

【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 8 月 24 日 (2017.8.24)

【公表番号】特表 2016-529230 (P2016-529230A)

【公表日】平成 28 年 9 月 23 日 (2016.9.23)

【年通号数】公開・登録公報 2016-056

【出願番号】特願 2016-525825 (P2016-525825)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/50 (2017.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

C 0 7 H 21/02 (2006.01)

C 0 7 H 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

【 F I 】

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 48/00

C 0 7 H 21/02

C 0 7 H 21/04 Z

A 6 1 P 43/00 1 0 5

C 1 2 N 15/00 G

【手続補正書】

【提出日】平成 29 年 7 月 11 日 (2017.7.11)

【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

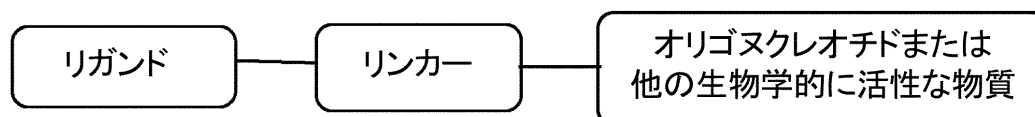
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I を有するコンジュゲート：

【化 1】



式 I

式中、

前記オリゴヌクレオチドが、オリゴヌクレオチドであり；

前記生物学的に活性な物質が、任意の生物学的に活性な物質であり；

前記リンカーが、前記リガンドと前記オリゴヌクレオチドまたは他の生物学的に活性な物質との間の連結基であり；および

前記リガンドが糖に由来し、ここで、(i) 前記リガンドは、前記リンカー中の同じ原子に結合してもまたは異なる原子に結合してもよく、かつ (i i) 前記コンジュゲートが

、 1 ~ 12 個のリガンドを含有し、

少なくとも 1 個のリンカーが、下記表 1（ここで、DMTr 基が、除去され、かつ隣接する酸素原子が、前記オリゴヌクレオチドまたは他の生物学的に活性な物質への前記リンカーの結合部位である）または下記表 1 A に記載のものから選択される、および / または少なくとも 1 個のリガンドが、

（ a ）下記表 2 または 2 A 中のリガンド、

（ b ） $-R^2 - (R^3)_k$ （ここで、

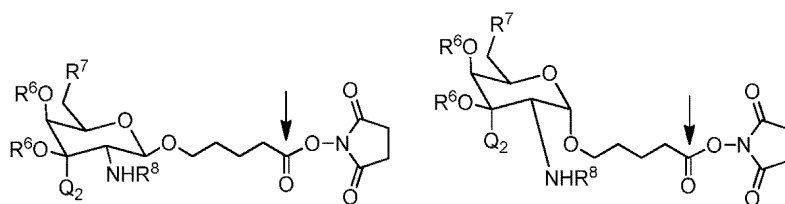
R^2 が、存在しないか、または R^3 基のための 2 つ以上の結合部位を有するスペーサであり、

R^3 が、下記表 3 に記載のものから選択される標的化モノマーであり、かつ n が、1 ~ 5 であり、各 R^3 は、 R^2 中の同じ原子に結合してもまたは異なる原子に結合してもよく、

k が、1 ~ 6 である）、

（ c ）以下の構造の 1 つを有するリガンド、

【化 2】



（式中、

矢印が、前記オリゴヌクレオチドコンジュゲートへの結合点を示し（すなわち、前記リガンドは、そのカルボニル基を介して結合される）；

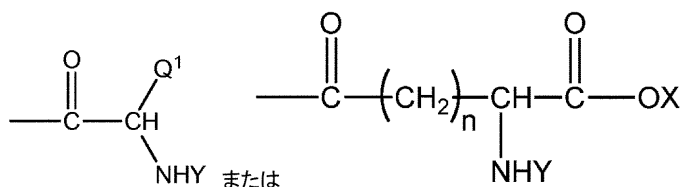
R^6 が、H または Ac であり；

R^7 が、 $-OH$ または $-NHR^9$ であり；

R^8 が、Ac または R^9 であり、ここで、 R^7 および R^8 のうちの少なくとも 1 つが、窒素含有部分であり；

R^9 が、

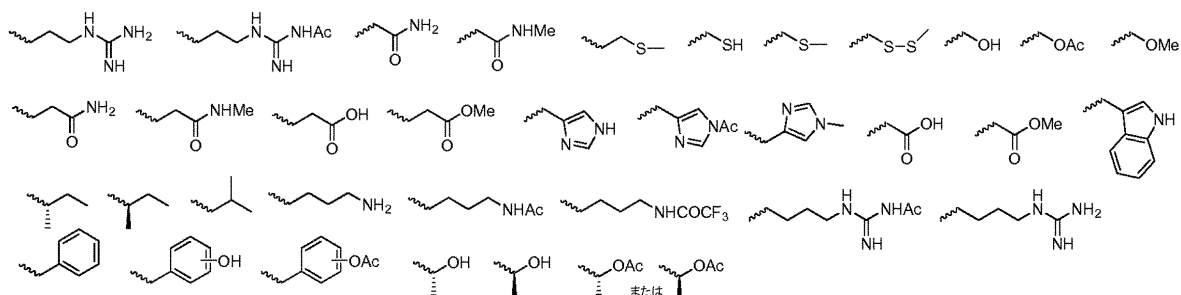
【化 3】



であり；

Q^1 が、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、

【化 4】



であり；

Q² が、H または C₁ ~ C₄ アルキルであり；
 X が、H または Me であり；
 Y が、H、Ac、または COCF₃ であり；および
 n が、1 ~ 8 である）

