

【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 0 7 H 21/02 (2006.01)

C 0 7 H 19/20 (2006.01)

A 6 1 K 31/7084 (2006.01)

A 6 1 K 31/708 (2006.01)

A 6 1 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 H 19/167 (2006.01)

A 6 1 K 31/7125 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

C 1 2 N 15/87 (2006.01)

C 1 2 N 9/16 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 H 21/02 C S P

C 0 7 H 19/20

A 6 1 K 31/7084

A 6 1 K 31/708

A 6 1 P 21/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 H 19/167

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 48/00

C 1 2 N 15/12 Z N A

C 1 2 P 21/02 C

C 1 2 N 15/87 Z

C 1 2 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

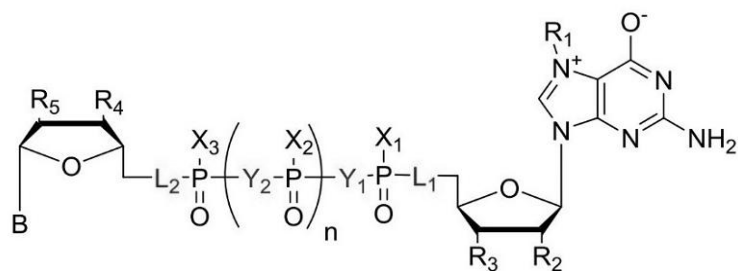
【補正の内容】

【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って、

## 【化 1】



式 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；

$n = 0, 1$  , 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、 $OCH_3$ 、 $OC_2H_5$ 、 $-COOH$ 、 $N_3$ 、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；

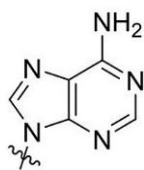
$R^4$  と  $R^5$  は、H、OH、 $OCH_3$ 、 $OC_2H_5$ 、 $-COOH$ 、 $CH_2COOH$ 、 $N_3$ 、 $CH_2N_3$ 、アルキル、アルケニルまたはアルキニルを含む基から独立して選択され；

$Y_1$  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；

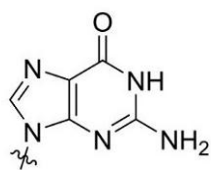
および B は、以下の式 3、4、5、6、または 7 に係る基である、

5'-ホスホロチオラートキャップ類似体。

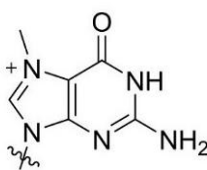
## 【化 2】



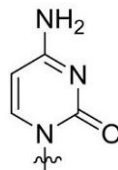
式 3



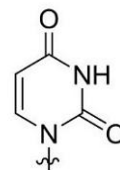
式 4



式 5



式 6

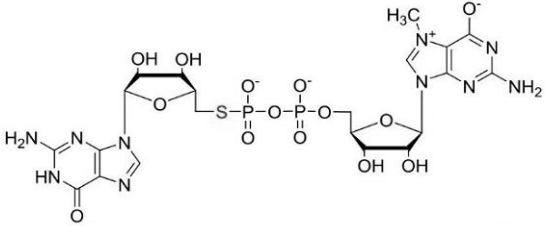
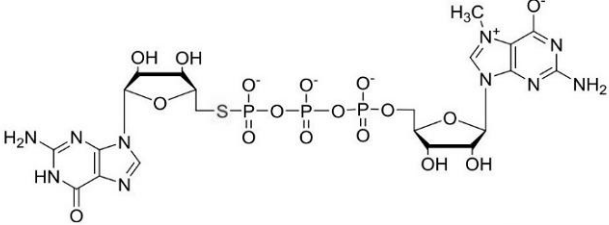
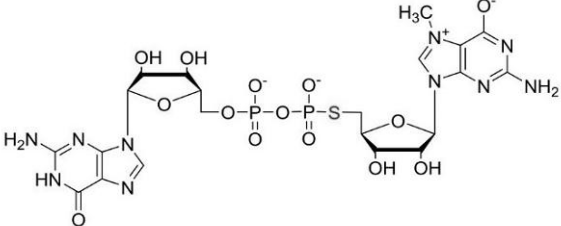
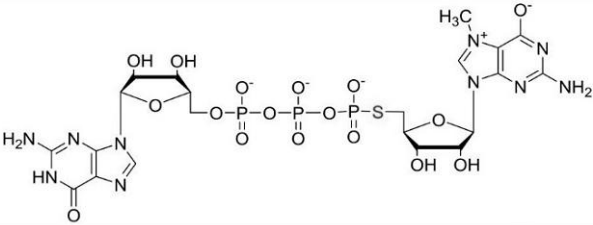
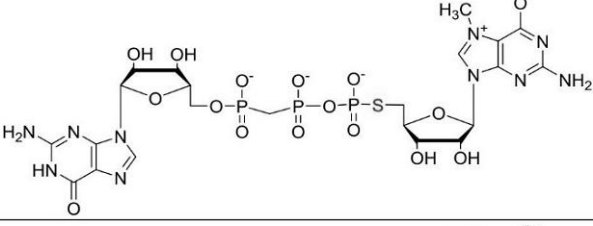
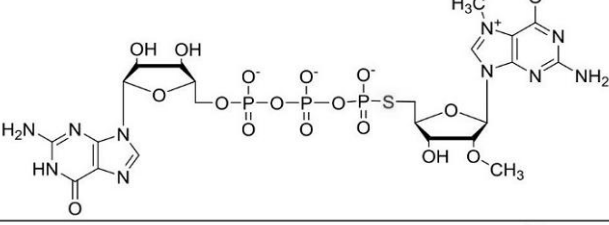
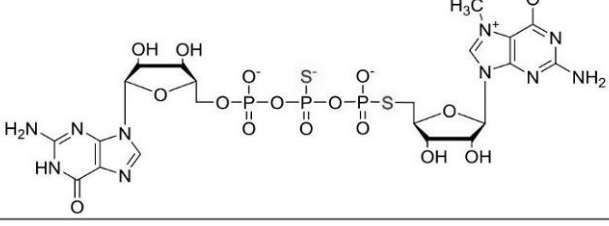


