

【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5月8日(2023.5.8)

【国際公開番号】WO2020/247818
 【公表番号】特表2022-535911(P2022-535911A)
 【公表日】令和4年8月10日(2022.8.10)
 【年通号数】公開公報(特許)2022-146
 【出願番号】特願2021-572519(P2021-572519)

【国際特許分類】

10

- C 0 7 F 9/6512(2006.01)
- C 0 7 K 16/46(2006.01)
- C 0 7 K 16/00(2006.01)
- C 1 2 N 15/113(2010.01)
- A 6 1 P 35/00(2006.01)
- A 6 1 P 21/04(2006.01)
- A 6 1 P 21/00(2006.01)
- A 6 1 P 43/00(2006.01)
- A 6 1 P 9/10(2006.01)
- A 6 1 K 31/675(2006.01)
- A 6 1 K 31/7088(2006.01)
- A 6 1 K 48/00(2006.01)
- A 6 1 K 31/713(2006.01)
- A 6 1 K 31/7105(2006.01)
- C 0 7 H 19/10(2006.01)
- C 0 7 H 19/16(2006.01)
- A 6 1 P 35/02(2006.01)
- A 6 1 K 47/54(2017.01)
- C 0 7 F 9/6561(2006.01)

20

【F I】

30

- C 0 7 F 9/6512
- C 0 7 K 16/46
- C 0 7 K 16/00
- C 1 2 N 15/113 Z
- A 6 1 P 35/00
- A 6 1 P 21/04
- A 6 1 P 21/00
- A 6 1 P 43/00
- A 6 1 P 9/10
- A 6 1 K 31/675
- A 6 1 K 31/7088
- A 6 1 K 48/00
- A 6 1 K 31/713
- A 6 1 K 31/7105
- C 0 7 H 19/10
- C 0 7 H 19/16 C S P
- A 6 1 P 35/02
- A 6 1 K 47/54
- C 0 7 F 9/6561

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和5年4月24日(2023.4.24)

【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

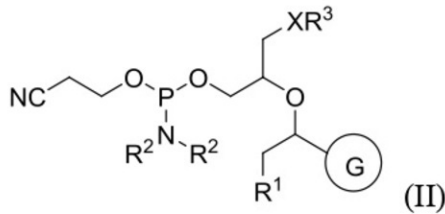
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(II)の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であって、

【化1】

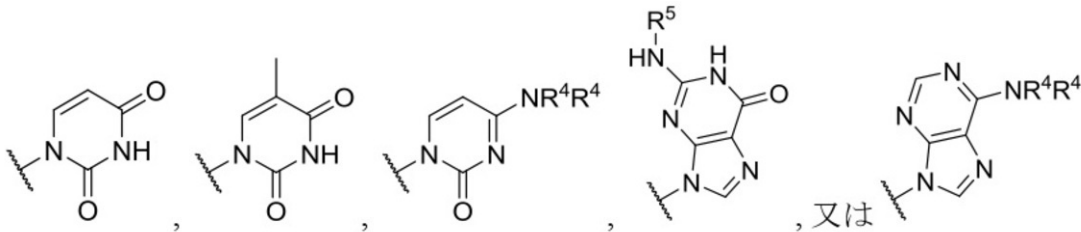


20

式中、

環Gは、

【化2】



30

であり、

XはO、NH、またはC(=O)であり、

R¹は、水素、重水素、ハロゲン、置換または非置換のC₁-C₁₀アルキル、置換または非置換のC₂-C₁₀アルケニル、置換または非置換のC₂-C₁₀アルキニル、置換または非置換のC₁-C₁₀フルオロアルキル、置換または非置換のC₁-C₂₀ヘテロアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換の-O-アリール、-OR⁶、-C(=O)R⁶、-C(=O)OR⁶、-C(=O)NR⁷R⁷、-OCH₂C(=O)R⁶、-OCH₂C(=O)OR⁶、または-OCH₂C(=O)NR⁷R⁷であり、

