば炭素数 1 ~ 6）アルコキシカルボニルが挙げられる。

【 0 0 8 5 】

本開示において「製薬上許容される塩」とは、薬学的、薬理的、及び / 又は医薬的に許容される塩を含有し、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性又は塩基性アミノ酸塩などが挙げられる。

【 0 0 8 6 】

前記無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などが挙げられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩などが挙げられる。

10

【 0 0 8 7 】

前記無機塩基塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。前記有機塩基塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、N , N' - ジベンジルエチレンジアミン塩などが挙げられる。

【 0 0 8 8 】

前記酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが挙げられる。前記塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などが挙げられる。

20

【 0 0 8 9 】

本開示において「化合物の塩」には、化合物が大気中に放置されることにより、水分を吸収して形成されうる水和物が包含され得る。また、本開示において「化合物の塩」には、化合物が他のある種の溶媒を吸収して形成されうる溶媒和物も包含され得る。

【 0 0 9 0 】

本開示において「医薬組成物」は、一又は複数の実施形態において、周知の製剤技術を適用し、投与形態に適した剤形とすることができる。その投与形態としては、これらに限定されないが、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、トローチ剤、シロップ剤、又は液剤等の剤形による経口投与が挙げられる。或いは、注射剤、液剤、エアゾール剤、坐剤、貼布剤、パップ剤、ローション剤、リニメント剤、軟膏剤、又は点眼剤等の剤形による非経口投与を挙げることができる。これらの製剤は、これらに限定されないが、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、安定化剤、矯味矯臭剤、又は希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造されうる。

30

【 0 0 9 1 】

本開示に係る医薬組成物は、一又は複数の実施形態において、治療効果を有する他の有効成分を含まず、或いは、さらに一又は複数の有効成分を含有する。

【 0 0 9 2 】

賦形剤としては、これらに限定されないがデンプン、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン等のデンプン、乳糖、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム等を挙げることができる。前記コーティング剤としては、これらに限定されないが、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セラック、タルク、カルナウバロウ、パラフィン等を挙げることができる。

40

【 0 0 9 3 】

結合剤としては、これらに限定されないが、ポリビニルピロリドン、マクロゴール及び賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。

【 0 0 9 4 】

崩壊剤としては、これらに限定されないが、賦形剤と同様の化合物及びクロスカルメロ

50

ースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。

【0095】

安定化剤としては、これらに限定されないが、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェエノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；及びソルビン酸を挙げることができる。

【0096】

矯味矯臭剤としては、これらに限定されないが、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。

10

【0097】

液剤の製造には、溶媒として、これらに限定されないが、エタノール、フェノール、クロロクレゾール、精製水、蒸留水等を使用することができ、必要に応じて界面活性剤又は乳化剤等も使用できる。界面活性剤又は乳化剤としては、これらに限定されないが、ポリソルベート80、ステアリン酸ポリオキシル40、ラウロマクロゴール等を挙げることができる。

【0098】

本開示に係る医薬組成物の使用方法は、症状、年齢、投与方法等により異なりうる。使用方法は、これらに限定されないが、有効成分である式(1)若しくは(1')で表される化合物の体内濃度が100nM~1mMの間のいずれかになるように、間欠的若しくは持続的に、経口、経皮、粘膜下、皮下、筋肉内、血管内、脳内、又は腹腔内に投与することができる。限定されない実施形態として、経口投与の場合、対象(ヒトであれば成人)に対して1日あたり、式(1)若しくは(1')で表される化合物に換算して、下限として0.01mg(好ましくは0.1mg)、上限として、2000mg(好ましくは500mg、より好ましくは100mg)を1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが挙げられる。限定されない実施形態として、静脈内投与の場合には、対象(ヒトであれば成人)に対して1日当たり、下限として0.001mg(好ましくは0.01mg)、上限として、500mg(好ましくは50mg)を1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが挙げられる。

20

【0099】

[方法及び使用]

本開示は、その他の一態様において、以下の方法に関しうる。

ヒト細胞若しくはヒト個体におけるIVS4+919G>A変異を有する変異GLA遺伝子のpre-mRNAで起きるスプライシングを変化させる方法。

ヒト細胞若しくはヒト個体におけるIVS4+919G>A変異を有する変異GLA遺伝子のpre-mRNAで起きるスプライシング異常に対する正常型スプライシングの比率を増加させる方法。

30

【0100】

これらの方法は、式(1)、(1')、(IX)、(IX')、(X)若しくは(X')で表される化合物又は本開示に係る医薬組成物をヒト細胞又はヒト個体に接触させることにより達成されうる。

40

【0101】

in vitro又はex vivoのヒト細胞に式(1)、(1')、(IX)、(IX')、(X)若しくは(X')で表される化合物又は本開示に係る医薬組成物を接触させる方法は、限定されない一又は複数の実施形態において、細胞培養液に式(1)、(1')、(IX)、(IX')、(X)若しくは(X')で表される化合物若しくはその塩又は本開示に係る医薬組成物を添加することが挙げられる。添加濃度としては、限定されない一又は複数の実施形態において式(1)、(1')、(IX)、(IX')、(X)若しくは(X')で表される化合物の濃度が100nM~1mMの間のいずれかになるように添加することが挙げられる。in vivoのヒト細胞及びヒト個体に(1)、(1')、(IX)、(IX')、(X)若しくは(X')で表される化合物又は本開示に係る医薬組成物を接触させる方法は、一又は複数の実施形態において、前述の医

50

薬組成物の使用方法に準じることができる。

【0102】

したがって、本開示はさらに以下の一又は複数の実施形態に關しうる。

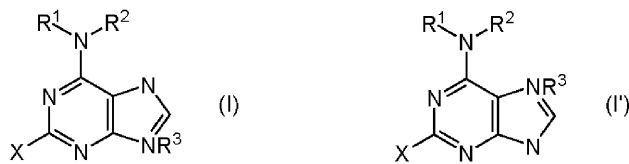
[A1] ファブリー病の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療のための医薬組成物であつて、該ファブリー病の発症又は進行の一因となるスプライシング異常を抑制できる有効成分を含む、医薬組成物。

[A2] 前記スプライシング異常が、GLA酵素の欠損及び活性低下の少なくとも一方の一因となるスプライシング異常である、[A1]記載の医薬組成物。

[A3] 前記スプライシング異常が、GLA遺伝子のIVS4+919G>A変異に起因するスプライシング異常である、[A1]又は[A2]に記載の医薬組成物。

[A4] 式(1)若しくは(1')で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有する、ファブリー病の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療のための医薬組成物。

【化25】



式(1)及び(1')において、

R¹及びR²は、それぞれ独立して、水素原子、炭素数1-6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリアルメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリアル基である；

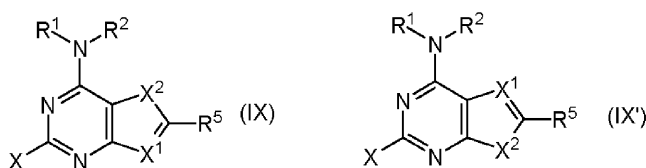
R³は、水素原子、炭素数1-6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリアルメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、置換若しくは無置換のヘテロアリアル基、又はCH₂OC(O)R⁴-である；