式 7

## 【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。

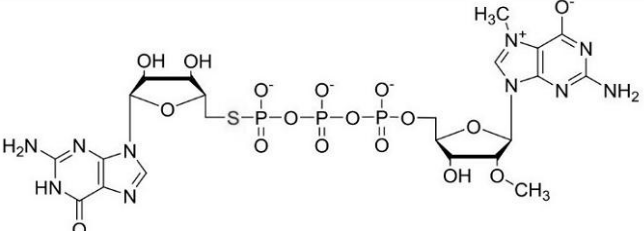
【表 1 - 1】

No.	化合物	構造式	化学名
21	$m^7GppSG$		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) ニリン酸塩
22	$m^7GpppSG$		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	$m^7GSppG$		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	$m^7GSpppG$		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	$m^7GSppCH_2pG$		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-メチレノミリン酸塩
26	$m^{7,2'O}GSpppG$		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	$m^7GSppspGD1$		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	$m^7GSpp_{sp}pG_{D2}$		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	$m^7GSpp_{sp}pSG$		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	$m^7GSpp_{sp}pSG_{D1}$		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	$m^7GSpp_{sp}pSG_{D2}$		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
35	$m^7Gpp_{sp}pSG_{D1}$		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	$m^7Gpp_{sp}pSG_{D2}$		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	$m^7GpCH_2ppSG$		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】

38	$m^{7,2^{\circ}}\text{GpppSG}$		<p>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</p>
----	--------------------------------	--	--

## 【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	$m^7GSppG$		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	$m^7GSpppG$		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 ミリン酸塩
25	$m^7GSppCH_2pG$		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-メチレノミリン酸塩
26	$m^{7,2'O}GSpppG$		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 ミリン酸塩
30	$m^7GSppspG_{D1}$		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-ミリン酸塩 D1
31	$m^7GSppspG_{D2}$		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-チオミリン酸塩 D2
32	$m^7GSpppSG$		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) ミリン酸塩

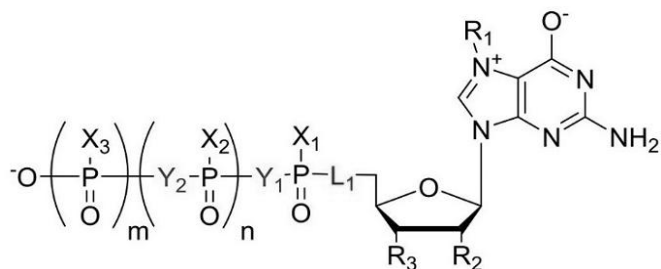
【表 2 - 2】

33	$m^7\text{GSp}_{\text{sp}}\text{S}$ 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	$m^7\text{GSp}_{\text{sp}}\text{S}$ 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	$m^7\text{GpCH}_2\text{p}$ 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って、

## 【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；

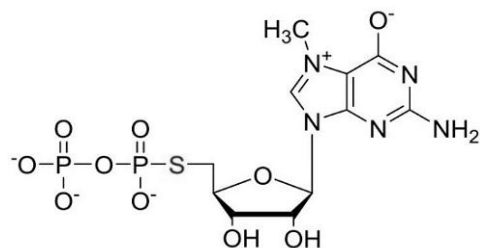
$R^2$  と  $R^3$  は、H、OH、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $\text{N}_3$ 、アルキル、または置換アルキルを含む基から独立して選択され；

$Y_1$  と  $Y_2$  は、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CHCl}$ 、 $\text{CCl}_2$ 、 $\text{CHF}$ 、 $\text{CF}_2$ 、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、 $m^7GSp p p G$  (24 番)、 $m^{7,2'}GSp p p G$  (26 番)、 $m^7GSp p p S G$  (32 番)、 $m^7GSp p p_s p G$  D1 (30 番)、 $m^7GSp p p_s p G$  D2 (31 番)、 $m^7GSp p p_s p S G$  D1 (33 番)、 $m^7GSp p p_s p S G$  D2 (34 番) を含む基から選択され、より好ましくは  $m^{7,2'}GSp p p G$  (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、 $m^7GSp p p p G$  (24 番)、 $m^{7,2'}GSp p p p G$  (26 番)、 $m^7GSp p p p S G$  (32 番)、 $m^7GSp p p_s p G$  D1 (30 番)、 $m^7GSp p p_s p G$  D2 (31 番)、 $m^7GSp p p_s p S G$  D1 (33 番)、 $m^7GSp p p_s p S G$  D2 (34 番) を含む基から選択され、より好ましくは  $m^{7,2'}GSp p p p G$  (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 mRNA。

**【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 mRNA、および

c) 薬学的に許容可能な担体

を含む医薬製剤。