

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和3年12月9日(2021.12.9)

【公表番号】特表2021-501754(P2021-501754A)

【公表日】令和3年1月21日(2021.1.21)

【年通号数】公開・登録公報2021-003

【出願番号】特願2020-524155(P2020-524155)

【国際特許分類】

C 0 7 D 213/74 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/54 (2017.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

A 6 1 K 51/04 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 31/712 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C 0 7 D 413/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 409/12 (2006.01)

C 0 7 H 21/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/44 (2006.01)

A 6 1 K 38/02 (2006.01)

A 6 1 K 38/17 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 0 7 K 16/00 (2006.01)

C 1 2 N 5/071 (2010.01)

C 1 2 N 5/09 (2010.01)

C 1 2 N 15/115 (2010.01)

【 F I 】

C 0 7 D 213/74

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00 Z N A

A 6 1 P 35/04

A 6 1 K 47/54

A 6 1 P 17/02

A 6 1 K 49/00

A 6 1 K 51/04 2 0 0

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 31/712

A 6 1 K 45/00

C 0 7 D 413/12 C S P

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 409/12

C 0 7 H 21/02

A 6 1 K 39/44
 A 6 1 K 38/02
 A 6 1 K 38/17 1 0 0
 C 1 2 N 15/113 Z
 C 0 7 K 16/00
 C 1 2 N 5/071
 C 1 2 N 5/09
 C 1 2 N 15/115 Z

【手続補正書】

【提出日】令和3年10月26日(2021.10.26)

【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

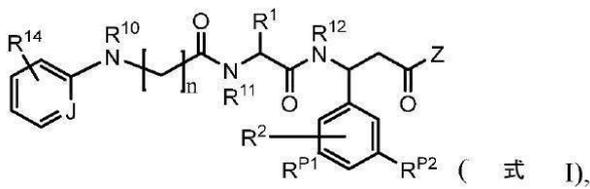
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

v 6 インテグリンリガンドであって、以下の構造物：

【化362】



(式中、

n は 0 ~ 7 の整数であり；

J は C - H または N であり；

Z は、OR¹³、N(R¹³)₂、または SR¹³ であり；

R¹ は、H、必要に応じて置換された C₁ ~ C₆ アルキル、OH、COOH、CON(R⁵)₂、OR⁶ であるか、R¹ は、カーゴ分子を含み、ここで、各 R⁵ は、独立して、H または C₁ ~ C₆ アルキルであり、R⁶ は、H または C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R²、R^{P1}、および R^{P2} は、各々独立して、H、ハロ、必要に応じて置換されたシクロアルキレン、必要に応じて置換されたアリーレン、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキレン、または必要に応じて置換されたヘテロアリーレンであるか、R²、R^{P1}、および R^{P2} は、カーゴ分子を含んでよく；

R¹⁰ は、H または必要に応じて置換されたアルキルであり；

R¹¹ は、H または必要に応じて置換されたアルキルであるか、R¹¹ および R¹ は、これらに付着している原子と共に、必要に応じて置換されたヘテロ環を形成し；

R¹² は、H または必要に応じて置換されたアルキルであり；

各 R¹³ は、独立して、H、必要に応じて置換されたアルキルであるか、R¹³ は、カーゴ分子を含み；

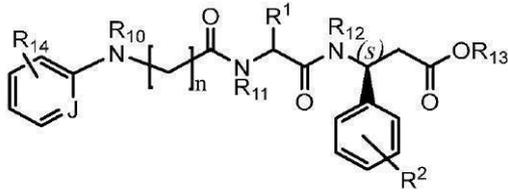
R¹⁴ は必要に応じて置換されたアルキルであり；

ここで、R¹、R²、R¹³、R^{P1}、および R^{P2} のうちの少なくとも1つは、カーゴ分子を含む)を含む v 6 インテグリンリガンドまたはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項2】

v 6 インテグリンリガンドであって、以下の構造物：

【化 3 6 3】



(式 II),

(式中、

n は、0 ~ 7 の整数であり (すなわち、n は、0、1、2、3、4、5、6、または 7 である) ;

J は C - H または N であり ;

R¹ は、H、C₁ ~ C₆ アルキル、CH(R³)(R⁴)、OH、COOH、CH₂CH₂CH₂NH₂、CONHR⁵、OR⁶ であるが、R¹ は、カーゴ分子を含み、ここで、R³ は、H または C₁ ~ C₆ アルキルであり、R⁴ は、H、C₁ ~ C₆ アルキルであり、R⁵ は、H または C₁ ~ C₆ アルキルであり、R⁶ は、H または C₁ ~ C₆ アルキルであり ;

R² は、必要に応じて置換されたシクロアルキレン、必要に応じて置換されたアリーレン、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキレン、必要に応じて置換されたヘテロアリーレンであるが、R² はカーゴ分子を含み、

R¹⁰ は、H または必要に応じて置換されたアルキルであり ;

R¹¹ は、H または必要に応じて置換されたアルキルであるが、R¹¹ および R¹ は、これらに付着している原子と共に、必要に応じて置換されたヘテロ環を形成し ;

R¹² は、H または必要に応じて置換されたアルキルであり ;

R¹³ は、H または必要に応じて置換されたアルキルであり ;

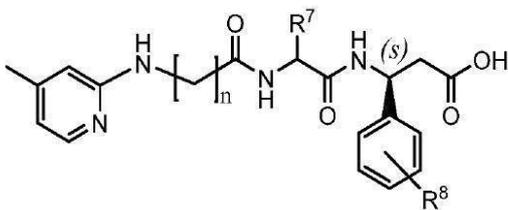
R¹⁴ は必要に応じて置換されたアルキルであり ;

ここで、R¹ または R² のうちの少なくとも 1 つはカーゴ分子を含む) を含む v 6 インテグリンリガンドまたはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 3】

以下の構造物 :

【化 3 6 4】



(式 III),

(式中、

n は、1 ~ 7 の整数であり (すなわち、n は、1、2、3、4、5、6、または 7 である) ;

R⁷ は、1 またはそれを越えるカーゴ分子を含み ;

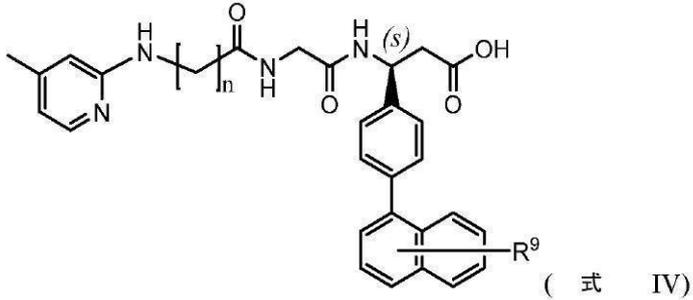
R⁸ は、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 個の炭素原子を有する 1 またはそれを越える必要に応じて置換された 2 価の環状部分 (シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチル)、シクロアルケニル (例えば、シクロペンテニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、またはシクロヘプテニル)、アリール (例えば、フェニル)、ヘテロアリール (例えば、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チオフェン、ベンゾチオフェン、チアゾール、ベンゾチアゾール、フラン、オキサゾール、イソキサゾール、ベンゾフラン、インドール、インダゾール、ベンズイミダゾール、オキサジアゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、テトラゾール、キノリニル、イソキノリニル、またはキノキサリニル)、またはヘテロシク

リル（例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、ピロリジン、ジオキサン、またはジオキソラン）など）を含む、請求項 1 に記載の v 6 インテグリンリガンドまたはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 4】

以下の構造物：

【化 3 6 5】



(式中、

n は、1 ~ 7 の整数であり（すなわち、n は、1、2、3、4、5、6、または 7 である）；

R⁹ は、1 またはそれを超えるカーゴ分子を含む）を含む、請求項 1 に記載の v 6 インテグリンリガンドまたはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 5】

n が 3 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の v 6 インテグリンリガンド。

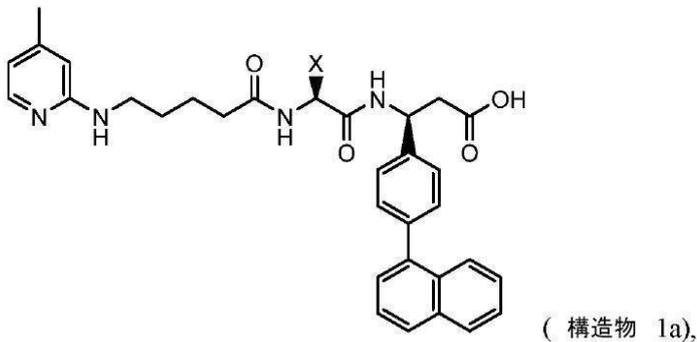
【請求項 6】

n が 4 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の v 6 インテグリンリガンド。

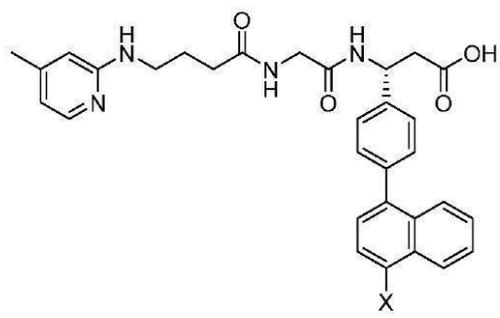
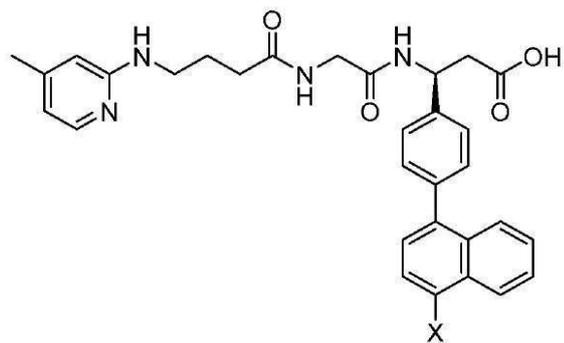
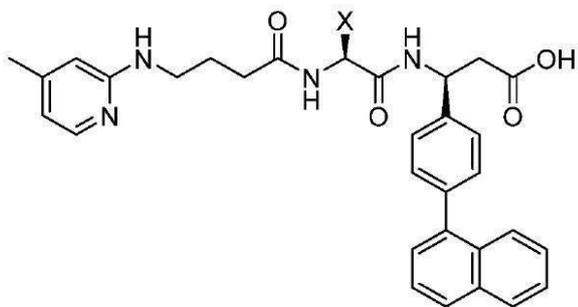
【請求項 7】

以下：

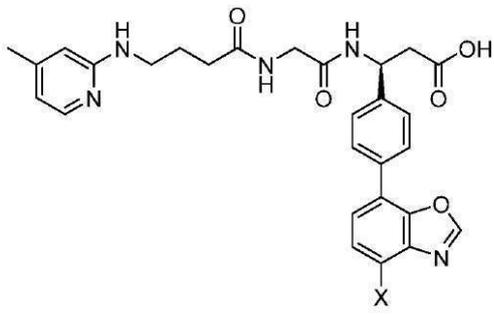
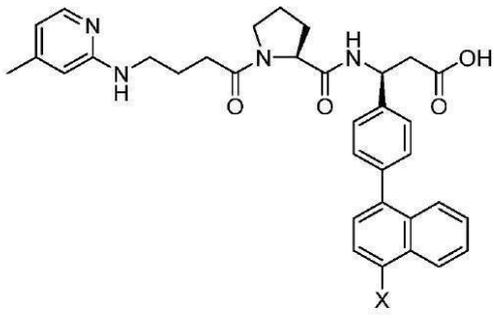
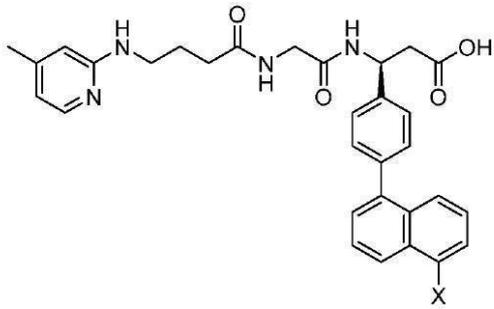
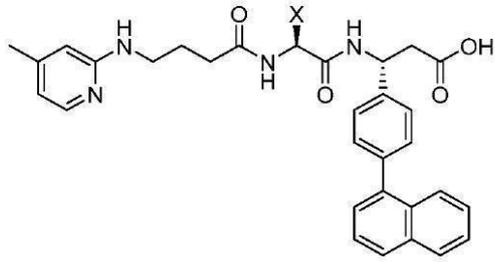
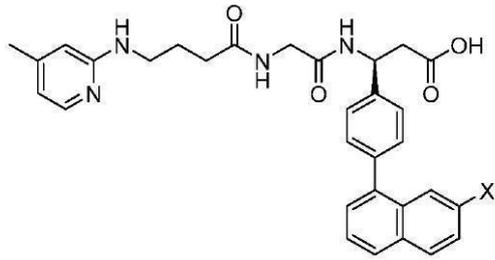
【化 3 6 6】



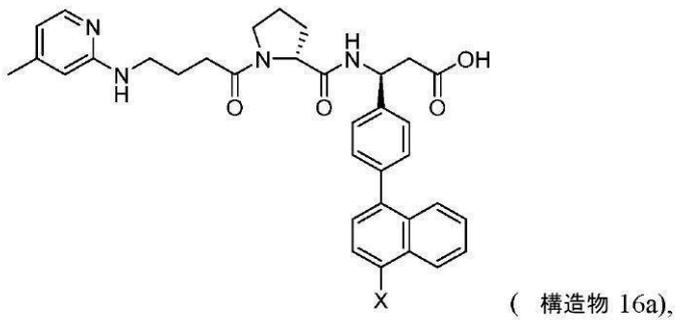
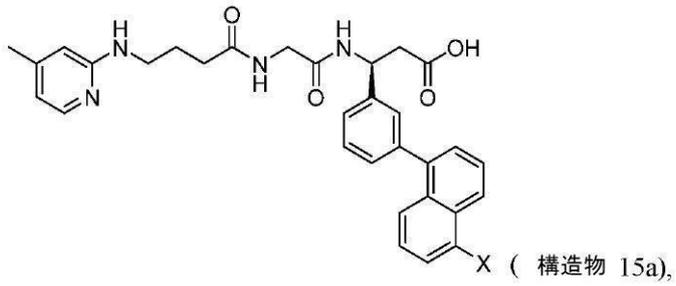
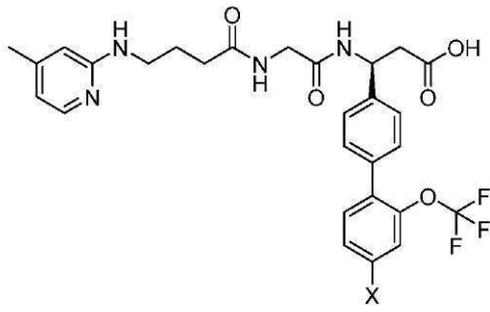
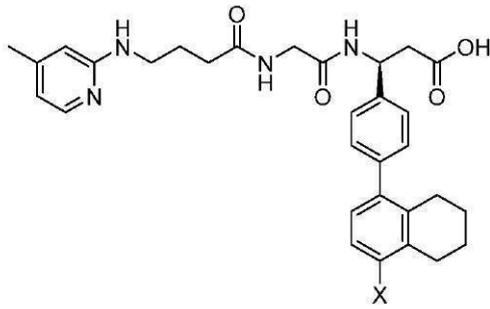
【化 3 6 7】



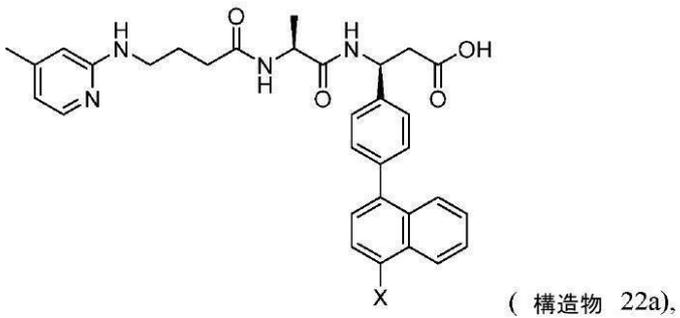
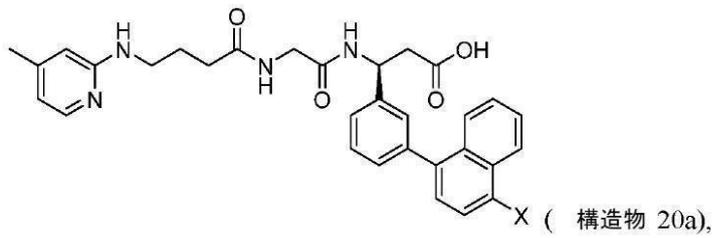
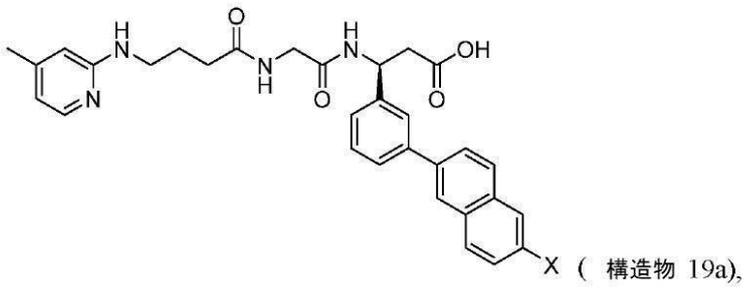
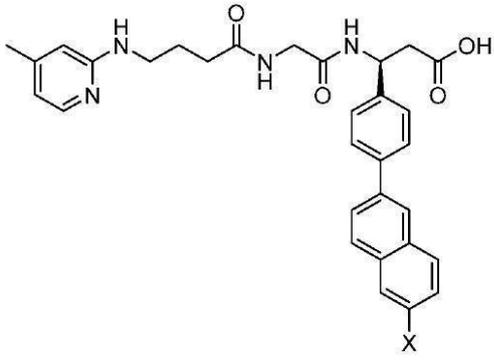
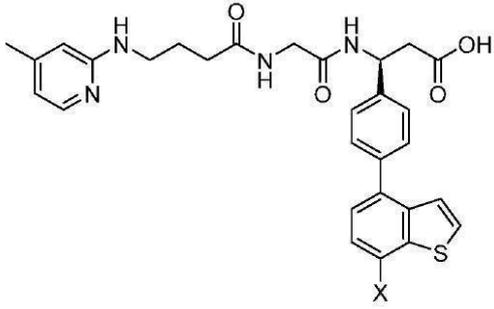
【化 3 6 8】



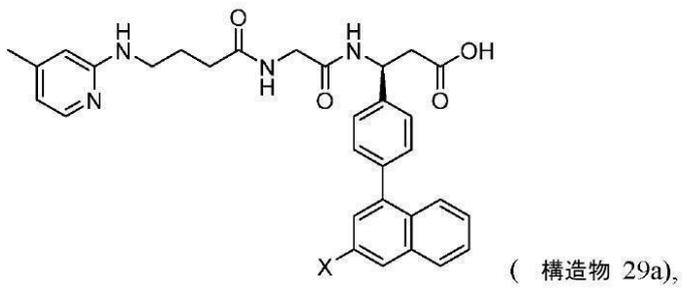
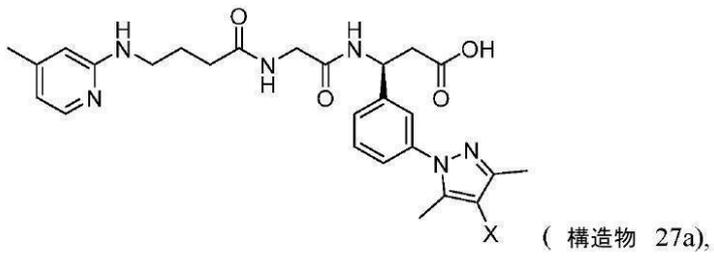
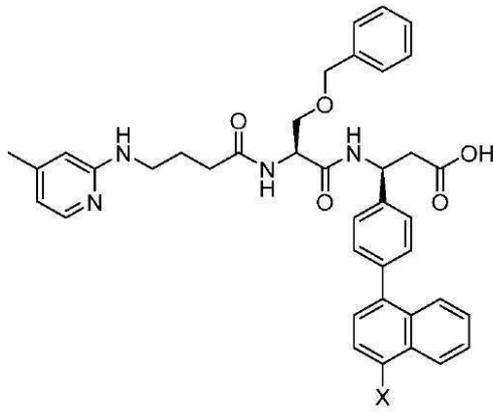
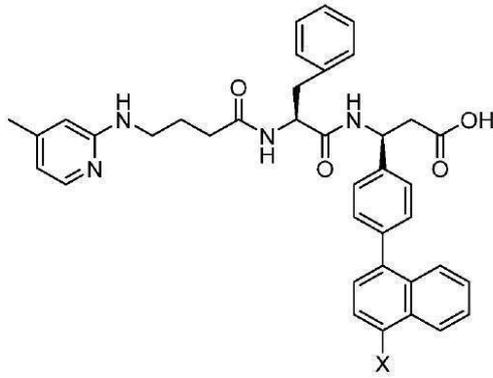
【化 3 6 9】



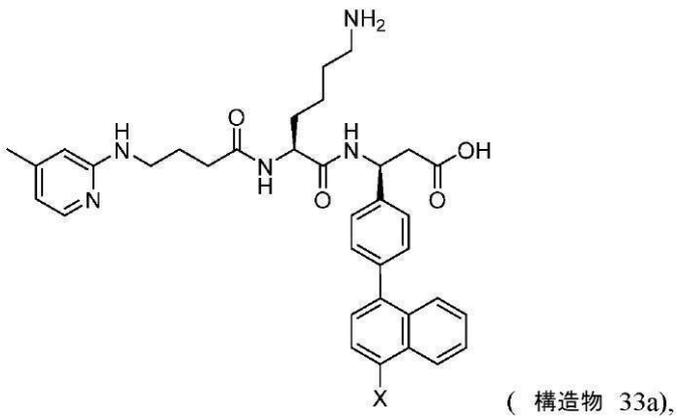
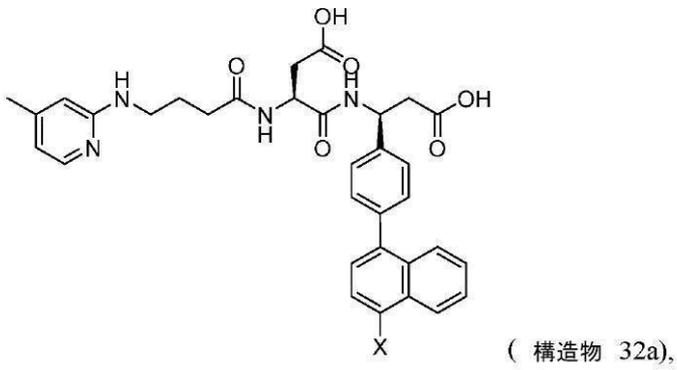
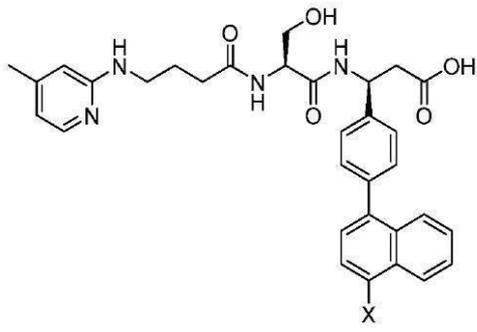
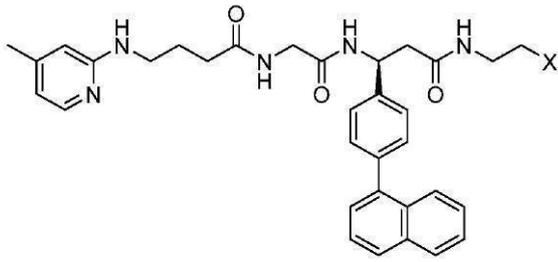
【化 3 7 0】