R⁴は、炭素数1-6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリアルメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリアル基である；

Xは、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、R¹及びR²が置換したアミノ基、アジド基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、炭素数1-6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルオキシ基、置換若しくは無置換のアリールオキシ基、置換若しくは無置換のヘテロアリアルオキシ基、メルカプト基、炭素数1-6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルチオ基、置換若しくは無置換のアリールチオ基、置換若しくは無置換のヘテロアリアルチオ基、炭素数1-6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリアルメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリアル基である。

[A5] 式(IX)若しくは(IX')で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有する、ファブリー病の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療のための医薬組成物。

【化26】



式(IX)及び(IX')において、

R¹及びR²は、それぞれ独立して、水素原子、炭素数1-6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリアルメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリアル基である；

10

20

30

40

50

R⁵は、水素原子、ハロゲン原子、置換若しくは無置換の炭素数1 - 6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルコキシ基である；

X¹は、N又はCHである；

X²は、-N(R³)-、S又はOである；

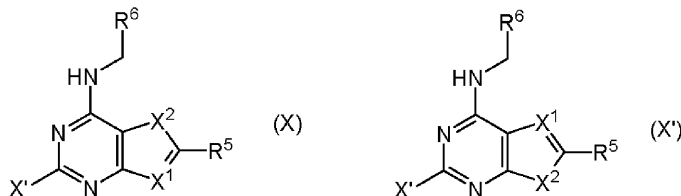
R³は、水素原子、炭素数1 - 6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、置換若しくは無置換のヘテロアリール基、又はCH₂OC(O)R⁴-である；

R⁴は、C₁ - C₆アルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基である；

Xは、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、R¹及びR²が置換したアミノ基、アジド基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、炭素数1 - 6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルオキシ基、置換若しくは無置換のアリールオキシ基、置換若しくは無置換のヘテロアリールオキシ基、メルカプト基、炭素数1 - 6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキルチオ基、置換若しくは無置換のアリールチオ基、置換若しくは無置換のヘテロアリールチオ基、炭素数1 - 6の直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基である。

[A6] 下記式(X)若しくは(X')で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有する、ファブリー病の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療のための医薬組成物。

【化27】



式(X)及び(X')において、

R⁵は、水素原子、ハロゲン原子、メトキシ基又は2,2,2-トリフルオロエトキシ基である；

R⁶は、2-フリル基、2-チアゾリル基又は4-ピリジル基である；

X¹は、N又はCHである；

X²は、NH、NCH₃、S又はOである；

X'は、水素原子、塩素原子、ヨウ素原子、臭素原子又はフッ素原子である。

[A7] ヒト細胞若しくはヒト個体におけるIVS4+919G>A変異を有する変異GLA遺伝子のpre-mRNAで起きるスプライシングを変化させるための、又は

ヒト細胞若しくはヒト個体におけるIVS4+919G>A変異を有する変異GLA遺伝子のpre-mRNAで起きるスプライシング異常に対する正常型スプライシングの比率を増加させるための、[A1]から[A6]のいずれかに記載の医薬組成物。

[A8] ファブリー病の予防、改善、進行抑制、及び/又は、治療方法であって、

[A1]から[A7]のいずれかに記載の医薬組成物を必要とされる対象に投与することを含む方法。

[A9] ヒト細胞若しくはヒト個体におけるIVS4+919G>A変異を有する変異GLA遺伝子のpre-mRNAで起きるスプライシングを変化させる方法、又は、

ヒト細胞若しくはヒト個体におけるIVS4+919G>A変異を有する変異GLA遺伝子のpre-mRNAで起きるスプライシング異常に対する正常型スプライシングの比率を増加させる方法であって、

前記細胞に[A1]から[A7]のいずれかに記載の医薬組成物を接触させることを含む方法。

[A10] [A8]又は[A9]に記載の方法における、[A1]から[A7]のいずれかに記載の医薬組成物の使用。

10

20

30

40

50

[A11] [A1]から[A7]のいずれかに記載の医薬組成物を製造するための[A4]で規定された化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩の使用。

【0103】

[GLA欠損又は活性低下を予防又は改善可能な医薬組成物]

本開示は、一又は複数の実施形態において、GLA欠損が発症又は進行の一因となる疾病の医薬組成物であって、該スプライシング異常を抑制できる有効成分を含む医薬組成物に関する。

【0104】

本開示は、その他の一又は複数の実施形態において、GLA欠損が発症又は進行の一因となる疾病の医薬組成物であって、式(I)、(I')、(IX)、(IX')、(X)又は(X')で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

10

【0105】

[嚢胞性線維症のための医薬組成物]

本発明者らは、式(III)、(VII)及び(VIII)で表される化合物が、嚢胞性線維症のCFTR遺伝子の3849+10kbC>T変異に起因する偽エクソンを抑制し、その結果、正常なCFTRスプライシング産物が回復するという新たな知見を見出した。

本開示は、その他の態様として、式(III)、(VI)、(VII)若しくは(VIII)で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有する、嚢胞性線維症の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療のための医薬組成物、及びその方法に関する。また、本開示は、その他の態様として、式(III)、(VI)、(VII)若しくは(VIII)で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有する、嚢胞性線維症の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療方法に関する。

20

【実施例】

【0106】

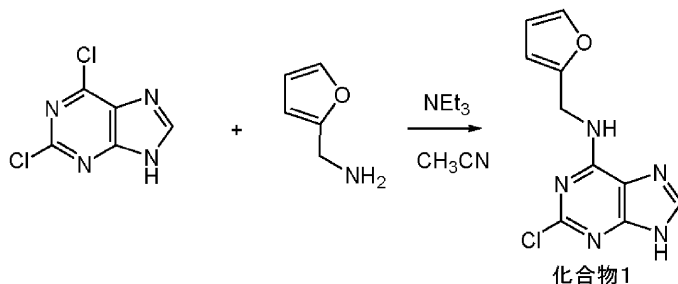
以下、実施例により本開示をさらに詳細に説明するが、これらは例示的なものであって、本開示はこれら実施例に制限されるものではない。なお、本開示中に引用された文献は、すべて本開示の一部として組み入れられる。

【0107】

製造例1：化合物1の製造

30

【化28】



40

化合物1は、WO2010/118367に開示される方法を参考に、以下のように合成した。

2,6-ジクロロ-1H-プリン(2,6-dichloro-1H-purine)(189mg,1.00mmol、商用品)とフルフリルアミン(furfurylamine)(97.0mg,1.00mmol、商用品)のアセトニトリル(acetonitrile)(20mL)溶液にトリエチルアミン(triethylamine)(0.15mL,1.08mmol)を室温で添加した。混合物を室温にて6時間攪拌した後、60℃にて3時間攪拌した。この混合溶液を減圧下で濃縮した後、水を加え、生じた白色沈殿をろ取した。得られた固体は、水、ジエチルエーテルで順次洗浄し、2-クロロ-N-(2-フラニルメチル)-7H-プリン-6-アミン(2-chloro-N-(2-furanylmethyl)-7H-purin-6-amine)(化合物1)(19.8mg,0.0795mmol,8.0%)を白色固体として得た。

TLC Rf 0.22 (酢酸エチル); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 4.56-4.67 (br, 2H), 6.24-

50

6.28 (br, 1H), 6.35-6.40 (br, 1H), 7.54-7.57 (br, 1H), 8.11-8.15 (br, 1H), 8.54-8.64 (br, 1H), 13.05-13.17 (br, 1H).