および

(d) 下記表 4 または 4 A 中のリガンド
 から選択される。

【表 1 - 1】

表1 - リンカー基^{a,b}

【表 1 - 2】

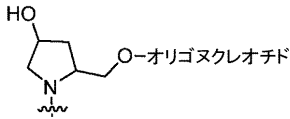
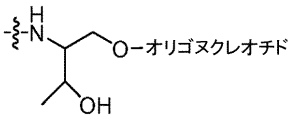
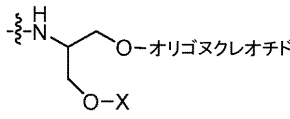
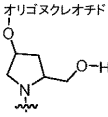
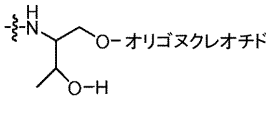
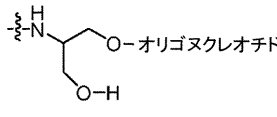
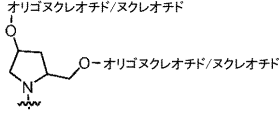
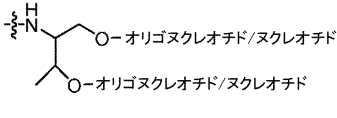
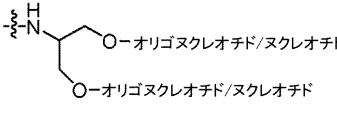
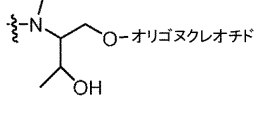
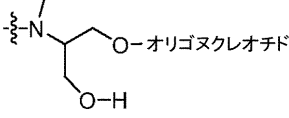
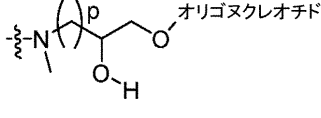
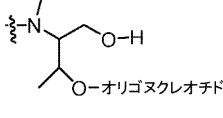
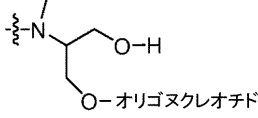
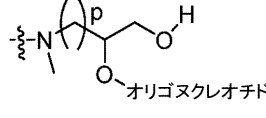
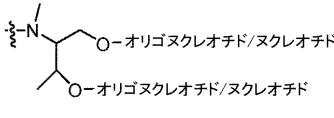
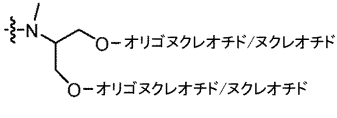
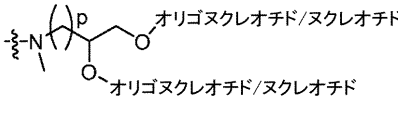
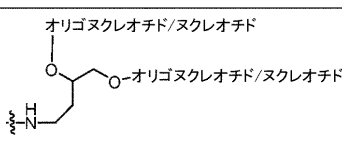
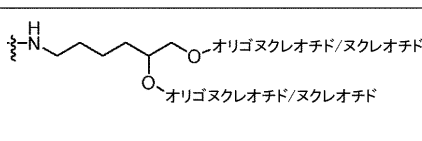
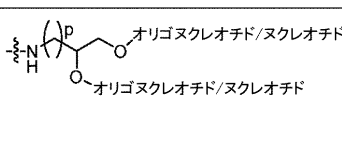
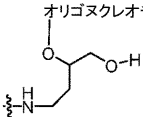
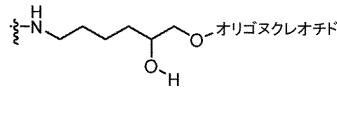
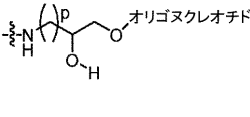
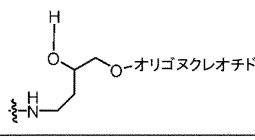
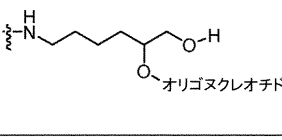
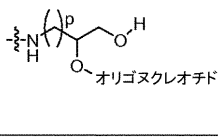
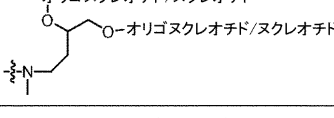
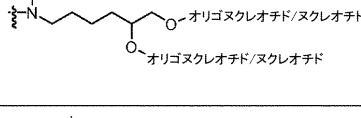
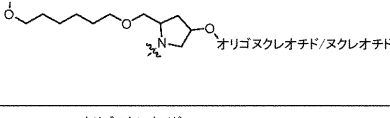
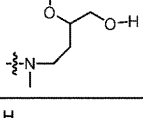
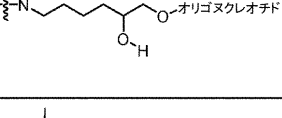
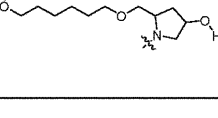
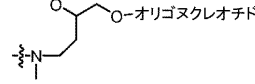
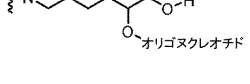
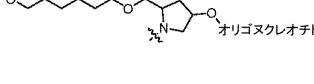
		<p>右上の波線は、オリゴヌクレオチド または他の生物学的に活性な物質へ の結合点である。左下の波線の結合部は、 リガンドの結合点である。</p>
	<p>式中、yが1～20であり、かつzが1～20である。</p>	