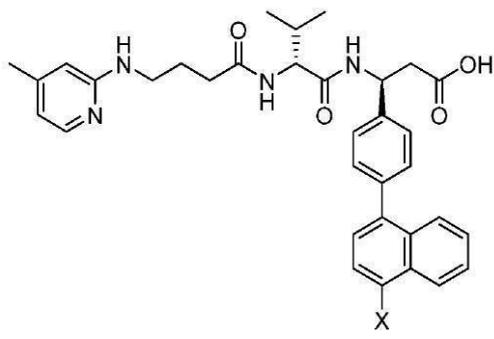
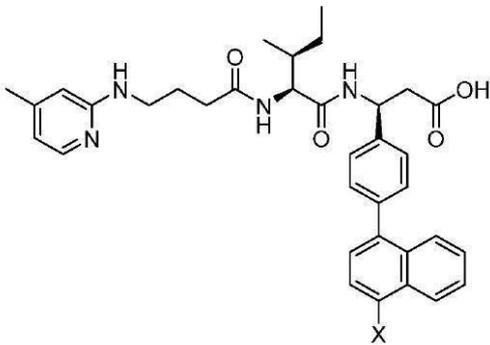
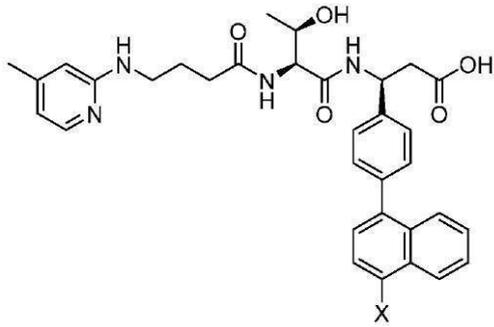
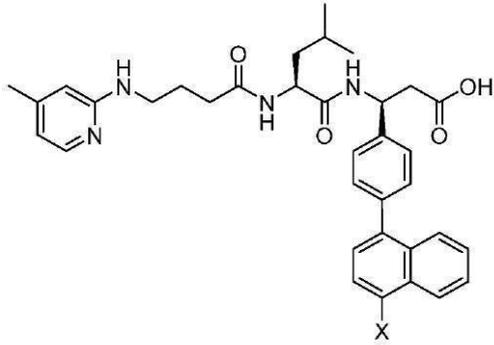
【化 3 7 1】



【化 3 7 2】



【化 3 7 3】

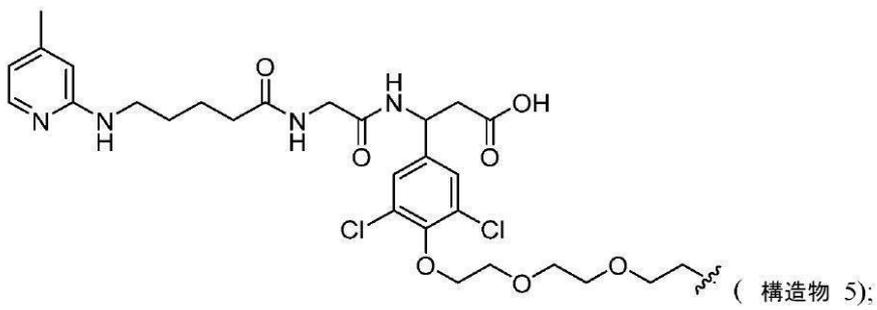
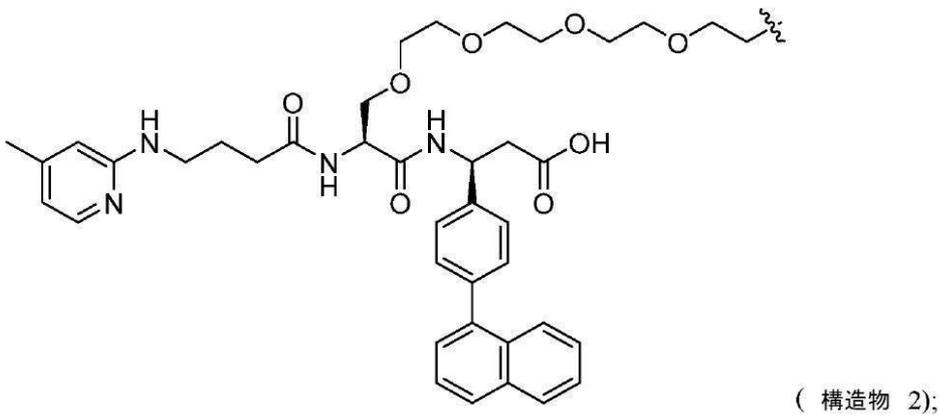
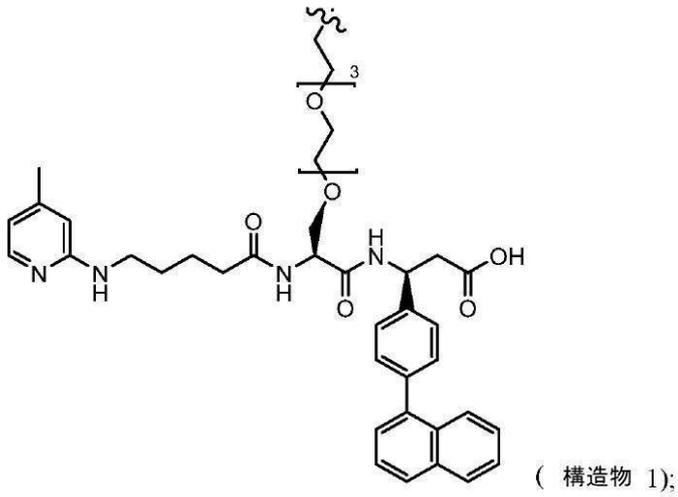


(式中、X はカーゴ分子を含む) からなる群から選択される v 6 インテグリンリガンドまたはその薬学的に許容され得る塩。

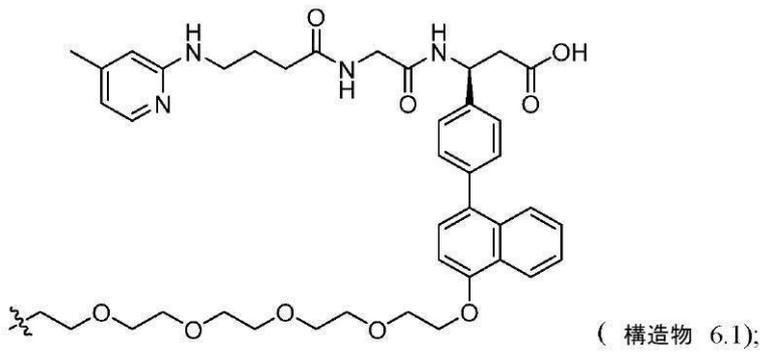
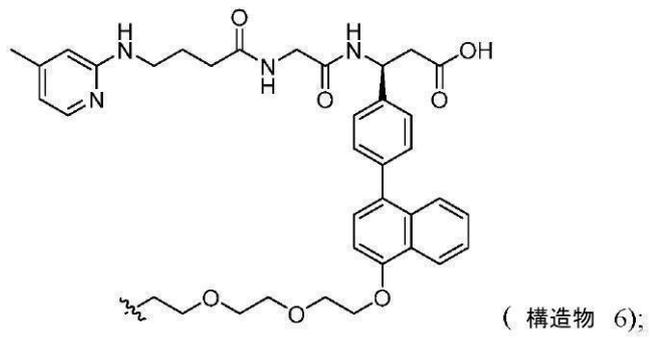
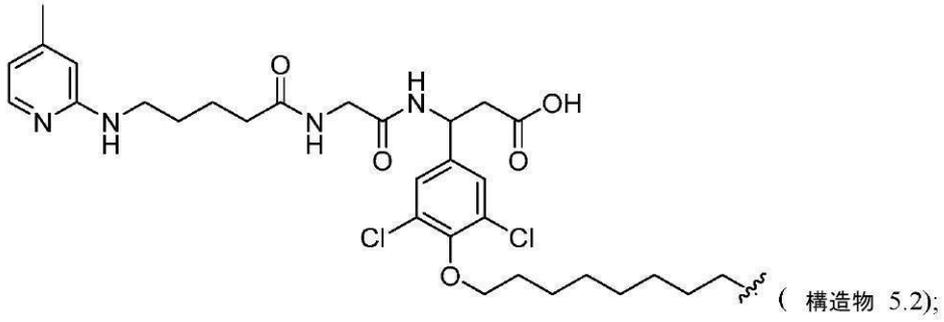
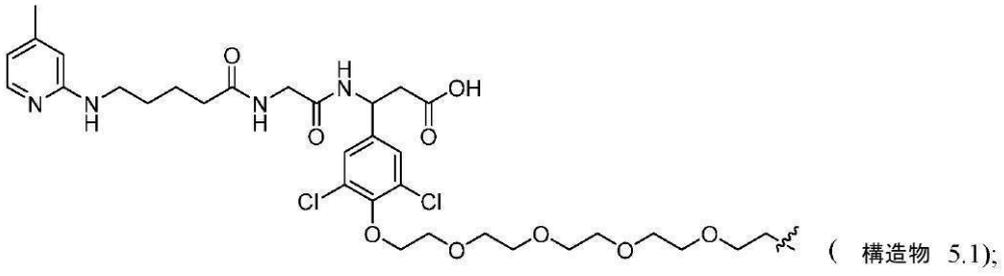
【請求項 8】

以下：

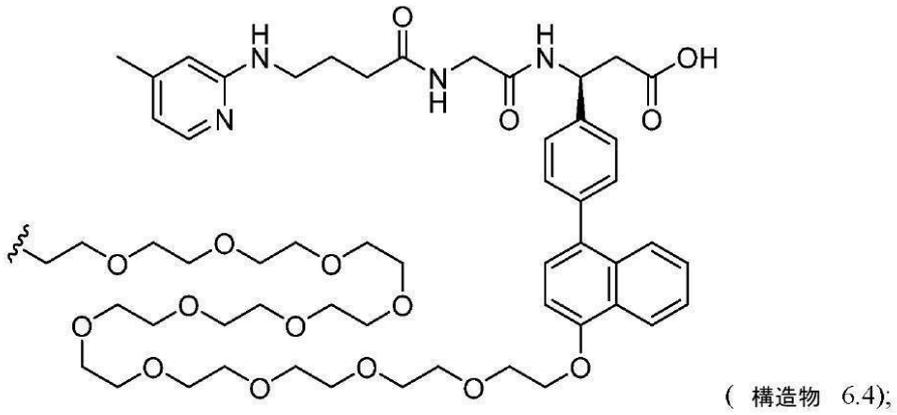
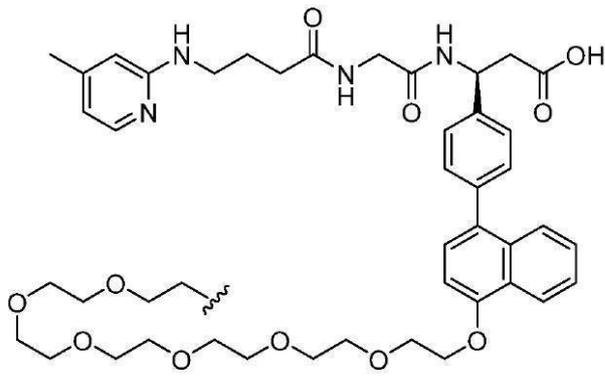
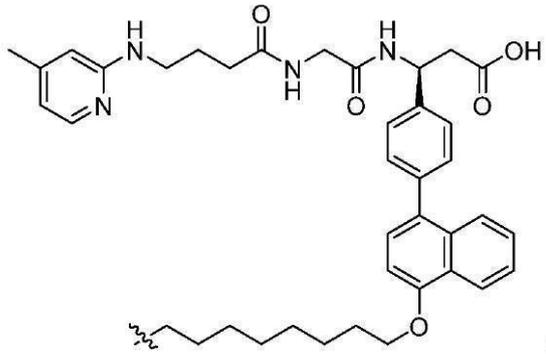
【化 3 7 4】



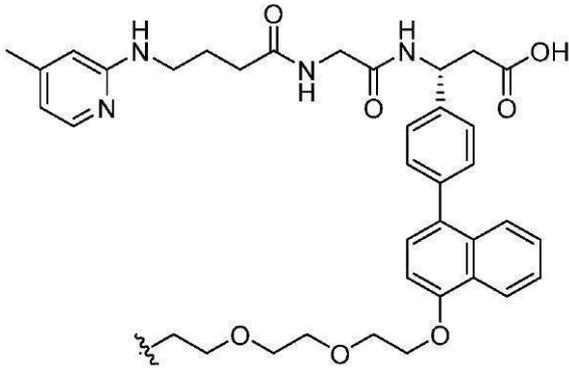
【化 3 7 5】



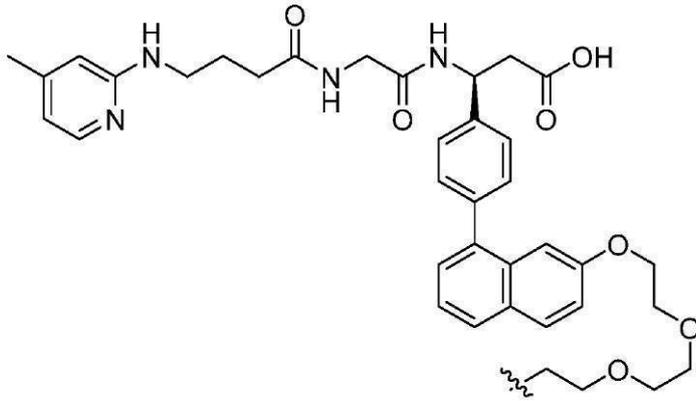
【化 3 7 6】



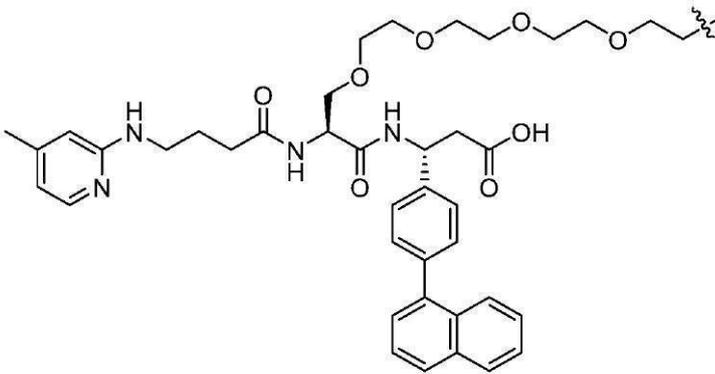
【化 3 7 7】



(構造物 7);

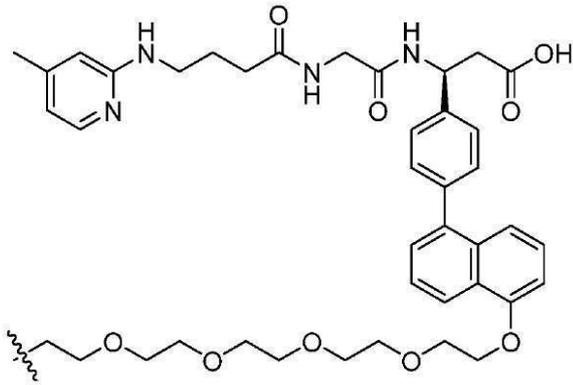


(構造物 8);

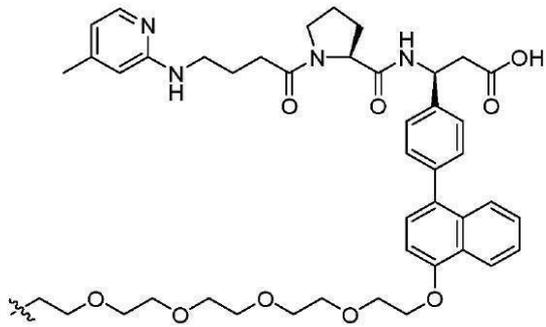


(構造物 9);

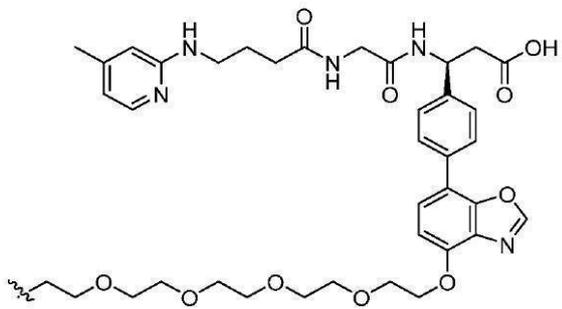
【化 3 7 8】



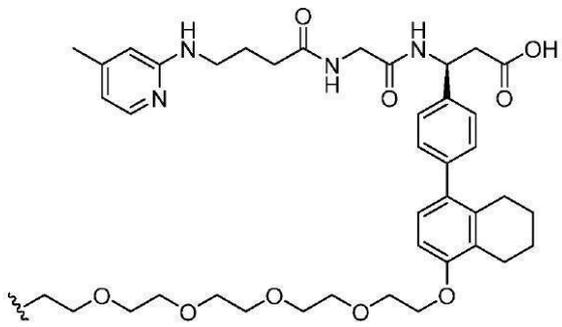
(構造物 10);



(構造物 11);

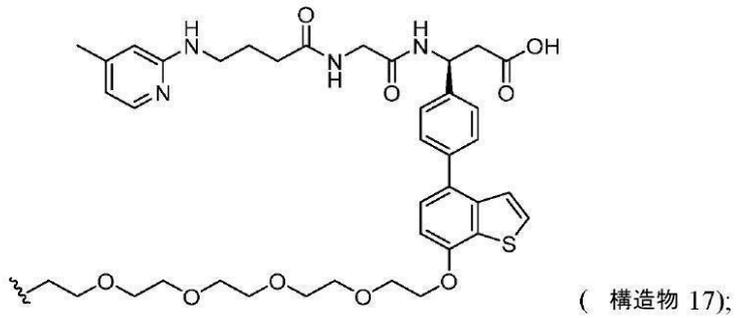
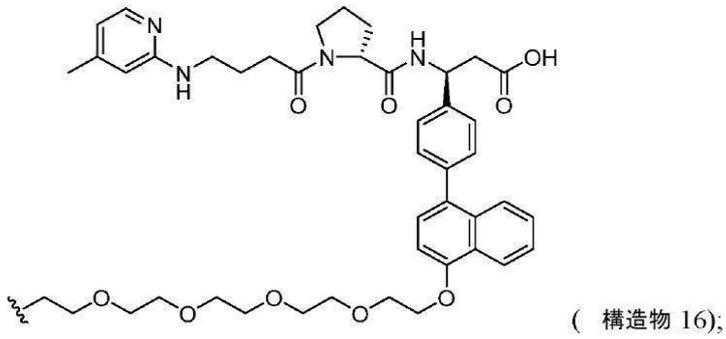
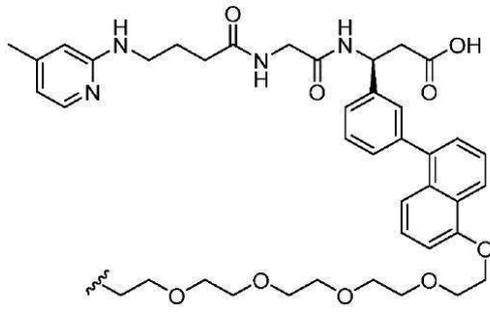
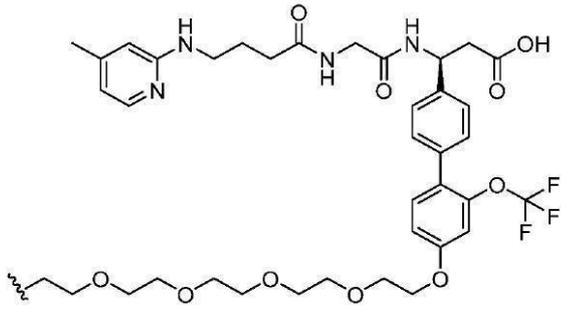


(構造物 12);

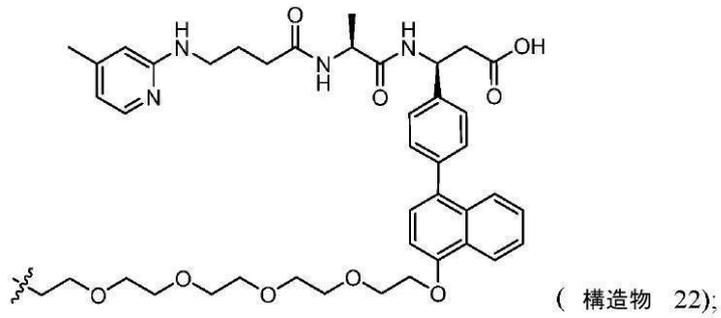
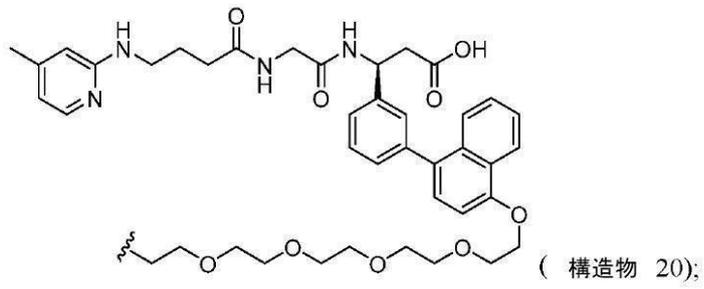
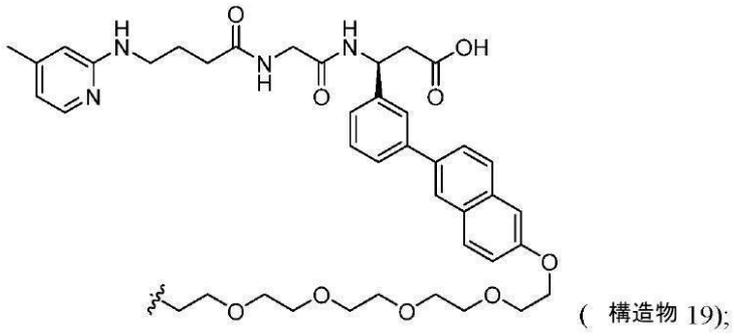
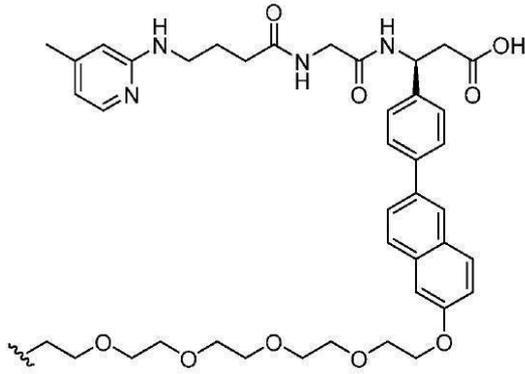


