

【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5年4月25日(2023.4.25)

【国際公開番号】WO2020/247782

【公表番号】特表2022-535588(P2022-535588A)

【公表日】令和4年8月9日(2022.8.9)

【年通号数】公開公報(特許)2022-145

【出願番号】特願2021-572518(P2021-572518)

【国際特許分類】

10

C 0 7 F 9/38(2006.01)

C 1 2 N 15/11(2006.01)

C 1 2 N 15/113(2010.01)

C 0 7 K 16/46(2006.01)

C 0 7 K 16/00(2006.01)

C 1 2 N 15/10(2006.01)

C 1 2 N 15/115(2010.01)

C 0 7 H 19/10(2006.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

20

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 K 47/60(2017.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 25/00(2006.01)

A 6 1 P 21/00(2006.01)

A 6 1 P 9/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

C 0 7 F 9/6512(2006.01)

C 0 7 F 9/6558(2006.01)

30

C 0 7 F 9/655(2006.01)

【F I】

C 0 7 F 9/38 B

C 1 2 N 15/11 Z Z N A

C 1 2 N 15/113 Z

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 16/00

C 1 2 N 15/10 Z

C 1 2 N 15/115 Z

C 0 7 H 19/10 C S P

40

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 47/60

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 K 39/395 Y

50

C 0 7 F 9 / 3 8 C
 C 0 7 F 9 / 6 5 1 2
 C 0 7 F 9 / 6 5 5 8
 C 0 7 F 9 / 6 5 5

【 手 続 補 正 書 】

【 提 出 日 】 令 和 5 年 4 月 7 日 (2 0 2 3 . 4 . 7)

【 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

10

【 補 正 方 法 】 変 更

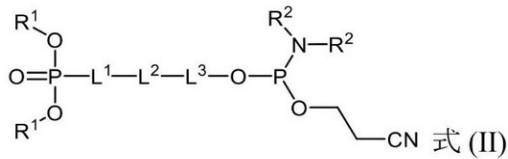
【 補 正 の 内 容 】

【 特 許 請 求 の 範 囲 】

【 請 求 項 1 】

オリゴヌクレオチドの合成に適した化合物であって、前記化合物は式 (I I) を含み、

【 化 1 】



20

式中、

R^1 はそれぞれ独立して、非置換または置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルであり、

R^2 はそれぞれ独立して、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、水素、重水素、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルであり、もしくは、
2つの R^2 は、それらが結合している窒素原子と一体となって、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

30

L^1 は、非置換または置換の $C_1 - C_5$ アルキレン、結合、置換または非置換の $C_2 - C_5$ アルケニレン、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_5$ アルキニレンであり、

L^2 は、メチレン、結合、O、S、 NR^3 、置換または非置換の $C_4 - C_7$ シクロアルキレン、置換または非置換の $C_5 - C_8$ アリーレン、あるいは置換または非置換の $C_4 - C_8$ ヘテロアリーレンであり、

R^3 は、存在する場合、水素、非置換または置換の $C_1 - C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、非置換または置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、非置換または置換の単環式の炭素環、および非置換または置換の単環式の複素環から選択され、

L^3 は、非置換または置換の $C_1 - C_5$ アルキレン、結合、置換または非置換の $C_2 - C_5$ アルケニレン、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_5$ アルキニレンであり、ならびに、

40

L^1 、 L^2 、および L^3 の少なくとも2つは結合ではない、

化合物。

【 請 求 項 2 】

L^1 は $C_1 - C_5$ アルキレン、 $C_2 - C_3$ アルケニレン、または $C_2 - C_5$ アルキニレンであり、および、

L^3 は $C_1 - C_5$ アルキレン、 $C_2 - C_3$ アルケニレン、または $C_2 - C_5$ アルキニレンである、請求項1に記載の化合物。

【 請 求 項 3 】

50

L^1 はC₁ - C₅アルキレンであり、および、

L^3 はC₁ - C₅アルキレンである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 はそれぞれ独立して、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、または-CH₂(CH₃)₂である、請求項1 - 3のいずれか1つに記載の化合物。

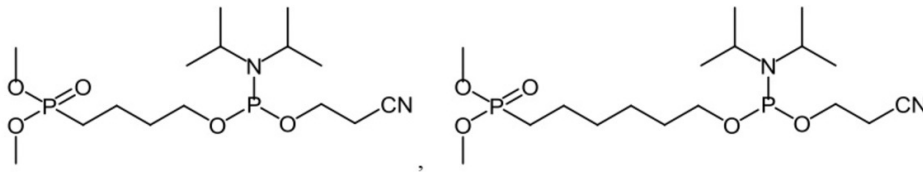
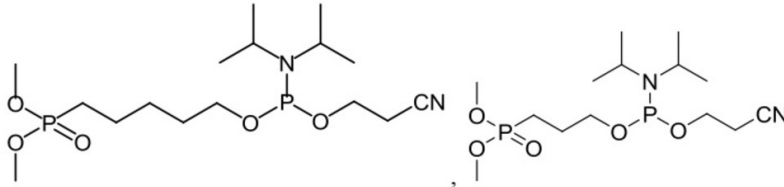
【請求項5】