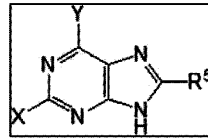
【 0 1 0 8 】

製造例 2

製造例 1 及び WO2010/118367 に開示される方法を参考に、下記表 1 に示す化合物を合成した。

【表 1】

【表 1】



Y										
X	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	F	F	F	Cl	Cl
R ⁵	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H

Y										
X	H	Cl	F	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl
R ⁵	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H

Y										
X	F	Cl	Cl	Cl	Cl	H	H	H	H	H
R ⁵	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H

Y										
X	H	H	F	F	F	H	H	H	H	H
R ⁵	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H

Y				
X	H	H	H	H
R ⁵	H	H	H	H

製造例 3

WO2010/010797 に開示される方法を参考に、下記表 2 に示す化合物を合成した。

10

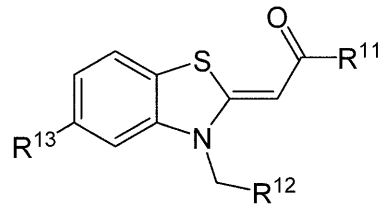
20

30

40

【表 2】

[表 2]



R ¹¹	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
R ¹²	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
R ¹³	H	CH ₃	CH ₃ O	F	C ₂ H ₅ O	

10

R ¹¹	CH ₃	CH ₃ CH ₃	CH ₃ CH ₃	CH ₃ CH ₃	
R ¹²		CH ₃	CH ₃		CH ₃
R ¹³	CH ₃ O	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O

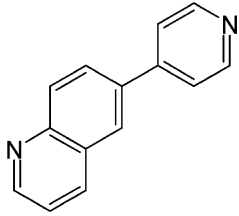
20

【 0 1 0 9 】

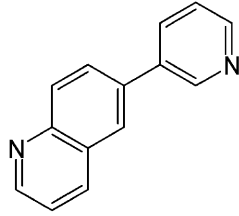
製造例 4 :

W02017/175842に開示される方法を参考に、下記の化合物VIII-A ~ VIII-Oを合成した。

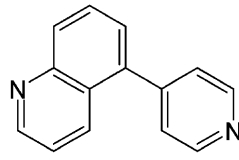
【化 2 9】



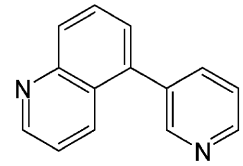
VIII-A



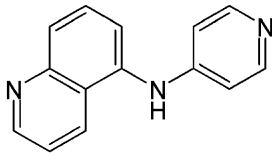
VIII-B



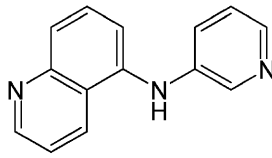
VIII-B



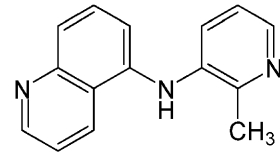
VIII-D



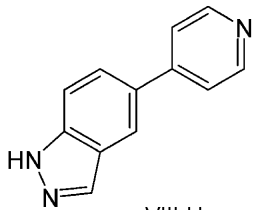
VIII-E



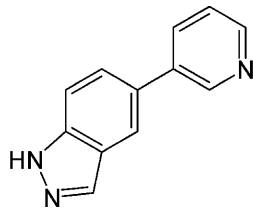
VIII-F



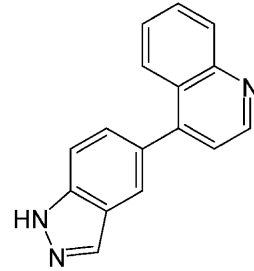
VIII-G



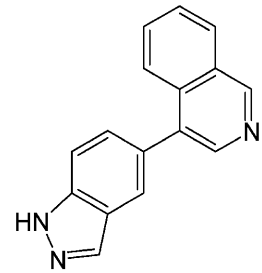
VIII-H



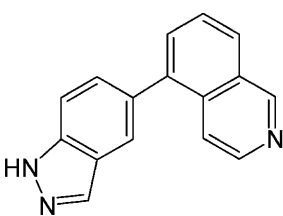
VIII-I



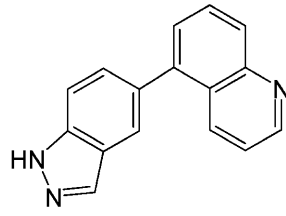
VIII-J



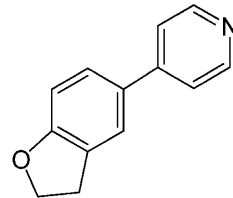
VIII-K



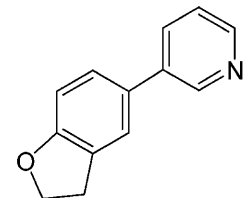
VIII-L



VIII-M



VIII-N



VIII-O

10

20

30

【 0 1 1 0 】

[ファブリー病におけるGLA IVS4+919G>A変異に起因するスプライシング異常の評価系]

スプライシング操作化合物がGLA IVS4+919G>A変異に起因するスプライシング異常に与える影響を検討するための、サイトメガロウイルス (CMV) 初期遺伝子プロモーター下流に正常なIVS4又はIVS4+919G>A変異を有するGLA exon 4からexon5の領域 (GLA遺伝子配列におけるnt 7272-9215) をクローニングし、評価系となるベクター-pAM1 (正常型) 及びpAM2 (919 G>A変異型) を作製した (図2)。これらのベクターを培養細胞に導入することでファブリー病患者細胞におけるスプライシング異常 (偽エクソンの取り込み) を再現し、化合物の治療効果の判定を行った。

40

【 0 1 1 1 】

図2において、GLA遺伝子偽エクソンスキッピング評価系ベクターを示す。

図2に示すように、pAM1は正常なIVS4配列からなり、pAM2はIVS4+919G>A変異を有する。第4エクソンから第5エクソンを含むmRNA前駆体が転写され、同変異を有する患者由来細胞のスプライシング変化が再現される。pAM1及びpAM2はIVS4+919G>Aの点変異以外の配列は共通である。

【 0 1 1 2 】

[化合物1によるIVS4+919G>A変異に起因するスプライシング異常 (偽エクソンの認識) の抑制効果の確認]

50

ヒト上皮由来細胞株であるHeLa細胞を6cmプレート上で培養し(0.5x10⁶ cells)、図2で示したベクターをそれぞれリポフェクション試薬により細胞内に導入した。導入4時間後に化合物1を0 μM、5 μM又は10 μMの濃度で添加した(DMSO終濃度0.1%)。化合物1添加後24時間後に細胞内RNAを回収し、DNase処理およびRT-PCRを行い、GLAのスプライシングの変化を検討した。その結果を図3に示す。