(構造物 13);

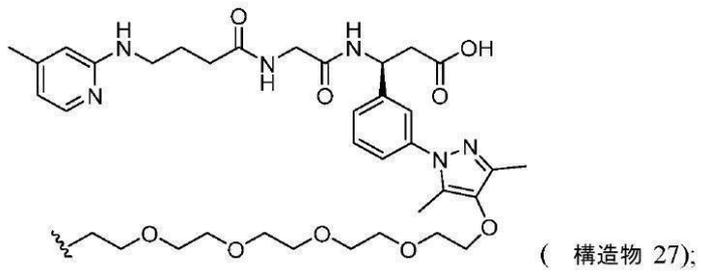
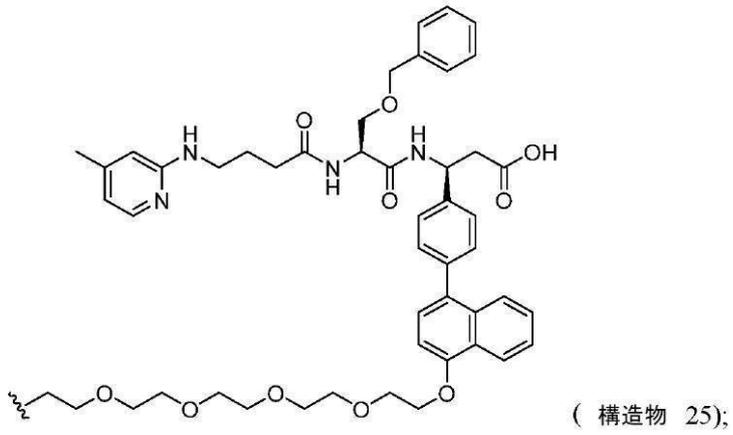
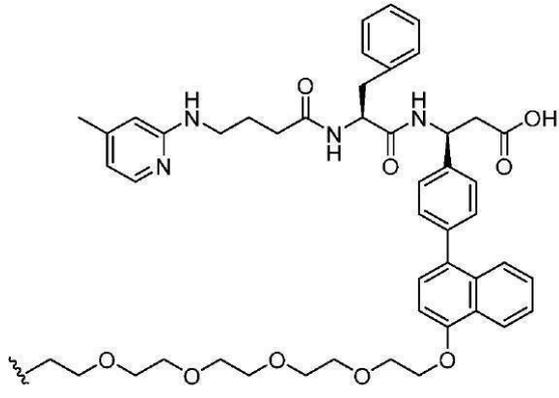
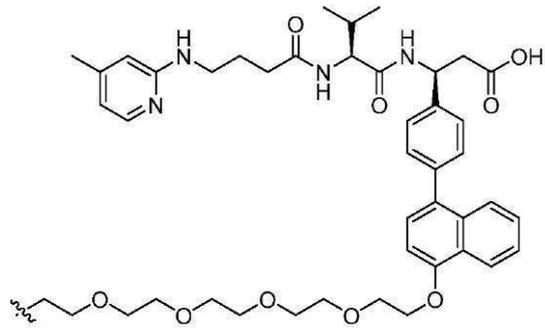
【化 3 7 9】



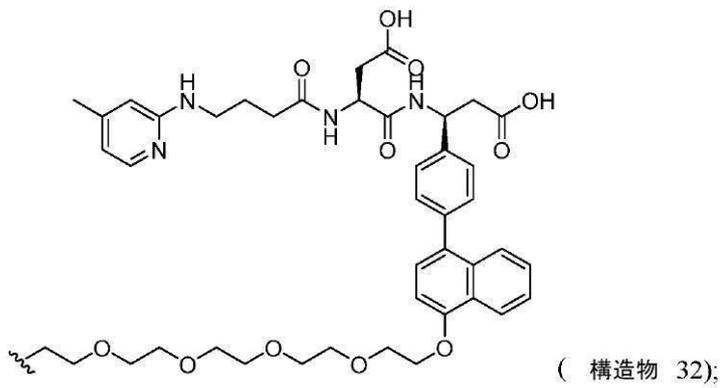
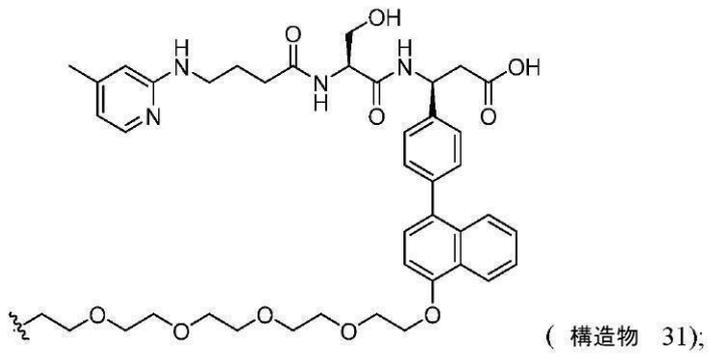
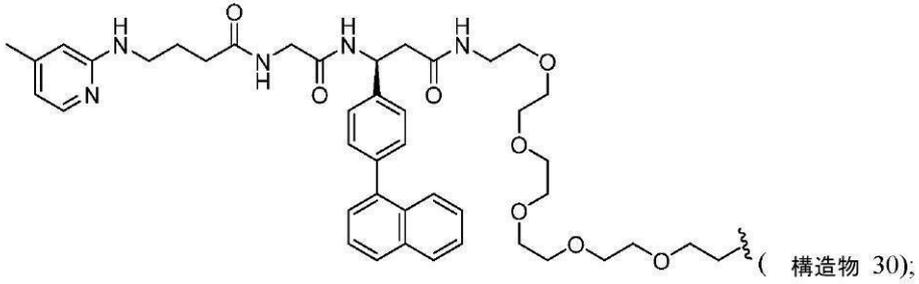
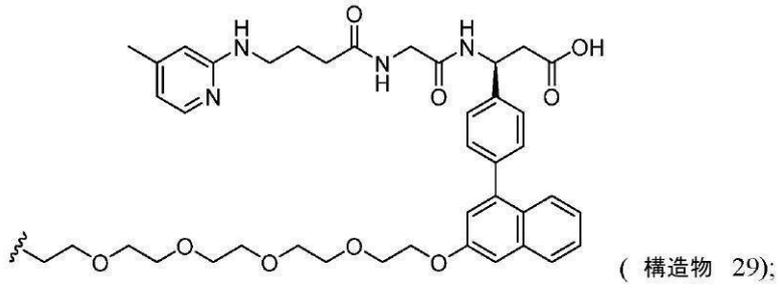
【化 3 8 0】



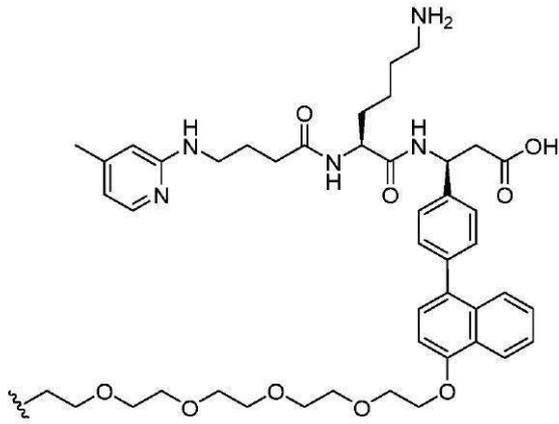
【化 3 8 1】



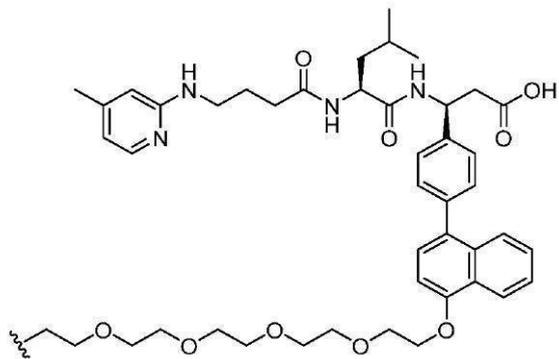
【化 3 8 2】



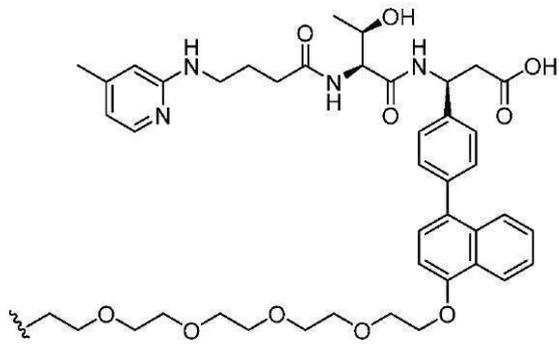
【化 3 8 3】



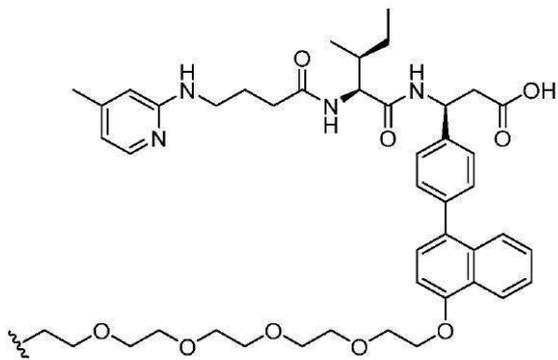
(構造物 33);



(構造物 34);

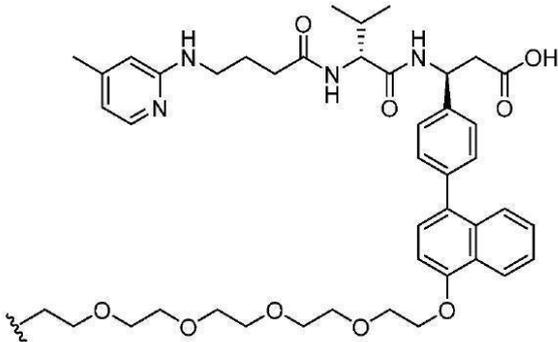


(構造物 35);



(構造物 36); および

【化 3 8 4】



(構造物 37),

(式中、

【化 3 8 5】

は、カーゴ分子を含む部分への接続点を示す) からなる群から選択される v 6 インテグリンリガンドまたはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 9】

前記カーゴ分子が、医薬品有効成分またはプロドラッグである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の v 6 インテグリンリガンド。

【請求項 10】

前記カーゴ分子が、小分子、抗体、抗体断片、免疫グロブリン、モノクローナル抗体、標識もしくはマーカー、脂質、天然もしくは修飾された核酸、天然もしくは修飾された核酸オリゴヌクレオチド、天然もしくは修飾された核酸ポリヌクレオチド、ペプチド、アプタマー、ポリマー、ポリアミン、タンパク質、毒素、ビタミン、ポリエチレングリコール、ハプテン、ジゴキシゲニン、ビオチン、放射性の原子もしくは分子、またはフルオロフォアを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の v 6 インテグリンリガンド。

【請求項 11】

前記カーゴ分子が RNA i 剤を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の v 6 インテグリンリガンド。

【請求項 12】

2 ~ 20 エチレンオキシド単位を有するポリエチレングリコールリンカーをさらに含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の v 6 インテグリンリガンド。

【請求項 13】

前記カーゴ分子に結合している、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の v 6 インテグリンリガンド、連結基、および足場を含む構造物。

【請求項 14】

単座形態の前記 v 6 インテグリンリガンドを含む、請求項 13 に記載の構造物。

【請求項 15】

二座形態の前記 v 6 インテグリンリガンドを含む、請求項 13 に記載の構造物。

【請求項 16】

三座形態の前記 v 6 インテグリンリガンドを含む、請求項 13 に記載の構造物。

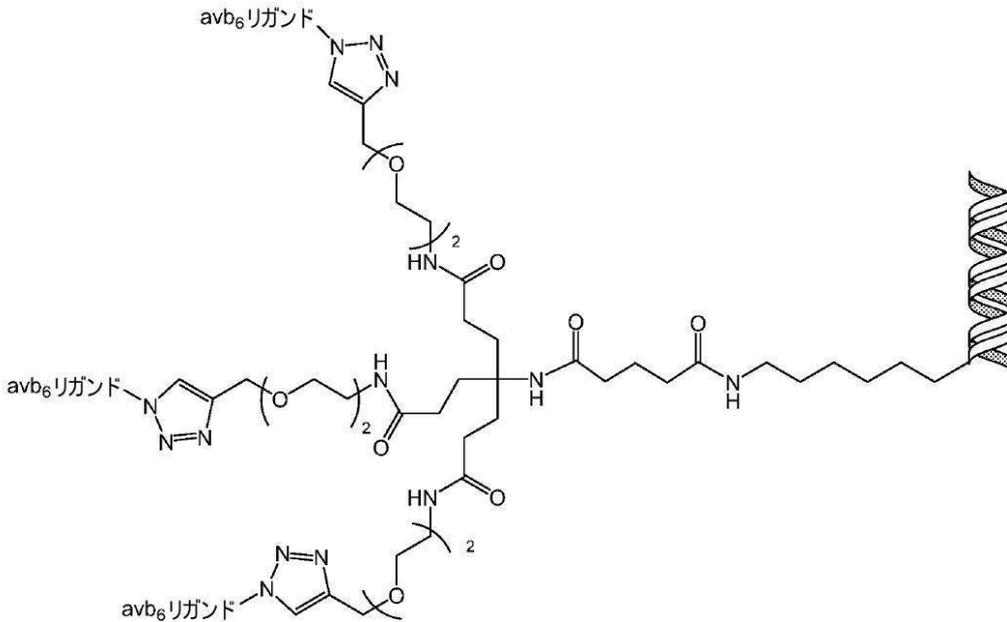
【請求項 17】

四座形態の前記 v 6 インテグリンリガンドを含む、請求項 13 に記載の構造物。

【請求項 18】

前記足場が、以下の式：

【化 3 8 6】



(構造物 300a),

(式中、

【化 3 8 7】

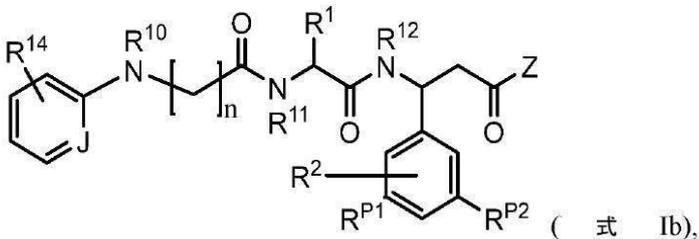


は RNA i 剤を表し、「avb₆ リガンド」は、各リガンド構造物および架橋剤を表す) の足場である、請求項 13 に記載の構造物。

【請求項 19】

以下の構造物：

【化 3 8 8】



(式中、

n は 0 ~ 7 の整数であり；

J は C - H または N であり；

Z は、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、または SR^{13} であり；

R^1 は、H、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、COOH、 $CON(R^5)_2$ 、 OR^6 であるか、 R^1 は、反応基に結合した連結基を含み、ここで、各 R^5 は、独立して、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^6 は、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^2 、 R^{P1} 、および R^{P2} は、各々独立して、H、必要に応じて置換されたシクロアルキレン、必要に応じて置換されたアリーレン、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキレン、または必要に応じて置換されたヘテロアリーレンであるか、 R^2 、 R^{P1} 、および R^{P2} は、反応基に結合した連結基を含んでよく；

R^{10} は、H または必要に応じて置換されたアルキルであり；

R^{11} は、H または必要に応じて置換されたアルキルであるか、 R^{11} および R^1 は、これらに付着している原子と共に、必要に応じて置換されたヘテロ環を形成し；

R^{12} は、H または必要に応じて置換されたアルキルであり；

各 R^{13} は、独立して、H、必要に応じて置換されたアルキルであるか、 R^{13} は、反応基に結合した連結基を含み；

R^{14} は必要に応じて置換されたアルキルであり；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^{13} 、 R^{P1} 、および R^{P2} のうちの少なくとも一つは、反応基に結合した連結基を含む) を含む ν 6 インテグリンリガンド前駆体またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 20】

前記連結基が PEG リンカーである、請求項 19 に記載の ν 6 インテグリンリガンド前駆体。

【請求項 21】

前記 PEG リンカーが 2 ~ 20 PEG 単位を含む、請求項 19 に記載の ν 6 インテグリンリガンド前駆体。

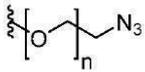
【請求項 22】

前記反応基がアジドである、請求項 19 に記載の ν 6 インテグリンリガンド前駆体。

【請求項 23】

前記反応基に結合した連結基が、以下の構造物：

【化 389】



(式中、 n は、2 ~ 20 の整数であり、

【化 390】

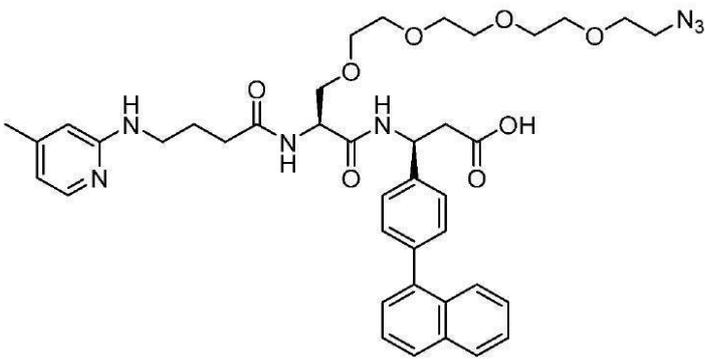
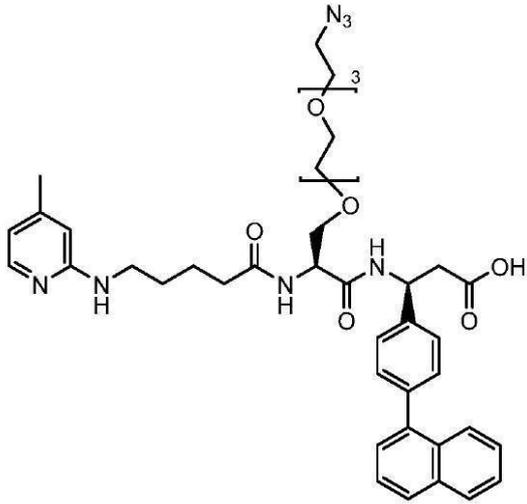


は、式 I b の構造物への接続点を示す) の連結基である、請求項 19 に記載の ν 6 インテグリンリガンド前駆体。

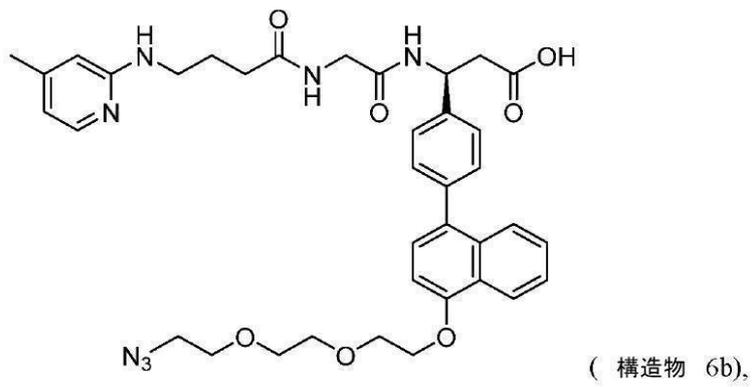
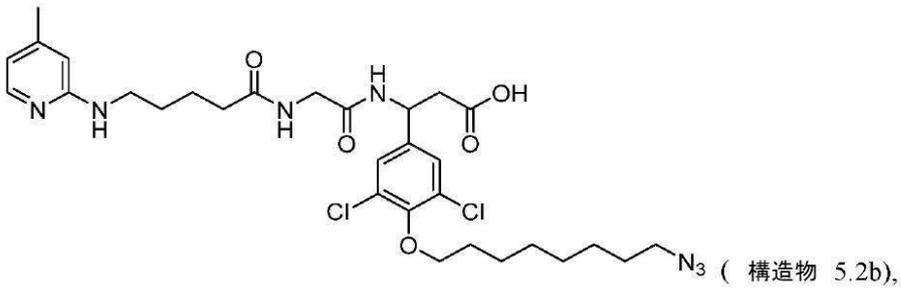
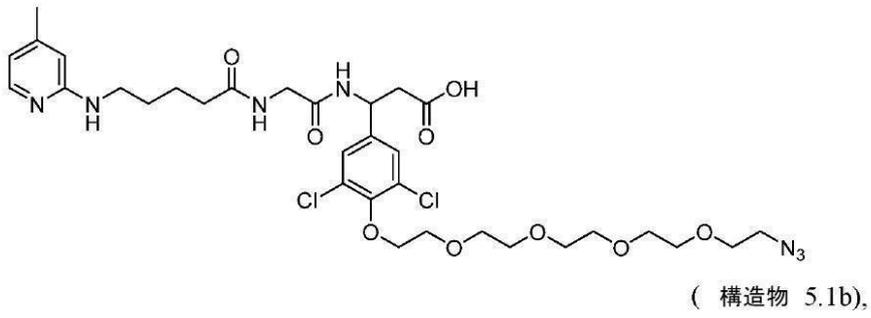
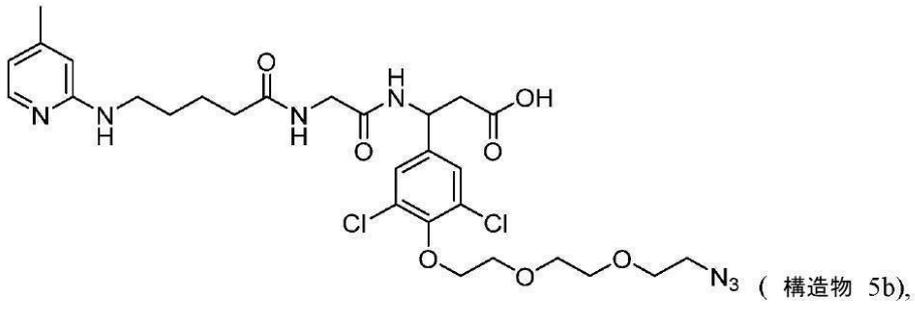
【請求項 24】

