

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成24年12月6日 (2012.12.6)

【公表番号】特表2011-501742(P2011-501742A)

【公表日】平成23年1月13日 (2011.1.13)

【年通号数】公開・登録公報2011-002

【出願番号】特願2010-528138(P2010-528138)

【国際特許分類】

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/28 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

C 0 7 K 7/08 (2006.01)

C 0 7 K 14/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 0 7 K 5/083 (2006.01)

C 0 7 K 5/103 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 7/06 Z N A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 31/12

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/42

C 0 7 K 7/08

C 0 7 K 14/00

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 N 15/00 G

C 0 7 K 5/083

C 0 7 K 5/103

【誤訳訂正書】

【提出日】平成23年9月30日 (2011.9.30)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

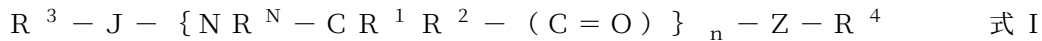
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :



(式中、

R^1 は、独立して、各存在に対して、アミノ酸の非水素側鎖であり；

$\{NR^N - CR^1R^2 - (C=O)\}_n$ は、中心ペプチドであり；

R^2 および R^N は、互いに独立して、水素であるか、または炭素、酸素、窒素、イオウおよび水素原子からなり、1～20個の炭素原子を有する有機基であるか、またはC(1～22)アルキル、C(6～12)シクロアルキル、C(6～12)シクロアルキルアルキル、C(3～18)アルケニル、C(3～18)アルキニル、C(1～5)アルカノイル、C(1～5)アルカノイルオキシ、C(1～5)アルコキシ、C(1～5)アルコキシ-C(1～5)アルキル、C(1～5)アルコキシ-C(1～5)アルコキシ、C(1～5)アルキル-アミノ-C(1～5)アルキル、C(1～5)ジアルキル-アミノ-C(1～5)アルキル、ニトロ-C(1～5)アルキル、シアノ-C(1～5)アルキル、アリール-C(1～5)アルキル、4-ビフェニル-C(1～5)アルキル、カルボキシル、もしくはヒドロキシルであり；

R^3 および R^4 は、互いに独立して、天然もしくは合成脂質、リン脂質、糖脂質、トリアシルグリセロール、グリセロリン脂質、スフィンゴ脂質、セラミド、スフィンゴミエリン、セレブロシド、もしくはガングリオシド由来の親油性テール部であり、該テール部は、ステロイド、または炭素、酸素、窒素、イオウおよび水素原子からなり、1～20個の炭素原子を有する有機基、または置換もしくは非置換のC(12～22)アルキル、C(6～12)シクロアルキル、C(6～12)シクロアルキル-アルキル、C(3～18)アルケニル、C(3～18)アルキニル、またはスフィンガニン、(2R, 3R)-2-アミノ-1, 3-オクタデカンジオール、イコサスフィンガニン、スフィンゴシン、フィトスフィンゴシン、シス-4-スフィンゲニン、またはセラミドを含んでもよく；

Zは、NH、O、またはマレイミド、チオエーテル、アミド、システアミド、システイン、チオールを含むリンカー、またはジスルフィド基、または1～400個の原子を含むポリエチレンオキシドもしくはポリプロピレンオキシド基、またはC、H、F、Cl、Br、N、O、S、Si、およびPの群から選択される1～200個の原子を含むリンカーであり；

Jは、(C=O)、O、またはマレイミド、チオエーテル、アミド、システアミド、システイン、チオールを含むリンカー、またはジスルフィド基、または1～400個の原子を含むポリエチレンオキシドもしくはポリプロピレンオキシド基、またはC、H、F、Cl、Br、N、O、S、Si、およびPの群から選択される1～200個の原子を含むリンカーである；ならびに

nは、4～100である)

に示す構造を含む、化合物。

【請求項 2】

中心ペプチドのアミノ酸配列が、 $R_{4 \sim 20}$ (配列番号 1) または HHHHHHHHRRRRRRRRHHHHHHHHHK (配列番号 13) からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

中心ペプチドのアミノ酸配列が、GALFLAFLAAALX_{a a}LMGLWX_{a a}QX_{a a}KKKRKV (配列番号 291)、WSQPKKKRKV (配列番号 292)、WWHHKKRRCCRRKKHHWW (配列番号 94)、X_{a a}WSQPKKKRKVX_{a a} (配列番号 293)、WX_{a a}QPKKKRKX_{a a} (配列番号 294) X_{a a}X_{a a}QPKKKRKV (配列番号 295)、LIRLWX_{a a}HLIHIFWFQX_{a a}RRRL

