

【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19年6月28日(2007.6.28)

【公表番号】特表2002-543215(P2002-543215A)

【公表日】平成14年12月17日(2002.12.17)

【出願番号】特願2000-615638(P2000-615638)

【国際特許分類】

C 0 7 H 21/02 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 0 7 H 21/02

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 1 2 N 15/00 Z N A A

【手続補正書】

【提出日】平成19年5月7日(2007.5.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 A型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つの連続配列；及びB型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つの連続配列を含み、B型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも二つは、アラビノヌクレオチドである、オリゴヌクレオチド。

【請求項2】 B型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つの配列の3'位に、ヌクレオチド間結合によって結合したA型立体配座幾何学形状を有する少なくとも一つのヌクレオチドをさらに含む、請求項1に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項3】 該オリゴヌクレオチドの3'末端におけるヌクレオチド間結合が、3'-5'ホスホジエステル結合、2'-5'ホスホジエステル結合、ホスホロチオエート結合、Spホスホロチオエート結合、Rpホスホロチオエート結合、ホスホロジチオエート結合、3'-デオキシ-3'-アミノホスホロアミデート結合、3'-メチレンホスホネート結合、メチレン(メチルイミノ)結合、ジメチルヒドラジノ結合、アミド3結合、アミド4結合またはボラノホスフェート結合である、請求項2に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項4】 該ヌクレオチド間結合が、2'-5'ホスホジエステル結合、3'-メチレンホスホネート結合、Spホスホロチオエート結合またはメチレン(メチルイミノ)結合である、請求項3に記載のオリゴヌクレオチド。

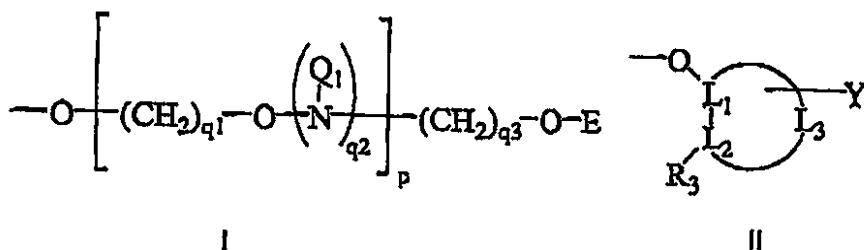
【請求項5】 B型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つの配列の3'位に、ヌクレオチド間結合によって結合したA型立体配座幾何学形状を有する少

なくとも二つのヌクレオチドをさらに含む、
請求項 2 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 6】 B 型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも二つが、それぞれ、リン酸基ヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロジチオエートヌクレオチド間結合またはボラノホスフェートヌクレオチド間結合によって互いに結合している請求項 2 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 7】 A 型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、2' - フルオロヌクレオチド、または式 I または II

【化 1】



[式中、E は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $N(Q_1)(Q_2)$ または $N = C(Q_1)(Q_2)$ であり；

Q_1 および Q_2 は、それぞれ独立して、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、ジアルキルアミノアルキル、窒素保護基、束縛されたまたは束縛されていない結合基、固体支持体へのリンカーであり、または

Q_1 および Q_2 は、一緒になって、窒素保護基中、または N および O より選択される少なくとも 1 個の追加のヘテロ原子を含むことができる環構造中で結合している；

R_3 は、OX、SX または $N(X)_2$ であり；

X は、それぞれ独立して、H、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C(=NH)N(H)Z$ 、 $C(=O)N(H)Z$ または $OC(=O)N(H)Z$ であり；

Z は、H または $C_1 - C_8$ アルキルであり；

L_1 、 L_2 および L_3 は、約 4 ~ 約 7 個の炭素原子を有する、または約 3 ~ 約 6 個の炭素原子および酸素、窒素および硫黄より選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を有する環系を形成し、そしてここにおいて、該環系は、脂肪族、不飽和脂肪族、芳香族、または飽和または不飽和の複素環式であり；