以下：

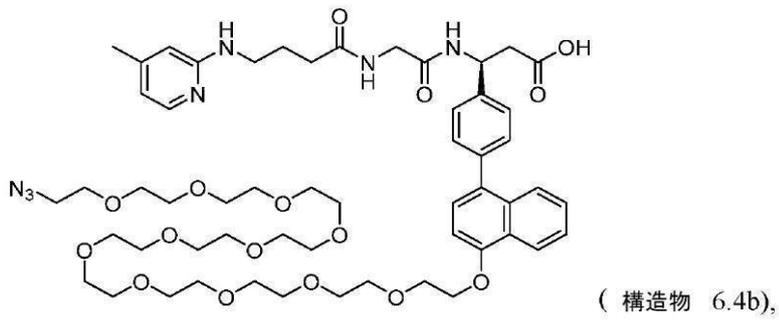
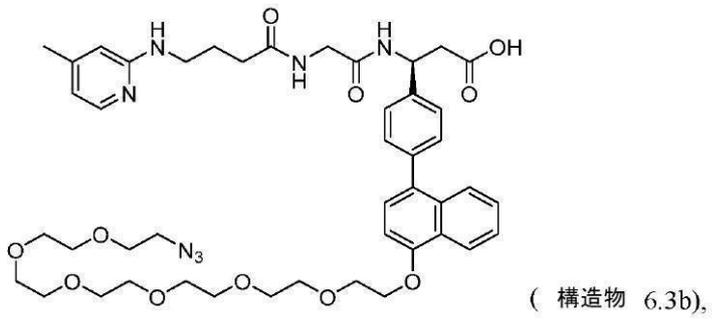
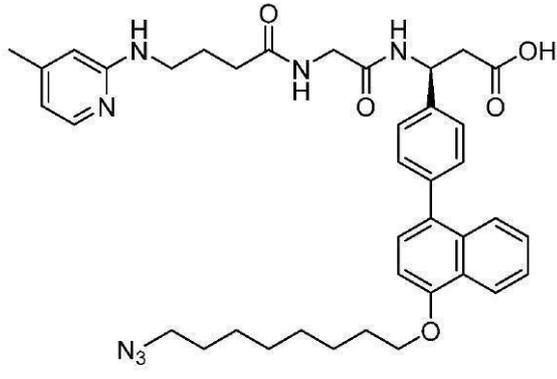
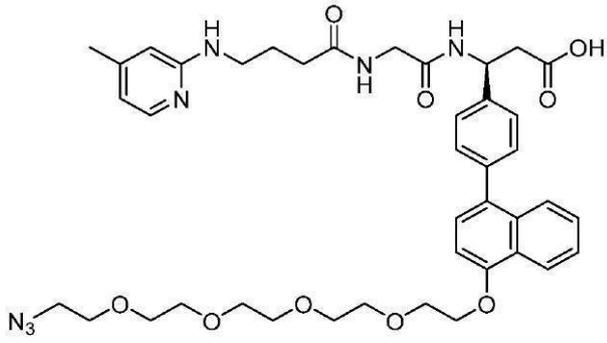
【化 3 9 1】



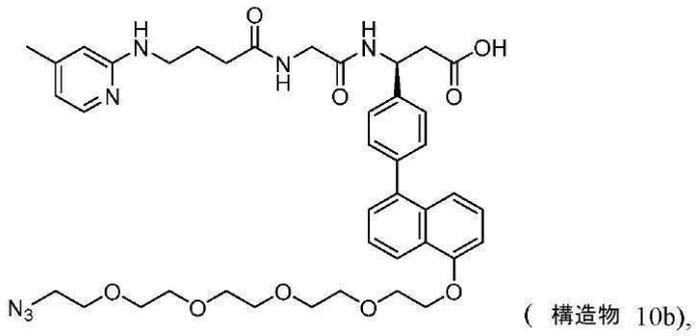
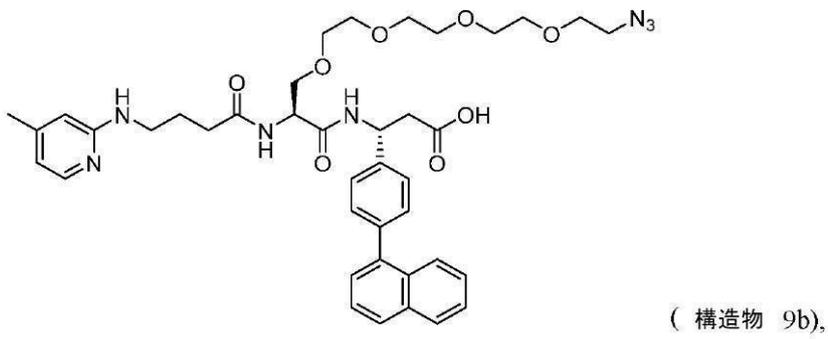
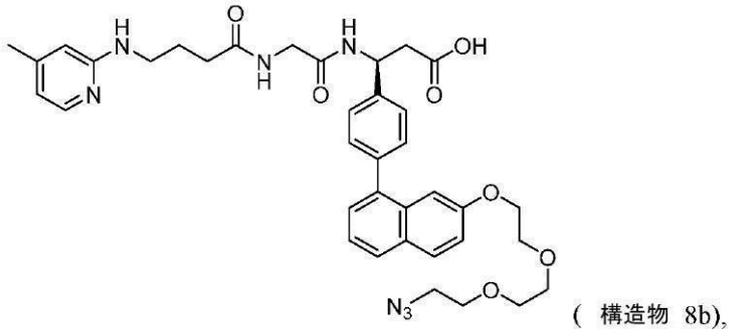
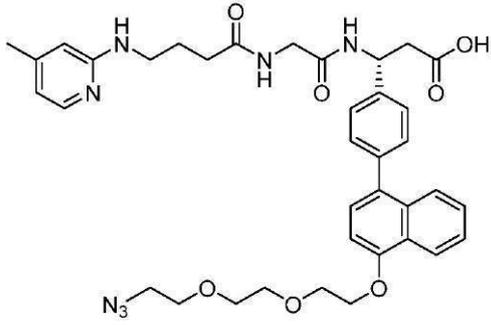
【化 3 9 2】



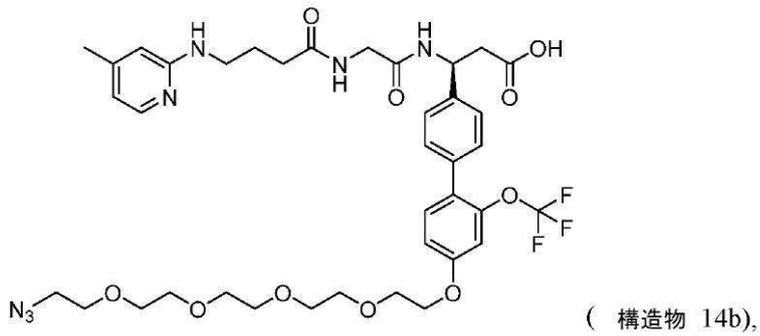
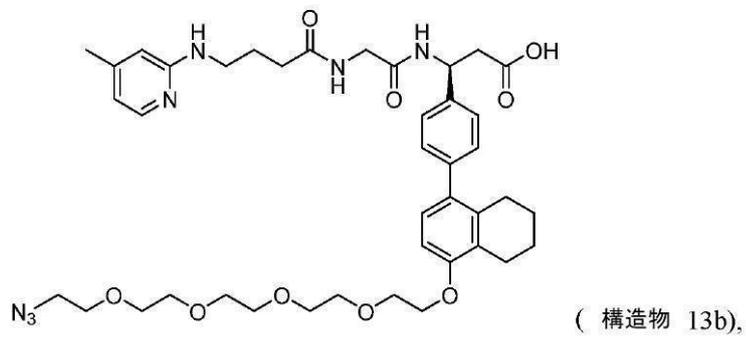
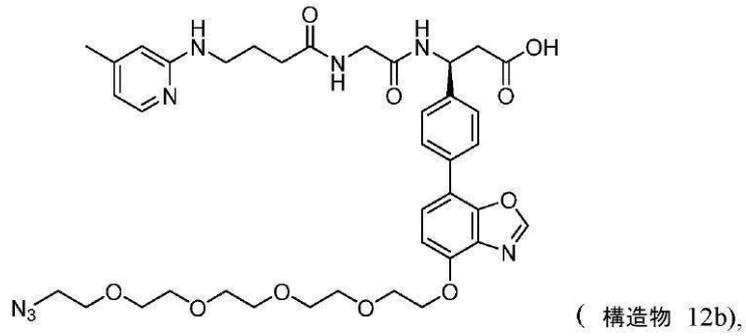
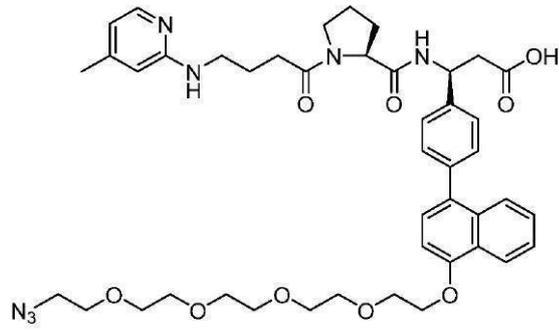
【化 3 9 3】



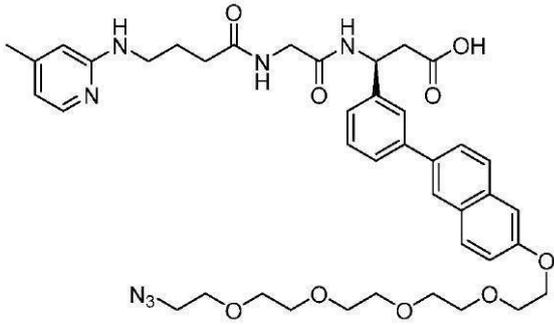
【化 3 9 4】



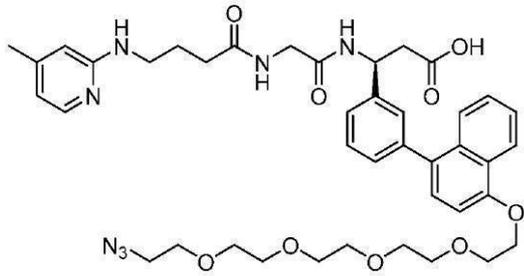
【化 3 9 5】



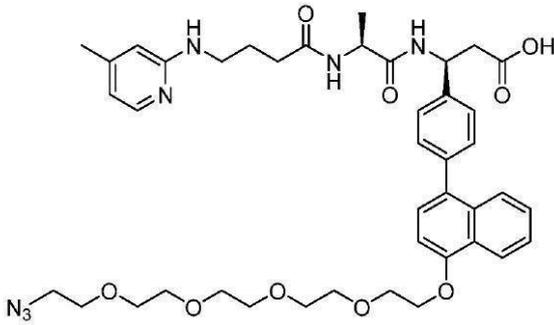
【化 3 9 7】



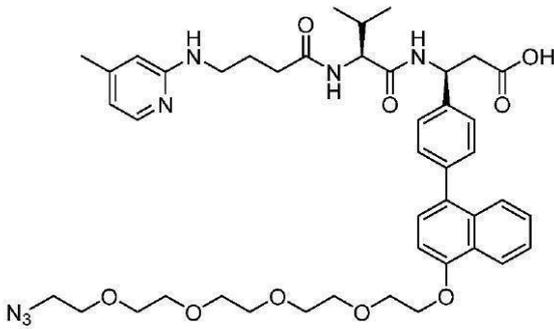
(構造物 19b),



(構造物 20b),

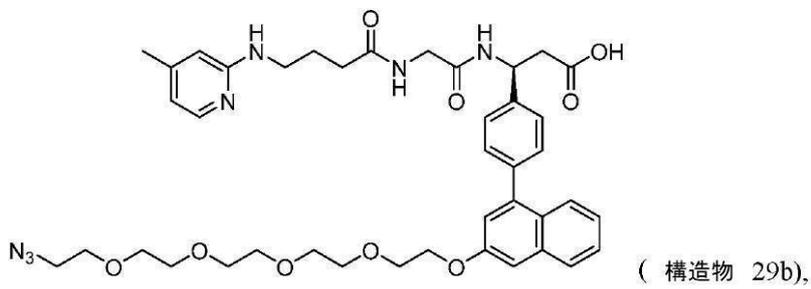
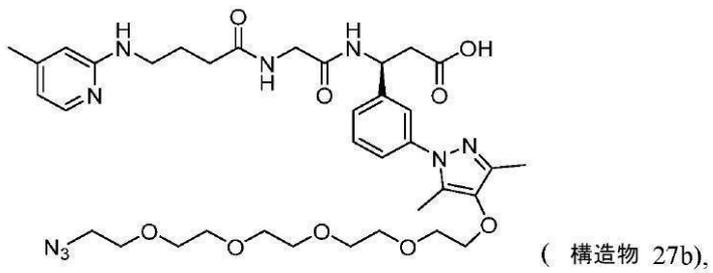
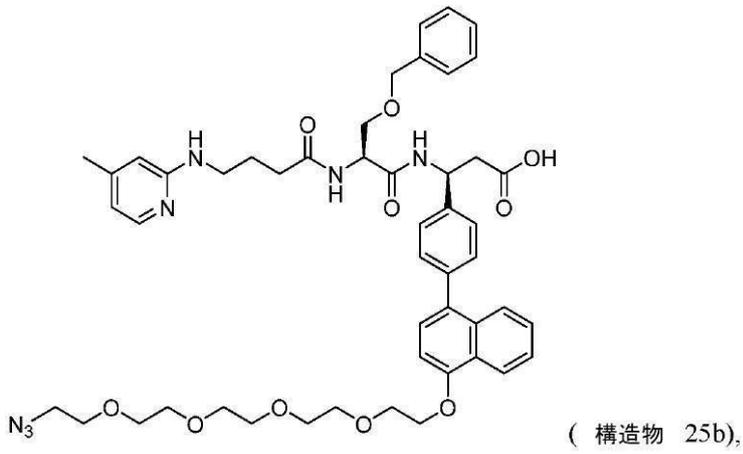
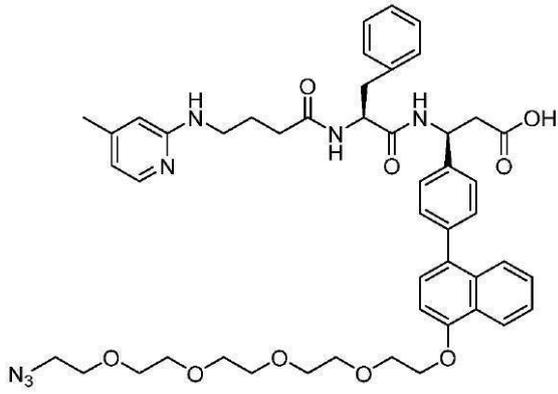


(構造物 22b),

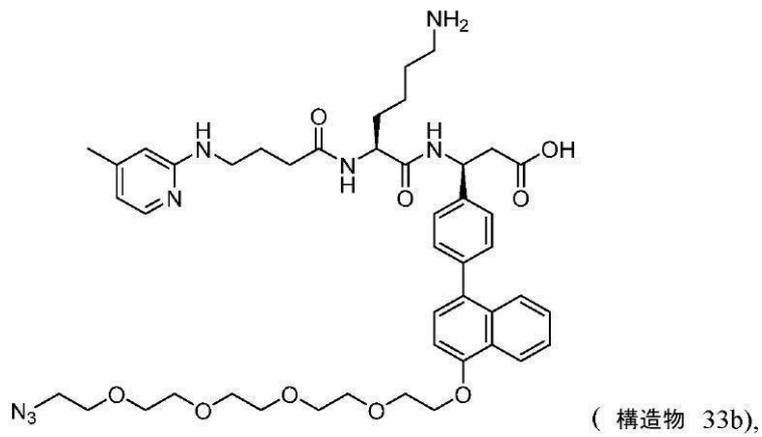
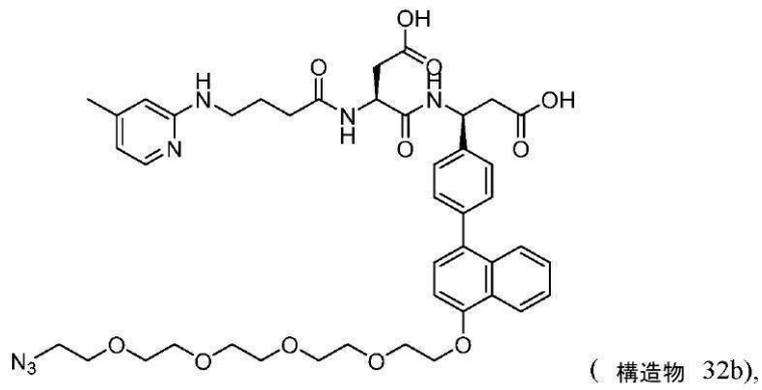
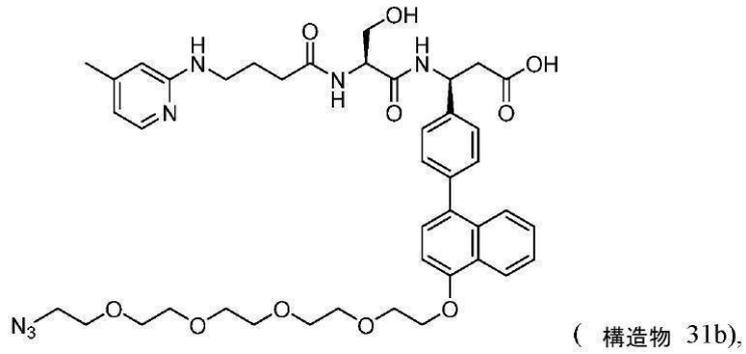
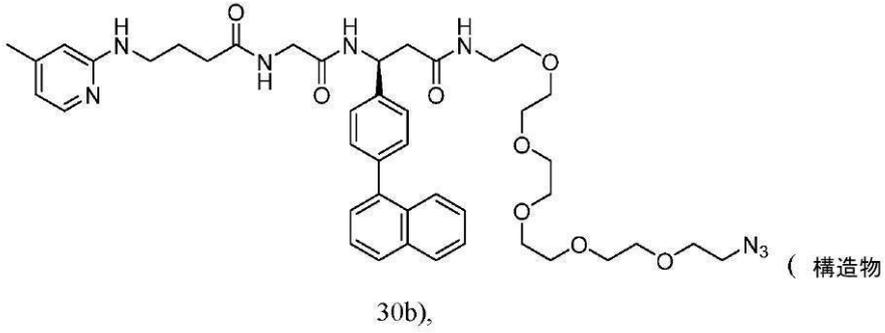


(構造物 23b),

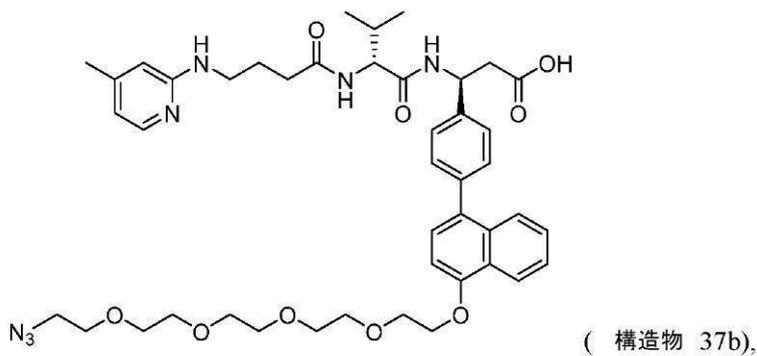
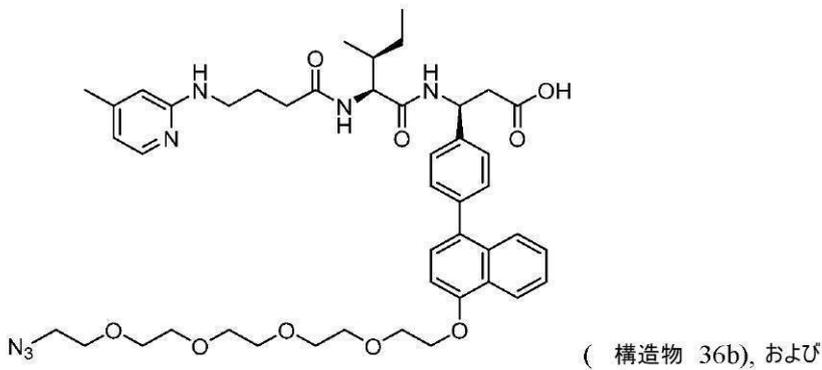
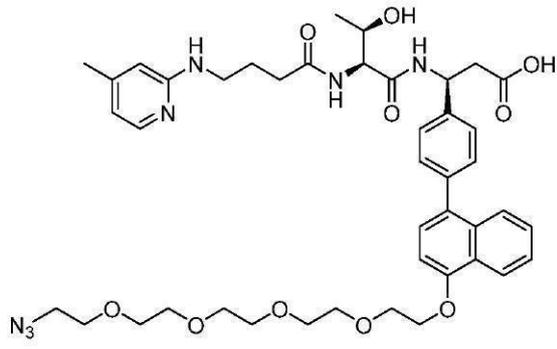
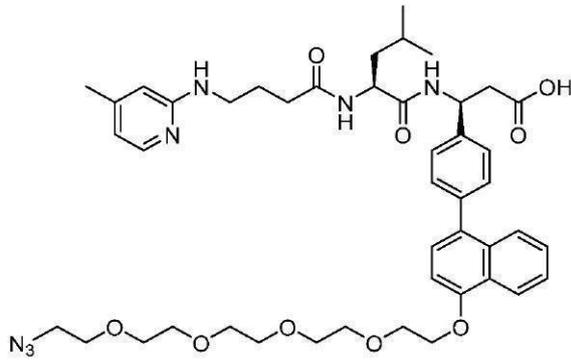
【化 3 9 8】



【化 3 9 9】



【化 4 0 0】



からなる群から選択される v 6 インテグリンリガンド前駆体またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれかに記載の v 6 インテグリンリガンドまたは請求項 1 3 ~ 1 8 のいずれかに記載の構造物、および薬学的に許容され得る賦形剤を含む組成物。

【請求項 2 6】

前記 v 6 インテグリンリガンドが、上皮細胞中の標的遺伝子の発現を阻害することができるオリゴヌクレオチド系化合物に結合している、請求項 2 5 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記 v 6 インテグリンリガンドが、上皮細胞中の標的遺伝子の発現を阻害すること

ができるRNAi剤に結合している、請求項25に記載の組成物。

【請求項28】

前記v6インテグリンリガンドが、細気管支上皮細胞中の標的遺伝子の発現を阻害することができるRNAi剤に結合している、請求項25に記載の組成物。

【請求項29】

1またはそれを超えるカーゴ分子を細胞に送達させる方法において使用するための、請求項1～12のいずれかに記載のv6インテグリンリガンドまたは請求項13～18のいずれかに記載の構造物を含む組成物であって、前記方法が、前記細胞に前記v6インテグリンリガンドまたは前記構造物を投与する工程を含む、組成物。

