

【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 29 年 6 月 22 日 (2017.6.22)

【公表番号】特表 2016-531842 (P2016-531842A)

【公表日】平成 28 年 10 月 13 日 (2016.10.13)

【年通号数】公開・登録公報 2016-059

【出願番号】特願 2016-514152 (P2016-514152)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7084 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/51 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

C 0 7 H 21/02 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/7084

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 9/51

A 6 1 K 47/34

C 0 7 H 21/02

【手続補正書】

【提出日】平成 29 年 5 月 12 日 (2017.5.12)

【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】

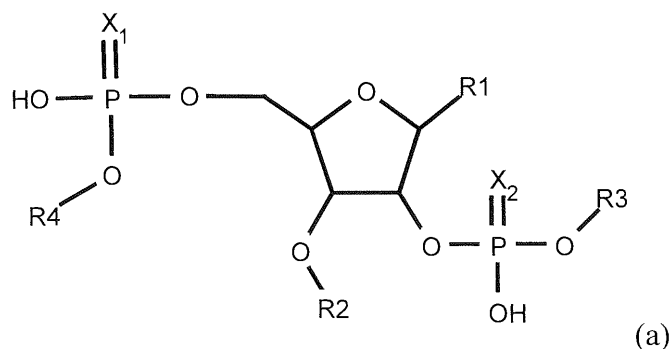
【請求項 1】

S T I N G 依存性 I 型インターフェロン産生を抑制する 1 つ以上の環状プリンジヌクレオチドを含む組成物。

【請求項 2】

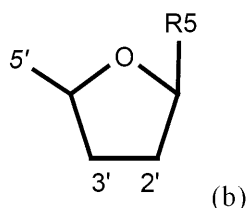
前記組成物中に存在する環状プリンジヌクレオチドが、以下の構造：

【化 1】



が、

【化 2】



と共有結合された構造であって、式中、

R 3 は、(b)の 5' 炭素との共有結合であり、

R 4 は、(b)の 2' または 3' 炭素との共有結合であり、

R 1 は、その N 9 窒素を介して (a) のリボース環と連結されているプリンであり、

R 5 は、その N 9 窒素を介して (b) のリボース環と連結されているプリンであり、

X₁ および X₂ は、各々独立して、O または S であり、

R 2 は、H であるか、または 1 ~ 18 個の炭素および 0 ~ 3 個の異種原子を有する置換されていてもよい直鎖アルキル、1 ~ 9 個の炭素を有する置換されていてもよいアルケニル、1 ~ 9 個の炭素を有する置換されていてもよいアルキニル、または置換されていてもよいアリールであり、ここで、置換（単数または複数）は、存在する場合、独立して、C₁ - 6 アルキル直鎖または C₁ - 6 アルキル分枝鎖、ベンジル、ハロゲン、トリハロメチル、C₁ - 6 アルコキシ、- NO₂、- NH₂、- OH、= O、- COOR'（ここで、R' は H または低級アルキルである）、- CH₂OH および - CONH₂ からなる群から選択されてよく、

(a) との共有結合にない (b) の 2' または 3' の炭素は - O - R₆ であり、ここで、R₆ は H であるか、または 1 ~ 18 個の炭素および 0 ~ 3 個の異種原子を有する置換されていてもよい直鎖アルキル、1 ~ 9 個の炭素を有する置換されていてもよいアルケニル、1 ~ 9 個の炭素を有する置換されていてもよいアルキニル、または置換されていてもよいアリールであり、ここで、置換（単数または複数）は、存在する場合、独立して、C₁ - 6 アルキル直鎖または C₁ - 6 アルキル分枝鎖、ベンジル、ハロゲン、トリハロメチル、C₁ - 6 アルコキシ、- NO₂、- NH₂、- OH、= O、- COOR'（ここで、R' は H または低級アルキルである）、- CH₂OH および - CONH₂ からなる群から選択されてよく、

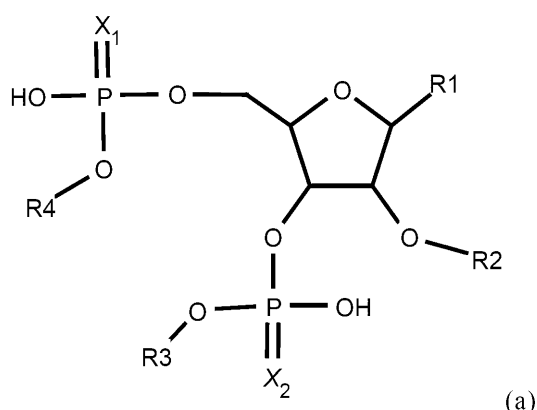
R 2 および R₆ が両方とも H であることはない、
構造；

を有する環状プリンジヌクレオチド、またはそのプロドラッグもしくは製薬上許容可能な塩である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

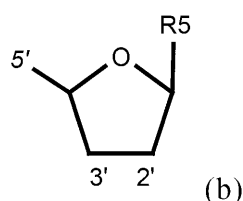
前記組成物中に存在する環状プリンジヌクレオチドが、以下の構造：

【化 3】



が

【化 4】



と共有結合された構造であって、式中、

R 3 は、(b) の 5 ' 炭素との共有結合であり、

R 4 は、(b) の 3 ' 炭素との共有結合であり、

R 1 は、その N 9 窒素を介して (a) のリボース環と連結されているプリンであり、

R 5 は、その N 9 窒素を介して (b) のリボース環と連結されているプリンであり、

X₁ および X₂ は、各々独立して、O または S であり、

R 2 は、H であるか、または 1 ~ 18 個の炭素および 0 ~ 3 個の異種原子を有する置換されていてもよい直鎖アルキル、1 ~ 9 個の炭素を有する置換されていてもよいアルケニル、1 ~ 9 個の炭素を有する置換されていてもよいアルキニル、または置換されていてもよいアリールであり、ここで、置換 (単数または複数) は、存在する場合、独立して、C₁ - 6 アルキル直鎖または C₁ - 6 アルキル分枝鎖、ベンジル、ハロゲン、トリハロメチル、C₁ - 6 アルコキシ、- NO₂、- NH₂、- OH、= O、- COOR' (ここで、R' は H または低級アルキルである)、- CH₂OH および - CONH₂ からなる群から選択されてよく、