40

R²はそれぞれ独立して、水素、重水素、あるいは置換または非置換のC₁-C₁₀アルキルであり、

もしくは、2つのR²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C₃-C₁₀ヘテロシクロアルキルを形成し；

R³は水素、4,4'-ジメトキシトリチル(DMT)、-R⁶、-OR⁶、または-NR⁷R⁷であり、

R⁴はそれぞれ独立して、水素、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、置換または非置換のアリール、あるいは、置換または非置換のベンゾイルであり、

50

R^5 は $-C(=O)R^6$ であり、

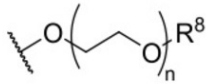
R^6 と R^7 はそれぞれ独立して、水素、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールである、

化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 2】

R^1 は

【化 3】



10

であり、

n は、0、1、2、3、4、または 5 であり、および、

R^8 は水素、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_3$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 3】

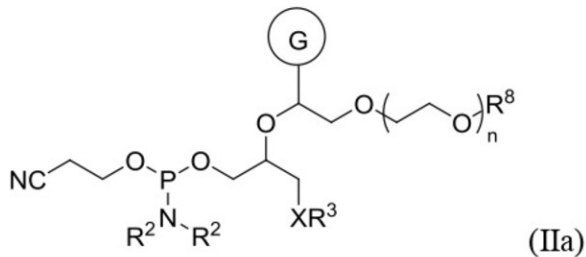
R^2 はそれぞれ独立して、イソプロピルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

20

【請求項 4】

式 (IIa) の構造を有する化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であって、

【化 4】

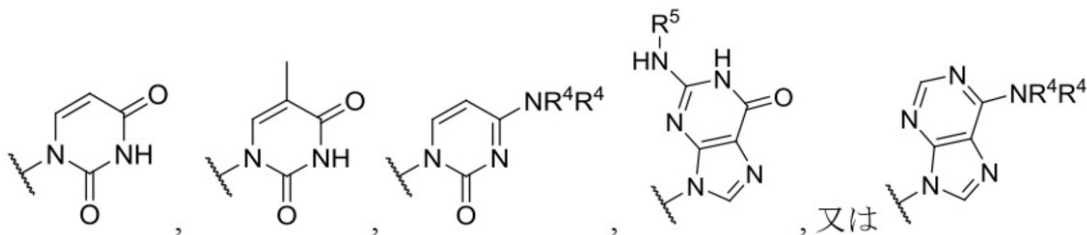


30

式中、

環 G は、

【化 5】



40

であり、

X は O 、 NH 、または $C(=O)$ であり、

n は 0、1、2、3、または 4 であり、

R^8 は、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^2 はそれぞれ独立して、水素、重水素、あるいは置換または非置換の $C_1 - C_{10}$ アルキルであり、

50

もしくは、2つのR²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C₃-C₁₀シクロアルキルを形成し；

R³は水素、4,4'-ジメトキシトリチル(DMT)、-R⁶、-OR⁶、または-NR⁷R⁷であり、

R⁴はそれぞれ独立して、水素、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、置換または非置換のアリール、あるいは、置換または非置換のベンゾイルであり、

R⁵は-C(=O)R⁶であり、

R⁶とR⁷はそれぞれ独立して、水素、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、置換または非置換のC₁-C₆フルオロアルキル、置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールである、

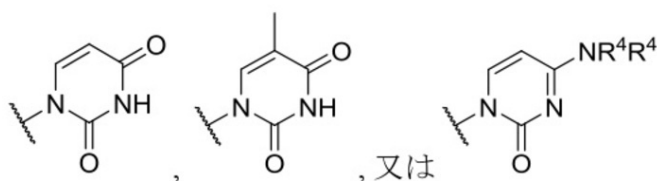
10

化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項5】

環Gは、

【化6】



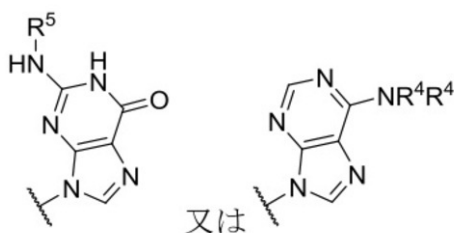
20

であり、R⁴はそれぞれ独立して、水素、アセチルイソブチル、あるいは置換または非置換のベンゾイルである、請求項4に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項6】

