

【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 1 部門第 1 区分

【発行日】平成22年4月8日 (2010.4.8)

【公表番号】特表2007-535922(P2007-535922A)

【公表日】平成19年12月13日 (2007.12.13)

【年通号数】公開・登録公報2007-048

【出願番号】特願2007-511092(P2007-511092)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 H 21/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 31/7115 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/14 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/06 (2006.01)

A 6 1 P 31/10 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/14 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 31/20 (2006.01)

A 6 1 P 31/22 (2006.01)

A 6 1 P 33/00 (2006.01)

A 6 1 P 33/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 H 21/02

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 31/7115

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/14	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/06	
A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/14	
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	31/20	
A 6 1 P	31/22	
A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	33/04	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	43/00	1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成22年2月18日(2010.2.18)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

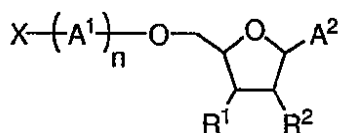
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の化学式Iで表される一本鎖 s i R N A または マイクロ R N A。

【化 1】



I

(Xは、H、-P(O)(OM)₂、-P(O)(OM)-O-P(O)(OM)₂、-

$P(O)(O\text{アルキル})_2$ 、または $-P(O)(O\text{アルキル})-O-P(O)(O\text{アルキル})_2$ であり；

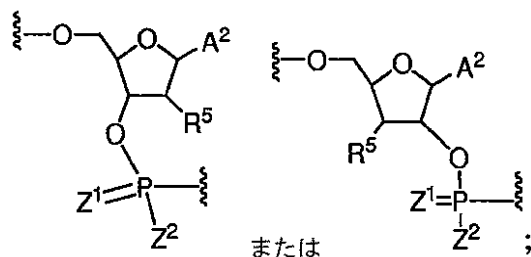
M はそれぞれ独立して、アルカリ金属または総電荷 + 1 の遷移金属を表し；

n は 16、17、18、19、20、21、22、23 または 24 であり；

R^1 、 R^2 、および R^5 はそれぞれ独立して、H、OH、F、 $-O\text{アルキル}$ 、 $-O\text{アリル}$ 、 $-O(C(R^7)_2)_vOR^7$ 、 $-O(C(R^7)_2)_vSR^7$ 、 $-O(C(R^7)_2)_vN(R^7)_2$ 、 $-O(C(R^7)_2)_vC(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-S(C_1 \sim C_6)\text{アルキル}$ 、 $-O(C(R^7)_2)_vO(C_1 \sim C_6)\text{アルキル}$ 、 $-O(C(R^7)_2)_vS(C_1 \sim C_6)\text{アルキル}$ 、 $-O(C(R^7)_2)_vO(C(R^7)_2)_vN((C_1 \sim C_6)\text{アルキル})_2$ 、または $-O(C(R^7)_2)_vON((C_1 \sim C_6)\text{アルキル})_2$ を表し；

A^1 はそれぞれ独立して、

【化 2】



を表し；

Z^1 はそれぞれ独立して、O または S を表し；

Z^2 はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、 $-OM$ 、 $-O\text{アルキル}$ 、 $-O\text{アリール}$ 、 $-O\text{アラルキル}$ 、 $-SH$ 、 SM 、 $-S\text{アルキル}$ 、 $-S\text{アリール}$ 、 $-S\text{アラルキル}$ 、 $-N(R^3)R^4$ 、 $-(C(R^7)_2)_mN(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)(C(R^7)_2)_mN(R^7)_2$ 、または アルキル を表し；

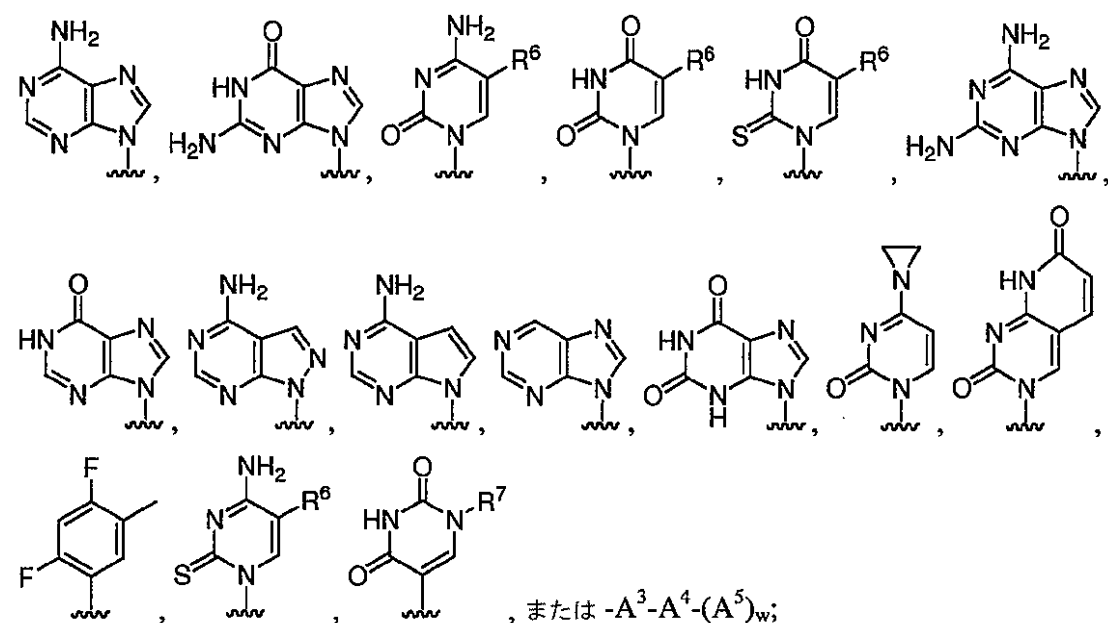
R^3 および R^4 は H または アルキル であり；または R^3 および R^4 は全体として 3、4、5、6 または 7 員環を成し；