Y は、1 ~ 約 10 個の炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル、2 ~ 約 10 個の炭素原子を有するアルケニル、2 ~ 約 10 個の炭素原子を有するアルキニル、6 ~ 約 14 個の炭素原子を有するアリール、 $N(Q_1)(Q_2)$ 、 $O(Q_1)$ 、ハロ、 $S(Q_1)$ または CN であり；

q^1 は、それぞれ独立して、2 ~ 10 であり；

q^2 は、それぞれ独立して、0 または 1 であり；

m は、0、1 または 2 であり；

p は、0 ~ 10 であり；そして

q^3 は、1 ~ 10 であり、但し、p が 0 である場合、 q^3 は 1 より大であるという条件付である]

で示される 2' - 置換基を有するヌクレオチドである請求項 2 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 8】 A 型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、式 I の 2' - 置換基を有し、p が 0 である、請求項 7 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 9】 A 型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、2' - フリボヌクレオチド、2' - O - ($C_1 - C_6$ アルキル)リボヌクレオチド、または 2' - O - ($C_1 - C_6$ 置換アルキル)リボヌクレオチドであって、その置換が $C_1 - C_6$ エ

ーテル、 $C_1 - C_6$ チオエーテル、アミノ、アミノ($C_1 - C_6$ アルキル)またはアミノ($C_1 - C_6$ アルキル)₂である請求項2に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項10】 B型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、2'-CNアラビノヌクレオチド、2'-Fアラビノヌクレオチド、2'-Clアラビノヌクレオチド、2'-Brアラビノヌクレオチド、2'-N₃アラビノヌクレオチド、2'-OHアラビノヌクレオチド、2'-O-CH₃アラビノヌクレオチドまたは2'-デヒドロ-2'-CH₃アラビノヌクレオチドである請求項2に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項11】 B型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、2'-Fアラビノヌクレオチド、2'-OHアラビノヌクレオチドまたは2'-O-CH₃アラビノヌクレオチドである請求項10に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項12】 B型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、2'-Fアラビノヌクレオチドまたは2'-OHアラビノヌクレオチドである請求項11に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項13】 B型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、2'-Fアラビノヌクレオチドである請求項12に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項14】 B型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、2'-CNアラビノヌクレオチド、2'-Fアラビノヌクレオチド、2'-Clアラビノヌクレオチド、2'-Brアラビノヌクレオチド、2'-N₃アラビノヌクレオチド、2'-OHアラビノヌクレオチド、2'-O-CH₃アラビノヌクレオチドまたは2'-デヒドロ-2'-CH₃アラビノヌクレオチドであり、

A型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、2'-Fリボヌクレオチド、2'-O-($C_1 - C_6$ アルキル)リボヌクレオチド、または2'-O-($C_1 - C_6$ 置換アルキル)リボヌクレオチドであって、その置換が $C_1 - C_6$ エーテル、 $C_1 - C_6$ チオエーテル、アミノ、アミノ($C_1 - C_6$ アルキル)またはアミノ($C_1 - C_6$ アルキル)₂である請求項2に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項15】 B型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、2'-Fアラビノヌクレオチドまたは2'-OHアラビノヌクレオチドであり、

A型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、2'-O-($C_1 - C_6$ 置換アルキル)リボヌクレオチドであって、その置換が $C_1 - C_6$ エーテル、 $C_1 - C_6$ チオエーテル、アミノ、アミノ($C_1 - C_6$ アルキル)またはアミノ($C_1 - C_6$ アルキル)₂である請求項14に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項16】 A型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、2'-アルキルアミノ置換ヌクレオチドである請求項15に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項17】 B型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つの配列の5'位に、ヌクレオチド間結合によって結合したA型立体配座幾何学形状を有する少なくとも一つのヌクレオチドをさらに含む、請求項1に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項18】 前記オリゴヌクレオチドの5'末端におけるヌクレオチド間の結合が、3'-5'ホスホジエステル結合、2'-5'ホスホジエステル結合、ホスホロチオエート結合、Spホスホロチオエート結合、Rpホスホロチオエート結合、ホスホロジチオエート結合、3'-デオキシ-3'-アミノホスホロアミデート結合、3'-メチレンホスホネート結合、メチレン(メチルイミノ)結合、ジメチルヒドラジノ結合、アミド3結合、アミド4結合またはボラノホスフェート結合である請求項17に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項19】 前記ヌクレオチド間の結合が、2'-5'ホスホジエステル結合、3'-メチレンホスホネート結合、Spホスホロチオエート結合、またはメチレン(メチルイミノ)結合である請求項18に記載のオリゴヌクレオチド。