【請求項30】

1またはそれを超えるカーゴ分子を被験体の細胞または組織にin vivoで送達させることにおける使用のための、請求項1～12のいずれかに記載のv6インテグリンリガンド、請求項13～18のいずれかに記載の構造物、または請求項19～22のいずれかに記載の組成物を含む、組成物。

【請求項31】

前記細胞が、以下：I型およびII型の肺胞上皮細胞、杯細胞、分泌上皮細胞、線毛上皮細胞、角膜および結膜の上皮細胞、真皮上皮細胞、胆管細胞、腸細胞、管上皮細胞、腺上皮細胞、および上皮性腫瘍（癌腫）からなる群から選択される、請求項29または30に記載の組成物。

【請求項32】

前記1またはそれを超えるカーゴ分子が、オリゴヌクレオチド系化合物を含む、請求項29または30に記載の組成物。

【請求項33】

前記オリゴヌクレオチド系化合物がRNAi剤である、請求項32に記載の組成物。

【請求項34】

in vivoで細胞中の標的遺伝子の発現を阻害するための組成物であって、請求項1～12のいずれかに記載のv6インテグリンリガンドに結合したオリゴヌクレオチド系化合物を含む、組成物。

【請求項35】

前記細胞が、以下：I型およびII型の肺胞上皮細胞、杯細胞、分泌上皮細胞、線毛上皮細胞、角膜および結膜の上皮細胞、真皮上皮細胞、胆管細胞、腸細胞、管上皮細胞、腺上皮細胞、および上皮性腫瘍（癌腫）からなる群から選択される、請求項34に記載の組成物。

【請求項36】

前記オリゴヌクレオチド系化合物がRNAi剤である、請求項34または35に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0604

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0604】

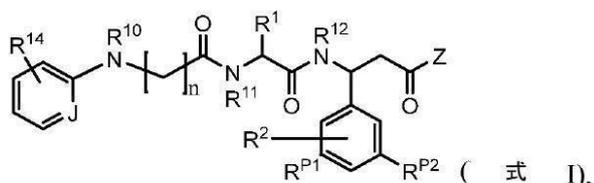
本発明をその詳細な説明と併せて記載しているが、前述の説明は、例示を意図し、本発明の範囲を制限せず、本発明は、添付の特許請求の範囲の範囲によって定義されると理解すべきである。他の態様、利点、および修正形態は、以下の特許請求の範囲の範囲内にある。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目1)

v 6 インテグリンリガンドであって、以下の構造物：

【化362】



(式中、

n は 0 ~ 7 の整数であり；

J は C - H または N であり；

Z は、OR¹³、N(R¹³)₂、または SR¹³ であり；

R¹ は、H、必要に応じて置換された C₁ ~ C₆ アルキル、OH、COOH、CON(R⁵)₂、OR⁶ であるか、R¹ は、カーゴ分子を含み、ここで、各 R⁵ は、独立して、H または C₁ ~ C₆ アルキルであり、R⁶ は、H または C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R²、R^{P1}、および R^{P2} は、各々独立して、H、八口、必要に応じて置換されたシクロアルキレン、必要に応じて置換されたアリーレン、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキレン、または必要に応じて置換されたヘテロアリーレンであるか、R²、R^{P1}、および R^{P2} は、カーゴ分子を含んでよく；

R¹⁰ は、H または必要に応じて置換されたアルキルであり；

R¹¹ は、H または必要に応じて置換されたアルキルであるか、R¹¹ および R¹ は、これらに付着している原子と共に、必要に応じて置換されたヘテロ環を形成し；

R¹² は、H または必要に応じて置換されたアルキルであり；

各 R¹³ は、独立して、H、必要に応じて置換されたアルキルであるか、R¹³ は、カーゴ分子を含み；

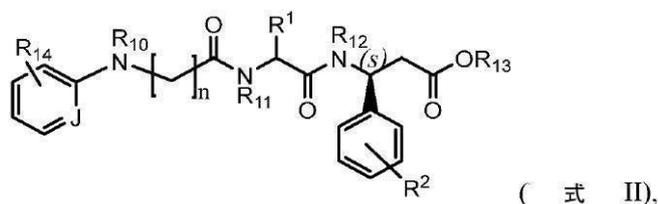
R¹⁴ は必要に応じて置換されたアルキルであり；

ここで、R¹、R²、R¹³、R^{P1}、および R^{P2} のうちの少なくとも 1 つは、カーゴ分子を含む) を含む v 6 インテグリンリガンドまたはその薬学的に許容され得る塩

°
(項目 2)

v 6 インテグリンリガンドであって、以下の構造物：

【化363】



(式中、

n は、0 ~ 7 の整数であり (すなわち、n は、0、1、2、3、4、5、6、または 7 である)；

J は C - H または N であり；

R¹ は、H、C₁ ~ C₆ アルキル、CH(R³)(R⁴)、OH、COOH、CH₂CH₂CH₂NH₂、CONHR⁵、OR⁶ であるか、R¹ は、カーゴ分子を含み、ここで、R³ は、H または C₁ ~ C₆ アルキルであり、R⁴ は、H、C₁ ~ C₆ アルキルであり、R⁵ は、H または C₁ ~ C₆ アルキルであり、R⁶ は、H または C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R² は、必要に応じて置換されたシクロアルキレン、必要に応じて置換されたアリーレン、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキレン、必要に応じて置換されたヘテロアリーレンであるか、R² はカーゴ分子を含み、

R^{10} は、H または必要に応じて置換されたアルキルであり；

R^{11} は、H または必要に応じて置換されたアルキルであるか、 R^{11} および R^{11} は、これらに付着している原子と共に、必要に応じて置換されたヘテロ環を形成し；

R^{12} は、H または必要に応じて置換されたアルキルであり；

R^{13} は、H または必要に応じて置換されたアルキルであり；

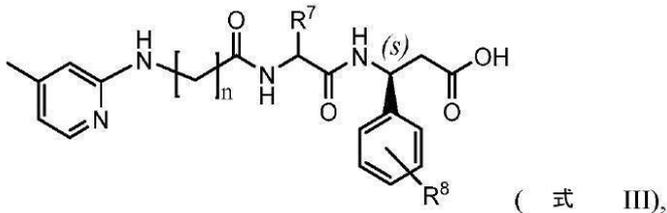
R^{14} は必要に応じて置換されたアルキルであり；

ここで、 R^1 または R^2 のうちの少なくとも 1 つはカーゴ分子を含む) を含む v 6 インテグリンリガンドまたはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 3)

以下の構造物：

【化 3 6 4】



(式中、

n は、1 ~ 7 の整数であり (すなわち、 n は、1、2、3、4、5、6、または 7 である)；

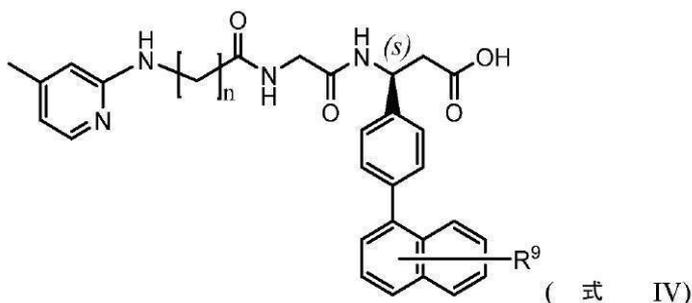
R^7 は、1 またはそれを超えるカーゴ分子を含み；

R^8 は、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 個の炭素原子を有する 1 またはそれを超える必要に応じて置換された 2 価の環状部分 (シクロアルキル (例えば、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、またはシクロヘプチル)、シクロアルケニル (例えば、シクロペンテニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、またはシクロヘプテニル)、アリール (例えば、フェニル)、ヘテロアリール (例えば、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チオフェン、ベンゾチオフェン、チアゾール、ベンゾチアゾール、フラン、オキサゾール、イソキサゾール、ベンゾフラン、インドール、インダゾール、ベンズイミダゾール、オキサジアゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、テトラゾール、キノリニル、イソキノリニル、またはキノキサリニル)、またはヘテロシクリル (例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、ピロリジン、ジオキサン、またはジオキサラン) など) を含む、項目 1 に記載の v 6 インテグリンリガンドまたはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 4)

以下の構造物：

【化 3 6 5】



(式中、

n は、1 ~ 7 の整数であり (すなわち、 n は、1、2、3、4、5、6、または 7 である)；

R^8 は、1 またはそれを超えるカーゴ分子を含む) を含む、項目 1 に記載の v 6 イ

ンテグリンリガンドまたはその薬学的に許容され得る塩。

(項目5)

nが3である、項目1～3のいずれか1項に記載の v 6 インテグリンリガンド。

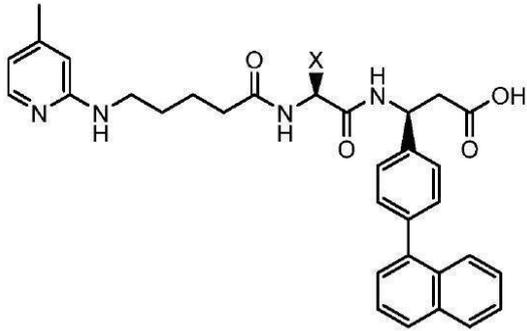
(項目6)

nが4である、項目1～3のいずれか1項に記載の v 6 インテグリンリガンド。

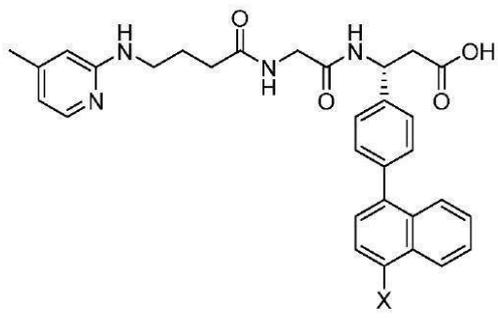
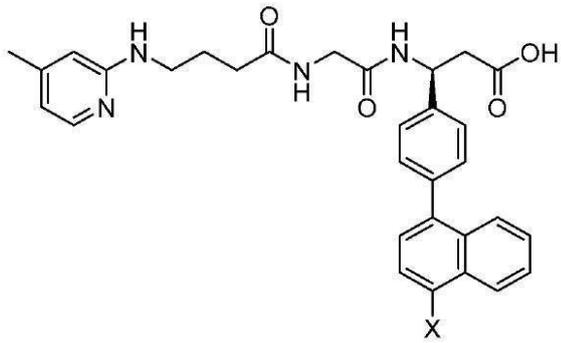
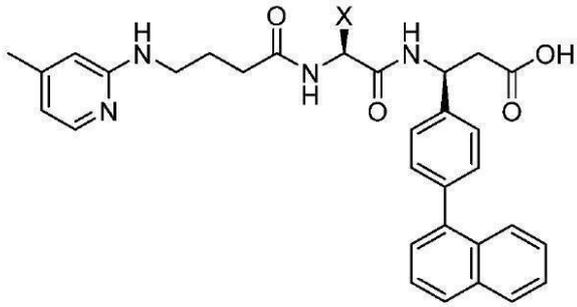
(項目7)

以下：

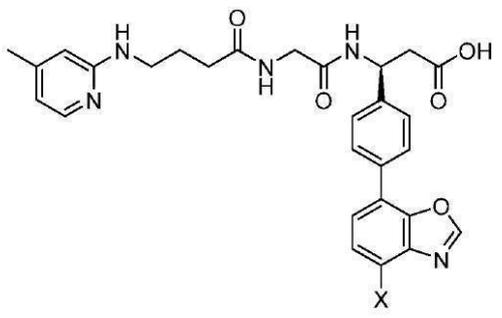
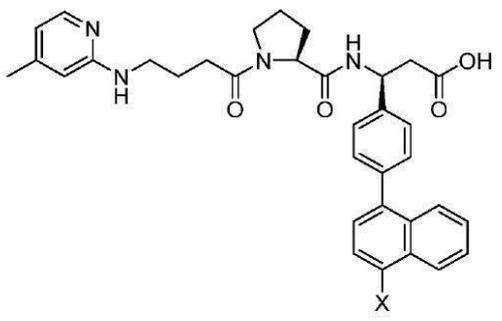
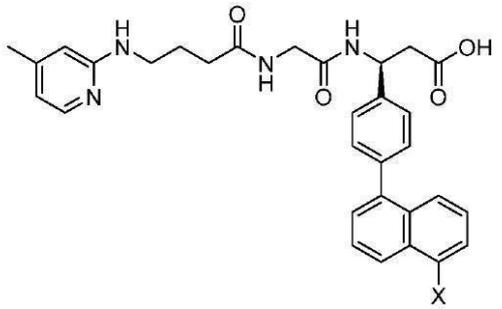
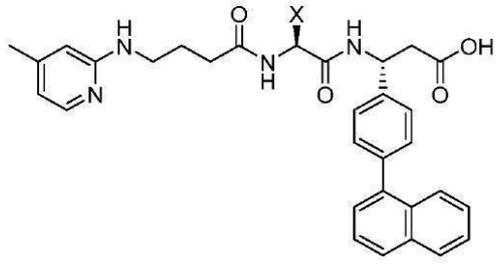
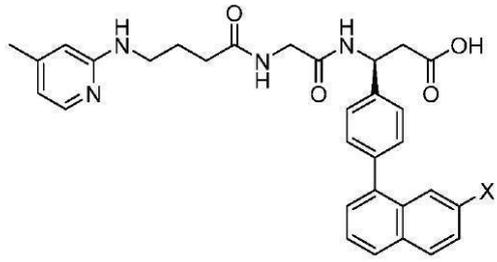
【化366】



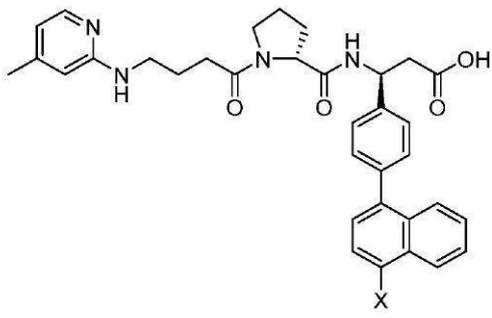
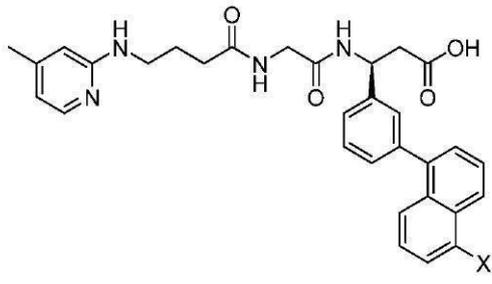
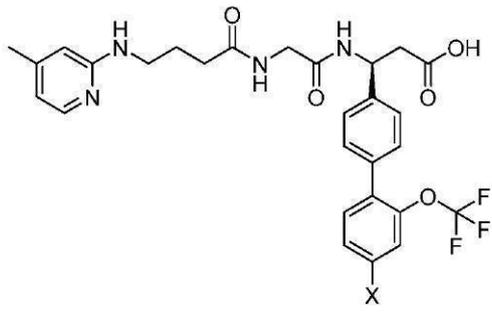
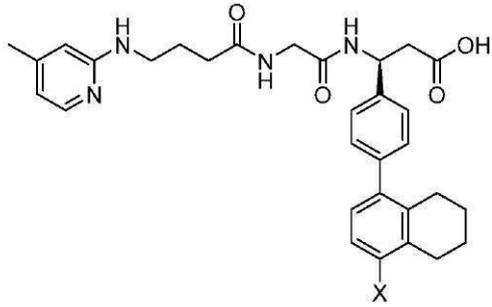
【化 3 6 7】



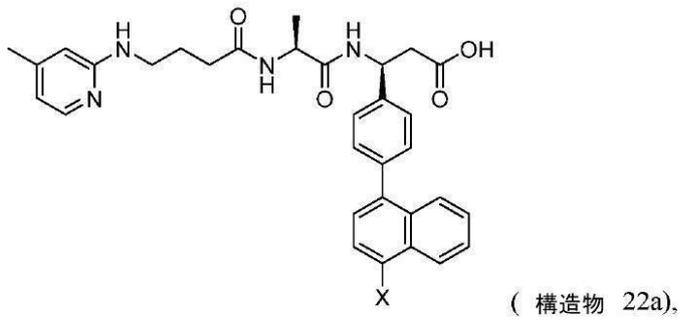
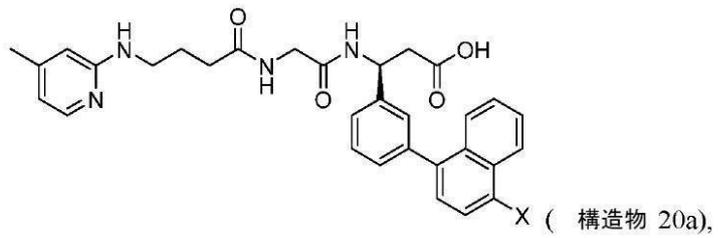
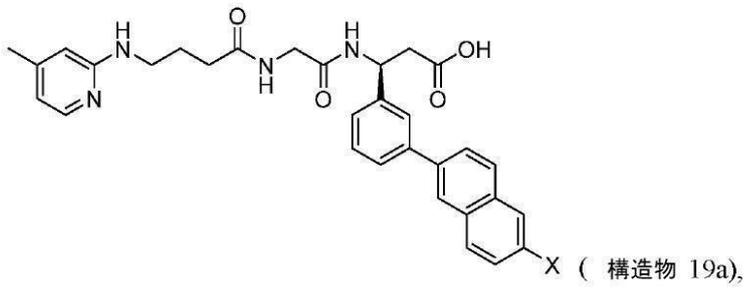
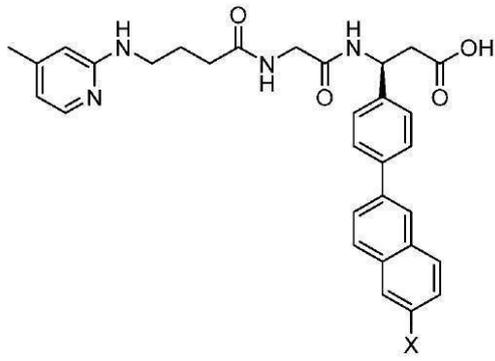
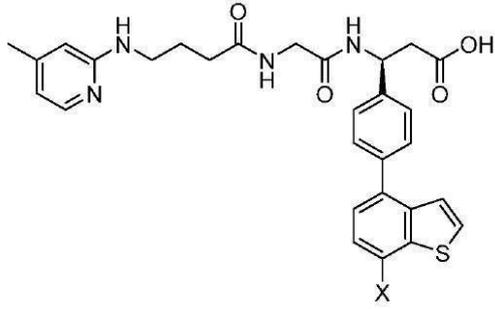
【化 3 6 8】



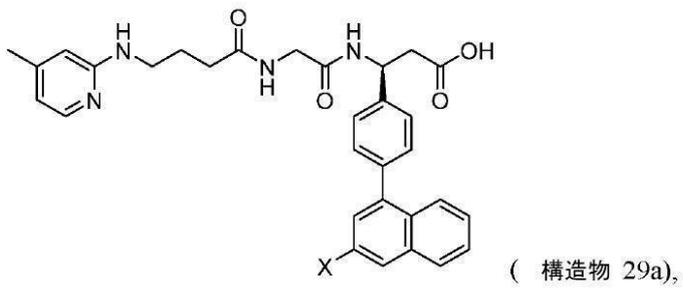
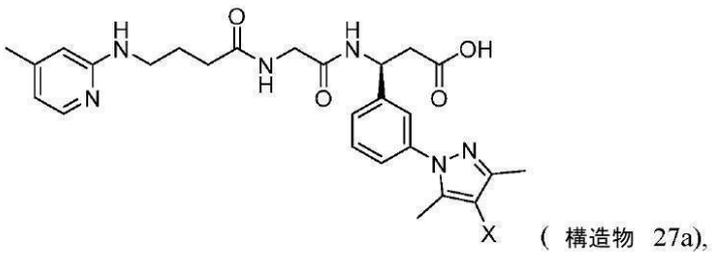
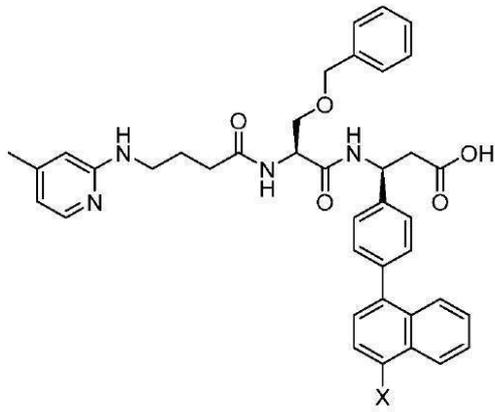
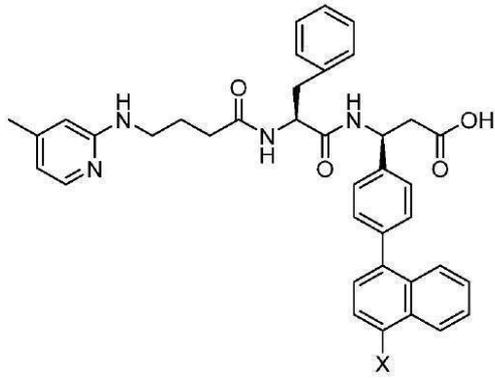
【化 3 6 9】