R^6 はそれぞれ独立して、H、 アルキル または $NHCH_2CH=CH_2$ を表し；

R^7 はそれぞれ独立して、H または アルキル を表し；

A^2 はそれぞれ独立して、

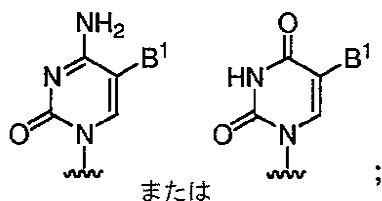
【化 3】



を表し；

A³ はそれぞれ独立して、

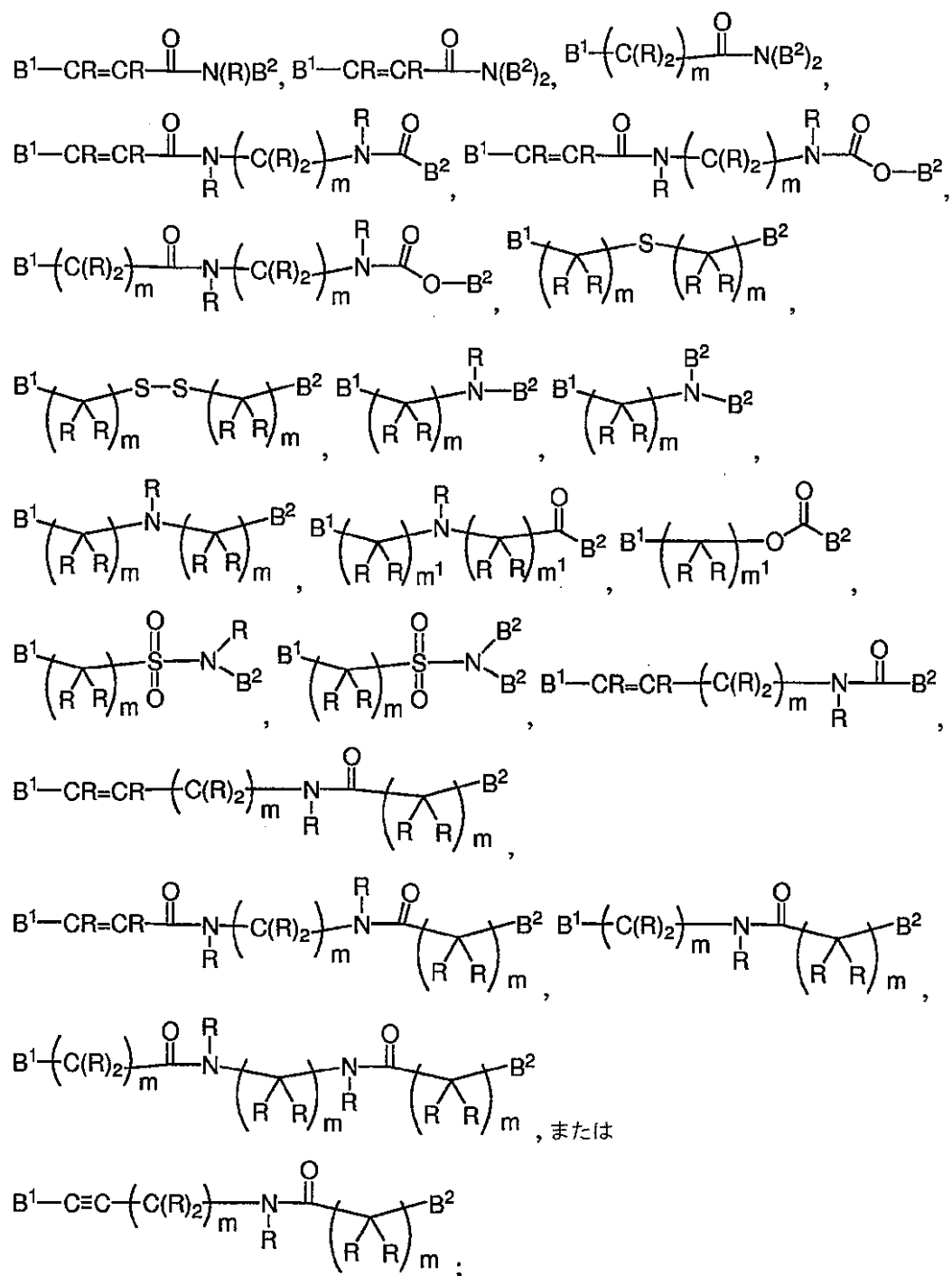
【化 4】



を表し；

A⁴ はそれぞれ独立して、式：

【化 5】



を有し、

B^1 はそれぞれ独立して、 A^3 と A^4 の間の結合を表し；

B^2 はそれぞれ独立して、 A^4 と A^5 の間の結合を表し；

R はそれぞれ独立して、水素またはアルキルを表し；

m はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7または8を表し；

m^1 はそれぞれ独立して、0、1、2、3、4、5、6、7または8を表し；

v はそれぞれ独立して、1、2、3または4を表し；

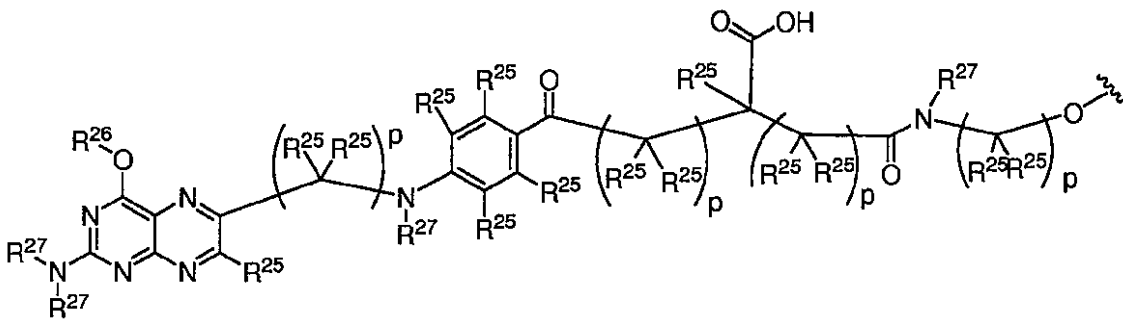
w は原子価則に従ってそれぞれ独立して、1、2または3を表し；

ただし A^5 が少なくとも1回出現することを条件とし；および

A^5 はそれぞれ独立して、化合物C、化合物C'、化合物D、化合物D'、あるいは、ステロイド、胆汁酸、脂質、葉酸、ピリドキサル、B12、リボフラビン、ビオチン、芳香族化合物、多環式化合物、クラウンエーテル、インターカレーター、切断分子、タンパク質結合剤、糖質、または必要に応じて置換された飽和5員環の、ラジカルを表し；

化合物Cは：

【化6】

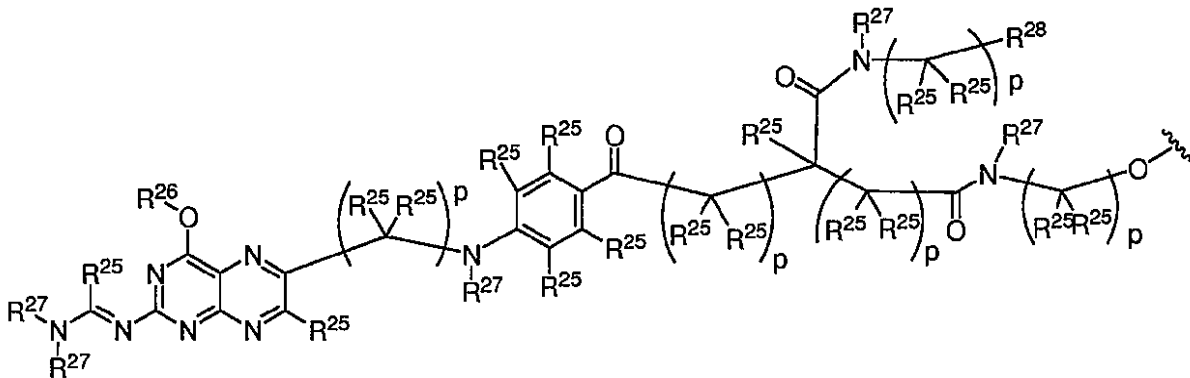


C

で表され、

化合物C'は：

【化7】



C'

で表され、

CおよびC'について、

R^{25} はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、アルコキシル、チオアルキル、アジド、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-CO_2R^{27}$ 、 $-COR^{27}$ 、 $-OC(O)R^{27}$ 、アルキル、アルケニル、アリールまたはアラルキルを表し；

R^{26} はそれぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アリールまたはアラルキルを表し；

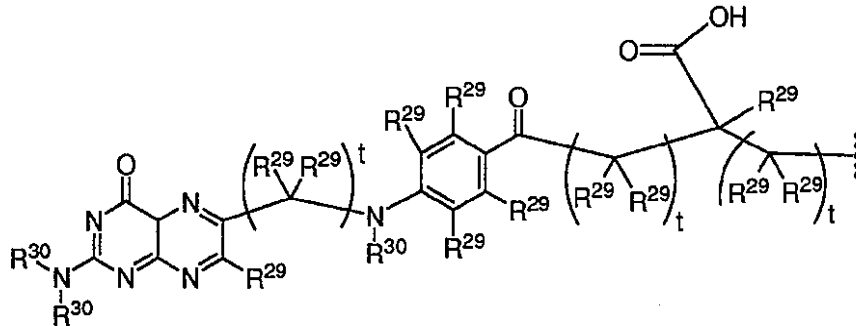
R^{27} はそれぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、アリールまたはアラルキルを表し；