環Gは、

【化7】



30

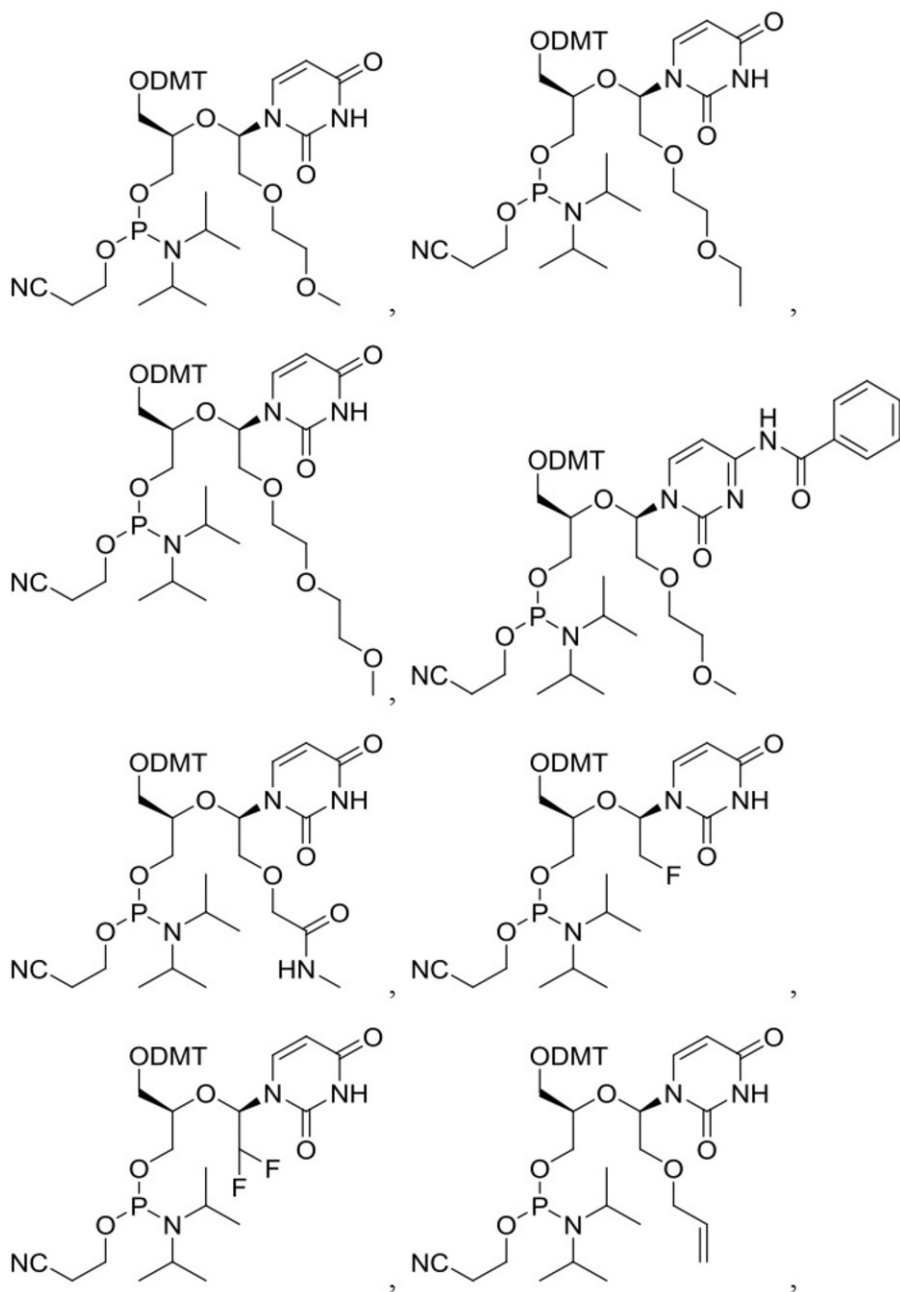
であり、R⁴はそれぞれ独立して、水素、あるいは置換または非置換のベンジルであり、および、R⁵は-C(=O)R⁶である、請求項4に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項7】