^a は、リガンドの結合部位を示す。

^b 各構造は、1つ以上の不斉中心が存在する場合、キラル的に純粋なまたはラセミ異性体を表す。

【表 1 A - 1】

表1A

【表 1 A - 2】

オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 		オリゴヌクレオチド
オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド
オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド
オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド
オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド
オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド
オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド
オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド
オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド
オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド
オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド
オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド
オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド
オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド

【表 1 A - 3】

オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	
オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド
オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド
オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド
オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド
オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド
オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド
オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド
オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド
オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド
オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド
オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド
オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド
オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド
オリゴヌクレオチド/ヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド 	オリゴヌクレオチド

【表 1 A - 4】

\sim は、リガンドの結合部位を示し、各構造は、1つ以上の不斉中心が存在する場合、キラル的に純粋なまたはラセミ異性体を表す。オリゴヌクレオチド/ヌクレオチドとコンジュゲート部分との間の結合は、ホスフェートまたはホスホロチオエートである。
 m および p が、独立して、1～8 (例えば、1～4)である。
 表1A中のリンカーは、それに1つ以上のオリゴヌクレオチドが結合された状態で示される。リンカーが、オリゴヌクレオチドを含まない化学的部分であることが、当業者に理解されるであろう。
 X が水素である。

【表 2 - 1】

表2

リガンド^{a,b,c,d}

【表 2 - 2】

【表 2 - 3】

【表 2 - 4】

【表 2 - 5】

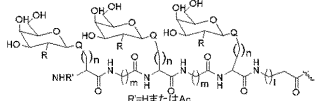
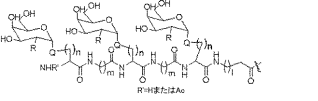
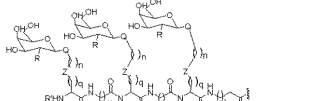
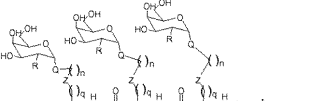
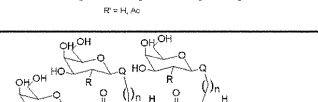
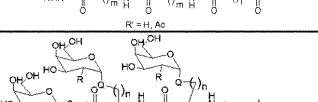
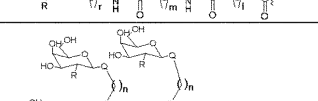
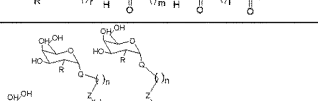
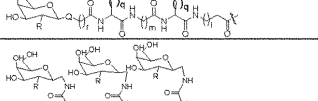
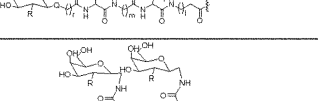
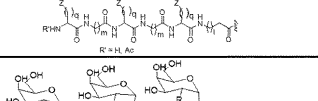
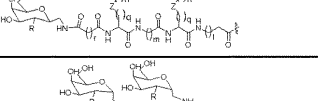
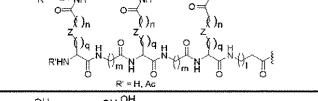
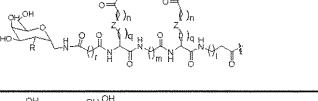
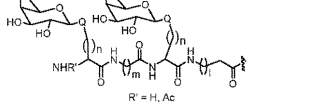
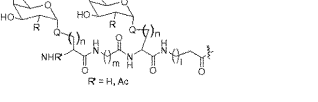
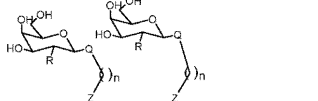
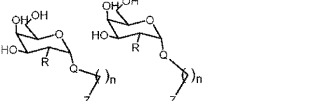
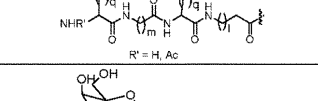
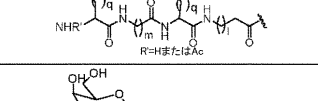
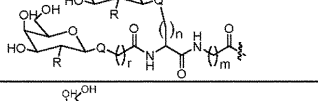
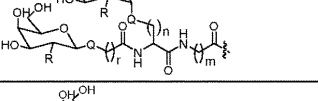
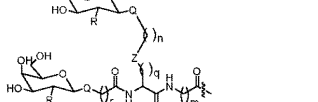
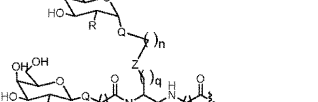
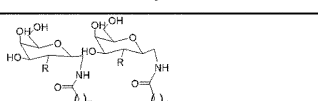
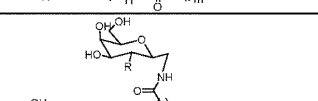
<p>^a Q = O、S、CH₂であり; Z = -CONH-, -NHCO-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-であり; R = 表1に示されるものなどのリンカーであり; R' = Ac、COCF₃またはオリゴヌクレオチド (RNA/DNA) 合成および脱保護条件と適合する任意のアミン保護基である。</p> <p>^b 変数l、m、n、p、q、およびrのそれぞれが、独立して、約0～約10の範囲である。</p> <p>^c ~~~ は、リンカーへのリガンドの結合部位を示す。</p> <p>^d 各構造は、1つ以上の不斉中心が存在する場合、キラル的に純粋なまたはラセミ異性体を表す。</p>	