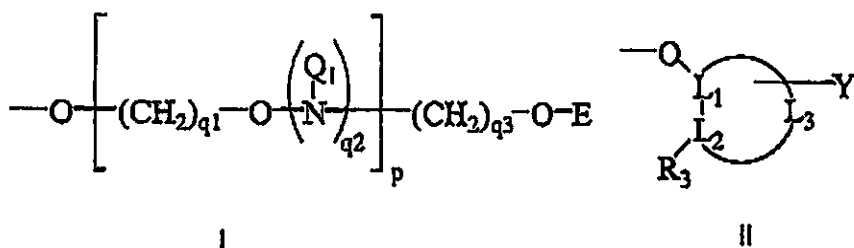
【請求項20】 B型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つの

配列の 5' 位に、ヌクレオチド間結合によって結合した A 型立体配座幾何学形状を有する少なくとも二つのヌクレオチドをさらに含む、請求項 17 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 21】 B 型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも二つが、それぞれ、リン酸基ヌクレオチド間結合、ホスホロチオエートヌクレオチド間結合、ホスホロジチオエートヌクレオチド間結合またはボラノホスフェートヌクレオチド間結合によって互いに結合している請求項 17 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 22】 A 型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、2'-フルオロヌクレオチド、または式 I または II

【化 2】



[式中、E は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $N(Q_1)(Q_2)$ または $N = C(Q_1)(Q_2)$ であり；

Q_1 および Q_2 は、それぞれ独立して、H、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、ジアルキルアミノアルキル、窒素保護基、束縛されたまたは束縛されていない結合基、固体支持体へのリンカーであり、または

Q_1 および Q_2 は、一緒になって、窒素保護基中、または N および O より選択される少なくとも 1 個の追加のヘテロ原子を含むことができる環構造中で結合している；

R_3 は、 OX 、 SX または $N(X)_2$ であり；

X は、それぞれ独立して、H、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C(=NH)N(H)Z$ 、 $C(=O)N(H)Z$ または $OC(=O)N(H)Z$ であり；

Z は、H または $C_1 - C_8$ アルキルであり；

L_1 、 L_2 および L_3 は、約 4 ~ 約 7 個の炭素原子を有する、または約 3 ~ 約 6 個の炭素原子および酸素、窒素および硫黄より選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を有する環系を形成し、そしてここにおいて、該環系は、脂肪族、不飽和脂肪族、芳香族、または飽和または不飽和の複素環式であり；

Y は、1 ~ 約 10 個の炭素原子を有するアルキルまたはハロアルキル、2 ~ 約 10 個の炭素原子を有するアルケニル、2 ~ 約 10 個の炭素原子を有するアルキニル、6 ~ 約 14 個の炭素原子を有するアリール、 $N(Q_1)(Q_2)$ 、 $O(Q_1)$ 、ハロ、 $S(Q_1)$ または CN であり；

q^1 は、それぞれ独立して、2 ~ 10 であり；

q^2 は、それぞれ独立して、0 または 1 であり；

m は、0、1 または 2 であり；

p は、0 ~ 10 であり；そして

q^3 は、1 ~ 10 であり、但し、p が 0 である場合、 q^3 は 1 より大であるという条件付である]

で示される 2'-置換基を有するヌクレオチドである請求項 17 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 23】 A 型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、式 I の 2'-置換基を有し、p が 0 である、請求項 22 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 24】 A 型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、2'-F リボヌクレオチド、2'-O-($C_1 - C_6$ アルキル)リボヌクレオチド、または 2'-O-($C_1 - C_6$ 置換アルキル)リボヌクレオチドであって、その置換が $C_1 - C_6$