【0113】

図3において、化合物1の投与によるIVS4+919G>A変異に起因したファブリー病におけるGLA遺伝子偽エクソンの阻害効果を示す。図3Aは、RT-PCRにより正常型およびIVS4+919G>A変異型のGLAのスプライシングに関して、化合物1の処理により正常型のアイソフォーム(pseudo exon skipping)の産生が回復することを確認した結果を示す。パネル下段は細胞内Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)によるコントロールであり、解析に用いたRNA量が等量であることを示す。また、図3Bは、化合物1によるGLAのスプライシング制御と、活性型酵素の回復を説明するための模式図である。

10

【0114】

図3Aに示すとおり、化合物1は、5 μMという低い濃度でGLA遺伝子におけるスプライシング異常(偽エクソンの取り込み)を抑制できることが示された。また、化合物1によるスプライシング異常の抑制活性は、濃度依存的に増加することが示された。

【0115】

次に、図4Aに示すような、GLA遺伝子スプライシングに対して生細胞におけるスプライシング変化の可視化と定量解析を可能にする系であるSPREADリポーター系を新規に構築した。該リポーター系において、偽エクソンが取り込まれた場合には赤色蛍光蛋白質(RFP)が発現し、偽エクソンがスキッピングされた場合には緑色蛍光蛋白質(GFP)が発現する。

20

【0116】

作製したSPREADリポーターコンストラクトと、正常型リポーターコンストラクトとをHeLa細胞にトランスフェクションし、スプライシング異常が再現できるかRT-PCRを用いて確認した。その結果、図4Bに示す通り、正常型リポーターコンストラクトをトランスフェクションした細胞では、GFPとRFPとが発現することが確認され、作製したSPREADリポーターコンストラクトをトランスフェクションした細胞では、RFPのみが発現した。

30

作製したSPREADリポーターコンストラクトをトランスフェクションしたHeLa細胞に、化合物1を接触させて培養した(濃度:10 μM、20 μM及び50 μM)。24時間後に、蛍光観察を行った。その結果を図4Cに示す。図4Cのグラフは、コントロール(溶媒のみ)及び化合物1について、投与濃度と蛍光強度比(GFP/RFP)との関係を示す。同図に示す通り、化合物1は、濃度依存的にGFP/RFPが増加した。したがって、化合物1により、GLA遺伝子のIVS4+919G>A変異に起因する偽エクソンが濃度依存的に抑制されることが確認された。

【0117】

偽エクソンの取り込みは、心変異型ファブリー病におけるGLAの活性低下の直接的な原因である。このため、以上の結果より、化合物1によって、GLAの酵素活性の回復と心変異型ファブリー病の治療効果が得られると考えられる。

40

【0118】

[IVS20+6T>C変異に起因するスプライシング異常(エクソンスキッピング)の抑制効果の確認]

図5に示すような、家族性自律神経失調症におけるIKBKAP遺伝子スプライシング変異に対するSPREADリポーター系を作製した。該リポーター系において、正常型スプライシングを受けた場合には、GFPが発現し、一方、異常スプライシングを受けた場合には、RFPが発現する。

【0119】

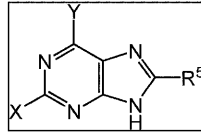
作製したSPREADリポーターコンストラクトをトランスフェクションしたHeLa細胞に表

50

3 に示す化合物を接触させて培養し（濃度：10 μ M又は50 μ M）、24時間後に蛍光観察を行った。その結果、下記表3に示す化合物についてRFPよりもGFPの発現量が高く、エクソンスキッピングの抑制効果が確認された。よって、化合物1等の式(II)で表される化合物により、IVS20+6T>C変異に起因する異常スプライシングを抑制できることが確認できた。

【表3】

[表3]



Y								
X	Cl	Cl	Cl	F	Cl	Cl	Cl	H
R ⁵	H	H	H	H	H	H	H	H
GFP/RFP	4.0	1.9 (50 μ M)	1.5 (50 μ M)	3.0	3.0	2.5	1.6	1.4

* control (DMSO) : GFP/RFP 1.0

【0120】

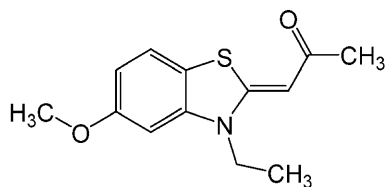
[CFTR 3849+10kbC>T変異に起因するスプライシング異常（偽エクソン）の抑制効果の確認]

図6Aに示すような、嚢胞性線維症におけるCFTR遺伝子スプライシングに対して生細胞におけるスプライシング変化の可視化と定量解析を可能にする系であるSPREADDリポーター系を作製した。該リポーター系において、偽エクソンが取り込まれた場合にはRFPが発現し、偽エクソンがスキッピングされた場合にはGFPが発現する。

【0121】

作製したSPREADDリポーターコンストラクトをトランスフェクションしたHEK293細胞に、化合物III-1を接触させて培養した（濃度：10 μ M及び30 μ M）。6時間後に、蛍光観察を行った。その結果を図6Bに示す。

【化30】



化合物 III-1

【0122】

図6Bのグラフは、コントロール（溶媒のみ）及び化合物III-1について、投与濃度と蛍光強度比（GFP/RFP）との関係を示す。また、正常型リポーターコンストラクトをトランスフェクションしたHEK293細胞を培養した結果も併せて示す。同図に示す通り、化合物III-1は、濃度依存的にGFP/RFPが増加した。また、濃度が30 μ Mの場合、蛍光強度比は、正常型と同程度のレベルであった。したがって、化合物III-1により、CFTR遺伝子の3849+10kbC>T変異に起因する偽エクソンが濃度依存的に抑制され、正常なCFTRスプライシング産物が回復する効果が確認された。

【0123】

化合物III-1に代えて、下記表に示す化合物を用いて同様の結果を行った（濃度：10 μ M）。その結果を下記表4に示す。

10

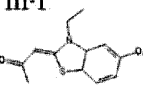
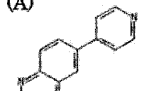
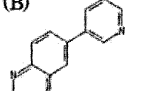
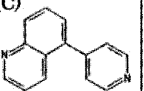
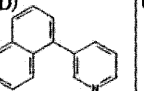
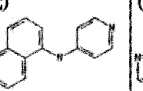
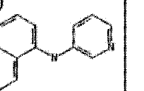
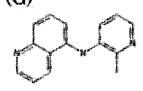
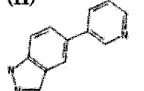
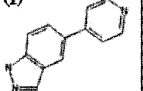
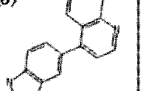
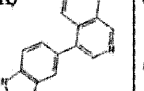
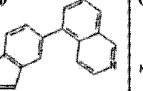
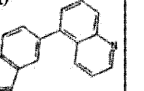
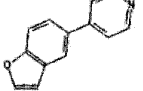
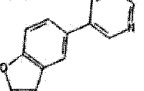
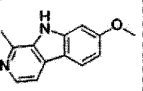
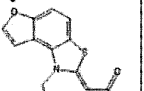
20