【表 2 A - 1】

表2A

リガンド^{a,b,c,d}

【表 2 A - 2】

 R=HまたはAc	 R=HまたはAc
 R=H, Ac	 R=H, Ac
 R=H, Ac	 R=H, Ac
 R=H, Ac	 R=H, Ac
 R=H, Ac	 R=H, Ac
 R=H, Ac	 R=H, Ac
 R=H, Ac	 R=H, Ac
 R=H, Ac	 R=H, Ac
 R=H, Ac	 R=HまたはAc
 R=H, Ac	 R=H, Ac
 R=H, Ac	 R=H, Ac
 R=H, Ac	 R=H, Ac
 R=HまたはAc	 R=H, Ac

【表 2 A - 3】

<p>R=HまたはAcである</p>	

【表 2 A - 4】

^a Qが、O、S、またはCH₂であり; Zが、-CONH-、-NHCO-、-OC(O)NH-、または-NHC(O)O-である。
^b 変数l、m、n、p、q、およびrのそれぞれが、独立して、約0～約10の範囲である。
^c ~~~ は、リンカーへのリガンドの結合部位を示す。
^d 各構造は、1つ以上の不斉中心が存在する場合、キラル的に純粋なまたはラセミ異性体を表す。
 変数Rは、特に規定されない限り、OHまたはNHAcである。