KWKKK（配列番号297）、QNRRLKWKKK（配列番号298）、X_{a a}QNRRLKWKKKX_{a a}（配列番号299）、およびQX_{a a}RRRLKWKKK（配列番号300）からなる群より選択され、ここで、X_{a a}は、独立して、各存在に対して、L、A、Q、H、E、R、またはKである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

中心ペプチドに側鎖が連結されており、該側鎖が、3，5-ジヨードチロシン、1-メチルヒスチジン、2-メチルブタン酸、2-オ-アニシルプロパン酸、メソー酒石酸、4，6-ジメチルピリミジンアミン、p-フタル酸、クレアチニン、ブタン酸、N，N-ジメチル-1-ナフチルアミン、ペンタン酸、4-メチルペンタン酸、N-メチルアニリン、1，10-フェナントロリン、3-ピリジンカルボン酸、ヘキサ酸、プロパン酸、4-アミノ安息香酸、2-メチルプロパン酸、ヘブタン酸、オクタン酸、シクロヘキサンカルボン酸、キノリン、3-キノリンアミン、2-アミノ安息香酸、4-ピリジンカルボン酸、ノナン酸、メラミン、8-キノリノール、トリメチル酢酸、6-メトキシキノリン、4-（メチルアミノ）安息香酸、p-メチルアニリン、3-（メチルアミノ）安息香酸、リンゴ酸、N-エチルアニリン、2-ベンジルピリジン、3，6-ジニトロフェノール、N，N-ジメチルアニリン、2，5-ジメチルピペラジン、p-フェネチジン、5-メチルキノリン、2-フェニルベンゾイミダゾール、ピリジン、ピコリン酸、3，5-ジヨードチロシン、p-アニシジン、2-（メチルアミノ）安息香酸、2-チアゾールアミン、グルタル酸、アジピン酸、イソキノリン、イタコン酸、o-フタル酸、ベンゾイミダゾール、ピペラジン、ヘブタン二酸、アクリジン、フェナントリジン、コハク酸、メチルコハク酸、4-メチルキノリン、3-メチルピリジン、7-イソキノリノール、マロン酸、メチルマロン酸、2-メチルキノリン、2-エチルピリジン、2-メチルピリジン、4-メチルピリジン、ヒスタミン、ヒスチジン、マレイン酸、シス-1，2-シクロヘキサジアミン、3，5-ジメチルピリジン、2-エチルベンゾイミダゾール、2-メチルベンゾイミダゾール、カコジル酸、ペリミジン、クエン酸、イソクエン酸、2，5-ジメチルピリジン、パバベリン、6-ヒドロキシ-4-メチルプテリジン、L-サイロキシン、3，4-ジメチルピリジン、メトキシピリジン、トランス-1，2-シクロヘキサジアミン、2，5-ピリジンジアミン、1-1-メチルヒスチジン、1-3-メチルヒスチジン、2，3-ジメチルピリジン、キサントプテリン、1，2-プロパングジアミン、N，N-ジエチルアニリン、アロキサン酸、2，6-ジメチルピリジン、L-カルノシン、2-ピリジンアミン、N-b-アラニルヒスチジン、ピロカルピン、1-メチルイミダゾール、1H-イミダゾール、2，4-ジメチルピリジン、4-ニトロフェノール、2-ニトロフェノール、チロシンアミド、5-ヒドロキシキナゾリン、1，1-シクロプロパングカルボン酸、2，4，6-トリメチルピリジン、ペロナール、2，3-ジクロロフェノール、1，2-エタングジアミン、1-イソキノリンアミン、およびその組合せから選択される放出性官能基を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