40

50

【化 8】



10

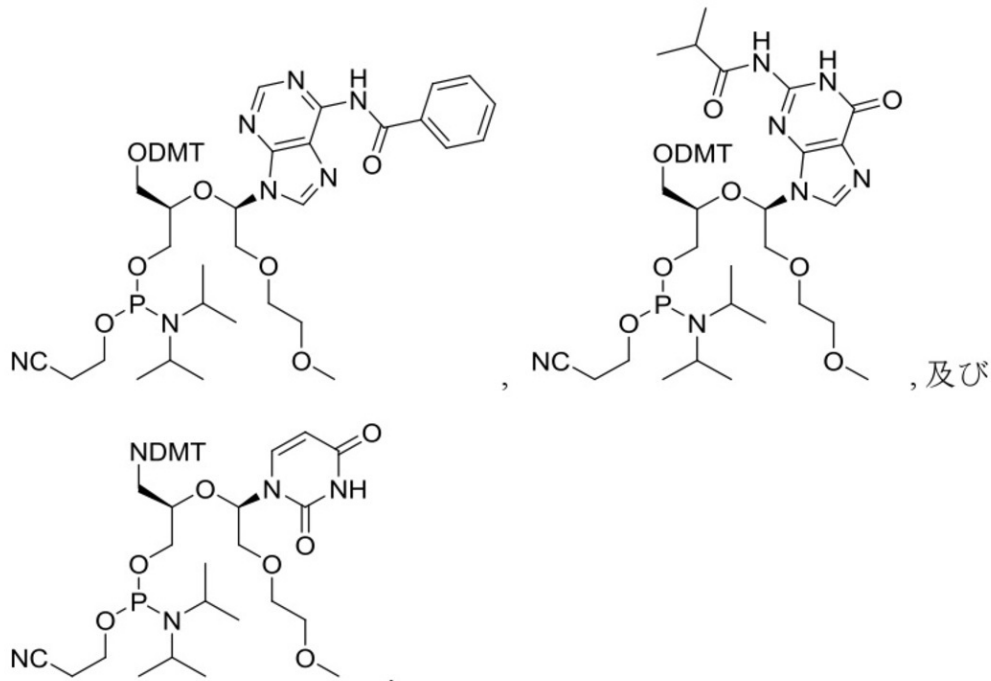
20

30

40

50

【化 9】



から選択される、請求項 1 - 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 8】

式 (I) のオリゴヌクレオチドコンジュゲートであって、

A - B

式 (I)

式中、

A は結合部分であり、

B は式 (II-1)、(II-2)、または (II-3) の化合物、あるいは式 (II-1)、(II-2)、または (II-3) に由来する化合物を含むオリゴヌクレオチドであり、