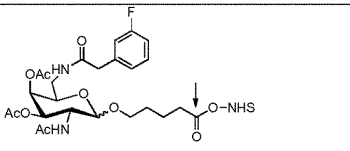
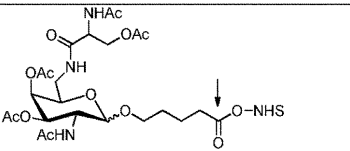
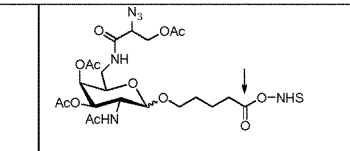
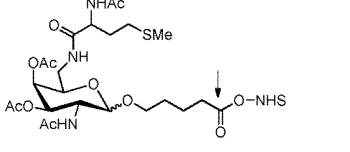
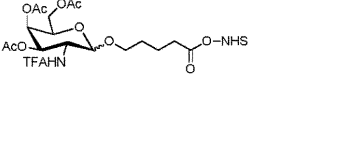
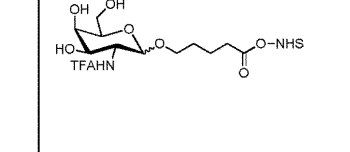
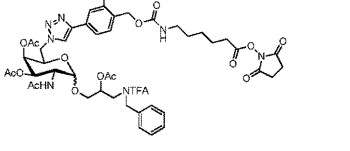
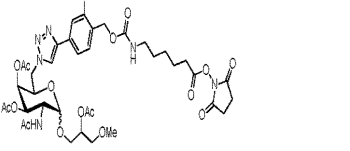
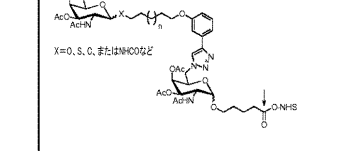
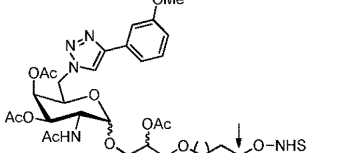
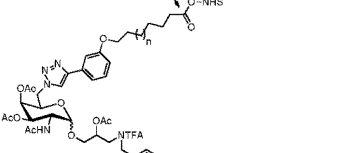
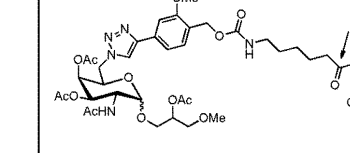
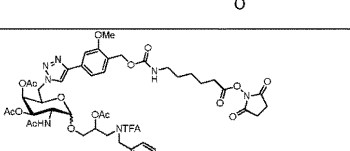
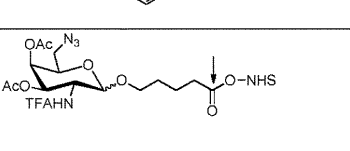
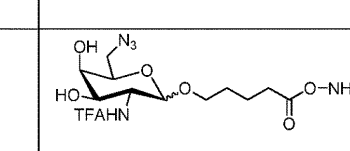
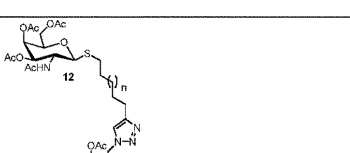
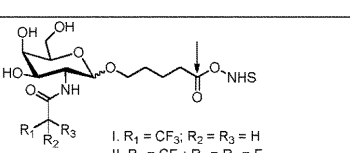
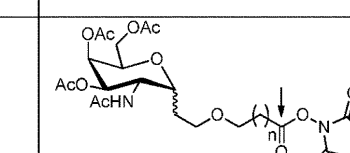
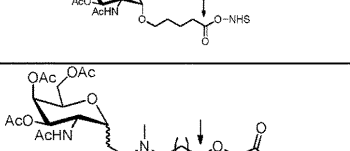
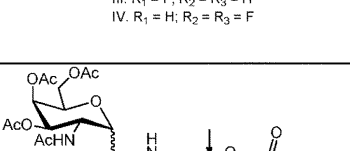
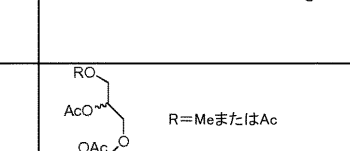
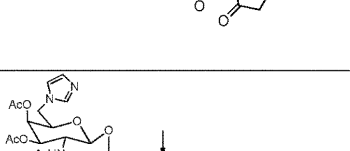
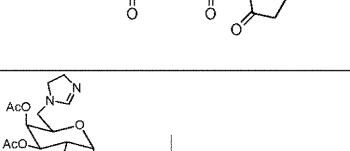
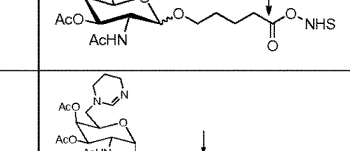
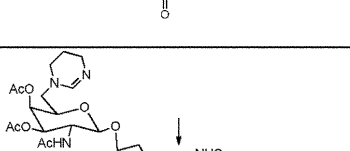
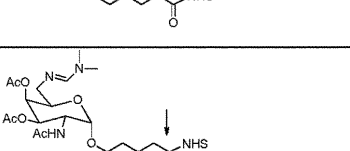
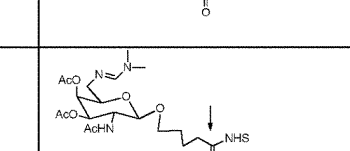
【表 3 - 1】

表3^a標的化モノマー(R³)

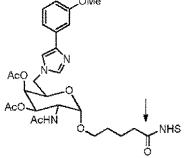
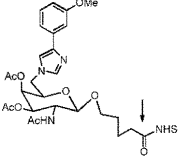
【表 3 - 2】

【表 3 - 3】

【表 3 - 4】

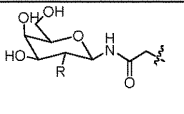
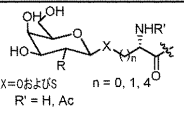
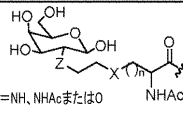
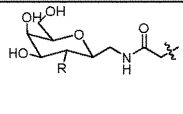
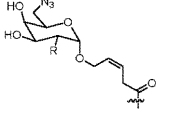
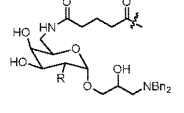
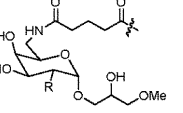
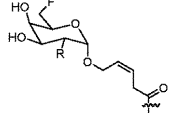
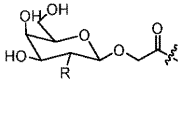
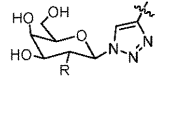
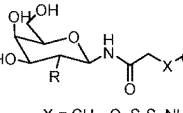
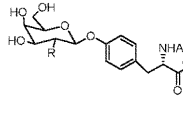
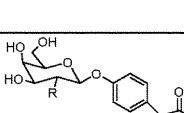
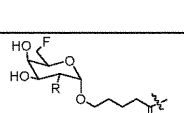
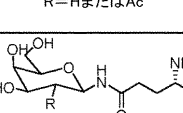
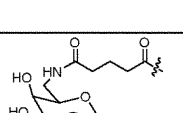
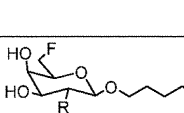
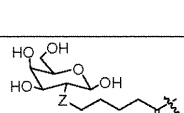
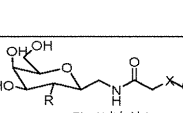
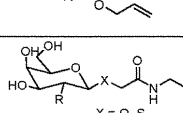
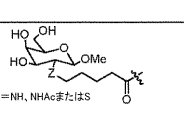
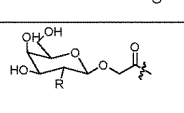
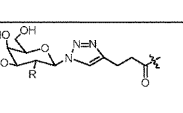
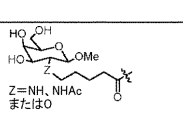
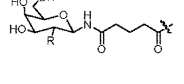
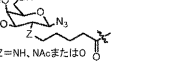
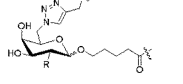
【表 3 - 5】