30

40

【表4】

[表4]

structure		(A) 	(B) 	(C) 	(D) 	(E) 	(F) 
Fold change	6.5	3.4	2.0	0.6	2.4	0.6	1.9
S.D.	2.3	4.4	3.0	1.2	3.3	0.9	1.7
p-value (recovery rate)	< 0.01	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
structure	(G) 	(H) 	(I) 	(J) 	(K) 	(L) 	(M) 
Fold change	1.7	12.9	1.9	2.4	0.0	4.2	4.4
S.D.	0.4	1.7	1.7	0.7	0.0	3.6	4.7
p-value (recovery rate)	> 0.05	< 0.01	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
structure	(N) 	(O) 	(P) 	(Q) 			
Fold change	4.1	5.5	3.6	7.2			
S.D.	4.5	4.5	1.7	2.1			
p-value (recovery rate)	> 0.05	> 0.05	0.02	< 0.01			

10

20

【0124】

上記表に示すように、上記化合物 A ~ Q は、化合物 III-1 と同程度又は化合物 III-1 よりも高い活性を示すことが確認できた。中でも化合物 H、P 及び Q は Recovery rate (solvent 処理の CFTR3849+10kb 変異型ベクターの GFP/(GFP+RFP) 値を 0%、正常型ベクターの GFP/(GFP+RFP) 値を 100% とした場合の、化合物処理によるスプライシング回復効果) において有意差をもって活性を示し、特に化合物 H 及び Q は化合物 III-1 と比較して高い活性値を示すことが確認できた。したがって、式 (IV)、(VII) 又は (VIII) で表される上記の化合物により、CFTR 遺伝子の 3849+10kb C>T 変異に起因する偽エクソンが抑制され、正常な CFTR スプライシング産物が回復する効果が確認された。

30

【0125】

CFTR 遺伝子のイントロン配列内に偽エクソンが生成し、それが取り込まれると停止コードンが導入され、その結果 CFTR の機能が失われる。したがって、式 (III)、(IV)、(VII) 及び (VIII) で表される化合物によって、CFTR 機能の正常化、及び嚢胞性線維症の治療効果が得られると考えられる。

40

【0126】

[PTC 型エクソン認識の抑制効果の確認]

アルポート症候群における COL4A5 遺伝子 (c.3710_3761del152 欠失変異、PTC 変異)、及び結節性硬化症における TSC2 遺伝子 (c.1783C>T、PTC 型変異) に対して対象エクソン領域 (COL4A5 遺伝子 exon 40, 41, 42、TSC2 遺伝子 exon 15, 16, 17) をクローニングしたベクターを HeLa 細胞において発現させ、化合物 III-1 (0 μM, 5 μM, 10 μM, 20 μM, 30 μM, 50 μM) で処理した後に RNA を抽出し、RT-PCR 法によりスプライシングアイソフォーム誘導の検証を行った。その結果を図 7 に示す。

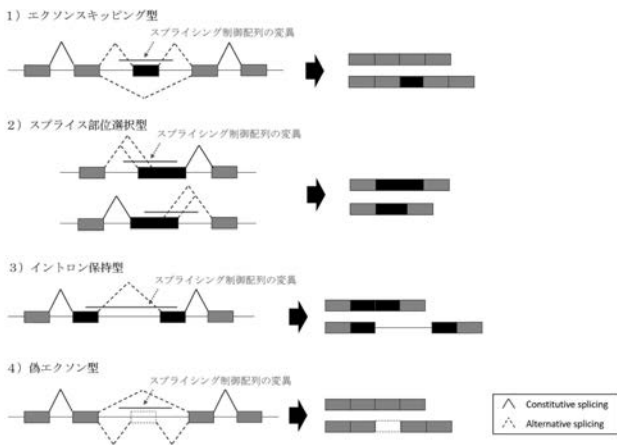
【0127】

図 7 A 及び B は、アルポート症候群における COL4A5 遺伝子 (図 7 A)、結節性硬化症に

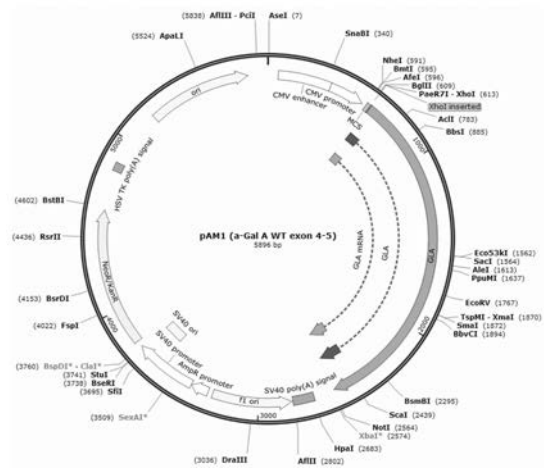
50

おけるTSC2遺伝子(図7B)のHeLa細胞におけるminigeneトランスフェクションにおけるRT-PCRの結果の一例である。図7A及びBに示すように、化合物III-1により、COL4A5遺伝子及びTSC2遺伝子において、濃度依存的なスプライシングの誘導効果が確認された。