30

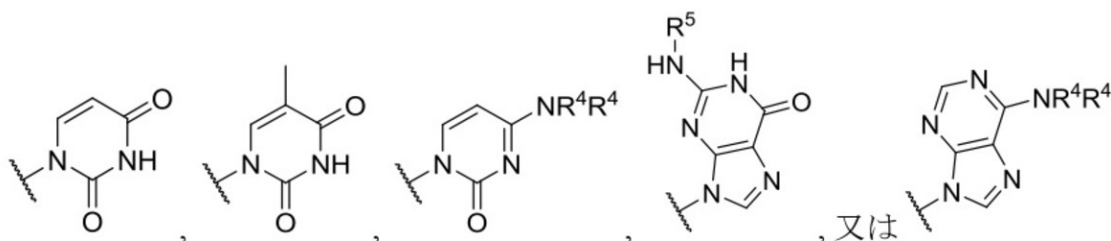
【化 10】



式中、

環 G は、

【化 1 1】



であり、

10

XはO、NH、またはC(=O)であり、

L¹とL²はそれぞれ独立して、存在しないか、または、リン酸ジエステル結合、アミド結合、およびエステル結合から選択された連結部分であり、

R¹は、水素、重水素、ハロゲン、置換または非置換のC₁-C₁₀アルキル、置換または非置換のC₂-C₁₀アルケニル、置換または非置換のC₂-C₁₀アルキニル、置換または非置換のC₁-C₁₀フルオロアルキル、置換または非置換のC₁-C₂₀ヘテロアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換の-O-アリール、-OR⁶、-C(=O)R⁶、-C(=O)OR⁶、-C(=O)NR⁷R⁷、-OCH₂C(=O)R⁶、-OCH₂C(=O)OR⁶、または-OCH₂C(=O)NR⁷R⁷であり、

20

R²はそれぞれ独立して、水素、重水素、あるいは置換または非置換のC₁-C₁₀アルキルであり、

もしくは、2つのR²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C₃-C₁₀ヘテロシクロアルキルを形成し、

R³は水素、4,4'-ジメトキシトリチル(DMT)、-R⁶、-OR⁶、または-NR⁷R⁷であり、

R⁴はそれぞれ独立して、水素、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、置換または非置換のアリール、あるいは、置換または非置換のベンゾイルであり、

R⁵は-C(=O)OR⁶であり、ならびに、

30

R⁶とR⁷はそれぞれ独立して、水素、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、置換または非置換のC₁-C₆フルオロアルキル、置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールである、オリゴヌクレオチドコンジュゲート。

【請求項 9】

結合部分は抗体またはその結合フラグメントを含む、請求項 8 に記載のオリゴヌクレオチドコンジュゲート。

【請求項 10】

2'-O-メチル、2'-O-メトキシエチル(2'-O-MOE)、2'-O-アミノプロピル、2'-デオキシ、2'-デオキシ-2'-フルオロ、2'-O-アミノプロピル(240'-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、ロックド核酸(LNA)、またはエチレン核酸(ENA)から選択された少なくとも1つの2'修飾されたヌクレオチドをさらに含む、請求項 8 または 9 に記載のオリゴヌクレオチドコンジュゲート。

【請求項 11】

ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、メチルホスホネート、ホスホトリエステル、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含む、請求項 8 - 10 のいずれか1つに記載のオリゴヌクレオチドコンジュゲート。

50

【請求項 12】

式(II-2)の化合物は、オリゴヌクレオチドの3'-末端に位置する、請求項8-11のいずれか1つに記載のオリゴヌクレオチドコンジュゲート。

【請求項 13】

式(II-1)の化合物は、オリゴヌクレオチド内の内部位置に位置する、請求項8-12に記載のオリゴヌクレオチドコンジュゲート。

【請求項 14】

式(I)はA-B-C(式I-A)を形成するためにCをさらに含み、AとCは同じ末端でBに結合しない、請求項8-13のいずれか1つに記載のオリゴヌクレオチドコンジュゲート。

10

【請求項 15】

タンパク質の発現不全を特徴とする疾患または疾病を抱える必要としている対象を処置するための、請求項8-14のいずれか1つに記載のオリゴヌクレオチドコンジュゲートの使用であって、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コンジュゲートを対象に投与する工程を含み、随意に、疾患は、神経筋疾患、筋ジストロフィー、筋萎縮、筋消耗、遺伝病、癌、遺伝性疾患、または心血管疾患である、請求項8-14のいずれか1つに記載のオリゴヌクレオチドコンジュゲートの使用。

20

30

40

50