		
<p>^aこれらの基は、アミノ結合されたオリゴヌクレオチドにコンジュゲートするための機能性モノマーである。各構造は、1つ以上の不斉中心が存在する場合、キラル的に純粋なまたはラセミ異性体を表す。</p> <p>→ は、コンジュゲーションの部位を示す。</p>		

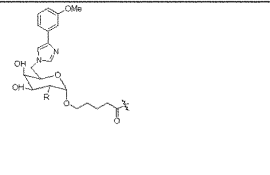
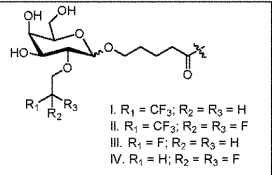
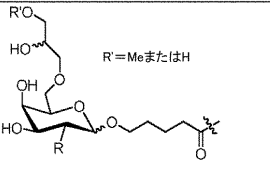
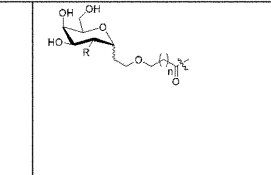
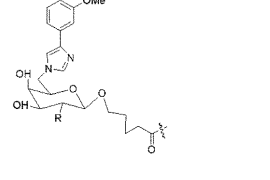
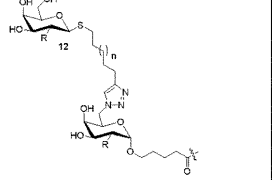
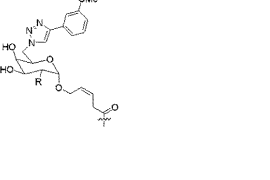
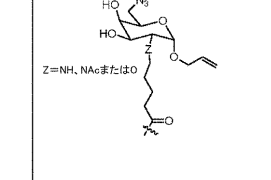

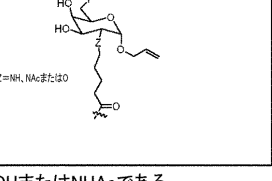
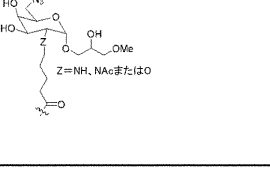
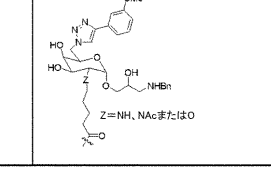
【表 3 A - 1】

表3A

標的化モノマー(R³)

表1. ASGPRリガンド模倣体 ^a			
	 $X = O$ および $R' = H, Ac$ $n = 0, 1, 4$	 $R = NH, NHAc$ または O	
	 $R' = H, Ac$	 $R = H$ または Ac	
	 $X = CH_2, O, S-S, NH$ $R = H$ または Ac	 $R' = H$ または Ac	
	 $Z = NH, NHAc$ または O	 $R' = H$ または Ac	
 $Z = NH, NHAc$ または O	 $Z = NH, NHAc$ または O	 $R' = H$ または Ac	 $X = O, S$ $R' = H$ または Ac
 $Z = NH, NHAc$ または O	 $Z = NH, NHAc$ または O	 $R' = H$ または Ac	 $Z = NH, NHAc$ または O
	 $Z = NH, NHAc$ または O	 $Z = NH, NHAc$ または O	 $Z = NH, NHAc$ または O

【表 3 A - 3】

	 I. $R_1 = CF_3$; $R_2 = R_3 = H$ II. $R_1 = CF_3$; $R_2 = R_3 = F$ III. $R_1 = F$; $R_2 = R_3 = H$ IV. $R_1 = H$; $R_2 = R_3 = F$	 $R' = Me$ または H	
	 12		 $Z = NH$, $NHAc$ または O
 $Z = NH$, $NHAc$ または O	 $Z = NH$, $NHAc$ または O	 $Z = NH$, $NHAc$ または O	 $Z = NH$, $NHAc$ または O
<p>変数Rは、特に規定されない限り、OHまたはNHAcである。</p> <p>変数nは、特に規定されない限り、1～8（例えば、1～4）である。</p> <p>変数R'は、特に規定されない限り、HまたはAcである。</p> <p>変数Xは、特に規定されない限り、O、S、C、またはNHCOである。</p> <p>変数Zは、特に規定されない限り、NH、NHAc、S、またはOである。</p>			