R^{28} はそれぞれ独立して、 $-\text{OC}(\text{O})R^{27}$ 、 $-\text{N}(R^{27})\text{C}(\text{O})R^{27}$ 、 $-\text{N}(R^{27})_2$ 、 $-\text{CO}_2R^{27}$ 、 $-\text{COR}^{27}$ 、アルキル、アルケニル、アリールまたはアラルキルを表し；および

p はそれぞれ独立して 1、2、3、4、5、6 または 7 を表し；

化合物 D は：

【化 8】

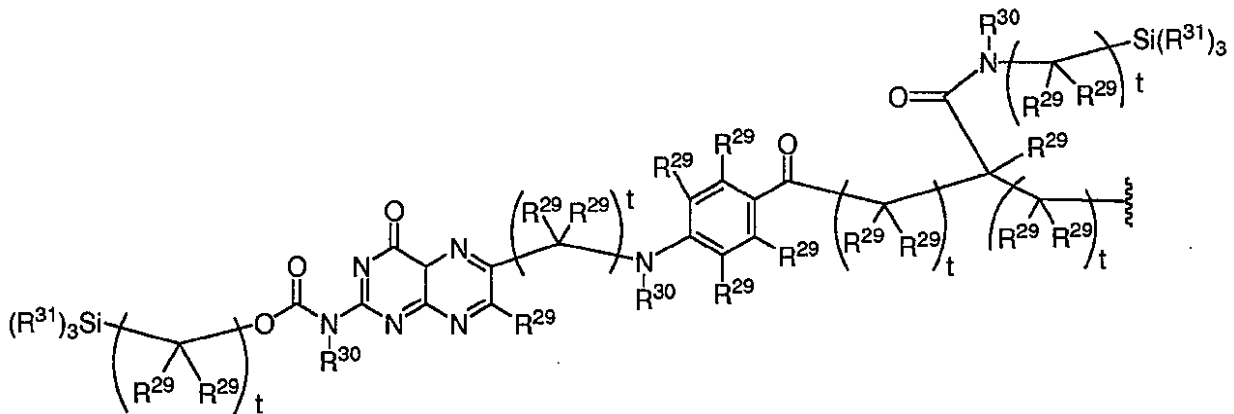


D

で表され、

化合物 D' は：

【化 9】



D'

で表され、

D および D' について、

R^{29} はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、アルコキシル、チオアルキル、アジド、 $-\text{N}(R^{30})_2$ 、 $-\text{CO}_2R^{30}$ 、 $-\text{COR}^{30}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})R^{30}$ 、アルキル、アルケニル、アリールまたはアラルキルを表し；

R^{30} はそれぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、アリールまたはアラルキルを表し；

R^{31} はそれぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アリールまたはアラルキルを表し；

t はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6 または 7 を表す。）

【請求項 2】

n が 18、19、20、21 または 22 であることを特徴とする請求項 1 記載の一本鎖 siRNA または マイクロRNA。

【請求項 3】

n が 20 であることを特徴とする請求項 1 の一本鎖 siRNA または マイクロRNA。

【請求項 4】

A⁵ が少なくとも 2 回出現することを特徴とする請求項 1 記載の一本鎖 s i R N A または マイクロ R N A。

【請求項 5】

A⁵ がそれぞれ独立して、化合物 C、化合物 D、あるいは、コレステロール、5 - コラン酸、プロゲステロン、アルドステロン、デヒドロアルドステロン、イソアンドロステロン、エステロン、エストラジオール、エルゴステロール、デヒドロエルゴステロール、ラノステロール、4 - コレステン - 3 - オン、ググルステロン、テストステロン、ノルテストステロン、フォルメスタン、ヒドロキシエクジソン、ケトエストリオール、コルチコステロン、ジエネストロール、ジヒドロキシプレグナノン、プレグナノン、コボルンモン、エキレニン、エキリン、エストリオール、エチニルエストラジオール、メストラノール、モキセストロール、ミタトリエンジオール、キネストラジオール、キネストロール、ヘルボル酸、プロトスタジエン、フシジン酸、シクロアルテノール、トリカロール、ククルピタニンセドレロン、ユーフォル、ダマレンジオール、パーケオール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、パラメタゾン、ベタメタゾン、コルチゾン、フルオシノニド、フルオロメトロン、ハルシノニド、ブデソニド、またはそれら化合物の任意の 1 つがヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、アルキル、カルボン酸、エステル、アミド、カルボニル、アルコキシルもしくはシアノの一つ以上でさらに置換されたもの、のラジカルを表すことを特徴とする請求項 1 記載の一本鎖 s i R N A または マイクロ R N A。

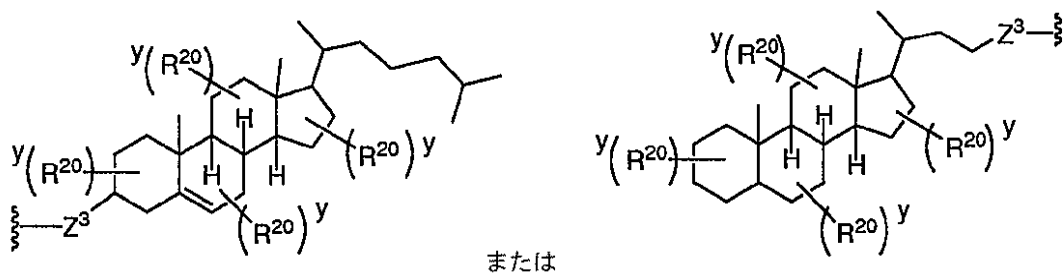
【請求項 6】

A⁵ がそれぞれ独立して、コレステロールまたは 5 - コラン酸のラジカルを表すことを特徴とする請求項 1 記載の一本鎖 s i R N A または マイクロ R N A。

【請求項 7】

A⁵ がそれぞれ独立して、

【化 10】



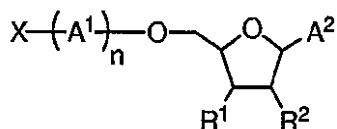
を表し；

R²⁰ はそれぞれ独立して、ヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、アルコキシル、アルキル、アミノアルキル、アジド、カルボニル、アシルまたはアシルオキシを表し；Z³ はそれぞれ独立して、O、SまたはNRを表し；および y は原子価則に従ってそれぞれ独立して、0、1、2、3、4、5または6を表すことを特徴とする請求項 1 記載の一本鎖 s i R N A または マイクロ R N A。

【請求項 8】

第一鎖および第二鎖を含み、該第一鎖および第二鎖が独立して下記の化学式IIで表されることを特徴とする二本鎖 s i R N A。

【化 1 1】



II

(Xは、H、 $-P(O)(OM)_2$ 、 $-P(O)(OM)-O-P(O)(OM)_2$ 、 $-P(O)(Oアルキル)_2$ 、または $-P(O)(Oアルキル)-O-P(O)(Oアルキル)_2$ であり；

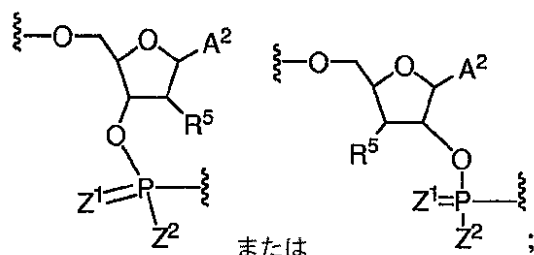
Mはそれぞれ独立して、アルカリ金属または総電荷+1の遷移金属を表し；

nは16、17、18、19、20、21、22、23または24であり；

R^1 、 R^2 、および R^5 はそれぞれ独立して、H、OH、F、 $-Oアルキル$ 、 $-Oアリル$ 、 $-O(C(R^7)_2)_vOR^7$ 、 $-O(C(R^7)_2)_vSR^7$ 、 $-O(C(R^7)_2)_vN(R^7)_2$ 、 $-O(C(R^7)_2)_vC(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-S(d-C6)アルキル$ 、 $-O(C(R^7)_2)_vO(C_1\sim C_6)アルキル$ 、 $-O(C(R^7)_2)_vS(C_1\sim C_6)アルキル$ 、 $-O(C(R^7)_2)_vO(C(R^7)_2)_vN((C_1\sim C_6)アルキル)_2$ または $-O(C(R^7)_2)_vON((C_1\sim C_6)アルキル)_2$ を表し；

A^1 はそれぞれ独立して、

【化 1 2】



を表し；

Z^1 はそれぞれ独立して、OまたはSを表し；

Z^2 はそれぞれ独立して、 $-OH$ 、 $-OM$ 、 $-Oアルキル$ 、 $-Oアリール$ 、 $-Oアラルキル$ 、 $-SH$ 、 SM 、 $-Sアルキル$ 、 $-Sアリール$ 、 $-Sアラルキル$ 、 $-N(R^3)R^4$ 、 $-(C(R^7)_2)_mN(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)(C(R^7)_2)_mN(R^7)_2$ またはアルキルを表し；