R^2 はそれぞれ独立して、-CH₂(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、または-CH₂CH₂CH₃である、請求項1 - 4のいずれか1つに記載の化合物。

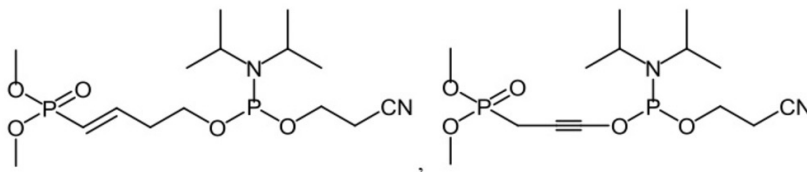
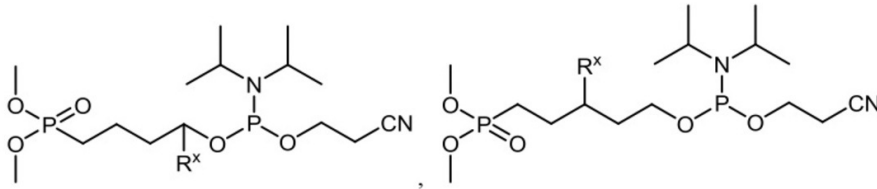
【請求項6】

【化2】

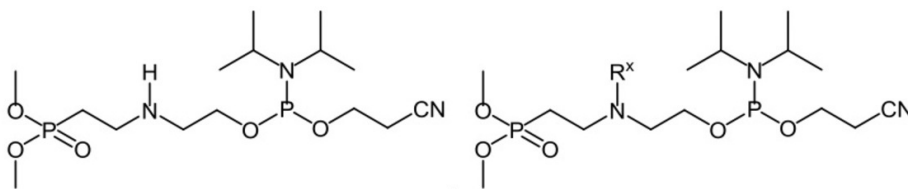
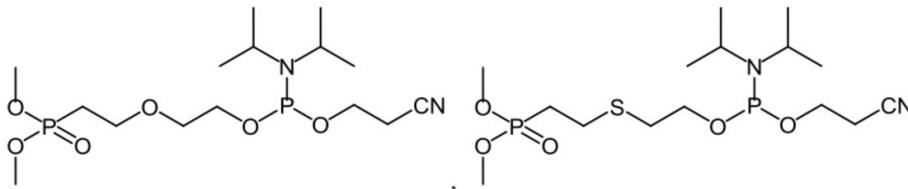
10



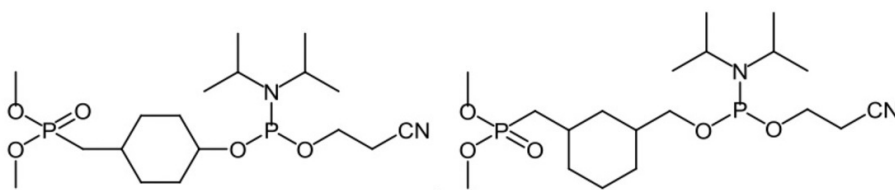
20



30

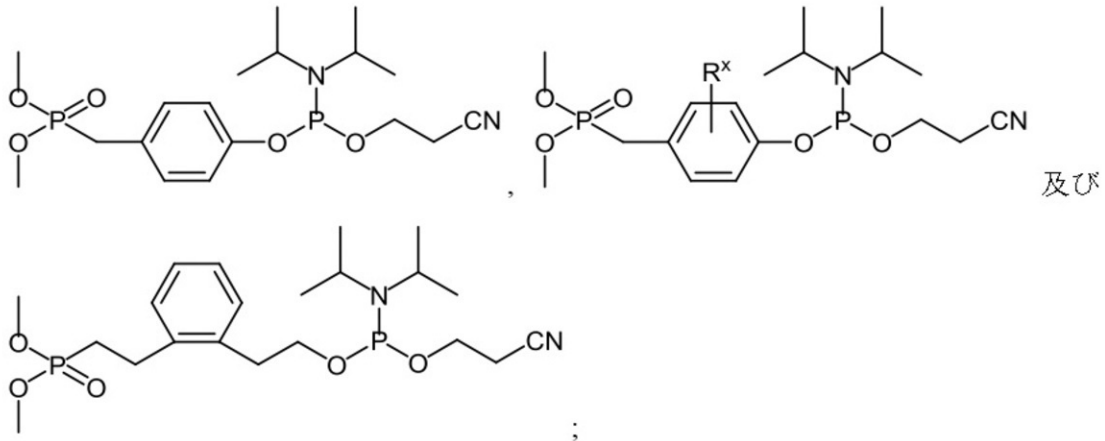


40



50

【化 3】



10

20

からなる群から選択され、

式中、 R^x は、H、ハロゲン、非置換または置換の $C_1 - C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、非置換または置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、非置換または置換の単環式の炭素環、非置換または置換の単環式の複素環、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -アルキル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ -アルキル、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2$ -アルキル、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ -アルキル、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2C(=O)NH$ -アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -アルキル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH$ -アルキル、 $-NHC(=O)$ アルキル、 $-CH_2NHC(=O)$ アルキル、 $-SH$ 、 $-S$ -アルキル、 $-S(=O)H$ 、 $-S(=O)$ アルキル、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、または $-SO_2NH$ -アルキルである、請求項 1 - 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