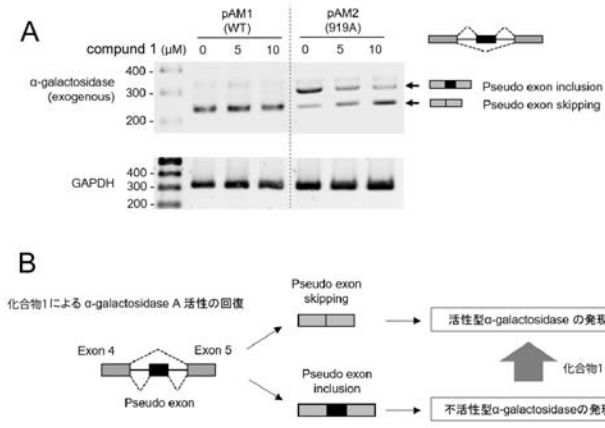
【図1】



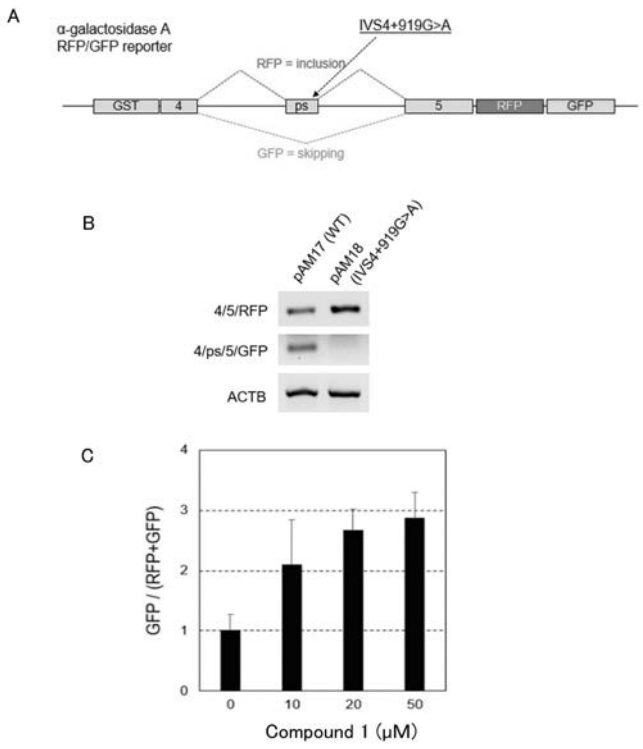
【図2】



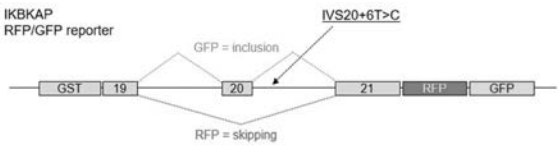
【 図 3 】



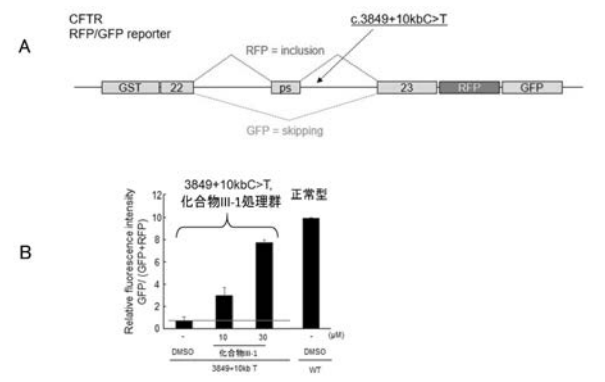
【 図 4 】



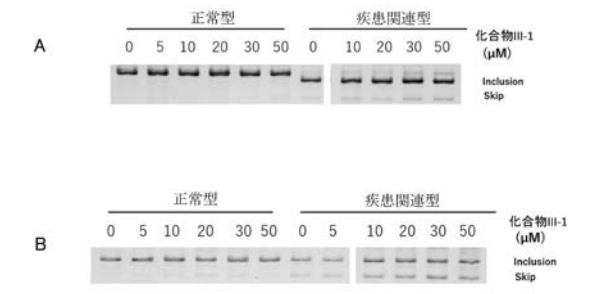
【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2018/006070
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int.Cl. A61K45/00(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/443(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/52(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int.Cl. A61K45/00, A61K31/428, A61K31/437, A61K31/443, A61K31/4439, A61K31/4709, A61K31/52, A61P3/06, A61P43/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Published examined utility model applications of Japan	1922-1996	
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2018	
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018	
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CAplus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2016/115434 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) 21 July 2016, section of "BACKGROUND", formula (I), compound 85, example 44, Table 3 & EP 3244891 A1 & AU 2016206589 A & CA 2973949 A & TW 201636341 A & AR 103440 A	1-5, 7 6, 8-11
X A	YOSHIDA, M. et al., "Rectifier of aberrant mRNA splicing recovers tRNA modification in familial dysautonomia", PNAS, 2015, vol. 112, no.9, pp. 2764-2769, abstract, introduction, fig. 2	1-5, 7 6, 8-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 07 May 2018 (07.05.2018)	Date of mailing of the international search report 15 May 2018 (15.05.2018)	
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/006070

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2015/005491 A1 (KYOTO UNIVERSITY) 15 January 2015, claims 1-9, paragraph [0004], examples & US 2016/0152620 A1, claims 1-9, paragraph [0004], examples & EP 3020829 A1	1-5, 7 6, 8-11
X A	SHETTY, RS et al., "Specific correction of a splice defect in brain by nutritional supplementation", Hum Mol Genet, 2011, vol. 20, no. 21, pp. 4093-4101, abstract	1-5, 7 6, 8-11
X A	YANG, H. et al., "S-adenosyl methionine and its metabolite induce apoptosis in HepG2 cells: role of protein phosphatase 1 and Bcl-xs", Hepatology, 2004, vol. 40, no. 1, pp. 221-231, abstract	1, 2, 5, 7 3, 4, 6, 8-11
X A	WO 2010/011642 A2 (THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA) 28 January 2010, claims 35-41 & US 2011/0177967 A1	1, 2, 5, 7 3, 4, 6, 8-11
X A	CN 102727499 A (NORTHWEST A&F UNIVERSITY) 17 October 2012, claims 1-5 (Family: none)	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
X A	AVSAR, E. et al., "Adenosine acting via A1 receptors, controls the transition to status epilepticus-like behaviour in an in vitro model of epilepsy", Neuropharmacology, 2004, vol. 47, no. 3, pp. 427-437, abstract	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
X A	WO 2014/083327 A1 (MD PHARMA AB) 05 June 2014, claims 1-60 (Family: none)	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
X A	OHE, K. et al., "Modulation of alternative splicing with chemical compounds in new therapeutics for human diseases", ACS Chem Biol, 2015, vol. 10, no. 4, pp. 914-924, abstract, tables 1, 2, section of "Duchenne muscular dystrophy (DMD) and elk inhibitors", section of "Down dyndrom and dyrk inhibitors"	1-5, 7 6, 8-11
X A	WO 2012/001941 A1 (HAGIWARA, Masatoshi) 05 January 2012, claims 1-10, examples 1-5 & US 2013/0102644 A1, claims 1-10, example 1-5 & EP 2586462 A1 & CN 103096928 A & CN 106994124 A	1-5, 7 6, 8-11
X A	MURAKI, M. et al., "Manipulation of alternative splicing by a newly developed inhibitor of Clks", J Biol Chem, 2004, vol. 279, no. 23, pp. 24246-24254, abstract, fig. 1, page 24253, right column	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
X A	WO 2016/075333 A1 (VIB VZW) 19 May 2016, example 2, Fig. 5H & US 2017/0314024 A1 & EP 3217976 A1	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
X A	WO 2010/010797 A1 (KINOPHARMA, INC.) 28 January 2010, claims 1-26, examples & KR 10-2010-0010894 A	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/006070

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2014/021337 A1 (KYOTO UNIVERSITY) 06 February 2014, claims 1-20, examples 1-12 & US 2015/0225421 A1, claims 1-20, examples 1-12 & US 2017/0355715 A1 & EP 2881397 A1 & CA 2880487 A & AU2013297476 A & CN 104520303 A & CN 106986865 A	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
X A	MARIANO, M. et al., "Systematic diversification of benzy lidene heterocycles yields novel inhibitor scaffolds selective for Dyrk1A, Clk1 and CK2", Eur J Med Chem, 2016, vol. 112, pp. 209-216, abstract, table 2, compound 15	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
X A	HERRENDORFF, R. et al., "Identification of plant-derived alkaloids with therapeutic potential for myotonic dystrophy type I", J Biol Chem, 2016, vol. 291, no. 33, pp. 17165-17177, abstract, fig. 1	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
X A	WO 2016/179481 A1 (CARDELLI, James Allen) 10 November 2016, claims 1-20, table 1 (Family: none)	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
X A	US 2015/0018297 A1 (RESEARCH & BUSINESS FOUNDATION SUNGKYUNKWAN UNIVERSITY) 15 January 2015, claims 1-14, example 7 & KR 10-2015-0008802 A	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
X A	WANG, Y. H. et al., "Composition, standardization and chemical profiling of Banisteriopsis caapi, a plant for the treatment of neurodegenerative disorders relevant to Parkinson's disease", J Ethnopharmacol, 2010, vol. 128, no. 3, pp. 662-671, abstract	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
X A	WO 2015/083750 A1 (KYOTO UNIVERSITY) 11 June 2015, claims 1-13, paragraph [0017] & US 2016/0303089 A1, claims 1-13, paragraph [0034]	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
A	US 2006/0183909 A1 (SCHMITT, Martine) 17 August 2006, claims 1-94 & WO 2003/010146 A1 & EP 1451159 A1 & FR 2827599 A1	1-11
A	JP 2005-132834 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) 26 May 2005, claims 1-38 (Family: none)	1-11
PX PA	WO 2017/220315 A1 (UNIVERSITE DULUXEMBOURG) 28 December 2017, claims 1-27 (Family: none)	1-3, 5, 7 4, 6, 8-10
PX PA	WO 2017 /175842 A1 (KYOTO UNIVERSITY) 12 October 2017, claims 1-12 (Family: none)	1-5, 7 6, 8-10
PX PA	WO 2017/182581 A1 (UNIVERSITAT BASEL) 26 October 2017, claims 1-14 (Family: none)	1-5, 7 6, 8-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/006070

