

【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2年1月23日(2020.1.23)

【公表番号】特表2019-504837(P2019-504837A)

【公表日】平成31年2月21日(2019.2.21)

【年通号数】公開・登録公報2019-007

【出願番号】特願2018-537845(P2018-537845)

【国際特許分類】

C 07 H	21/02	(2006.01)
C 07 H	19/20	(2006.01)
A 61 K	31/7084	(2006.01)
A 61 K	31/708	(2006.01)
A 61 P	21/02	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
C 07 H	19/167	(2006.01)
A 61 K	31/7125	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 K	48/00	(2006.01)
C 12 N	15/12	(2006.01)
C 12 P	21/02	(2006.01)
C 12 N	15/87	(2006.01)
C 12 N	9/16	(2006.01)

【F I】

C 07 H	21/02	C S P
C 07 H	19/20	
A 61 K	31/7084	
A 61 K	31/708	
A 61 P	21/02	
A 61 P	43/00	1 1 1
C 07 H	19/167	
A 61 K	31/7125	
A 61 P	35/00	
A 61 K	48/00	
C 12 N	15/12	Z N A
C 12 P	21/02	C
C 12 N	15/87	Z
C 12 N	9/16	B

【手続補正書】

【提出日】令和1年11月29日(2019.11.29)

【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

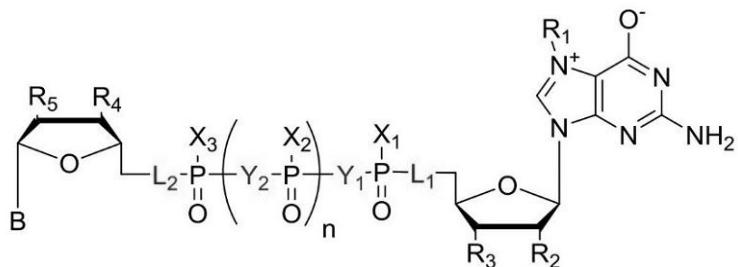
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式1に記載の5' - ホスホロチオラートキャップ類似体であつて、

## 【化1】



式中、

$L^1$  と  $L^2$  は、O と S を含む基から独立して選択され、 $L_1$  と  $L_2$  の少なくとも 1 つは O ではなく；

$n = 0, 1, \underline{\text{または}} 2$  であり；

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  は、O、S を含む基から独立して選択され；

$R^1$  は、 $CH_3$ 、 $C_2H_5$ 、 $CH_2Ph$ 、アルキルまたは置換アルキルを含む基から選択され；

$R^2$  と  $R^3$  は、H、OH、 $OCH_3$ 、 $OCH_2H_5$ 、 $-COOH$ 、 $N_3$ 、アルキル、アルケニルまたはアルキニルを含む基から独立して選択され；

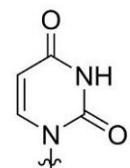
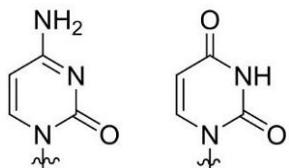
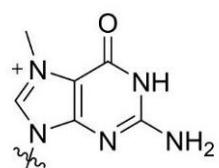
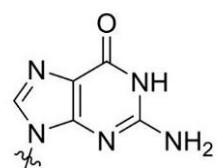
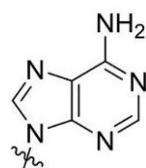
$R^4$  と  $R^5$  は、H、OH、 $OCH_3$ 、 $OCH_2H_5$ 、 $-COOH$ 、 $CH_2COOH$ 、 $N_3$ 、 $CH_2N_3$ 、アルキル、アルケニルまたはアルキニルを含む基から独立して選択され；

$Y_1$  と  $Y_2$  は、 $CH_2$ 、 $CHCl$ 、 $CCl_2$ 、 $CF_2$ 、 $CHF$ 、 $NH$ 、O を含む基から独立して選択され；