エーテル、 $C_1 - C_6$ チオエーテル、アミノ、アミノ($C_1 - C_6$ アルキル)またはアミノ($C_1 - C_6$ アルキル)₂である請求項17に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項25】 B型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、2'-CNアラビノヌクレオチド、2'-Fアラビノヌクレオチド、2'-C1アラビノヌクレオチド、2'-Brアラビノヌクレオチド、2'-N₃アラビノヌクレオチド、2'-OHアラビノヌクレオチド、2'-O-CH₃アラビノヌクレオチドまたは2'-デヒドロ-2'-CH₃アラビノヌクレオチドである請求項17に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項26】 B型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、2'-Fアラビノヌクレオチド、2'-OHアラビノヌクレオチドまたは2'-O-CH₃アラビノヌクレオチドである請求項25に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項27】 B型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、2'-Fアラビノヌクレオチドまたは2'-OHアラビノヌクレオチドである請求項26に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項28】 B型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、2'-Fアラビノヌクレオチドである請求項27に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項29】 B型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、2'-CNアラビノヌクレオチド、2'-Fアラビノヌクレオチド、2'-C1アラビノヌクレオチド、2'-Brアラビノヌクレオチド、2'-N₃アラビノヌクレオチド、2'-OHアラビノヌクレオチド、2'-O-CH₃アラビノヌクレオチドまたは2'-デヒドロ-2'-CH₃アラビノヌクレオチドであり、

A型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、2'-Fリボヌクレオチド、2'-O-($C_1 - C_6$ アルキル)リボヌクレオチド、または2'-O-($C_1 - C_6$ 置換アルキル)リボヌクレオチドであって、その置換が $C_1 - C_6$ エーテル、 $C_1 - C_6$ チオエーテル、アミノ、アミノ($C_1 - C_6$ アルキル)またはアミノ($C_1 - C_6$ アルキル)₂である請求項17に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項30】 B型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、2'-Fアラビノヌクレオチドまたは2'-OHアラビノヌクレオチドであり、

A型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、2'-O-($C_1 - C_6$ 置換アルキル)リボヌクレオチドであって、その置換が $C_1 - C_6$ エーテル、 $C_1 - C_6$ チオエーテル、アミノ、アミノ($C_1 - C_6$ アルキル)またはアミノ($C_1 - C_6$ アルキル)₂である請求項29に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項31】 A型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つが、2'-アルキルアミノ置換ヌクレオチドである請求項30に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項32】 A型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドの少なくとも一つの配列の3'または5'位に、ヌクレオチド間結合によって結合したB型立体配座幾何学形状を有する少なくとも一つのヌクレオチドをさらに含む、請求項1に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項33】 B型立体配座幾何学形状を有するヌクレオチドが、3'-5'ホスホジエステル、2'-5'ホスホジエステル、ホスホロチオエート、Spホスホロチオエート、Rpホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、3'-デオキシ-3'-アミノホスホロアミデート、3'-メチレンホスホネート、メチレン(メチルイミノ)、ジメチルヒドラジノ、アミド3、アミド4またはボラノホスフェートヌクレオチド間結合によって前記オリゴヌクレオチドに結合している請求項32に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項34】 前記ヌクレオチド間の結合が、2'-5'ホスホジエステル結合、3'-メチレンホスホネート結合、Spホスホロチオエート結合、またはメチレン(メチルイミノ)結合である請求項33に記載のオリゴヌクレオチド

【請求項35】 該ヌクレオチド配列の少なくとも一つが、C3'エンド型パッカーを有し；そして

該ヌクレオチドの少なくとも一つが、C 2' エンド型パッカーまたはO 4' エンド型パッカーを有し、但し、該ヌクレオチドは、2' -デオキシエリスロペントフラノシルヌクレオチドではないという条件付であるオリゴヌクレオチド。

【請求項 36】 前記 C 3' エンド型パッカーを有する前記ヌクレオチドの少なくとも一つが、前記 C 2' エンド型パッカーまたは O 4' エンド型パッカーを有するヌクレオチドの少なくとも一つに 3' 位に結合している請求項 35 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 37】 前記 C 3' エンド型パッカーを有する前記ヌクレオチドの少なくとも一つが、前記 C 2' エンド型パッカーまたは O 4' エンド型パッカーを有するヌクレオチドの少なくとも一つに 5' 位に結合している請求項 35 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 38】 前記 C 3' エンド型パッカーを有する前記ヌクレオチドの少なくとも一つが、前記 C 2' エンド型パッカーまたは O 4' エンド型パッカーを有する前記ヌクレオチドの少なくとも一つに 3' 位に結合している；そして

前記 C 3' エンド型パッカーを有する前記ヌクレオチドの少なくとも一つが、前記 C 2' エンド型パッカーまたは O 4' エンド型パッカーを有する前記ヌクレオチドの少なくとも一つに 5' 位に結合している請求項 35 に記載のオリゴヌクレオチド。