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/006070

(Invention 1) Among the inventions in claims 1-5, and 7, the invention in which the compound capable of inhibiting splicing abnormality is a compound represented by formula (II) or (II'), and the invention pertaining to claims 8-10

The "compound capable of inhibiting splicing abnormality" set forth in claims 1-5, and 7 includes, as substantial choices, compounds represented by formulas (II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), and (VIII).

Among the inventions in claim 1, the invention in which the compound capable of inhibiting splicing abnormality is a compound represented by formula (II) or (II'), which is the first choice, is considered to be the invention first mentioned in the claims.

The invention first mentioned in the claims lacks novelty in light of documents 1-9, and thus does not have a special technical feature. This is also true with respect to the inventions, among those in claims 2-5, and 7, referring to the invention first mentioned in the claims.

Accordingly, among the inventions in claims 1-5, and 7, the invention in which the compound capable of inhibiting splicing abnormality is a compound represented by formula (II) or (II') is classified as invention 1.

The invention in claims 8-10 including a compound represented by formula (IX) or (IX'), which is a similar compound to the compound represented by formula (II) or (II'), is also classified as invention 1.

(Invention 2) Among the inventions in claims 1-5, 7, and 11, the invention in which the compound capable of inhibiting splicing abnormality is a compound represented by formula (III) or (IV) (invention of formulas (III) and (IV))

Formulas (III) and (IV) share a common structure, but do not have the same structure as formulas (II) and (II') of the invention first mentioned in the claims. Thus, the invention of formulas (III) and (IV) cannot be said to have an identical or corresponding technical feature to invention 1.

Moreover, the invention of formulas (III) and (IV) is not substantially identical or equivalent to any of the claims classified as invention 1.

Accordingly, the invention of formulas (III) and (IV) cannot be classified as invention 1.

In addition, the invention of formulas (III) and (IV) has the special technical feature in which the compounds represented by formulas (III) and (IV) are used for preventing a hereditary disease due to splicing abnormality, and thus is classified as invention 2.

Likewise, inventions 3-5 are classified as below.

(Invention 3) Among the inventions in claims 1-5, and 7, the invention in which the compound capable of inhibiting splicing abnormality is a compound represented by formula (V) (invention of formula (V))

(Invention 4) Among the inventions in claims 1-5, 7, and 11, the invention in which the compound capable of inhibiting splicing abnormality is a compound represented by formula (VI) or (VII)

(Invention 5) Among the inventions in claims 1-5, 7, and 11, the invention in which the compound capable of inhibiting splicing abnormality is a compound represented by formula (VIII), and the invention in claim 6

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2018/006070													
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))															
Int.Cl. A61K45/00(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/443(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/52(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i															
B. 調査を行った分野															
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))															
Int.Cl. A61K45/00, A61K31/428, A61K31/437, A61K31/443, A61K31/4439, A61K31/4709, A61K31/52, A61P3/06, A61P43/00															
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの															
<table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2018年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2018年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2018年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2018年	日本国実用新案登録公報	1996-2018年	日本国登録実用新案公報	1994-2018年				
日本国実用新案公報	1922-1996年														
日本国公開実用新案公報	1971-2018年														
日本国実用新案登録公報	1996-2018年														
日本国登録実用新案公報	1994-2018年														
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)															
Cplus/REGISTRY (STN)															
C. 関連すると認められる文献															
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号													
X A	WO 2016/115434 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) 2016.07.21, 「BACKGROUND」の項, 式(I), 化合物 85, 実施例 44, Table 3 & EP 3244891 A1 & AU 2016206589 A & CA 2973949 A & TW 201636341 A & AR 103440 A	1-5, 7 6, 8-11													
X A	YOSHIDA, M et al., Rectifier of aberrant mRNA splicing recovers tRNA modification in familial dysautonomia, PNAS, 2015, Vol. 112, No. 9, p. 2764-2769, Abstract, Introduction, Fig. 2	1-5, 7 6, 8-11													
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。															
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>の日の後に公表された文献</td> </tr> <tr> <td>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</td> <td>「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</td> <td>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&」同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>				* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献	「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献	「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献														
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの														
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの														
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの														
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献														
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願															
国際調査を完了した日 07.05.2018		国際調査報告の発送日 15.05.2018													
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 小堀 麻子	4C 2938												
		電話番号 03-3581-1101 内線 3452													

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2018/006070
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	WO 2015/005491 A1 (国立大学法人京都大学) 2015.01.15, 請求項 1-9, [0004], 実施例 & US 2016/0152620 A1, Claims 1-9, [0004], Example & EP 3020829 A1	1-5, 7 6, 8-11
X A	SHETTY, R S et al., Specific correction of a splice defect in brain by nutritional supplementation, Hum Mol Genet, 2011, Vol.20, No.21, p.4093-4101, Abstract	1-5, 7 6, 8-11
X A	YANG, H et al., S-adenosylmethionine and its metabolite induce apoptosis in HepG2 cells: role of protein phosphatase 1 and Bcl-xs, Hepatology, 2004, Vol.40, No.1, p.221-231, Abstract	1, 2, 5, 7 3, 4, 6, 8-11
X A	WO 2010/011642 A2 (THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA) 2010.01.28, 請求項 35-41 & US 2011/0177967 A1	1, 2, 5, 7 3, 4, 6, 8-11
X A	CN 102727499 A (西北农林科技大学) 2012.10.17, 請求項 1-5 (ファミリーなし)	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
X A	AVSAR, E et al., Adenosine acting via A1 receptors, controls the transition to status epilepticus-like behaviour in an in vitro model of epilepsy, Neuropharmacology, 2004, Vol.47, No.3, p.427-437, Abstract	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
X A	WO 2014/083327 A1 (MD PHARMA AB) 2014.06.05, 請求項 1-60 (ファミリーなし)	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
X A	OHE, K et al., Modulation of alternative splicing with chemical compounds in new therapeutics for human diseases, ACS Chem Biol, 2015, Vol.10, No.4, p.914-924, Abstract, Table 1, Table 2, 「Duchenne muscular dystrophy (DMD) and clk inhibitors」の項, 「Down dyndrom and dyrk inhibitors」の項	1-5, 7 6, 8-11
X A	WO 2012/001941 A1 (萩原 正敏) 2012.01.05, 請求項 1-10、実施例 1-5 & US 2013/0102644 A1, Claims 1-10, Example 1-5 & EP 2586462 A1 & CN 103096928 A & CN 106994124 A	1-5, 7 6, 8-11