および B は、以下の式 3、4、5、6、または 7 に係る基である、

5'-ホスホロチオラートキャップ類似体。

## 【化2】



## 【請求項2】

次のものから成る基から選択される、請求項1に記載の化合物。

【表1-1】

No.	化合物	構造式	化学名
21	m <sup>7</sup> GppSG		P1-(7-メチル-グアノシン-5'-イル)-P2-(5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)二リン酸塩
22	m <sup>7</sup> GpppSG		P1-(7-メチル-グアノシン-5'-イル)-P3-(5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)三リン酸塩
23	m <sup>7</sup> GSppG		P1-(7-メチル-5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)-P2-グアノシン-5'-イル二リン酸塩
24	m <sup>7</sup> GSpppG		P1-(7-メチル-5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)-P3-グアノシン-5'-イル三リン酸塩
25	m <sup>7</sup> GSppCH <sub>2</sub> pG		P1-(7-メチル-5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)-P3-グアノシン-5'-イル2,3-メチレノ三リン酸塩
26	m <sup>7,20</sup> O GSpppG		P1-(2'-O-メチル-7-メチル-5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)-P3-グアノシン-5'-イル三リン酸塩
30	m <sup>7</sup> GSppspGD1		P1-(7-メチル-5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)-P3-グアノシン-5'-イル-チオ三リン酸塩D1

【表1 - 2】

31	$m^7G\text{Spp}_s\text{pG}$ <i>D2</i>		P1-(7-メチル-5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)-P3-グアノシン-5'-イル 2-チオ三リン酸塩 D2
32	$m^7G\text{SpppSG}$		P1-(7-メチル-5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)-P3-(5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)三リン酸塩
33	$m^7G\text{Spp}_s\text{pSG}$ <i>D1</i>		P1-(7-メチル-5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)-P3-(5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル) 2-チオ三リン酸塩 D1
34	$m^7G\text{Spp}_s\text{pSG}$ <i>D2</i>		P1-(7-メチル-5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)-P3-(5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル) 2-チオ三リン酸塩 D2
35	$m^7G\text{pp}_s\text{pSG}$ <i>D1</i>		P1-(7-メチル-グアノシン-5'-イル)-P3-(5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル) 2-チオ三リン酸塩 D1
36	$m^7G\text{pp}_s\text{pSG}$ <i>D2</i>		P1-(7-メチル-グアノシン-5'-イル)-P3-(5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル) 2-チオ三リン酸塩 D2
37	$m^7G\text{pCH}_2\text{ppS}$ <i>G</i>		P1-(7-メチル-5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)-P3-グアノシン-5'-イル 1,2-メチレノ三リン酸塩

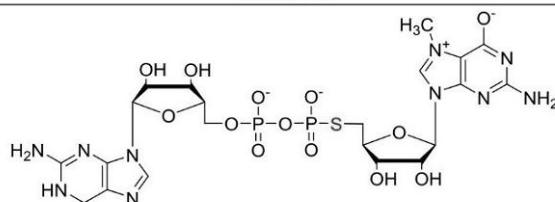
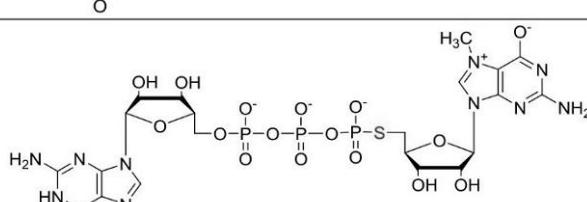
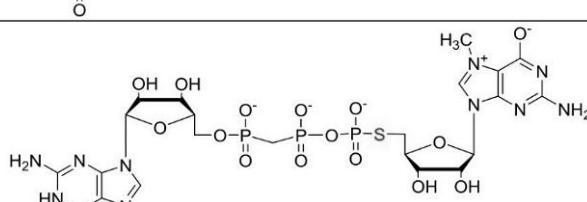
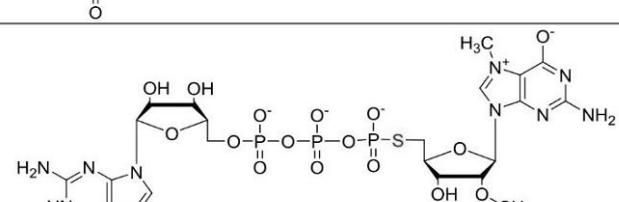
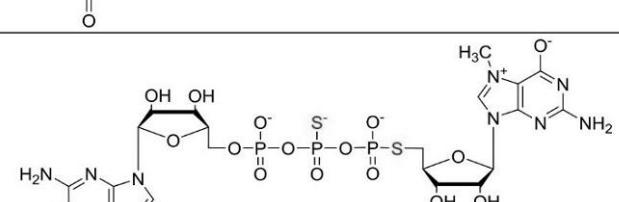
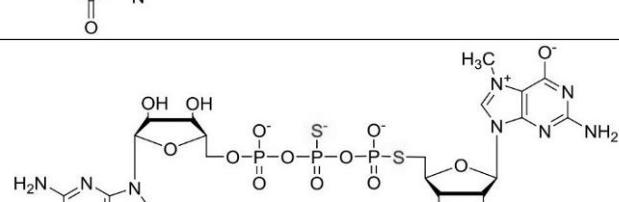
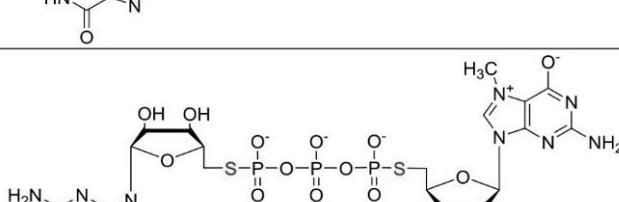
【表 1 - 3】