請求項1～4のいずれかに記載の1種類以上の化合物およびRNA薬剤を含む組成物。

【請求項6】

前記RNA薬剤がsiRNAである、請求項5に記載の組成物。

【請求項7】

前記RNA薬剤がマイクロRNAである、請求項5に記載の組成物。

【請求項8】

1種類以上の非カチオン性脂質、およびポリマー脂質をさらに含む、請求項5に記載の組成物。

【請求項9】

前記RNA薬剤がsiRNAである、請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

前記RNA薬剤がマイクロRNAである、請求項8に記載の組成物。

【請求項11】

前記非カチオン性脂質が、DDPE、DLPE、DSPE、DOPE、DSPC、DPPC、DDPC、DPPS、DSPS、コレステロール、ラノステロール、スチグマスタノール、ジヒドロラノステロール、チモステロール、チモステノール、デスモステロール、7-デヒドロコレステロール、PEG化コレステロール、酢酸コレステリル、アラキドン酸コレステリル、酪酸コレステリル、ヘキサ酸コレステリル、カプリル酸コレステリル、n-デカン酸コレステリル、ドデカン酸コレステリル、ミリスチン酸コレステリル、パルミチン酸コレステリル、ベヘン酸コレステリル、ステアリン酸コレステリル、ネルボン酸コレステリル、ペラルゴン酸コレステリル、n-バレリアン酸コレステリル、オレイン酸コレステリル、エライジン酸コレステリル、エルカ酸コレステリル、ヘプタン酸コレステリル、リノールエライジン酸コレステリル、リノール酸コレステリル、ならびにその混合物および誘導体から選択される、請求項8に記載の組成物。

【請求項12】

前記ポリマー脂質が、DMPE-MPEG-2000、DMPE-MPEG-5000、DPPE-MPEG-2000、DPPE-MPEG-5000、DSPE-MPEG-750、DSPE-MPEG-2000、DSPE-MPEG-5000、硫酸コレステリルナトリウム、PEG化コレステロール、その薬学的に許容され得る塩、およびその混合物から選択される、請求項8に記載の組成物。

【請求項13】

請求項1～4のいずれかに記載の1種類以上の化合物および干渉RNA薬剤を含む医薬組成物。

【請求項14】

干渉RNA薬剤を細胞に送達するための組成物であって、請求項1～4のいずれか1項に記載の1種類以上の化合物を1種類以上の干渉RNA薬剤とともに含む組成物。

【請求項15】

細胞または哺乳動物における遺伝子の発現を阻害するための組成物であって、請求項1～4のいずれか1項に記載の1種類以上の化合物を1種類以上の干渉RNA薬剤とともに含む組成物。

【請求項16】

関節リウマチ、炎症性疾患、肝臓疾患、脳炎、骨折、心臓疾患、肝炎およびインフルエンザを含めたウイルス疾患、ならびに癌を含めた疾患、障害または病状の処置のための医薬の製造のための、1種類以上の干渉RNA薬剤と一緒にの請求項1～4のいずれか1項に記載の1種類以上の化合物を含む組成物の使用。

【請求項17】

関節リウマチ、炎症性疾患、肝臓疾患、脳炎、骨折、心臓疾患、肝炎およびインフルエンザを含めたウイルス疾患、ならびに癌を含めた疾患、障害または病状の処置のための、1種類以上の干渉RNA薬剤と一緒にの請求項1～4のいずれか1項に記載の1種類以上の化合物を含む組成物。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0008

【訂正方法】変更

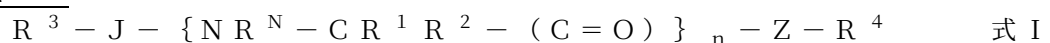
【訂正の内容】

【0008】

この概要は、本発明の詳細説明、ならびに添付の実施例および特許請求の範囲とともに全体として本開示を包含する。

(項目1)

式I:



(式中、

R¹は、独立して、各存在に対して、アミノ酸の非水素側鎖であり；

$\{NR^N - CR^1R^2 - (C=O)\}_n$ は、中心ペプチドであり；

R^2 および R^N は、互いに独立して、水素であるか、または炭素、酸素、窒素、イオウおよび水素原子からなり、1～20個の炭素原子を有する有機基であるか、またはC(1～22)アルキル、(6～12)シクロアルキル、(6～12)シクロアルキルアルキル、C(3～18)アルケニル、C(3～18)アルキニル、C(1～5)アルカノイル、C(1～5)アルカノイルオキシ、C(1～5)アルコキシ、C(1～5)アルコキシ-C(1～5)アルキル、C(1～5)アルコキシ-C(1～5)アルコキシ、C(1～5)アルキル-アミノ-C(1～5)アルキル、C(1～5)ジアルキル-アミノ-C(1～5)アルキル、ニトロ-C(1～5)アルキル、シアノ-C(1～5)アルキル、アリール-C(1～5)アルキル、4-ビフェニル-C(1～5)アルキル、カルボキシル、もしくはヒドロキシルであり；