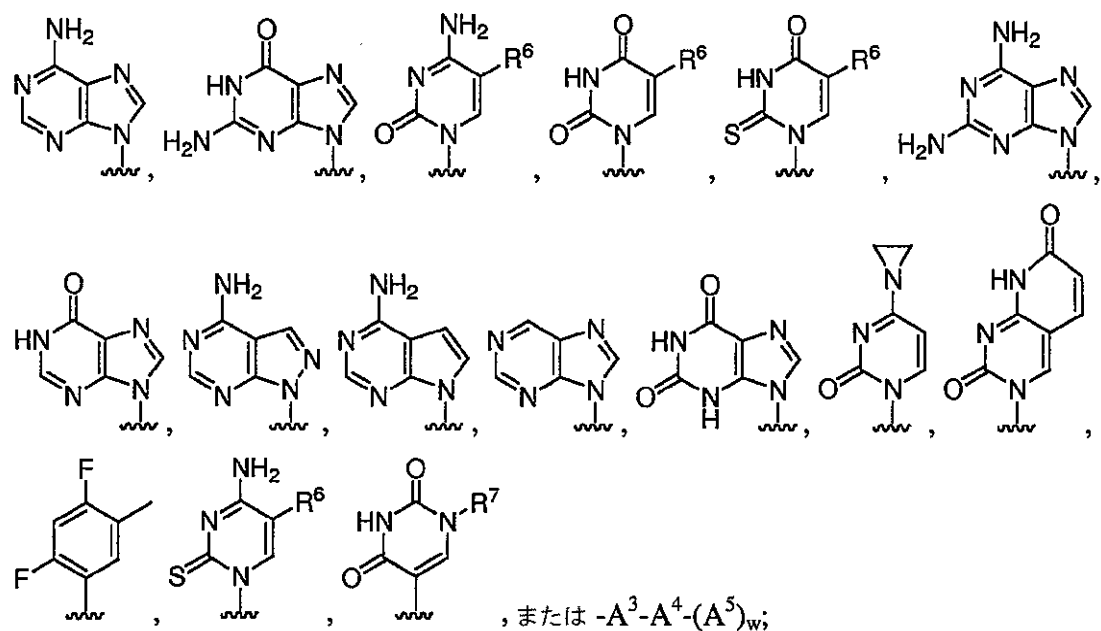
R^3 および R^4 はHまたはアルキルであり；または R^3 および R^4 は全体として3、4、5、6または7員環を成し；

R^6 はそれぞれ独立して、H、アルキルまたは $-NHCH_2CH=CH_2$ を表し；

R^7 はそれぞれ独立して、Hまたはアルキルを表し；

A^2 はそれぞれ独立して、

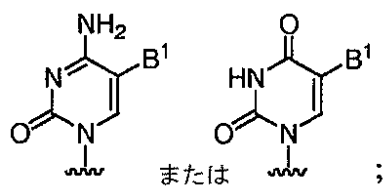
【化 1 3】



を表し；

A^3 はそれぞれ独立して、

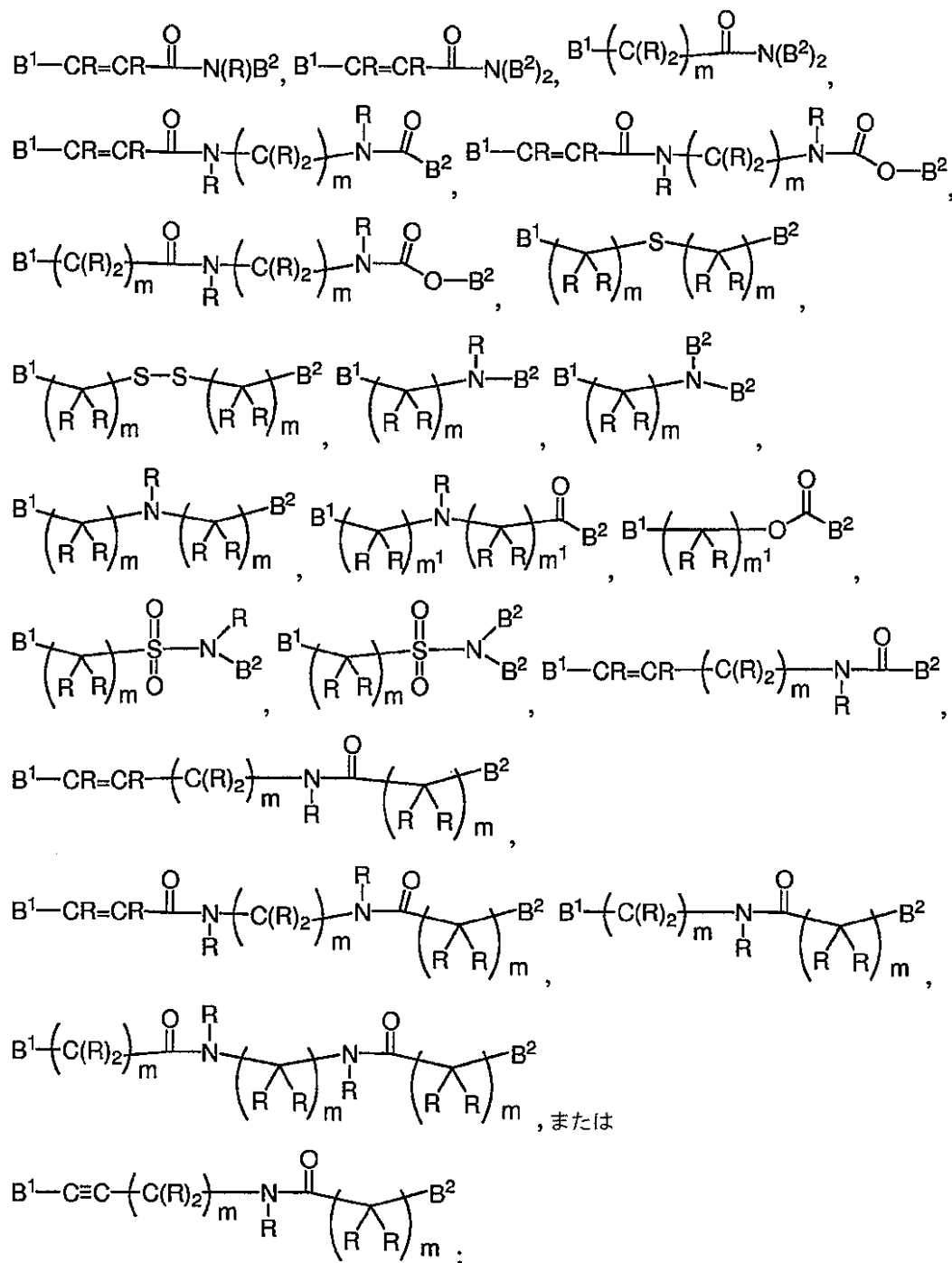
【化 1 4】



を表し；

A^4 はそれぞれ独立して、式：

【化 1 5】



を有し、

B^1 はそれぞれ独立して、 A^3 と A^4 の間の結合を表し；

B^2 はそれぞれ独立して、 A^4 と A^5 の間の結合を表し；

R はそれぞれ独立して、水素またはアルキルを表し；

m はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6、7または8を表し；

m^1 はそれぞれ独立して、0、1、2、3、4、5、6、7または8を表し；

v はそれぞれ独立して、1、2、3または4を表し；

w は原子価則に従ってそれぞれ独立して、1、2または3を表し；

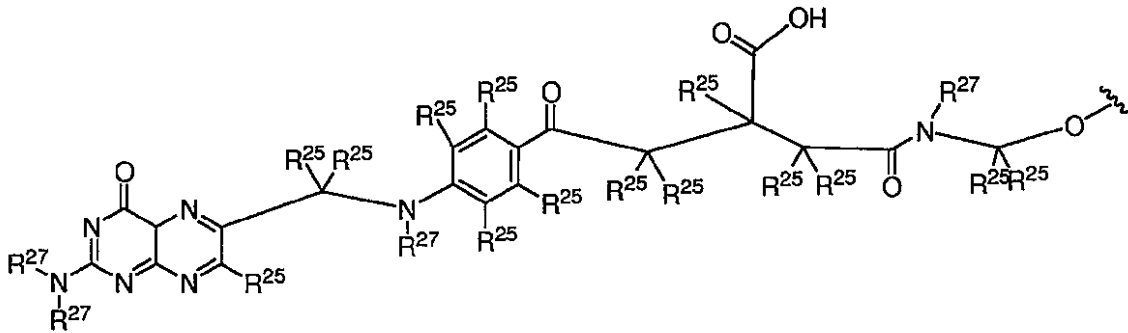
ただし A^5 が少なくとも1回出現することを条件とし；および

A^5 はそれぞれ独立して、化合物C、化合物D、あるいは、ステロイド、胆汁酸、脂質、葉酸、ピリドキサル、B12、リボフラビン、ビオチン、芳香族化合物、多環式化合物、クラウンエーテル、インターカレーター、切断分子、タンパク質結合剤、糖質、また