【表 4】

リガンド^a

表4

X =	H, Me																			
Y =	H, Ac, COCF ₃																			
Q1 =	H, CH ₃ , Et, nPr, イソPr, nBu, イソBu 																			
Q2 =	H, Me, Et, nPr, イソPr, イソBu, nBu <table border="1"><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>																			
nが、1～8、例えば、1～4である。																				
a 各構造は、1つ以上の不斉中心が存在する場合、キラル的に純粋なまたはラセミ異性体を表す。																				

【表 4 A】

表4A^b

X =	H, Me						
Y =	H, Ac, COCF ₃						
Q1 =	H, CH ₃ , Et, nPr, イソPr, nBu, イソBu 						
Q2	H, Me, Et, nPr, イソPr, イソBu, nBu						
nが、1～8、例えば、1～4である。							
b 各構造は、1つ以上の不斉中心が存在する場合、キラル的に純粋なまたはラセミ異性体を表す。							
R = 全ての場合において、OHまたはNHAcである。							
波線の結合部は、リンカーへの結合点を示す。							

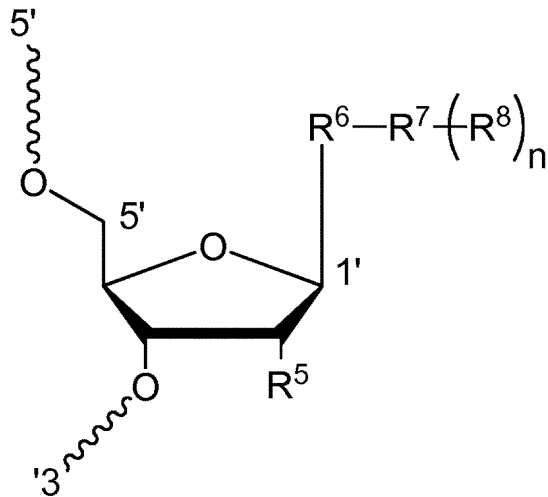
【請求項 2】

前記オリゴヌクレオチドが、(i) 前記オリゴヌクレオチドの 3' または 5' 末端、(i i) 位置に関係なく前記オリゴヌクレオチド中に存在するヌクレオシドの 1 つ以上の糖部分、または (i i i) 位置に関係なく存在する前記ヌクレオシドの 1 つ以上の塩基部分、を介して前記リンカーに結合する、請求項 1 に記載のコンジュゲート。

【請求項 3】

オリゴヌクレオチドコンジュゲートにおいて、オリゴヌクレオチド中の少なくとも 1 個のヌクレオシドが、糖質含有リガンドにコンジュゲートされ、前記コンジュゲートされたヌクレオシドが下記式を有する、オリゴヌクレオチドコンジュゲート：

【化 5】



式中、

5' および 3' 末端がそれぞれ、前記オリゴヌクレオチドの別のヌクレオシドまたは末端に結合し；

R⁶ が核酸塩基であり、かつ任意選択的に、該核酸塩基に結合した窒素含有部分を有し；

R⁷ がリンカーであり、ここで、R⁷ が、R⁶ 中の窒素原子に結合し；および

各 R⁸ が、独立して、請求項 1 に記載の - R² - R³ から選択されるリガンドまたは請求項 1 に記載の表 2、2 A、4、もしくは 4 A からのリガンドであり、各 R⁸ は、前記リンカー R⁷ 中の同じ原子に結合してもまたは異なる原子に結合してもよい。

【請求項 4】

R⁶ が、5 位においてアミド基 - C (O) NH - で置換されたウラシルであり、ここで、R⁷ が、前記アミド基の窒素原子を介して R⁶ に結合する、請求項 3 に記載のオリゴヌクレオチドコンジュゲート。

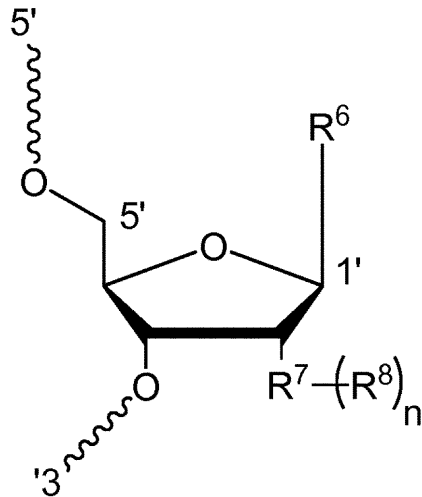
【請求項 5】

R⁶ が、5 位においてアミド基 - C (O) NH - で置換されたシトシンであり、ここで、R⁷ が、前記アミド基の窒素原子を介して R⁶ に結合する、請求項 3 に記載のオリゴヌクレオチドコンジュゲート。