R^3 および R^4 は、互いに独立して、天然もしくは合成脂質、リン脂質、糖脂質、トリアシルグリセロール、グリセロリン脂質、スフィンゴ脂質、セラミド、スフィンゴミエリン、セレブロシド、もしくはガングリオシド由来の親油性テール部であり、該テール部は、ステロイド、または炭素、酸素、窒素、イオウおよび水素原子からなり、1～20個の炭素原子を有する有機基、または置換もしくは非置換のC(1～22)アルキル、C(6～12)シクロアルキル、C(6～12)シクロアルキル-アルキル、C(3～18)アルケニル、C(3～18)アルキニル、C(1～5)アルコキシ-C(1～5)アルキル、またはスフィンガニン、(2R, 3R)-2-アミノ-1, 3-オクタデカンジオール、イコサスフィンガニン、スフィンゴシン、フィトスフィンゴシン、シス-4-スフィンゲニン、またはセラミドを含んでいてもよく；

Zは、NH、O、またはマレイミド、チオエーテル、アミド、システアミド、システイン、チオールを含むリンカー、またはジスルフィド基、または1～400個の原子を含むポリエチレンオキシドもしくはポリプロピレンオキシド基、C、H、F、Cl、Br、N、O、S、Si、およびPの群から選択される1～200個の原子を含むリンカーであり；

Jは、(C=O)、O、またはマレイミド、チオエーテル、アミド、システアミド、システイン、チオールを含むリンカー、またはジスルフィド基、または1～400個の原子を含むポリエチレンオキシドもしくはポリプロピレンオキシド基、C、H、F、Cl、Br、N、O、S、Si、およびPの群から選択される1～200個の原子を含むリンカーである；ならびに

n は、2～100である)

に示す構造を含む、項目1に記載の化合物。

(項目2)

中心ペプチドのアミノ酸配列が、配列番号1～300および350～356からなる群より選択される、項目1に記載の化合物。

(項目3)

中心ペプチドのアミノ酸配列が、GALFLAFLAAALX_{aa}LMGLWX_{aa}QX_{aa}KKKRKV(配列番号291)、WSQPKKKRKV(配列番号292)、WWHHKKRRCCRRKKHHWW(配列番号94)、X_{aa}WSQPKKKRKVX_{aa}(配列番号293)、WX_{aa}QPKKKRKX_{aa}(配列番号294)X_{aa}X_{aa}QPKKKRKV(配列番号295)、LIRLWX_{aa}HLIHIWFQX_{aa}RRLLKWKKK(配列番号297)、QNRRLKWKKK(配列番号298)、X_{aa}QNRRLKWKKKX_{aa}(配列番号299)、およびQX_{aa}RRLLKWKKK(配列番号300)からなる群より選択され、ここで、X_{aa}は、独立して、各存在に対して、L、A、Q、H、E、R、またはKである、項目1に記載の化合物。

(項目4)

中心ペプチドに側鎖が連結されており、該側鎖が、3, 5-ジヨードチロシン、1-メチルヒスチジン、2-メチルブタン酸、2-*o*-アニシルプロパン酸、メソ-酒石酸、4, 6-ジメチルピリミジナミン、*p*-フタル酸、クレアチニン、ブタン酸、N, N-ジメチ