は必要に応じて置換された飽和 5 員環の、ラジカルを表し；

化合物 C は：

【化 1 6】

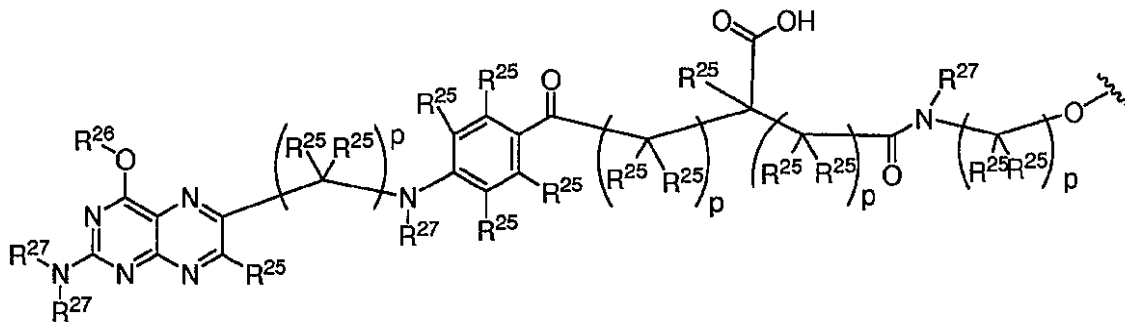


C

で表され、および

化合物 C' は：

【化 1 7】



C'

で表され、

C および C' について、

R^{25} はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、アルコキシル、チオアルキル、アジド、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-CO_2R^{27}$ 、 $-COR^{27}$ 、 $-OC(O)R^{27}$ 、アルキル、アルケニル、アリールまたはアラルキルを表し；

R^{26} はそれぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アリールまたはアラルキルを表し；

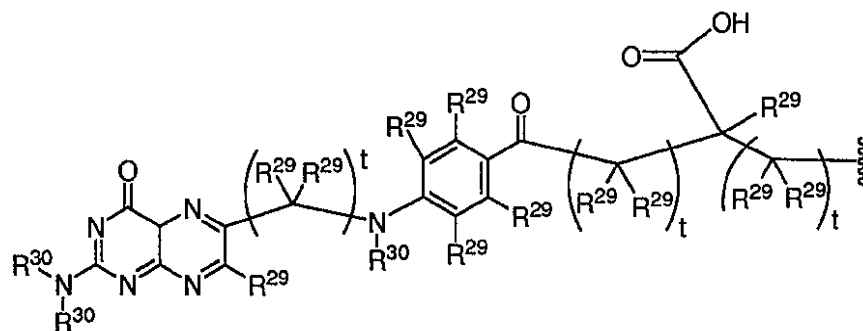
R^{27} はそれぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、アリールまたはアラルキルを表し；

R^{28} はそれぞれ独立して、 $-OC(O)R^{27}$ 、 $-N(R^{27})C(O)R^{27}$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-CO_2R^{27}$ 、 $-COR^{27}$ 、アルキル、アルケニル、アリールまたはアラルキルを表し；および

p はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6 または 7 を表し；および

化合物 D は：

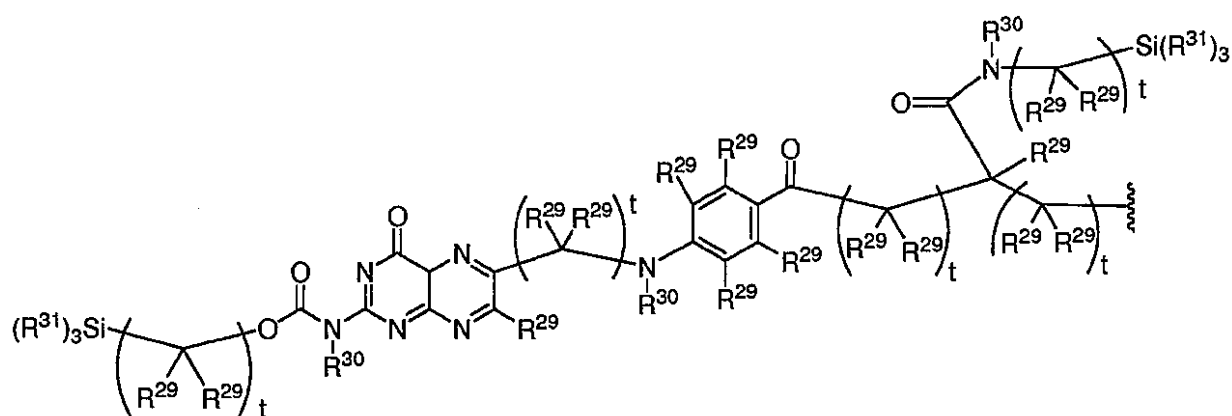
【化 1 8】

**D**

で表され、および

化合物 D' は：

【化 1 9】

**D'**

で表され、

D および D' について

R^{29} はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、アルコキシル、チオアルキル、アジド、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-CO_2R^{30}$ 、 $-COR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、アルキル、アルケニル、アリールまたはアラルキルを表し；

R^{30} はそれぞれ独立して、H、アルキル、アルケニル、アリールまたはアラルキルを表し；

R^{31} はそれぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アリールまたはアラルキルを表し；および

t はそれぞれ独立して、1、2、3、4、5、6または7を表す。）

【請求項 9】

n が 18、19、20、21 または 22 であることを特徴とする請求項 8 記載の二本鎖 siRNA。

【請求項 10】

n が 20 であることを特徴とする請求項 8 記載の二本鎖 siRNA。

【請求項 11】

n が 20 であり、かつ、第一鎖および第二鎖に 2 つのハイブリダイズしていないヌクレオチドが存在するように第一鎖および第二鎖がハイブリダイズしていることを特徴とする請求項 8 記載の二本鎖 siRNA。

【請求項 12】

第一鎖について n が 20 であり、および第二鎖について n が 22 であることを特徴とする請求項 8 記載の二本鎖 s i R N A。

【請求項 13】

A^5 が少なくとも 2 回出現することを特徴とする請求項 8 記載の二本鎖 s i R N A。

【請求項 14】

A^5 が第一鎖にのみ存在することを特徴とする請求項 8 記載の二本鎖 s i R N A。

【請求項 15】

第一鎖および第二鎖が、それぞれ少なくとも 1 回の A^5 の出現を含むことを特徴とする請求項 8 記載の二本鎖 s i R N A。

【請求項 16】

A^5 がそれぞれ独立して、化合物 C、化合物 D、あるいは、コレステロール、5 - コラン酸、プロゲステロン、アルドステロン、デヒドロアルドステロン、イソアンドロステロン、エステロン、エストラジオール、エルゴステロール、デヒドロエルゴステロール、ラノステロール、4 - コレステン - 3 - オン、ググルステロン、テストステロン、ノルテストステロン、フォルメスタン、ヒドロキシエクジソン、ケトエストリオール、コルチコステロン、ジエネストロール、ジヒドロキシプレゲナノン、プレゲナノン、コボルンモン、エキレニン、エキリン、エストリオール、エチニルエストラジオール、メストラノール、モキセストロール、ミタトリエンジオール、キネストラジオール、キネストロール、ヘルボル酸、プロトスタジエン、フシジン酸、シクロアルテノール、トリカロール、ククルピタニンセドレロン、ユーフォル、ダマレンジオール、パーケオール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、パラメタゾン、ベタメタゾン、コルチゾン、フルオシノニド、フルオロメトロン、ハルシノニド、ブデソニド、またはそれら化合物の任意の 1 つがヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、アルキル、カルボン酸、エステル、アミド、カルボニル、アルコキシルもしくはシアノの一つ以上でさらに置換されたもの、のラジカルを表すことを特徴とする請求項 8 記載の二本鎖 s i R N A。