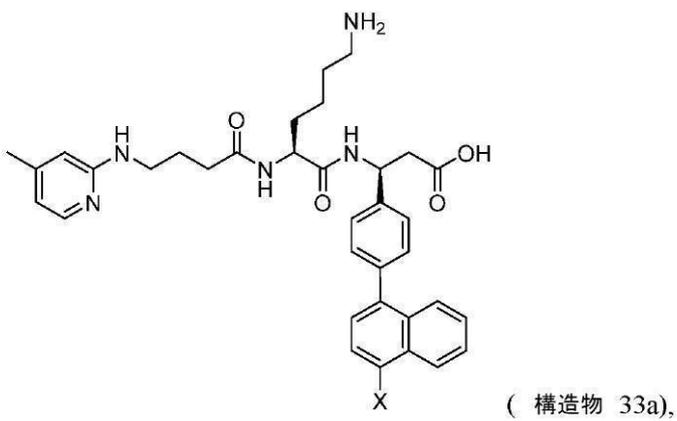
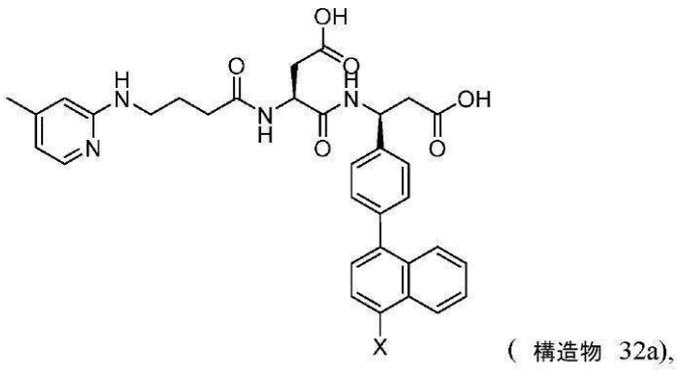
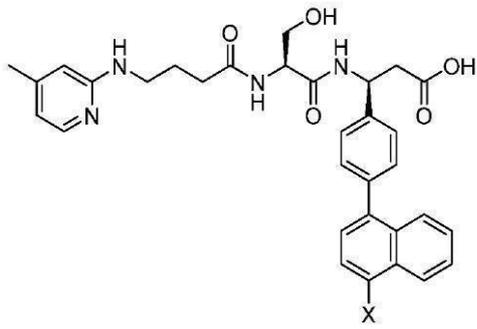
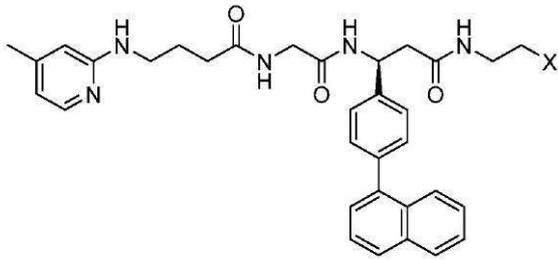
【化 3 7 0】



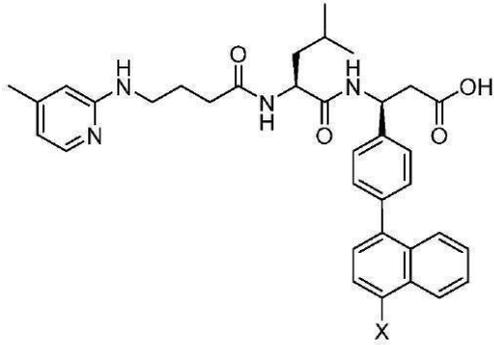
【化 3 7 1】



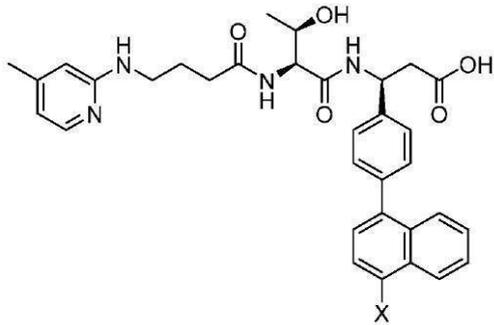
【化 3 7 2】



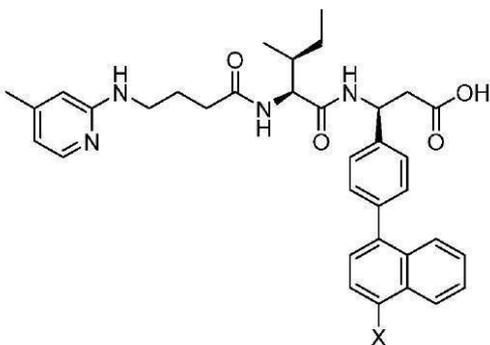
【化 3 7 3】



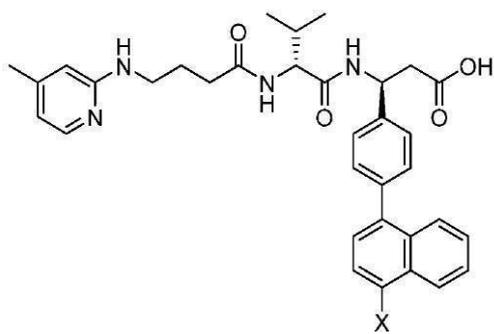
(構造物 34a),



(構造物 35a),



(構造物 36a), および



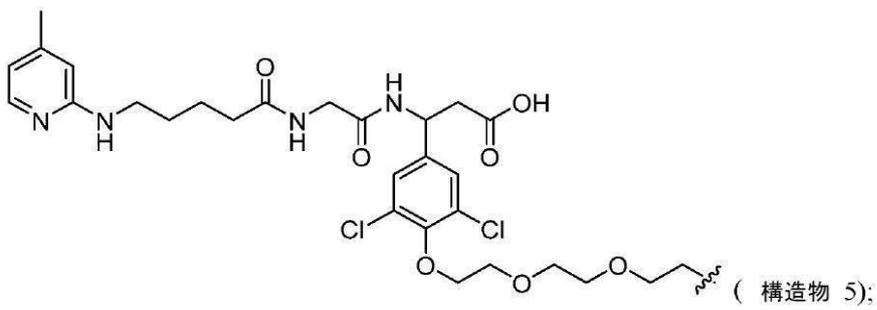
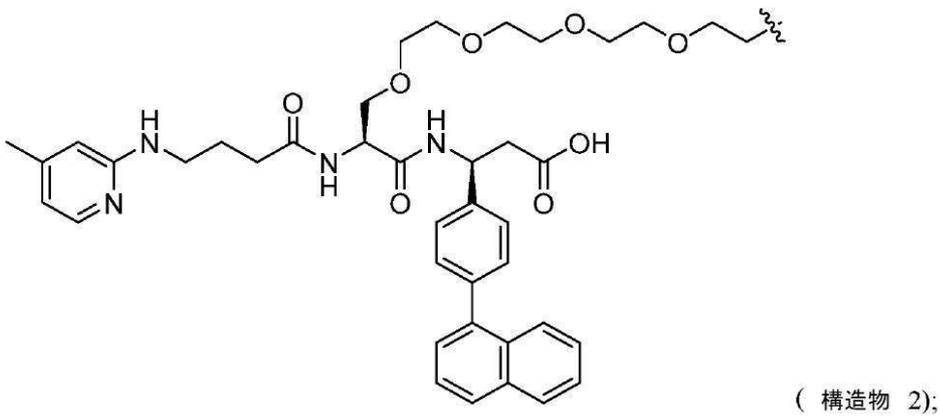
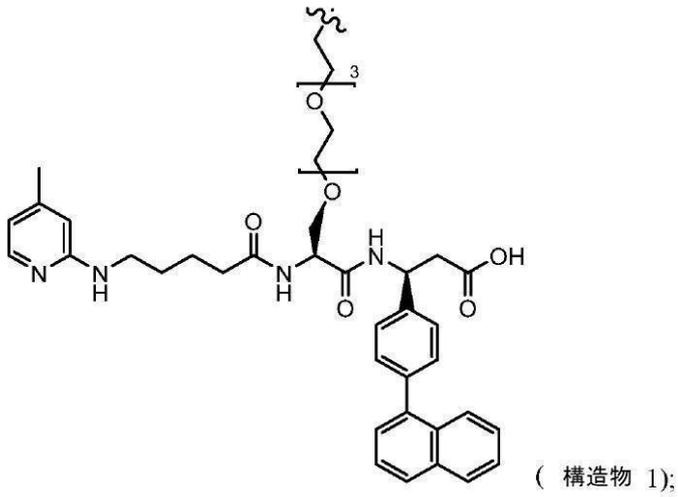
(構造物 37a),

(式中、X はカーゴ分子を含む) からなる群から選択される v 6 インテグリンリガンドまたはその薬学的に許容され得る塩。

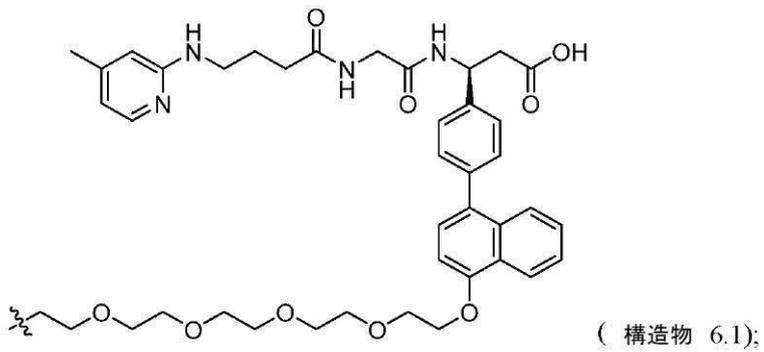
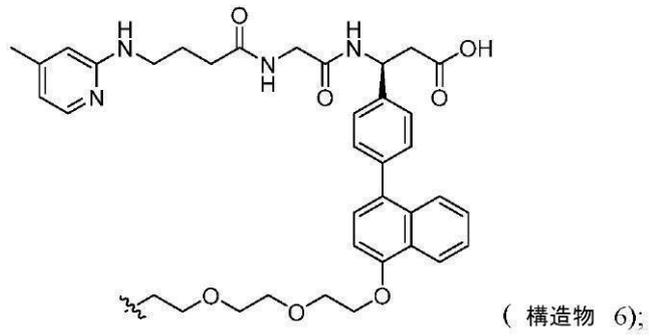
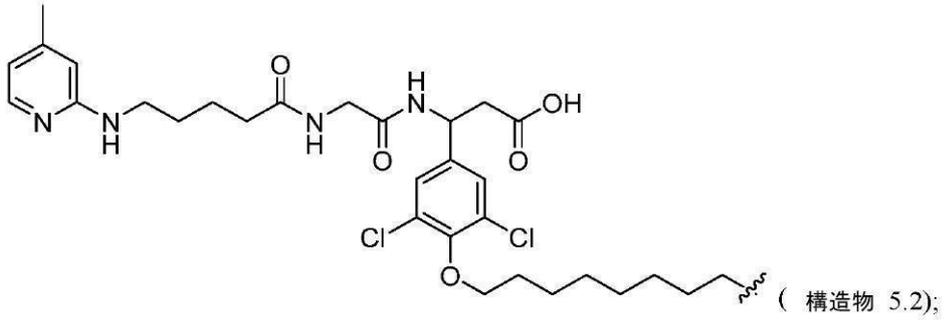
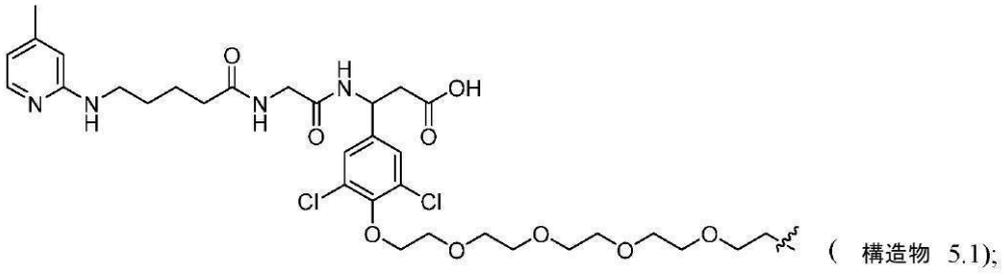
(項目 8)

以下 :

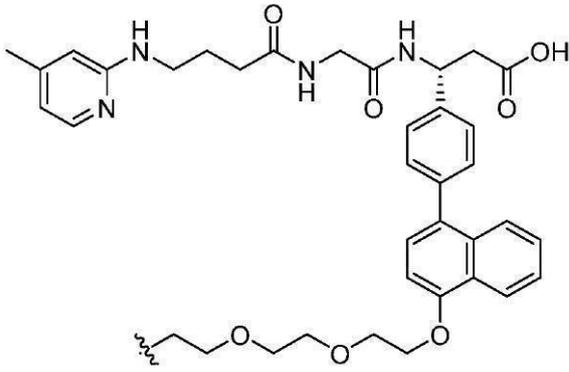
【化 3 7 4】



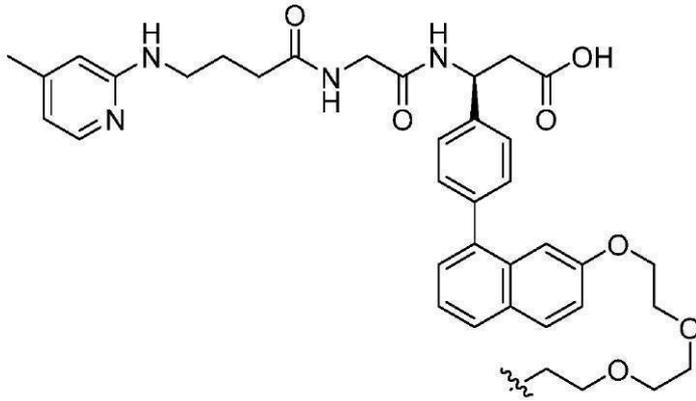
【化 3 7 5】



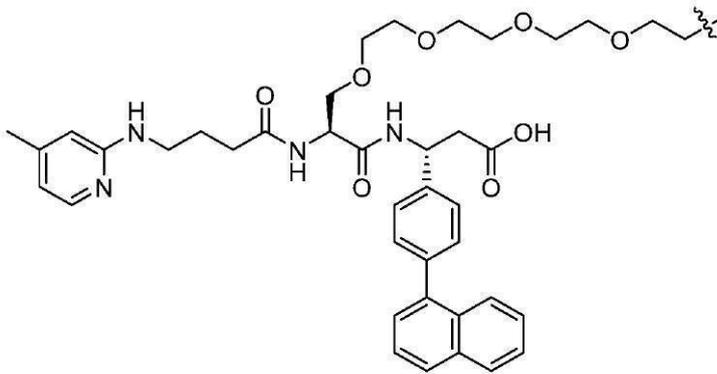
【化 3 7 7】



(構造物 7);

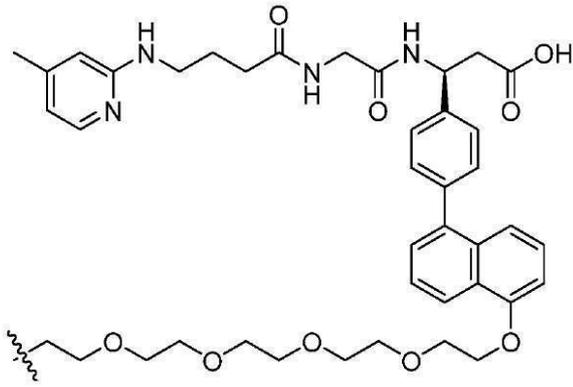


(構造物 8);

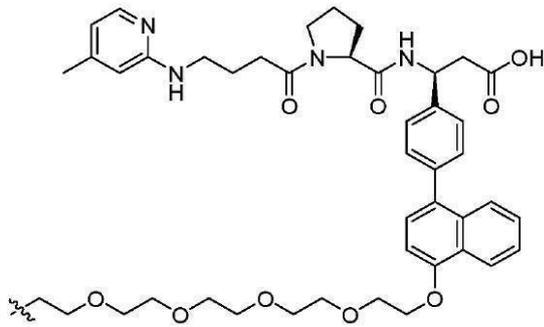


(構造物 9);

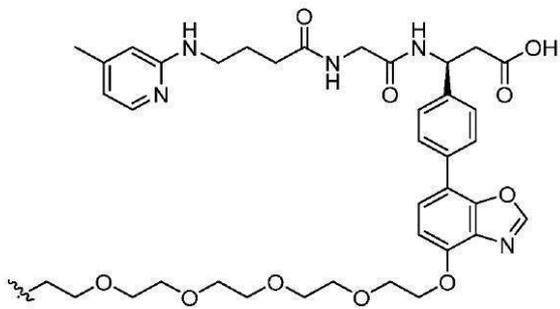
【化 3 7 8】



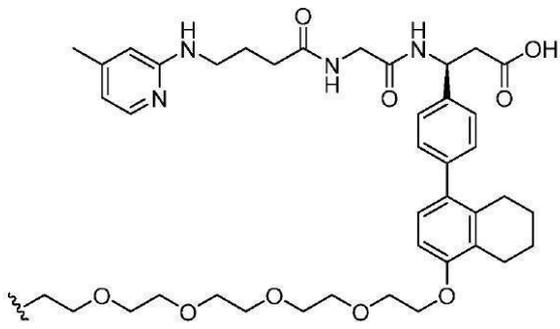
(構造物 10);



(構造物 11);

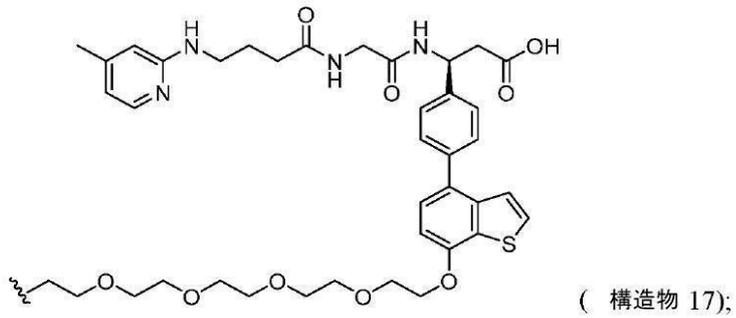
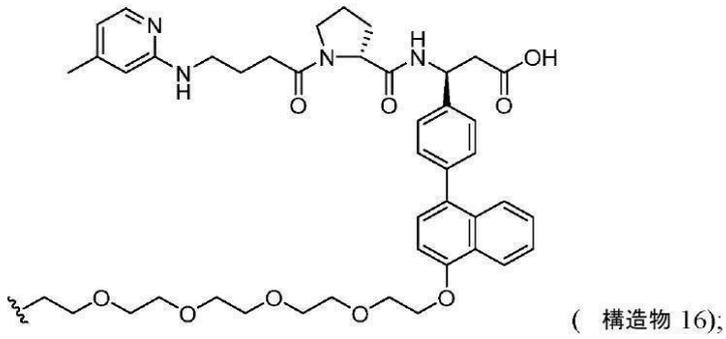
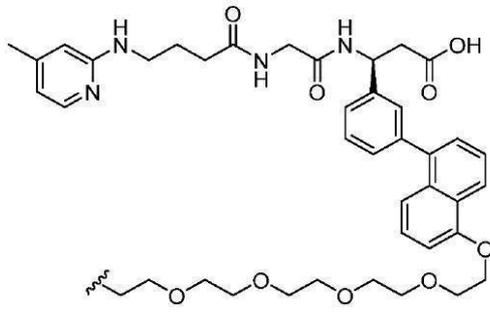
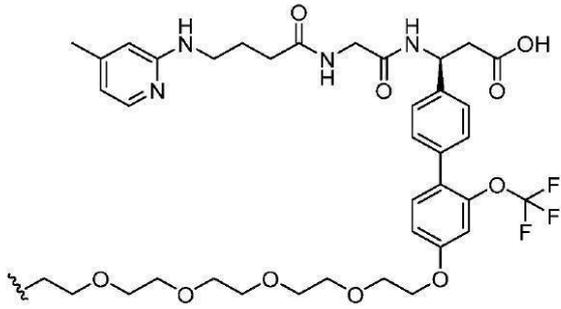


(構造物 12);

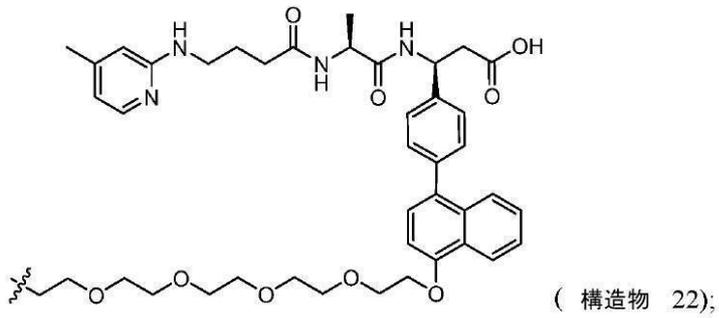
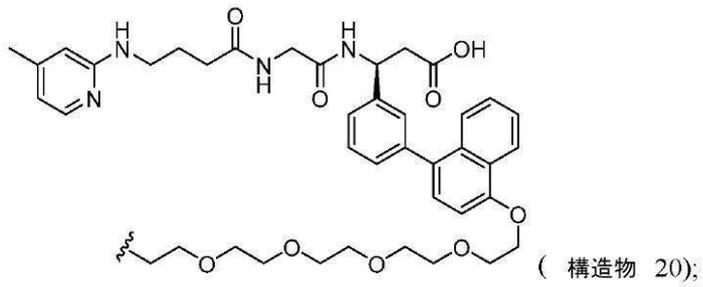
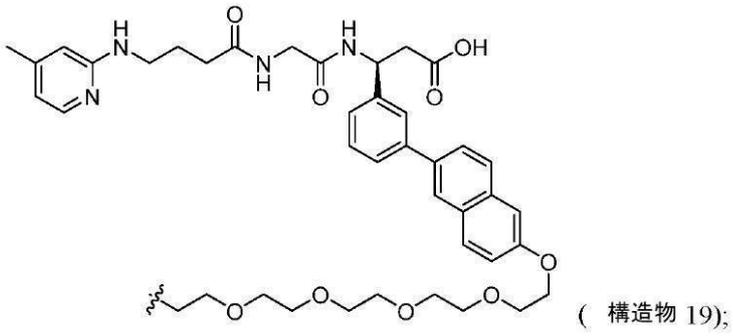
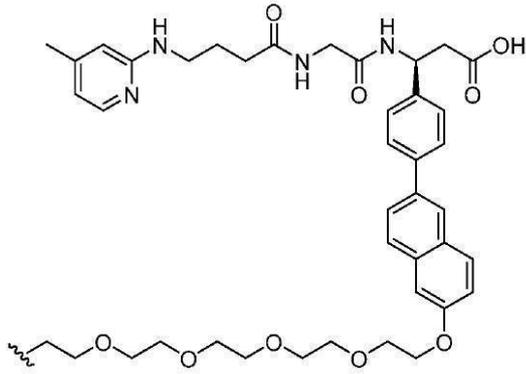


(構造物 13);