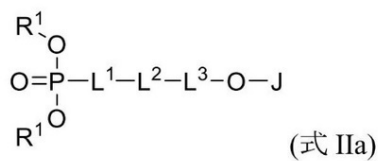
30

【請求項 7】

末端の 1 つに式 (II a) の化合物を含むオリゴヌクレオチドであって、

40

【化 4】



式中、

R^1 はそれぞれ独立して、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル

50

であり、

L^1 は、結合、置換または非置換の $C_1 - C_5$ アルキレン、置換または非置換の $C_2 - C_5$ アルケニレン、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_5$ アルキニレンであり、

L^2 は、結合、O、S、NR³、置換または非置換の $C_4 - C_7$ シクロアルキレン、置換または非置換の $C_4 - C_7$ ヘテロシクロアルキレン、置換または非置換の $C_5 - C_8$ アリーレン、あるいは置換または非置換の $C_4 - C_8$ ヘテロアリーレンであり、

R³は、存在する場合、水素、非置換または置換の $C_1 - C_6$ アルキル、非置換または置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、非置換または置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、非置換または置換の単環式の炭素環、および非置換または置換の単環式の複素環から選択され、

L^3 は、結合、置換または非置換の $C_1 - C_5$ アルキレン、置換または非置換の $C_2 - C_5$ アルケニレン、あるいは置換または非置換の $C_2 - C_5$ アルキニレンであり、

Jは、ポリヌクレオチドの隣接するヌクレオチドに結合するヌクレオチド間結合基であり、ならびに、

L^1 、 L^2 、および L^3 の少なくとも2つは結合ではない、オリゴヌクレオチド。

【請求項8】

前記オリゴヌクレオチドはRNAオリゴヌクレオチドである、請求項7に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項9】

2'-O-メチル、2'-O-メトキシエチル(2'-O-MOE)、2'-デオキシ、2'-デオキシ-2'-フルオロ、2'-O-アミノプロピル(2'-O-AP)、2'-O-ジメチルアミノエチル(2'-O-DMAOE)、2'-O-ジメチルアミノプロピル(2'-O-DMAP)、2'-O-ジメチルアミノエチルオキシエチル(2'-O-DMAEOE)、2'-O-N-メチルアセトアミド(2'-O-NMA)修飾されたヌクレオチド、ロッキング核酸(LNA)、またはエチレン核酸(ENA)から選択される少なくとも1つの2'修飾されたヌクレオチドをさらに含む、請求項7または8に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項10】

ホスホロチオエート結合、ホスホロジチオエート結合、メチルホスホネート結合、ホスホトリエステル結合、またはアミド結合から選択される少なくとも1つの修飾されたヌクレオチド間結合をさらに含む、請求項7-9のいずれか1つに記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項11】

前記オリゴヌクレオチドは結合部分にコンジュゲートする、請求項7-10のいずれか1つに記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項12】

前記結合部分は、ヒト化抗体またはその結合フラグメント、キメラ抗体またはその結合フラグメント、モノクローナル抗体またはその結合フラグメント、一価Fab'、二価Fab₂、一本鎖可変フラグメント(scFv)、ダイアボディ、ミニボディ、ナノボディ、単ドメイン抗体(sdAb)、あるいはラクダ科抗体、またはその結合フラグメント、ペプチド、アプタマー、または小分子を含む、請求項11に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項13】

約15~約25のヌクレオチドを含む、請求項7-12のいずれか1つに記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項14】

対象のタンパク質の発現不全を特徴とする疾患の処置の際に使用するための、請求項7-13のいずれか1つに記載のオリゴヌクレオチドであって、前記処置は、前記タンパク質をコードする遺伝子の発現を調節するために、前記オリゴヌクレオチドを前記対象に投与することを含む、オリゴヌクレオチド。

【請求項15】

10

20

30

40

50

対象のタンパク質の過剰発現を特徴とする疾患の処置の際に使用するための、請求項 7 - 1.3 のいずれか 1 つに記載のオリゴヌクレオチドであって、前記処置は、前記タンパク質をコードする遺伝子の発現を調節するために、前記オリゴヌクレオチドを前記対象に投与することを含む、オリゴヌクレオチド。

10

20

30

40

50