【請求項 6】

オリゴヌクレオチドコンジュゲートにおいて、オリゴヌクレオチド中の少なくとも 1 個のヌクレオシドが、その 2' 位において糖質含有リガンドにコンジュゲートされ、前記コンジュゲートされたヌクレオシドが下記式を有する、オリゴヌクレオチドコンジュゲート：

【化 6】



式中、

5' および 3' 末端がそれぞれ、前記オリゴヌクレオチドの別のヌクレオシドまたは末端に結合し；

R⁶ が核酸塩基であり；

R⁷ がリンカーであり；

各 R⁸ が、独立して、請求項 1 に記載の - R² - R³ から選択されるリガンドまたは請求項 1 に記載の表 2、2 A、4、もしくは 4 A からのリガンドであり、各 R⁸ は、前記リンカー R⁷ 中の同じ原子に結合してもまたは異なる原子に結合してもよい。

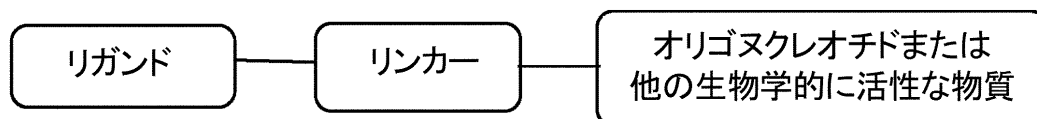
【請求項 7】

前記オリゴヌクレオチドが、ホスフェート、ホスホロチオエート、またはそれらの組合せを介して前記リンカーに結合する、請求項 3 ~ 6 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドコンジュゲート。

【請求項 8】

下記式 I を有するコンジュゲート：

【化 7】



式 I

式中、

前記オリゴヌクレオチドが、オリゴヌクレオチドであり；

前記生物学的に活性な物質が、任意の生物学的に活性な物質であり；

前記リンカーが、請求項 1 の表 1 または表 1 A に記載のものから選択され；

前記コンジュゲートが、1 ~ 12 個のリガンドを含有し；および

各リガンドが、1 ~ 6 個の標的化モノマーを含む。

【請求項 9】

前記リガンドが肝臓を標的にする、請求項 8 に記載のコンジュゲート。

【請求項 10】

前記リガンドが ASGPR を標的にする、請求項 8 または 9 に記載のコンジュゲート。

【請求項 11】

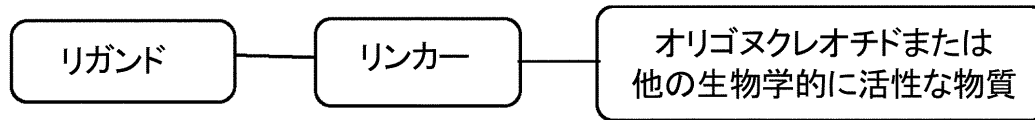
各リガンドが糖含有基を含む、請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載のコンジュゲート

。

【請求項 1 2】

下記式 I を有するコンジュゲート：

【化 8】



式 I

式中、

前記オリゴヌクレオチドが、オリゴヌクレオチドであり；

前記生物学的に活性な物質が、任意の生物学的に活性な物質であり；

前記リンカーが、それを介して前記リガンドが前記オリゴヌクレオチドまたは他の生物学的に活性な物質と結合する化学基であり；

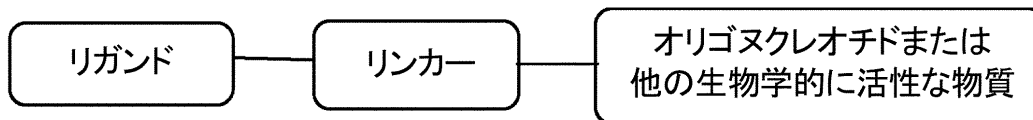
前記コンジュゲートが、1～12個のリガンドを含有し、ここで、前記リガンドは、前記リンカー中の同じ原子に結合してもまたは異なる原子に結合してもよく；および

各リガンドが、請求項 1 の表 2、2 A、4、または 4 A に記載のものから選択される。

【請求項 1 3】

下記式 I を有するコンジュゲート：

【化 9】



式 I

式中、

前記オリゴヌクレオチドが、オリゴヌクレオチドであり；

前記生物学的に活性な物質が、任意の生物学的に活性な物質であり；

前記リンカーが、それを介して前記リガンドが前記オリゴヌクレオチドまたは他の生物学的に活性な物質と結合する化学基であり；

前記コンジュゲートが、1～12個のリガンドを含有し、ここで、前記リガンドは、前記リンカー中の同じ原子に結合してもまたは異なる原子に結合してもよく；および

各リガンドが、式 - $R^2 - (R^3)_k$ のものであり、式中、 R^2 がスペーサであり、 R^3 が、請求項 1 の表 3 に記載のものから選択される標的化モノマーであり、および k が 1～6 であり、各 R^3 は、 R^2 中の窒素原子に結合し、 R^2 中の同じ原子に結合してもまたは異なる原子に結合してもよい。