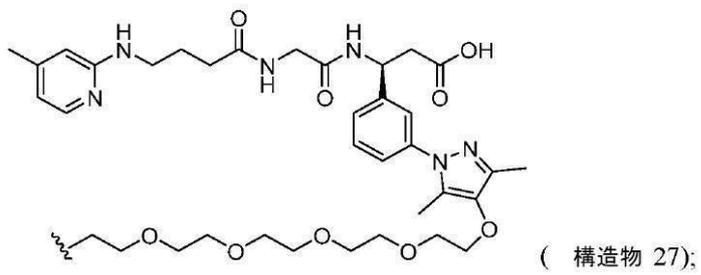
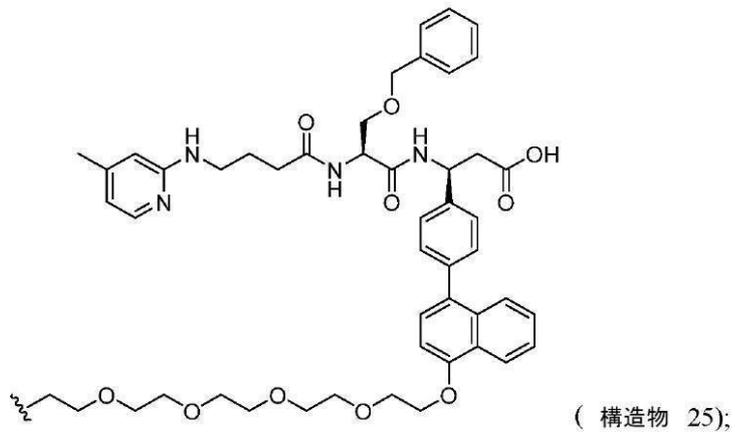
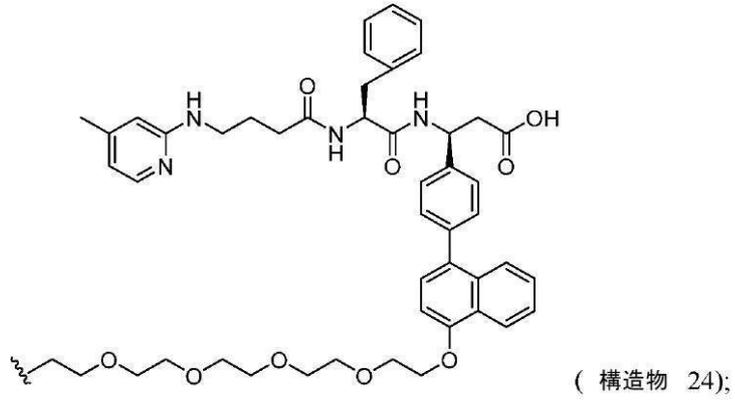
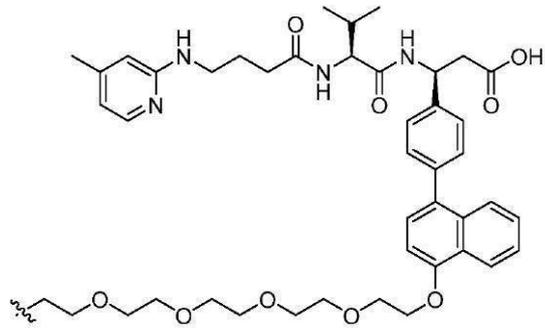
【化 3 7 9】



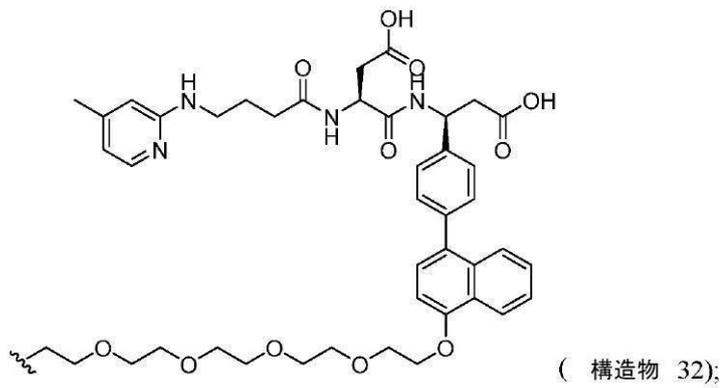
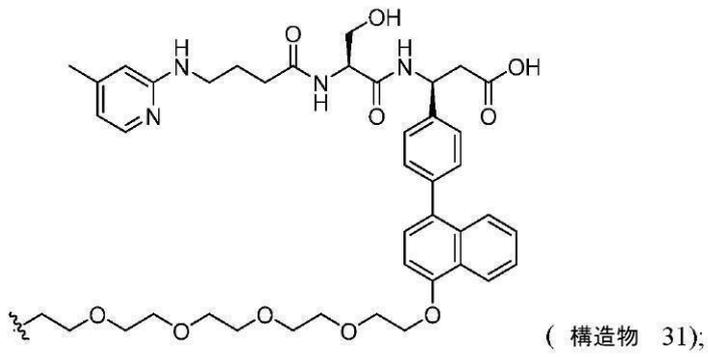
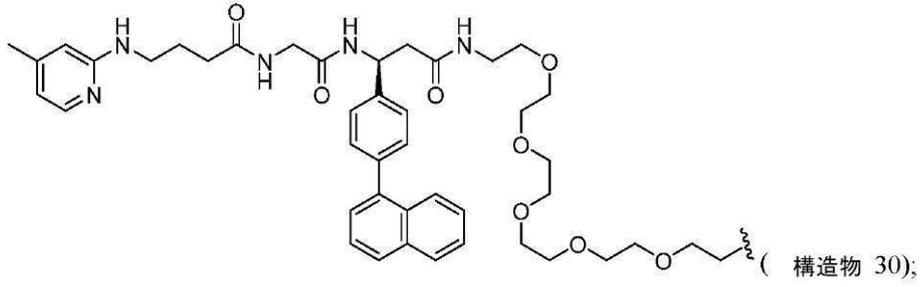
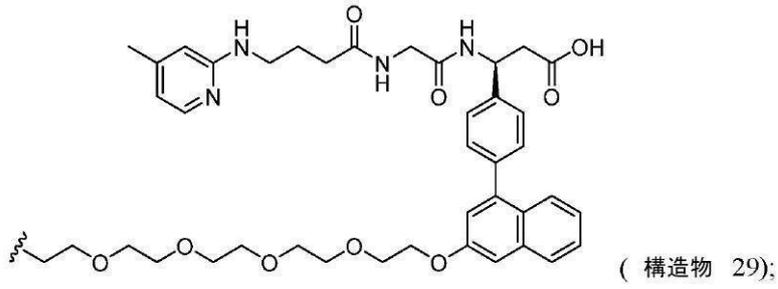
【化 3 8 0】



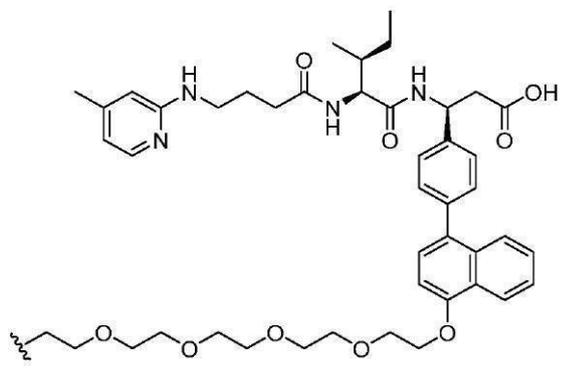
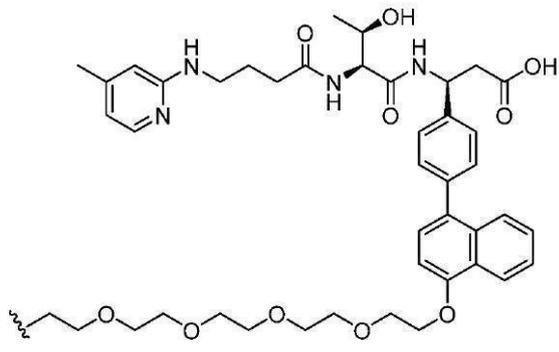
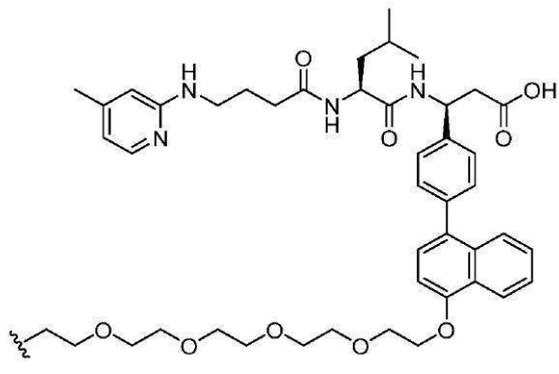
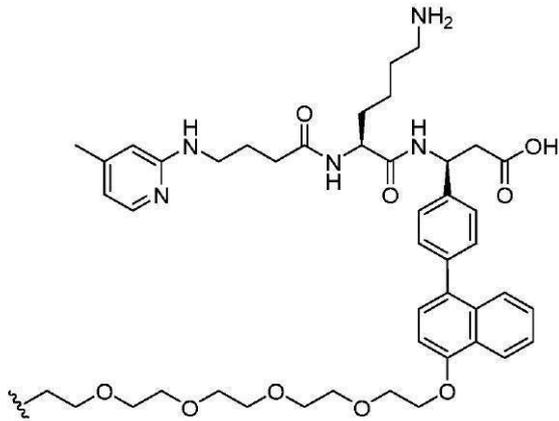
【化 3 8 1】



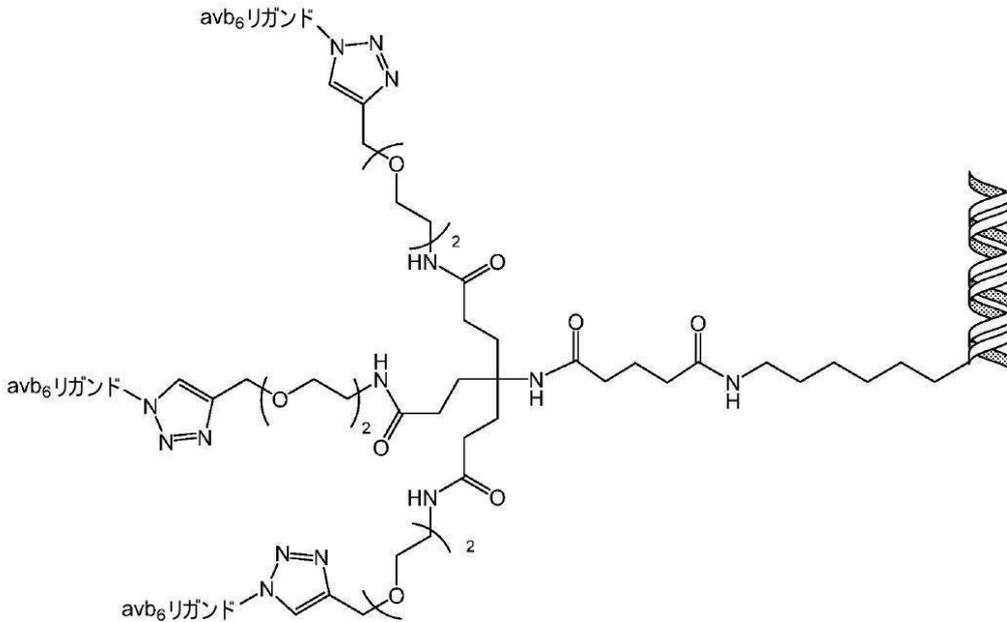
【化 3 8 2】



【化 3 8 3】



【化 3 8 6】



(構造物 300a),

(式中、

【化 3 8 7】

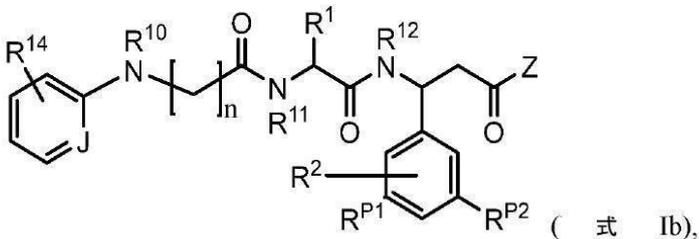


は RNA i 剤を表し、「avb6リガンド」は、各リガンド構造物および架橋剤を表す) の足場である、項目 1 3 に記載の構造物。

(項目 1 9)

以下の構造物：

【化 3 8 8】



(式中、

 n は 0 ~ 7 の整数であり； J は C - H または N であり； Z は、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、または SR^{13} であり；

R^1 は、H、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、COOH、 $CON(R^5)_2$ 、 OR^6 であるか、 R^1 は、反応基に結合した連結基を含み、ここで、各 R^5 は、独立して、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^6 は、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^2 、 R^{P1} 、および R^{P2} は、各々独立して、H、必要に応じて置換されたシクロアルキレン、必要に応じて置換されたアリーレン、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキレン、または必要に応じて置換されたヘテロアリーレンであるか、 R^2 、 R^{P1} 、および R^{P2} は、反応基に結合した連結基を含んでよく；

 R^{10} は、H または必要に応じて置換されたアルキルであり；

R^{11} は、H または必要に応じて置換されたアルキルであるか、 R^{11} および R^1 は、これらに付着している原子と共に、必要に応じて置換されたヘテロ環を形成し；

R^{1 2} は、H または必要に応じて置換されたアルキルであり；

各 R^{1 3} は、独立して、H、必要に応じて置換されたアルキルであるか、R^{1 3} は、反応基に結合した連結基を含み；

R^{1 4} は必要に応じて置換されたアルキルであり；

ここで、R¹、R²、R^{1 3}、R^{P 1}、および R^{P 2} のうちの少なくとも一つは、反応基に結合した連結基を含む) を含む v 6 インテグリンリガンド前駆体またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 2 0)

前記連結基が PEG リンカーである、項目 1 9 に記載の v 6 インテグリンリガンド前駆体。

(項目 2 1)

前記 PEG リンカーが 2 ~ 2 0 PEG 単位を含む、項目 1 9 に記載の v 6 インテグリンリガンド前駆体。

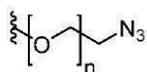
(項目 2 2)

前記反応基がアジドである、項目 1 9 に記載の v 6 インテグリンリガンド前駆体。

(項目 2 3)

前記反応基に結合した連結基が、以下の構造物：

【化 3 8 9】



(式中、n は、2 ~ 2 0 の整数であり、

【化 3 9 0】

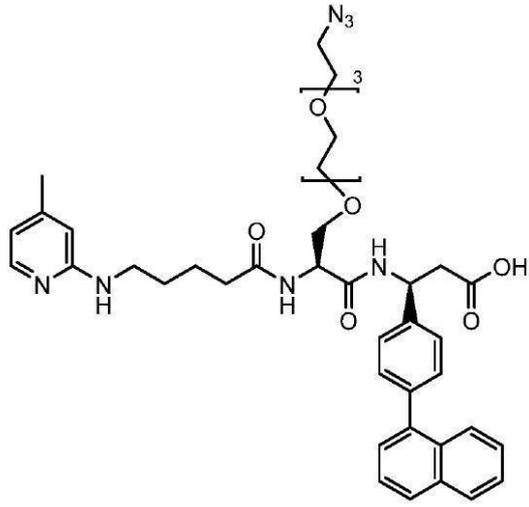


は、式 I b の構造物への接続点を示す) の連結基である、項目 1 9 に記載の v 6 インテグリンリガンド前駆体。

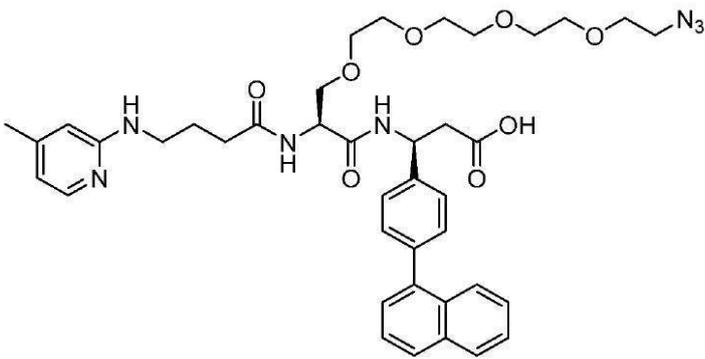
(項目 2 4)

以下：

【化 3 9 1】

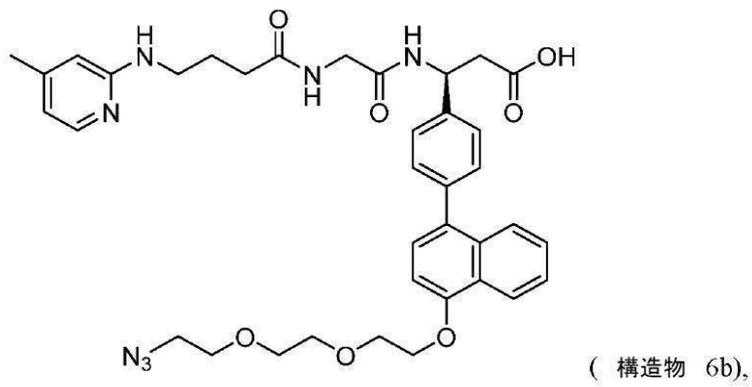
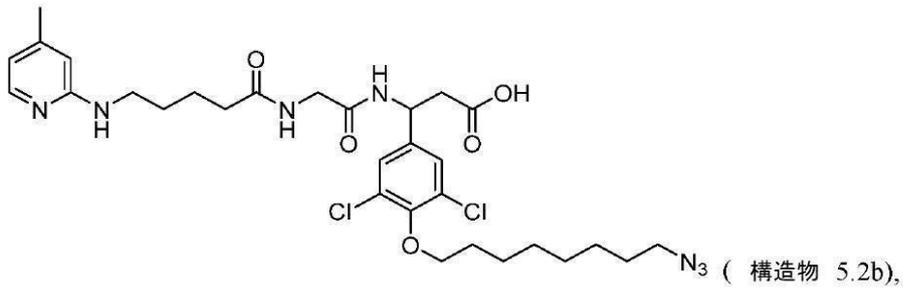
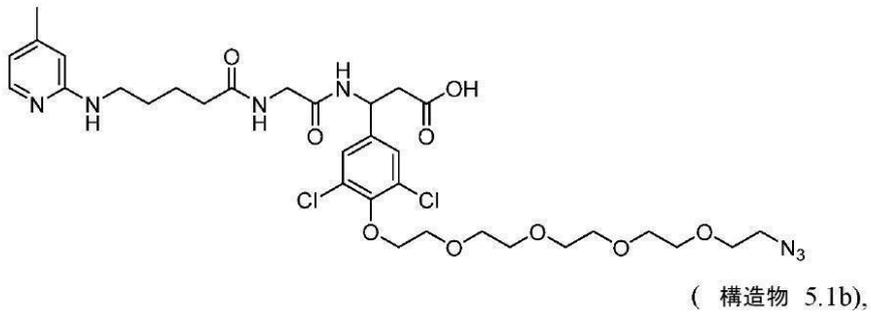
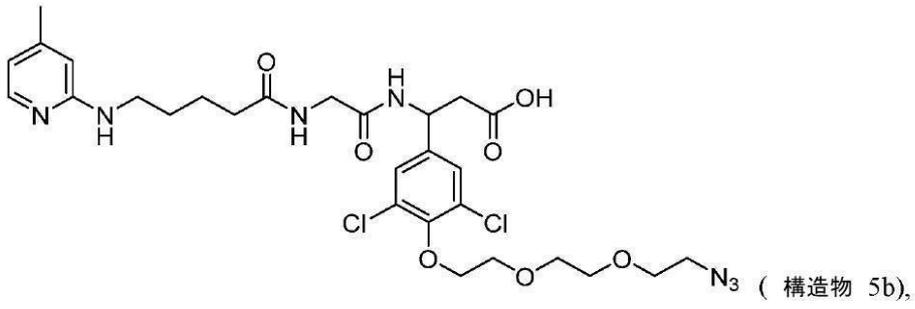


(構造物 1b),

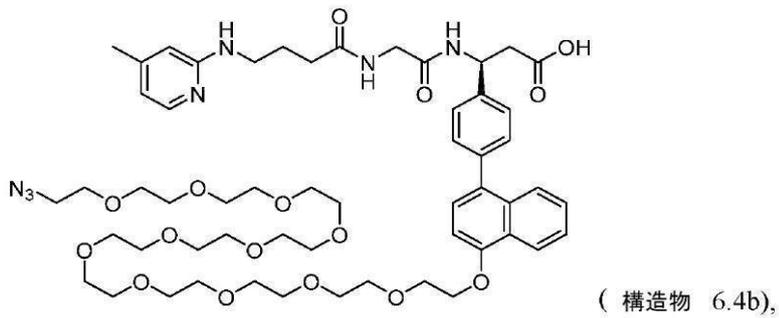
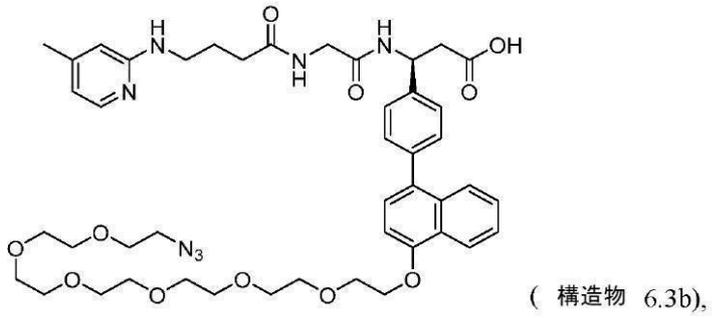
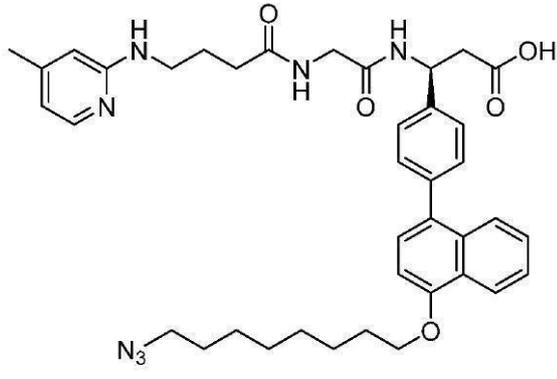
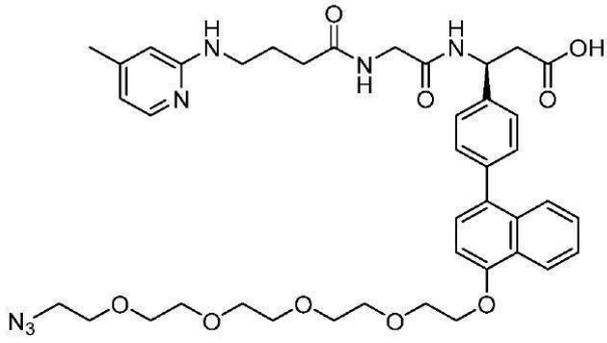