<b>38</b>	$m^{72}O\text{GpppSG}$		P1-(2'-O-メチル-7-メチル-グアノシン-5'-イル)-P3-(5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)三リン酸塩
-----------	------------------------	--	--

## 【請求項 3】

次のものから成る基から選択される、請求項 1 - 2 に記載の化合物。

【表 2 - 1】

No.	化合物	構造式	化学名
23	m <sup>7</sup> GSpG		P1-(7-メチル-5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)-P2-グアノシン-5'-イルニリン酸塩
24	m <sup>7</sup> GSppG		P1-(7-メチル-5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)-P3-グアノシン-5'-イルニリン酸塩
25	m <sup>7</sup> GSppCH <sub>2</sub> pG		P1-(7-メチル-5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)-P3-グアノシン-5'-イル2,3-メチлен三リン酸塩
26	m <sup>7,2'O</sup> GSpp pG		P1-(2'-O-メチル-7-メチル-5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)-P3-グアノシン-5'-イルニリン酸塩
30	m <sup>7</sup> GSpp <sub>s</sub> p G D1		P1-(7-メチル-5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)-P3-グアノシン-5'-イル2-三リン酸塩 D1
31	m <sup>7</sup> GSpp <sub>s</sub> p G D2		P1-(7-メチル-5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)-P3-グアノシン-5'-イル2-チオ三リン酸塩 D2
32	m <sup>7</sup> GSpppS G		P1-(7-メチル-5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)-P3-(5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)ニリン酸塩

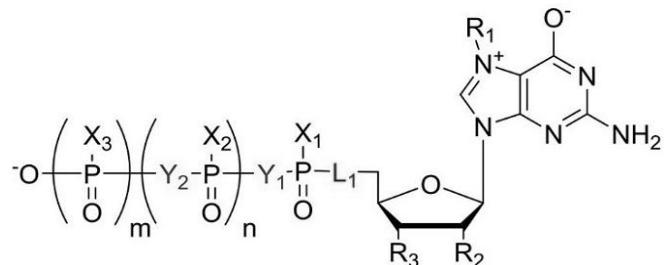
【表 2 - 2】

33	$m^7G\text{Spp}_s\text{pS}$ G D1		P1-(7-メチル-5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)-P3-(5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)2-チオ三リン酸塩D1
34	$m^7G\text{Spp}_s\text{pS}$ G D2		P1-(7-メチル-5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)-P3-(5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)2-チオ三リン酸塩D2
37	$m^7G\text{pCH}_2\text{pSg}$		P1-(7-メチル-5'-デオキシ-5'-チオグアノシン-5'-イル)-P3-グアノシン-5'-イル1,2-メチレンチオ三リン酸塩

## 【請求項 4】

式 2 に記載の 5' - ホスホロチオラート類似体であつて、

## 【化 3】



式 2

式中、

$m = 0, 1$  であり；

$n = 0, 1$ ，または  $2$  であり；

$L^1$  は  $S$  であり；

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  は、 $O$ 、 $S$  を含む基から独立して選択され；

$R^1$  は、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $\text{CH}_2\text{Ph}$ 、アルキルまたは置換アルキルを含む基から選択され；

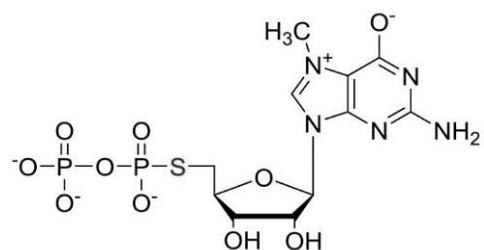
$R^2$  と  $R^3$  は、 $H$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $\text{N}_3$ 、アルキル、または置換アルキルを含む基から独立して選択され；