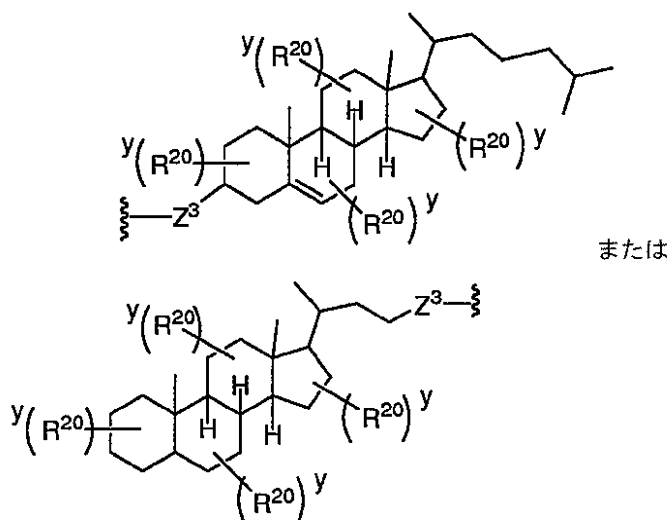
【請求項 17】

A^5 がそれぞれ独立して、コレステロールまたは 5 - コラン酸のラジカルを表すことを特徴とする請求項 8 記載の二本鎖 s i R N A。

【請求項 18】

A^5 がそれぞれ独立して

【化 20】



を表し；

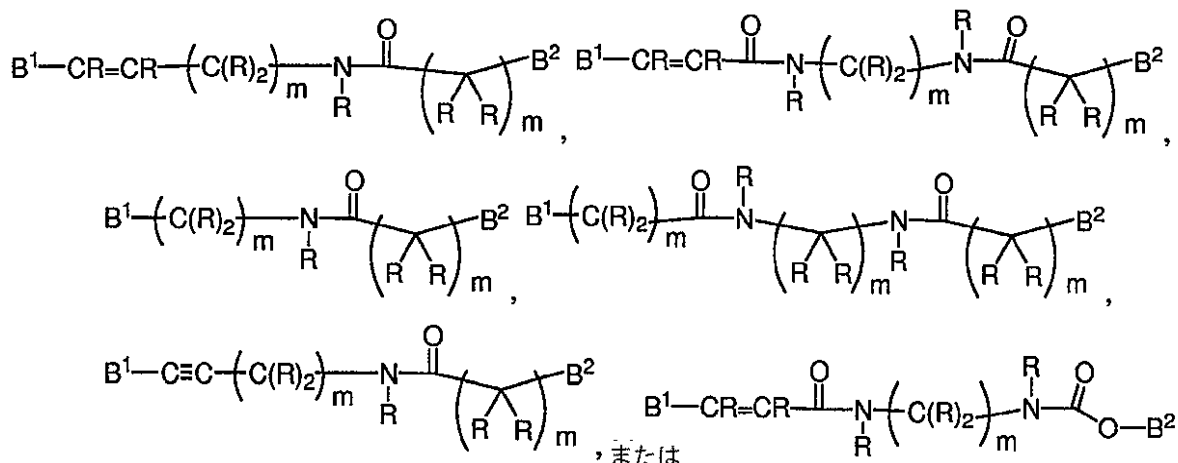
R^{20} はそれぞれ独立して、ヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、アルコキシル、アルキル、アミノアルキル、アジド、カルボニル、アシルまたはアシルオキシを表し； Z^3 はそ

れぞれ独立して、O、SまたはNRを表し；およびyは原子価則に従ってそれぞれ独立して、0、1、2、3、4、5または6を表すことを特徴とする請求項8記載の二本鎖 siRNA。