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2018/006070
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	MURAKI, M et al., Manipulation of alternative splicing by a newly developed inhibitor of Clks, J Biol Chem, 2004, Vol. 279, No. 23, p. 24246-24254, Abstract, Fig. 1, 第 24253 頁右欄	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
X A	WO 2016/075333 A1 (VIB VZW) 2016.05.19, Example 2, Fig. 5H & US 2017/0314024 A1 & EP 3217976 A1	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
X A	WO 2010/010797 A1 (株式会社キノファーマ) 2010.01.28, 請求項 1-26, 実施例 & KR 10-2010-0010894 A	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
X A	WO 2014/021337 A1 (国立大学法人京都大学) 2014.02.06, 請求項 1-20, 実施例 1-12 & US 2015/0225421 A1, Claims 1-20, Examples 1-12 & US 2017/0355715 A1 & EP 2881397 A1 & CA 2880487 A & AU 2013297476 A & CN 104520303 A & CN 106986865 A	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
X A	MARIANO, M et al., Systematic diversification of benzylidene heterocycles yields novel inhibitor scaffolds selective for Dyrk1A, Clk1 and CK2, Eur J Med Chem, 2016, Vol. 112, p. 209-216, Abstract, Table 2, Compound 15	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
X A	HERRENDORFF, R et al., Identification of plant-derived alkaloids with therapeutic potential for myotonic dystrophy type I, J Biol Chem, 2016, Vol. 291, No. 33, p. 17165-17177, Abstract, Fig. 1	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
X A	WO 2016/179481 A1 (CARDELLI, James Allen) 2016.11.10, Claims 1-20, Table 1 (ファミリーなし)	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
X A	US 2015/0018297 A1 (RESEARCH & BUSINESS FOUNDATION SUNGKYUNKWAN UNIVERSITY) 2015.01.15, Claims 1-14, Example 7 & KR 10-2015-0008802 A	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
X A	WANG, Y H et al., Composition, standardization and chemical profiling of Banisteriopsis caapi, a plant for the treatment of neurodegenerative disorders relevant to Parkinson's disease, J Ethnopharmacol, 2010, Vol. 128, No. 3, p. 662-671, Abstract	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2018/006070
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	WO 2015/083750 A1 (国立大学法人京都大学) 2015.06.11, 請求項 1-13, [0017] & US 2016/0303089 A1, Claims 1-13, [0034]	1-3, 5, 7 4, 6, 8-11
A	US 2006/0183909 A1 (SCHMITT Martine) 2006.08.17, 請求項 1-94 & WO 2003/010146 A1 & EP 1451159 A1 & FR 2827599 A1	1-11
A	JP 2005-132834 A (協和醗酵工業株式会社) 2005.05.26, 請求項 1-38 (ファミリーなし)	1-11
PX PA	WO 2017/220315 A1 (UNIVERSITE DU LUXEMBOURG) 2017.12.28, 請求 項 1-27 (ファミリーなし)	1-3, 5, 7 4, 6, 8-10
PX PA	WO 2017/175842 A1 (国立大学法人京都大学) 2017.10.12, 請求項 1-12 (ファミリーなし)	1-5, 7 6, 8-10
PX PA	WO 2017/182581 A1 (UNIVERSITAT BASEL) 2017.10.26, 請求項 1-14 (ファミリーなし)	1-5, 7 6, 8-10

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2018/006070

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。
特別ページ参照

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続葉(2)) (2015年1月)

(発明 1) 請求項 1-5, 7 に係る発明のうち、スプライシング異常を抑制できる化合物が式(II), (II') で表される化合物である発明、及び請求項 8-10 に係る発明

請求項 1-5, 7 に記載された「スプライシング異常を抑制できる化合物」は式(II), (II'), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII)で表される化合物を実質的な選択肢として含むものである。

請求項 1 に係る発明のうち、スプライシング異常を抑制できる化合物が最初の選択肢である式(II), (II')により表される化合物である発明を特許請求の範囲に最初に記載された発明とする。

特許請求の範囲に最初に記載された発明は、下記文献 1-9 により新規性が欠如しているため、特別な技術的特徴を有しない。請求項 2-5, 7 に係る発明のうち、特許請求の範囲に最初に記載された発明を引用する発明についても同様である。

したがって、請求項 1-5, 7 に係る発明のうち、スプライシング異常を抑制できる化合物が式(II), (II') で表される化合物である発明を発明 1 に区分する。

式(II), (II') で表される化合物と類似する化合物である、式(IX), (IX') で表される化合物を含む、請求項 8-10 に係る発明も発明 1 に区分する。

(発明 2) 請求項 1-5, 7, 11 に係る発明のうち、スプライシング異常を抑制できる化合物が式(III), (IV) で表される化合物である発明 (式(III), (IV)発明)

式(III), (IV)は共通の構造を有するものの、特許請求の範囲に最初に記載された発明の式(II), (II')とは共通する構造を有しないため、式(III), (IV)発明は発明 1 と同一の又は対応する技術的特徴を有しているとはいえない。

また、式(III), (IV)発明は、発明 1 に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、式(III), (IV)発明は発明 1 に区分できない。

そして、式(III), (IV)発明は、式(III), (IV) で表される化合物をスプライシング異常に起因する遺伝性疾患の予防等に使用するという特別な技術的特徴を有しているので、発明 2 に区分する。

同様に、発明 3-5 を以下のように区分した。

(発明 3) 請求項 1-5, 7 に係る発明のうち、スプライシング異常を抑制できる化合物が式(V)で表される化合物である発明 (式(V)発明)

(発明 4) 請求項 1-5, 7, 11 に係る発明のうち、スプライシング異常を抑制できる化合物が式(VI), (VII)で表される化合物である発明

(発明 5) 請求項 1-5, 7, 11 に係る発明のうち、スプライシング異常を抑制できる化合物が式(VIII)で表される化合物である発明、及び請求項 6 に係る発明

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 K 31/38 (2006.01)	A 6 1 K 31/38	
A 6 1 K 31/52 (2006.01)	A 6 1 K 31/52	
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, T J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, G T, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX , MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(出願人による申告)平成28年度、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 ゲノム医療実用化推進研究事業 「スライシング操作化合物を対象としたファーマコゲノミクス解析に基づく遺伝性難病治療薬の開発研究」、産業技術力強化法第17条の適用を受ける特許出願

Fターム(参考) 4C084 AA17 NA14 ZA021 ZA022 ZA061 ZA062 ZA151 ZA152 ZA181 ZA182
 ZA331 ZA332 ZA341 ZA342 ZA361 ZA362 ZA511 ZA512 ZA661 ZA662
 ZA811 ZA812 ZA941 ZA942 ZA961 ZA962 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272
 ZC031 ZC032 ZC191 ZC192 ZC211 ZC212 ZC411 ZC412 ZC541 ZC542
 4C086 AA01 AA02 BC17 BC28 BC37 BC84 CB07 CB31 GA02 GA07

GA08 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA03 ZA15 ZA18 ZA33 ZA34
ZA36 ZA51 ZA66 ZA81 ZA94 ZA96 ZB26 ZB27 ZC03 ZC19
ZC21 ZC41 ZC54

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。