$Y_1$  と  $Y_2$  は、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CHCl}$ 、 $\text{CCl}_2$ 、 $\text{CHF}$ 、 $\text{CF}_2$ 、 $\text{NH}$  および  $O$  を含む基から独立して選択され、

ここで、好ましくは、式 2 に記載の 5' - ホスホロチオラート類似体は、式 1 3 に記載の 5' - デオキシ - 5' - チオグアノシン - 7 - メチルグアノシン - 5' - ジホスホロチオラートである

5' - ホスホロチオラート類似体。

## 【化4】



式13.

## 【請求項5】

薬剤として使用される請求項1-4に記載の化合物。

## 【請求項6】

脊髄筋萎縮症(SMA)の処置および/またはSMAの症状の緩和において薬剤として使用される、請求項1-4に記載の化合物。

## 【請求項7】

DcpS活性の調整剤としての、好ましくはDcpS酵素活性の阻害剤としての、より好ましくはhDcpSの阻害剤としての、請求項1-4に記載の化合物の使用。

## 【請求項8】

mRNA分解の調整および/またはmRNAスプライシングの調整における、請求項1-4に記載の化合物の使用。

## 【請求項9】

5'末端に、請求項1-3に記載の5'-ホスホロチオラートキャップ類似体を含むmRNAであって；好ましくは、前記5'-ホスホロチオラートキャップ類似体は、m<sup>7</sup>GSp<sub>n</sub>pG(24番)、m<sup>7</sup>,<sup>2'</sup>°GSp<sub>n</sub>pG(26番)、m<sup>7</sup>GSp<sub>n</sub>p<sub>n</sub>SG(32番)、m<sup>7</sup>GSp<sub>n</sub>pG D1(30番)、m<sup>7</sup>GSp<sub>n</sub>pG D2(31番)、m<sup>7</sup>GSp<sub>n</sub>pSG D1(33番)、m<sup>7</sup>GSp<sub>n</sub>pSG D2(34番)を含む基から選択され、より好ましくはm<sup>7</sup>,<sup>2'</sup>°GSp<sub>n</sub>pG(26番)である、mRNA。

## 【請求項10】

mRNA分子の5'末端に5'-ホスホロチオラートキャップ類似体を含むmRNAの調製方法であって、請求項1-3に記載の5'-ホスホロチオラートキャップ類似体がmRNA分子の合成中に組み込まれ；好ましくは、5'-ホスホロチオラートキャップ類似体は、m<sup>7</sup>GSp<sub>n</sub>pG(24番)、m<sup>7</sup>,<sup>2'</sup>°GSp<sub>n</sub>pG(26番)、m<sup>7</sup>GSp<sub>n</sub>p<sub>n</sub>SG(32番)、m<sup>7</sup>GSp<sub>n</sub>pG D1(30番)、m<sup>7</sup>GSp<sub>n</sub>pG D2(31番)、m<sup>7</sup>GSp<sub>n</sub>pSG D1(33番)、m<sup>7</sup>GSp<sub>n</sub>pSG D2(34番)を含む基から選択され、より好ましくはm<sup>7</sup>,<sup>2'</sup>°GSp<sub>n</sub>pG(26番)であり；mRNAの合成がインビトロ転写を介して進むことを特徴とする、mRNAの調製方法。

## 【請求項11】

請求項10に記載の方法で調製されたmRNA。

## 【請求項12】

タンパク質の生成のための、5'-末端に請求項9および請求項11に記載の5'-ホスホロチオラートキャップ類似体を含むmRNAの使用であって；好ましくは、タンパク質の生成が細胞系または非細胞系で行われたことを特徴とする、mRNAの使用。

## 【請求項13】

薬剤として使用される請求項9および請求項11に記載のmRNA。

## 【請求項14】

脊髄筋萎縮症(SMA)の処置、および/またはSMAの症状の緩和のための薬剤として使用する、および/又は、癌治療の薬剤として、より好ましくは抗癌免疫療法の薬剤と

して使用するための、請求項 9 および請求項 11 に記載の m R N A。

**【請求項 15】**

- a ) 請求項 1 - 4 に記載の化合物、または
  - b ) 請求項 9 および請求項 11 に記載の m R N A、および
  - c ) 薬学的に許容可能な担体
- を含む医薬製剤。