ル-1-ナフチルアミン、ペンタン酸、4-メチルペンタン酸、N-メチルアニリン、1, 10-フェナントロリン、3-ピリジンカルボン酸、ヘキサン酸、プロパン酸、4-アミノ (a n i m o) 安息香酸、2-メチルプロパン酸、ヘプタン酸、オクタン酸、シクロヘキサンカルボン酸、キノリン、3-キノリンアミン、2-アミノ安息香酸、4-ピリジンカルボン酸、ノナン酸、メラミン、8-キノリノール、トリメチル酢酸、6-メトキシキノリン、4-(メチルアミノ)安息香酸、p-メチルアニリン、3-(メチルアミノ)安息香酸、リンゴ酸、N-エチルアニリン、2-ベンジルピリジン、3, 6-ジニトロフェノール、N, N-ジメチルアニリン、2, 5-ジメチルピペラジン、p-フェネチジン、5-メチルキノリン、2-フェニルベンゾイミダゾール、ピリジン、ピコリン酸、3, 5-ジヨード (d i i o d i) チロシン、p-アニシジン、2-(メチルアミノ)安息香酸、2-チアゾールアミン、グルタル酸、アジピン酸、イソキノリン、イタコン酸、o-フタル酸、ベンゾイミダゾール、ピペラジン、ヘプタン二酸、アクリジン、フェナントリジン、コハク酸、メチルコハク酸、4-メチルキノリン、3-メチルピリジン、7-イソキノリノール、マロン酸、メチル (m e t h y) マロン酸、2-メチルキノリン、2-エチルピリジン、2-メチルピリジン、4-メチルピリジン、ヒスタミン、ヒスチジン、マレイン酸、シス-1, 2-シクロヘキサンジアミン、3, 5-ジメチルピリジン、2-エチルベンゾイミダゾール、2-メチルベンゾイミダゾール、カコジル酸、ペリミジン、クエン酸、イソクエン酸、2, 5-ジメチルピリジン、パパベリン、6-ヒドロキシ-4-メチルプテリジン、L-サイロキシン、3, 4-ジメチルピリジン、メトキシピリジン、トランス-1, 2-シクロヘキサンジアミン、2, 5-ピリジンジアミン、1-1-メチルヒスチジン、1-3-メチルヒスチジン、2, 3-ジメチルピリジン、キサントプテリン、1, 2-プロパンジアミン、N, N-ジエチルアニリン、アロキサン酸、2, 6-ジメチルピリジン、L-カルノシン、2-ピリジンアミン、N-b-アラニルヒスチジン、ピロカルピン、1-メチルイミダゾール、1H-イミダゾール、2, 4-ジメチルピリジン、4-ニトロフェノール、2-ニトロフェノール、チロシンアミド、5-ヒドロキシ (h y d o x x y) キナゾリン、1, 1-シクロプロパンジカルボン酸、2, 4, 6-トリメチルピリジン、ペロナール、2, 3-ジクロロフェノール、1, 2-エタンジアミン、1-イソキノリンアミン、およびその組合せから選択される放出性官能基を含む、項目1に記載の化合物。

(項目5)

干渉RNA薬剤および1種類以上の項目1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む医薬組成物。

(項目6)

前記干渉RNA薬剤がs i RNAである、項目5に記載の組成物。

(項目7)

前記干渉RNA薬剤がm d RNAである、項目5に記載の組成物。

(項目8)

干渉RNA薬剤、1種類以上の項目1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る、1種類以上の非カチオン性脂質、およびポリマー脂質を含む医薬組成物。

(項目9)

前記干渉RNA薬剤がs i RNAである、項目8に記載の組成物。

(項目10)

前記干渉RNA薬剤がm d RNAである、項目8に記載の組成物。

(項目11)

前記1種類以上の化合物が

(C 2 0) - (H)₈ (R)₈ (H)₈ K - NH - (C 2 0) (配列番号13)

である、項目8に記載の組成物。

(項目12)

前記非カチオン性脂質が、DDPE、DLPE、DSPE、DOPE、DL i n PE、D L e n PE、D A R A PE、DDH A PE、D P h PE、D S P C、D P P C、D D P C

、D P P S、D S P S、コレステロール、ラノステロール、スチグマスタノール、ジヒドロラノステロール、チモステロール、チモステノール、デスモステロール、7-デヒドロコレステロール、ペグ化コレステロール、酢酸コレステリル、アラキドン酸コレステリル、酪酸コレステリル、ヘキサン酸コレステリル、カプリル酸コレステリル、n-デカン酸コレステリル、ドデカン酸コレステリル、ミリスチン酸コレステリル、パルミチン酸コレステリル、ベヘン酸コレステリル、ステアリン酸コレステリル、ネルボン酸コレステリル、ペラルゴン酸コレステリル、n-バレリアン酸コレステリル、オレイン酸コレステリル、エライジン酸コレステリル、エルカ酸コレステリル、ヘプタン酸コレステリル、リノールエライジン酸コレステリル、リノール酸コレステリル、ならびにその混合物および誘導体から選択される、項目8に記載の組成物。

(項目13)

前記ポリマー脂質が、D M P E-M P E G-2 0 0 0、D M P E-M P E G-5 0 0 0、D P P E-M P E G-2 0 0 0、D P P E-M P E G-5 0 0 0、D S P E-M P E G-7 5 0、D S P E-M P E G-2 0 0 0、D S P E-M P E G-5 0 0 0、硫酸コレステリルナトリウム、ペグ化コレステロール、その薬学的に許容され得る塩、およびその混合物から選択される、項目8に記載の組成物。

(項目14)