【請求項19】

A⁴がそれぞれ独立して、式：

【化21】

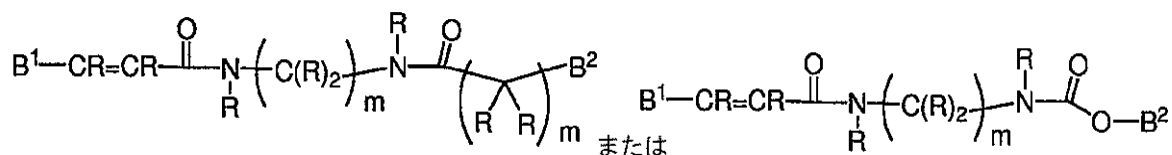


を示すことを特徴とする請求項1記載の一本鎖 siRNA または マイクロRNA。

【請求項20】

A⁴がそれぞれ独立して、式：

【化22】

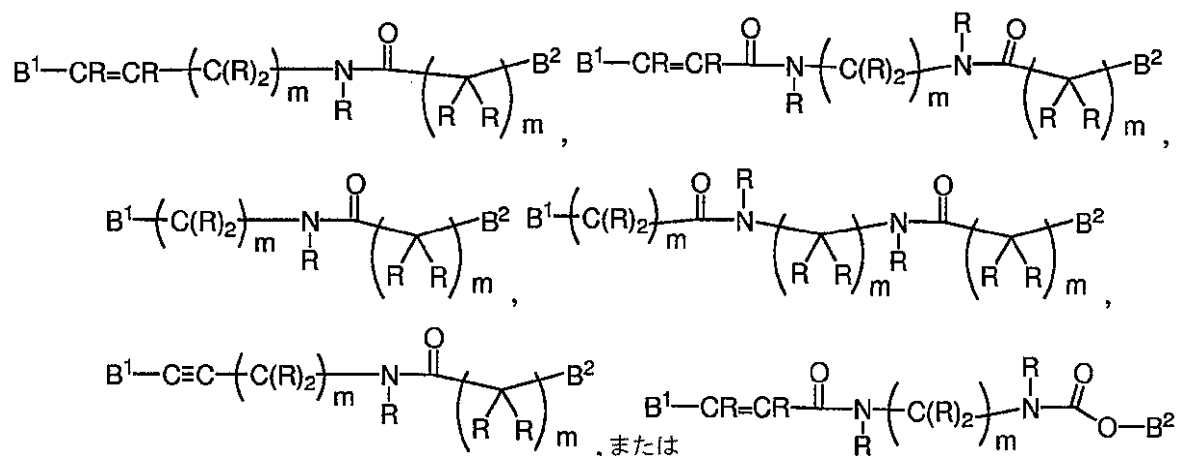


を示すことを特徴とする請求項19記載の一本鎖 siRNA または マイクロRNA。

【請求項21】

A⁴がそれぞれ独立して、式：

【化23】

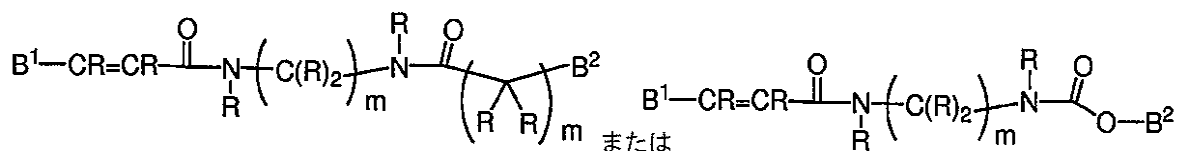


を示すことを特徴とする請求項5記載の一本鎖 siRNA または マイクロRNA。

【請求項22】

A⁴がそれぞれ独立して、式：

【化 2 4】

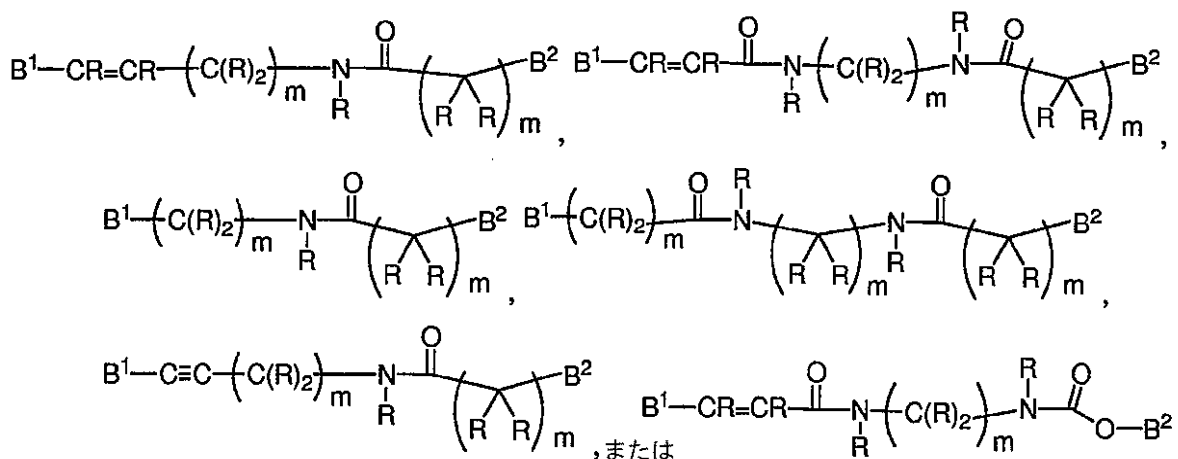


を示すことを特徴とする請求項 2 1 記載の一本鎖 s i R N A またはマイクロ R N A。

【請求項 2 3】

A^4 がそれぞれ独立して、式：

【化 2 5】

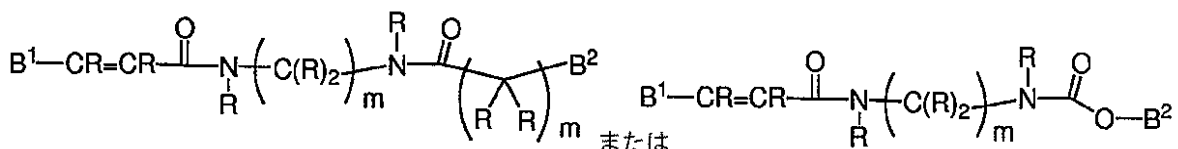


を示すことを特徴とする請求項 6 記載の一本鎖 s i R N A またはマイクロ R N A。

【請求項 2 4】

A^4 がそれぞれ独立して、式：

【化 2 6】

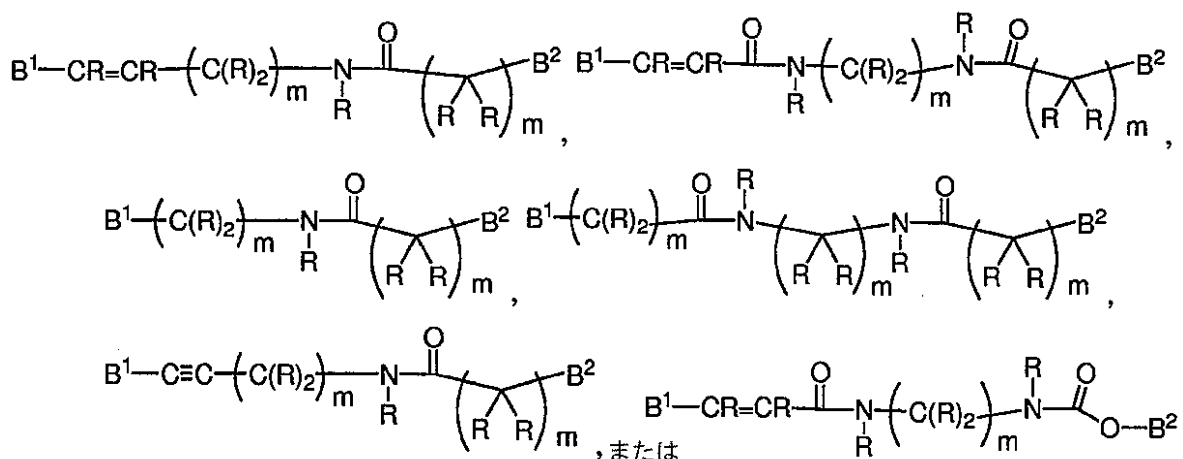


を示すことを特徴とする請求項 2 3 記載の一本鎖 s i R N A またはマイクロ R N A。

【請求項 2 5】

A^4 がそれぞれ独立して、式：

【化 2 7】

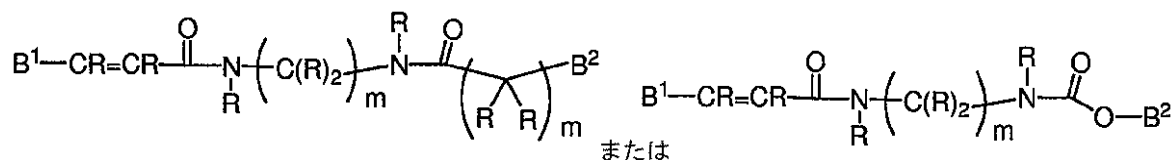


を示すことを特徴とする請求項 7 記載の一本鎖 s i R N A またはマイクロ R N A。

【請求項 26】

A⁴ がそれぞれ独立して、式：

【化 28】

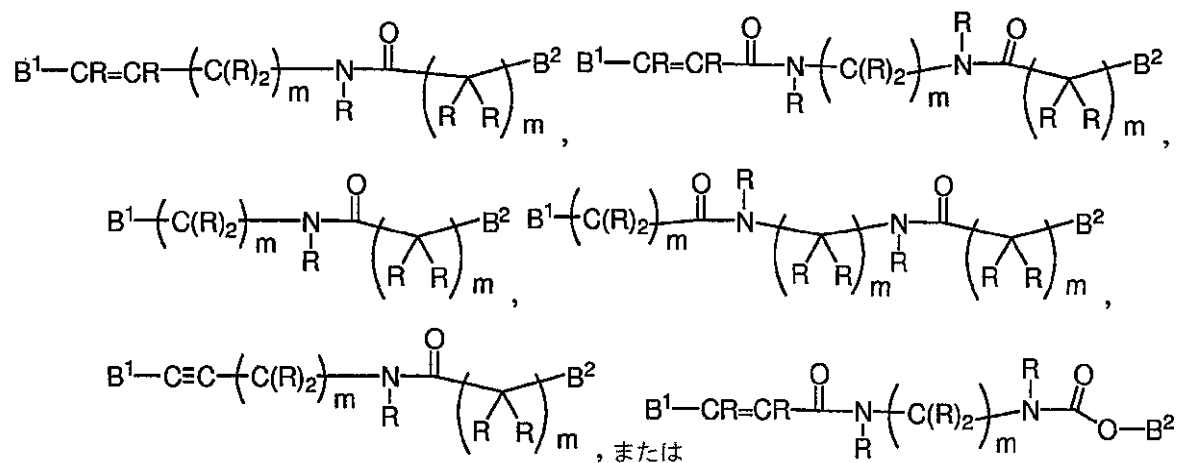