(構造物 2b),

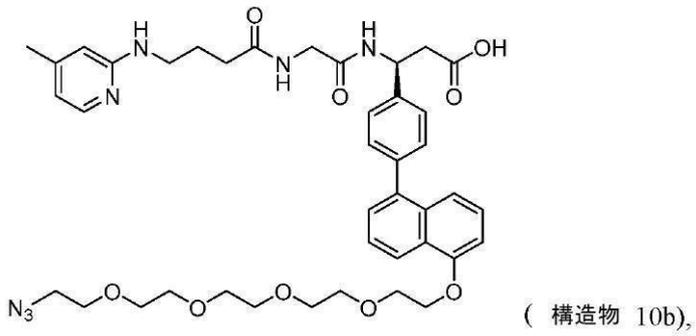
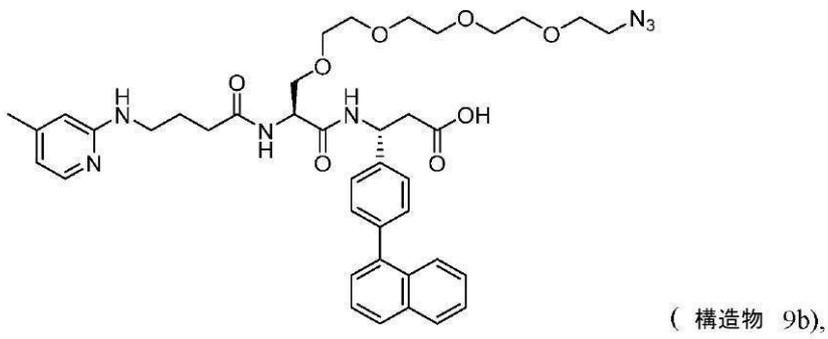
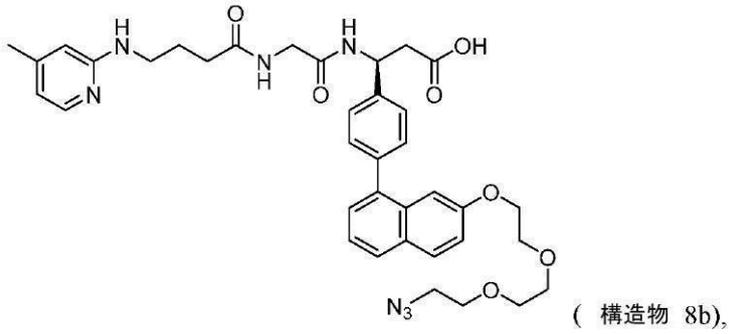
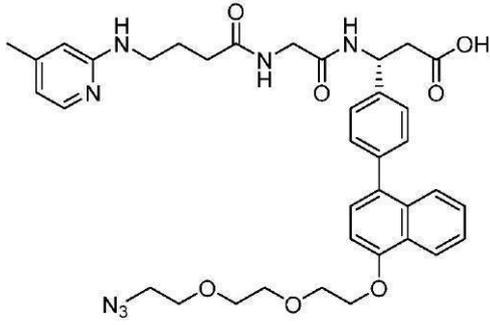
【化 3 9 2】



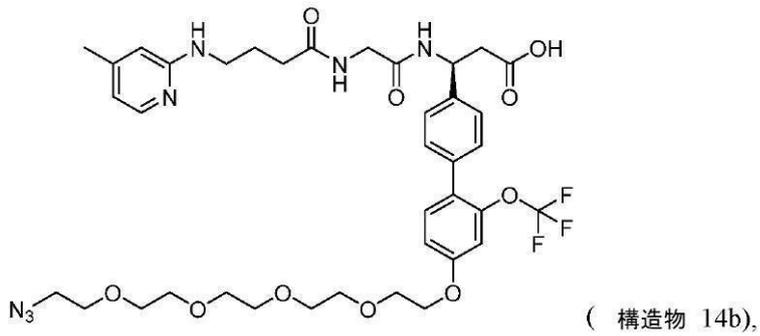
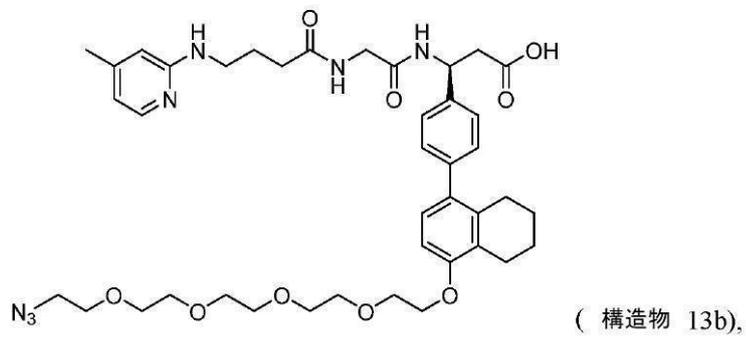
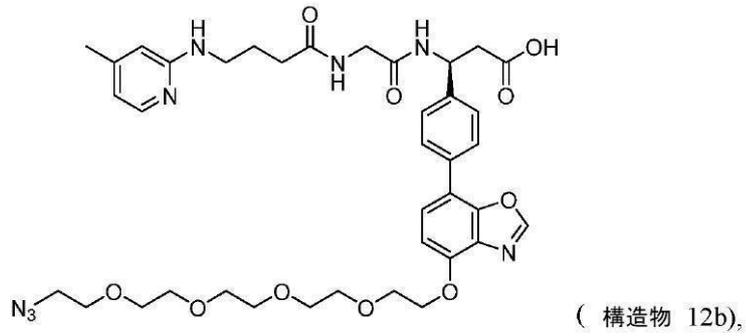
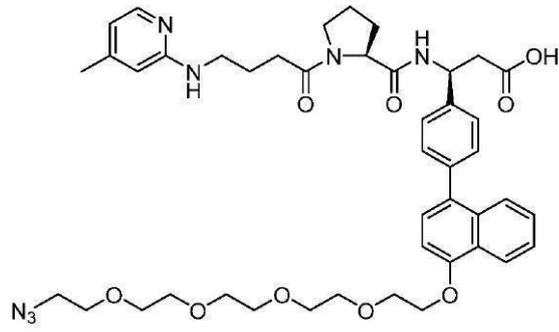
【化 3 9 3】



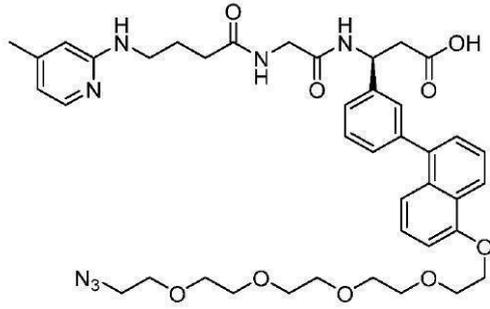
【化 3 9 4】



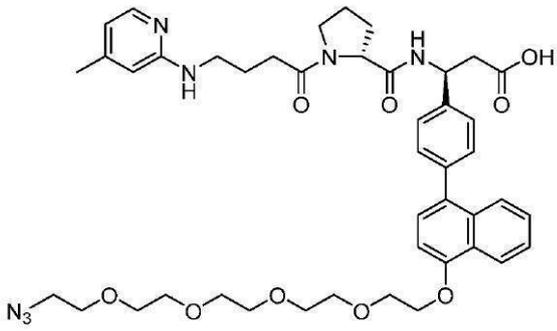
【化 3 9 5】



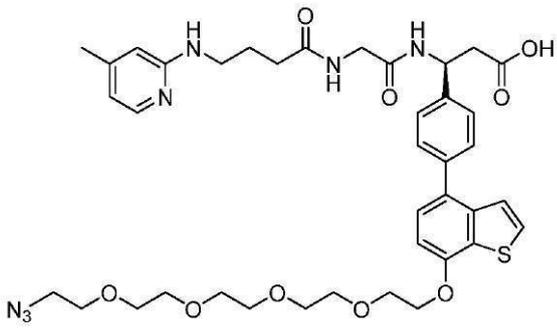
【化 3 9 6】



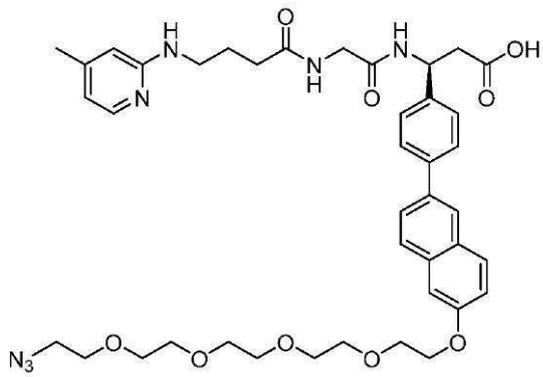
(構造物 15b),



(構造物 16b),

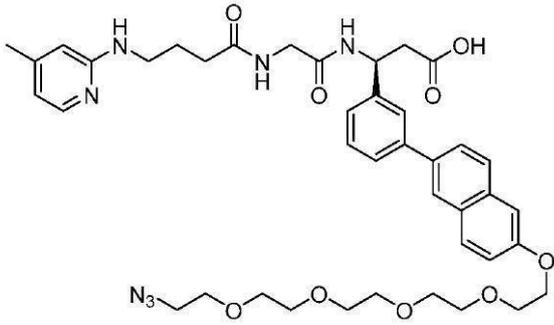


(構造物 17b),

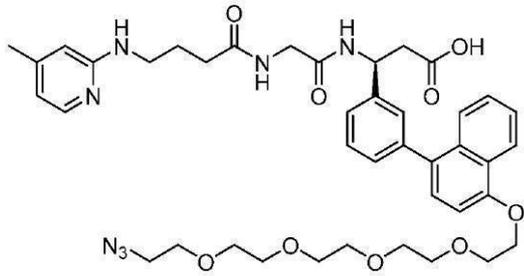


(構造物 18b),

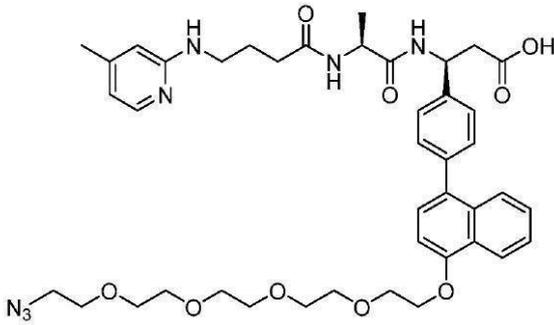
【化 3 9 7】



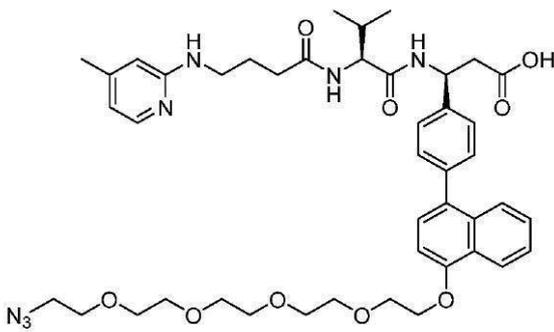
(構造物 19b),



(構造物 20b),

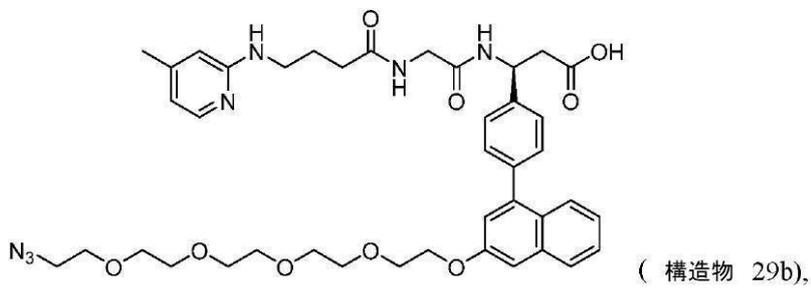
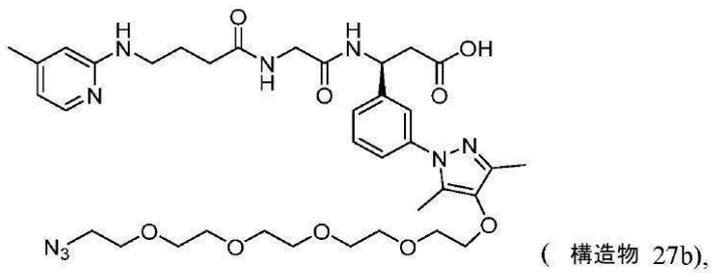
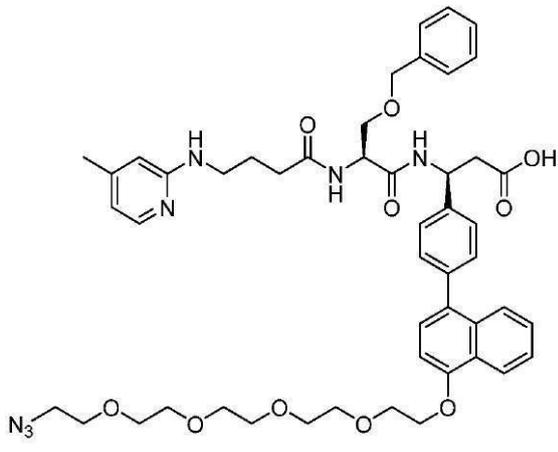
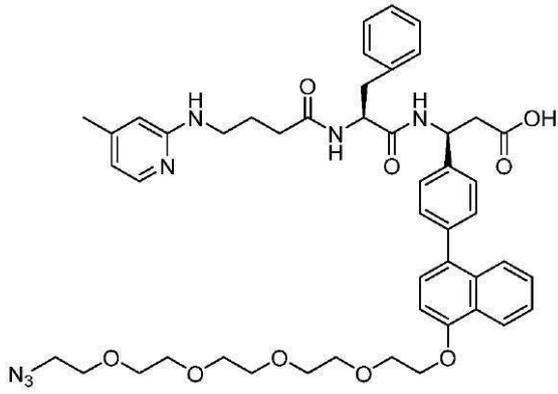


(構造物 22b),

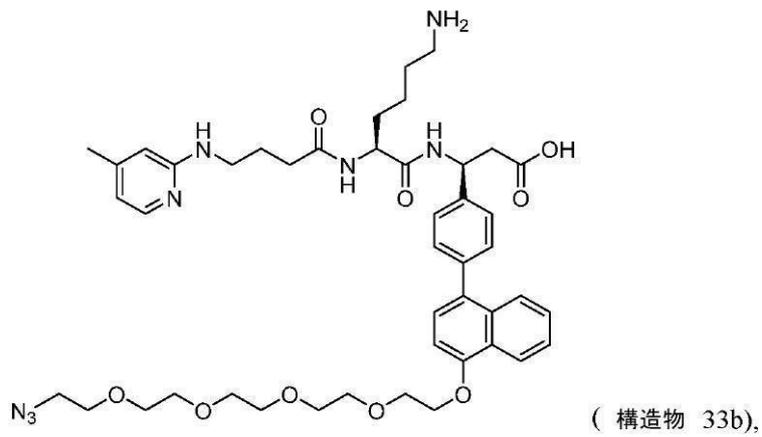
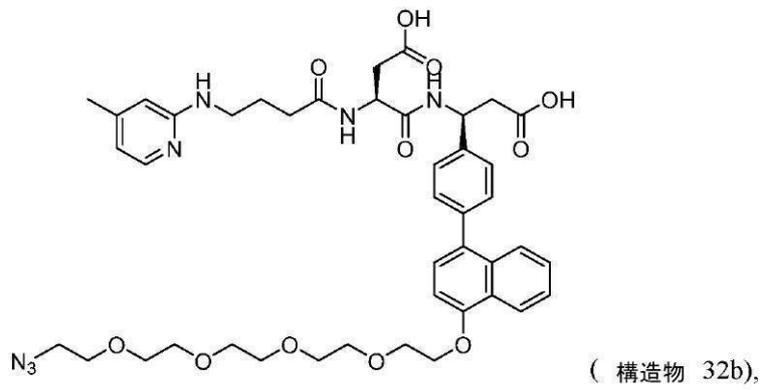
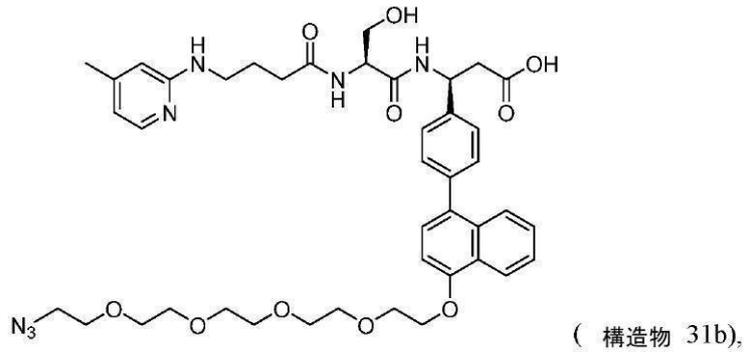
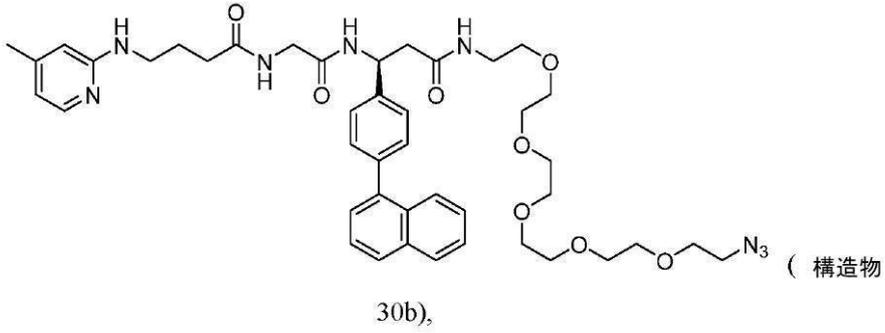


(構造物 23b),

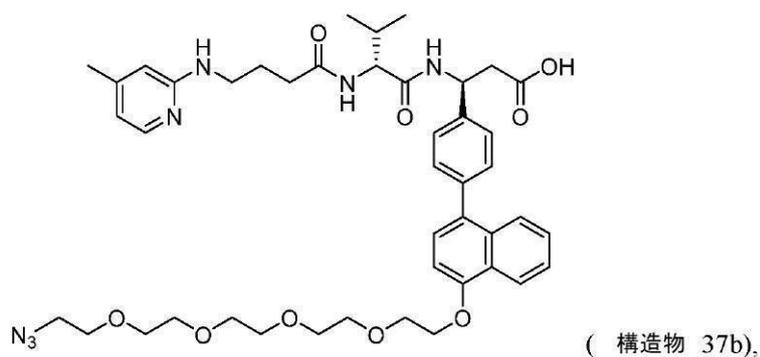
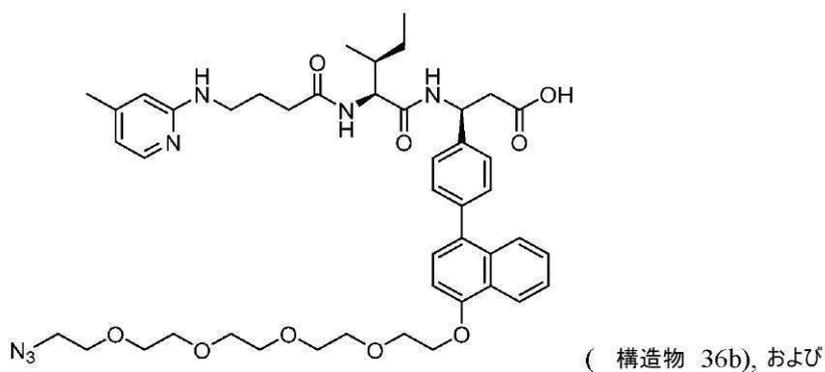
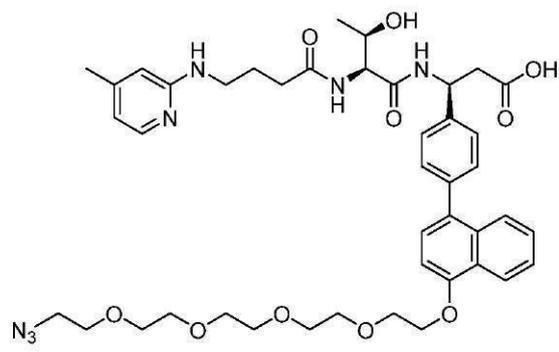
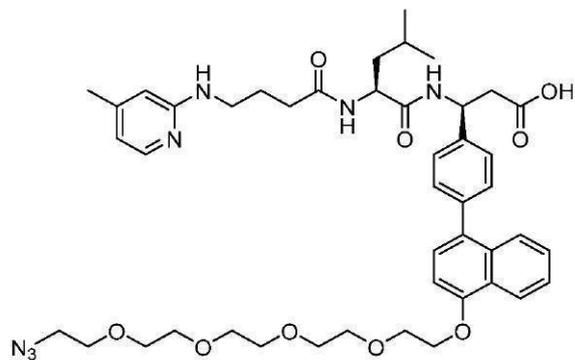
【化 3 9 8】



【化 3 9 9】



【化 4 0 0】



からなる群から選択される v 6 インテグリンリガンド前駆体またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 2 5)

項目 1 ~ 1 2 のいずれかに記載の v 6 インテグリンリガンドまたは項目 1 3 ~ 1 8 のいずれかに記載の構造物、および薬学的に許容され得る賦形剤を含む組成物。

(項目 2 6)

前記 v 6 インテグリンリガンドが、上皮細胞中の標的遺伝子の発現を阻害することができるオリゴヌクレオチド系化合物に結合している、項目 2 5 に記載の組成物。

(項目 2 7)

前記 v 6 インテグリンリガンドが、上皮細胞中の標的遺伝子の発現を阻害すること

ができるRNAi剤に結合している、項目25に記載の組成物。

(項目28)

前記v6インテグリンリガンドが、細気管支上皮細胞中の標的遺伝子の発現を阻害することができるRNAi剤に結合している、項目25に記載の組成物。

(項目29)

1またはそれを超えるカーゴ分子を細胞に送達させる方法であって、項目1~12のいずれかに記載のv6インテグリンリガンドまたは項目13~18のいずれかに記載の構造物を前記細胞に投与する工程を含む、方法。

(項目30)

1またはそれを超えるカーゴ分子を被験体の細胞または組織にin vivoで送達させる方法であって、項目1~12のいずれかに記載のv6インテグリンリガンド、項目13~18のいずれかに記載の構造物、または項目19~22のいずれかに記載の組成物を前記被験体に投与する工程を含む、方法。

(項目31)

前記細胞が、以下：I型およびII型の肺胞上皮細胞、杯細胞、分泌上皮細胞、線毛上皮細胞、角膜および結膜の上皮細胞、真皮上皮細胞、胆管細胞、腸細胞、管上皮細胞、腺上皮細胞、および上皮性腫瘍(癌腫)からなる群から選択される、項目29または30に記載の方法。

(項目32)

前記1またはそれを超えるカーゴ分子が、オリゴヌクレオチド系化合物を含む、項目29または30に記載の方法。

(項目33)

前記オリゴヌクレオチド系化合物がRNAi剤である、項目32に記載の方法。

(項目34)

in vivoで細胞中の標的遺伝子の発現を阻害する方法であって、有効量の、項目1~12のいずれかに記載のv6インテグリンリガンドに結合したオリゴヌクレオチド系化合物を含む組成物を被験体に投与する工程を含む、方法。

(項目35)

前記細胞が、以下：I型およびII型の肺胞上皮細胞、杯細胞、分泌上皮細胞、線毛上皮細胞、角膜および結膜の上皮細胞、真皮上皮細胞、胆管細胞、腸細胞、管上皮細胞、腺上皮細胞、および上皮性腫瘍(癌腫)からなる群から選択される、項目34に記載の方法

。

(項目36)

前記オリゴヌクレオチド系化合物がRNAi剤である、項目34または35に記載の方法。