(b) の 2 ' 炭素は - O - R 6 であり、ここで、R 6 は H であるか、または 1 ~ 18 個の炭素および 0 ~ 3 個の異種原子を有する置換されていてもよい直鎖アルキル、1 ~ 9 個の炭素を有する置換されていてもよいアルケニル、1 ~ 9 個の炭素を有する置換されていてもよいアルキニル、または置換されていてもよいアリールであり、ここで、置換 (単数または複数) は、存在する場合、独立して、C₁ - 6 アルキル直鎖または C₁ - 6 アルキル分枝鎖、ベンジル、ハロゲン、トリハロメチル、C₁ - 6 アルコキシ、- NO₂、- NH₂、- OH、= O、- COOR' (ここで、R' は H または低級アルキルである)、- CH₂OH および - CONH₂ からなる群から選択されてよく、

R 2 および R 6 が両方とも H であることはない、
構造 ;

を有する環状プリンジヌクレオチド、またはそのプロドラッグもしくは製薬上許容可能な塩である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

R 2 および R 6 の一方または両方が、独立して、1 ~ 18 個の炭素を有する非置換直鎖

アルキル、1～9個の炭素を有する非置換アルケニル、1～9個の炭素を有する非置換アルキニル、または非置換アリールであり、最も好ましくはアリル、プロパルギル、ホモアリル、ホモプロパルギル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、シクロプロピルメチルおよびベンジルからなる群から選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

【請求項5】

(a) R2およびR6の一方または両方がアリルであるか、または
 (b) R2およびR6の一方または両方がプロパルギルを含むか、または
 (c) R2およびR6の一方または両方がメチルであるか、または
 (d) R2およびR6の一方または両方がエチルであるか、または
 (e) R2およびR6の一方または両方がプロピルであるか、または
 (f) R2およびR6の一方または両方がベンジルであるか、または
 (g) R2またはR6の一方が、アリル、プロパルギル、ホモアリル、ホモプロパルギル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、シクロプロピルメチルおよびベンジルからなる群から選択され、R2またはR6の他方が、プロドラッグ脱離基を含み、好ましくは前記プロドラッグ脱離基が、細胞内エステラーゼにより除去される部分であり、より好ましくは前記プロドラッグ脱離基が、C6～C18脂肪酸エステルである、請求項1～4のいずれか一項に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

【請求項6】

X₁およびX₂がともにSであり、好ましくは前記組成物中に存在する環状プリンジヌクレオチドが1つ以上の実質的に純粋なS_p, S_p, R_p, R_p, S_pR_pまたはR_p, S_pの立体異性体を含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

【請求項7】

R1およびR5が、独立して、アデニン、グアニン、イノシンおよびキサンチンからなる群から選択される、請求項1～6のいずれか一項に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

【請求項8】

(a) R1およびR5の一方または両方がアデニンであるか、または
 (b) R1およびR5の一方または両方がグアニンであるか、または
 (c) R1がアデニンであり、且つR5がグアニンである、
 請求項7に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

【請求項9】

(a) 前記組成物が、3'-5'結合を有するc-ジ-GMPと比較して、STING依存性I型インターフェロン産生を少なくとも2倍、さらに好ましくは5倍または10倍、抑制する、および/または
 (b) 環状プリンジヌクレオチドの細胞取り込みおよび/または安定性を増強する送達ビヒクルと共に環状プリンジヌクレオチドが製剤化され、好ましくは前記送達ビヒクルが、脂質、二重層間架橋多層小胞、生分解性ポリ(D, L-乳酸-コ-グリコール酸)[PLGA]ベースまたはポリ無水物ベースのナノ粒子またはマイクロ粒子、およびナノ多孔性粒子支持脂質二重層からなる群から選択される1つ以上の作用物質を含む、
 請求項1～8のいずれか一項に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

【請求項10】

個体において免疫応答を抑制する方法における使用のための請求項1～9のいずれか一項に記載の組成物であって、前記方法は、前記組成物を前記個体に投与することを含む、組成物。

【請求項11】

個体においてSTING依存性I型インターフェロン産生を抑制する方法における使用のための請求項1～9のいずれか一項に記載の組成物であって、前記方法は、STING依存性I型インターフェロン産生を抑制するのに十分な量で前記組成物を前記個体に投与

することを含む、組成物。

【請求項 1 2】

前記投与が非経口的であり、好ましくは前記投与が、皮下、筋内または皮内である、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記組成物中に存在する環状プリンジヌクレオチドの X_1 および X_2 がともに S である、請求項 1 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記組成物中に存在する環状プリンジヌクレオチドが、1 つ以上の実質的に純粋な S_p , S_p 、 R_p , R_p 、 $S_p R_p$ または R_p , S_p の立体異性体を含み、好ましくは前記組成物中に存在する環状プリンジヌクレオチドが、実質的に純粋な R_p , R_p 立体異性体を含む、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

医薬における使用のための請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。