を示すことを特徴とする請求項 25 記載の一本鎖 s i R N A またはマイクロ R N A。

【請求項 27】

A⁴ がそれぞれ独立して、式：

【化 29】

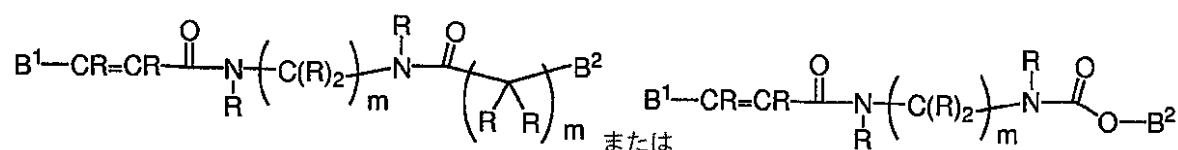


を示すことを特徴とする請求項 8 記載の二本鎖 s i R N A。

【請求項 28】

A⁴ がそれぞれ独立して、式：

【化 30】

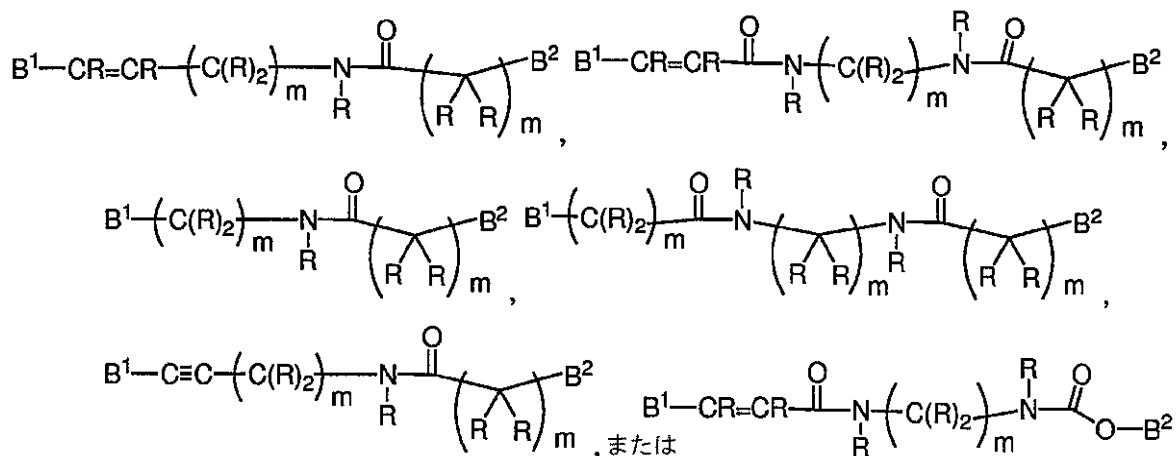


を示すことを特徴とする請求項 27 記載の二本鎖 s i R N A。

【請求項 29】

A⁴ がそれぞれ独立して、式：

【化 3 1】

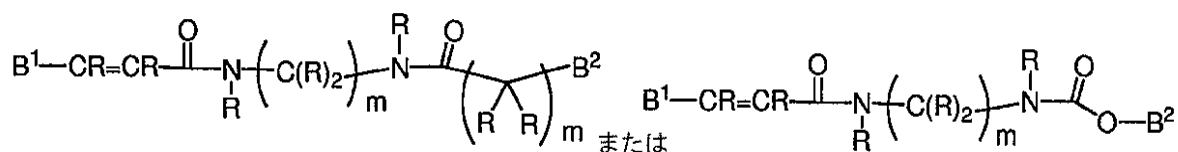


を示すことを特徴とする請求項 16 記載の二本鎖 s i R N A。

【請求項 30】

A^4 がそれぞれ独立して、式：

【化 3 2】

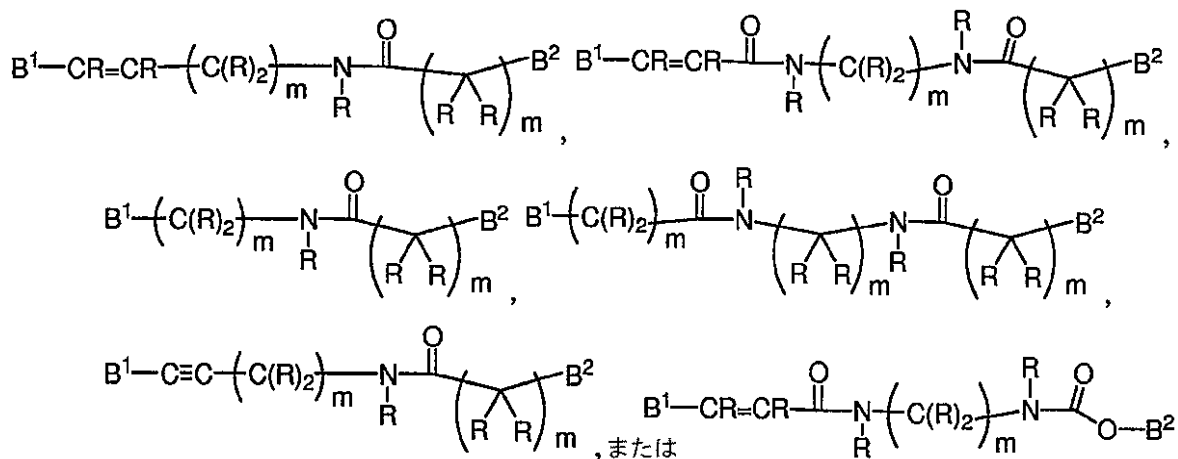


を示すことを特徴とする請求項 29 記載の二本鎖 s i R N A。

【請求項 31】

A^4 がそれぞれ独立して、式：

【化 3 3】

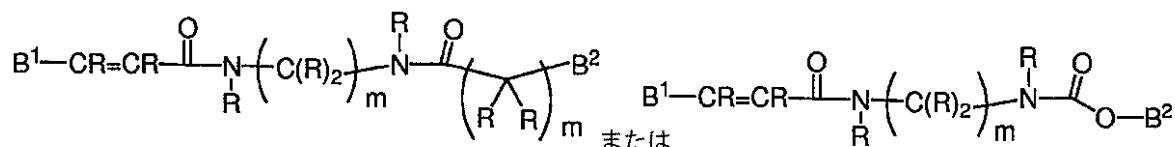


を示すことを特徴とする請求項 17 記載の二本鎖 s i R N A。

【請求項 32】

A^4 がそれぞれ独立して、式：

【化 3 4】

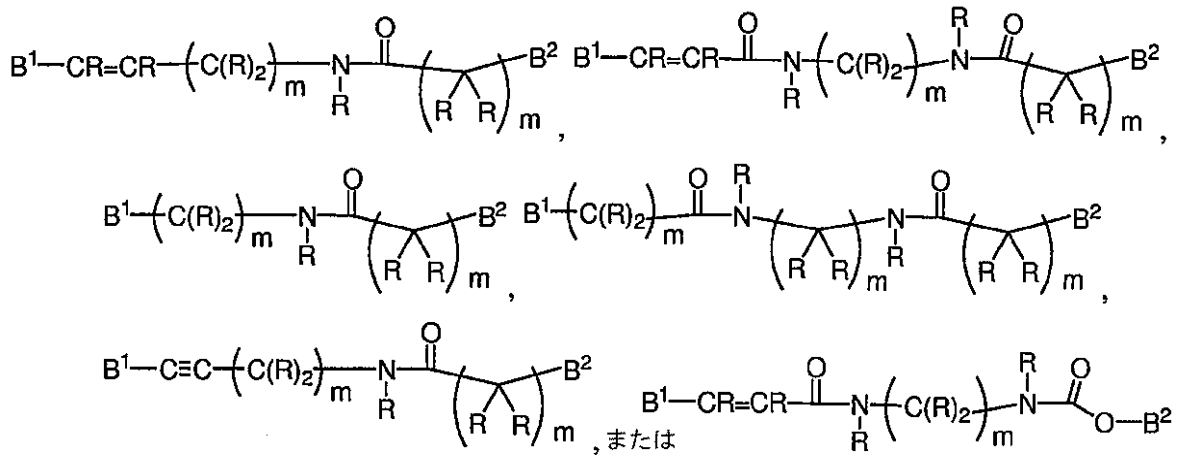


を示すことを特徴とする請求項 31 記載の二本鎖 s i R N A。

【請求項 33】

A^4 がそれぞれ独立して、式：

【化 35】

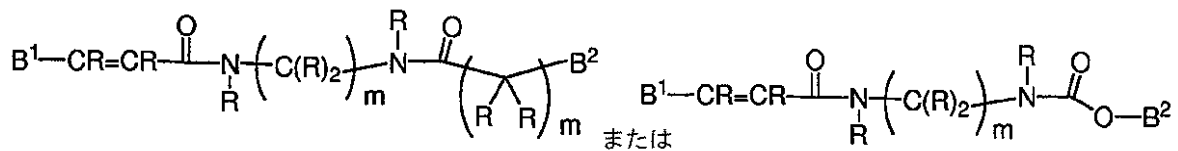


を示すことを特徴とする請求項 18 記載の二本鎖 siRNA。

【請求項 34】

A^4 がそれぞれ独立して、式：

【化 36】



を示すことを特徴とする請求項 33 記載の二本鎖 siRNA。