項目8に記載の組成物を調製すること、および細胞を該組成物で処理することを含む、干渉RNA薬剤を細胞に送達するための方法。

(項目15)

項目8に記載の組成物を調製すること、および細胞を該組成物で処理することを含む、細胞における遺伝子の発現を阻害するための方法。

(項目16)

項目8に記載の組成物を調製すること、および該組成物を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物における遺伝子の発現を阻害するための方法。

(項目17)

疾患、障害または病状の処置のための医薬の製造のための項目8に記載の組成物の使用。

(項目18)

疾患または病状が、癌、代謝疾患もしくは代謝障害、または炎症性疾患である、項目17に記載の使用。

(項目19)

ウイルス感染の処置のための医薬の製造のための項目8に記載の組成物の使用。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

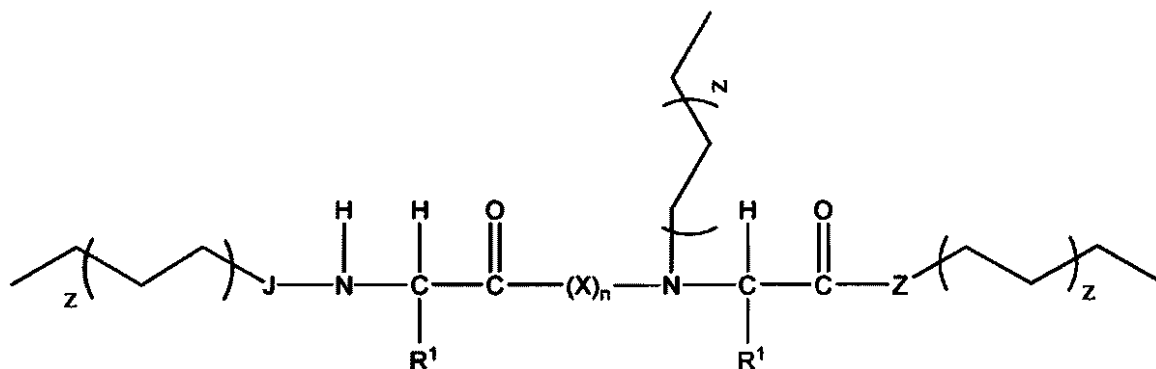
【訂正対象項目名】0076

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0076】

【化 9】



構造 7

一部の実施形態において、式 I に相当する一連のリポペプチドは構造 8 で表され、式中、 z は 0 ～ 20 であり、 X は、独立して各存在に対して任意のアミノ酸であり、 R^1 は上記に規定のとおりであり、 n は 0 ～ 98 である。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

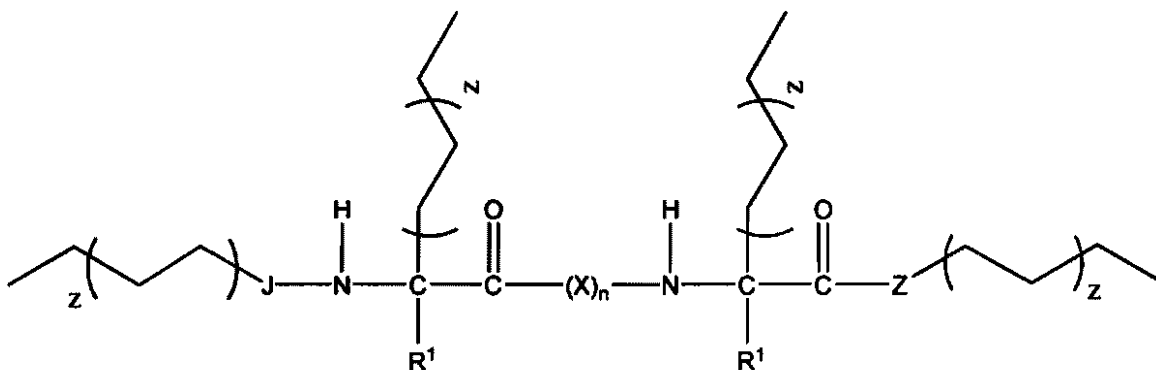
【訂正対象項目名】0081

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0081】

【化 1 4】



構造 1 2

一部の実施形態において、式 I に相当する一連のリポペプチドは構造 1 3 で表され、式中、 z は 0 ～ 20 であり、 X は、独立して各存在に対して任意のアミノ酸であり、 R^1 は上記に規定のとおりであり、 n は 0 ～ 98 である。