

【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23年9月29日(2011.9.29)

【公表番号】特表2010-536787(P2010-536787A)

【公表日】平成22年12月2日(2010.12.2)

【年通号数】公開・登録公報2010-048

【出願番号】特願2010-521194(P2010-521194)

【国際特許分類】

C 07 H	21/04	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	37/00	(2006.01)
A 61 P	11/00	(2006.01)
A 61 P	29/00	(2006.01)
A 61 P	31/00	(2006.01)
A 61 P	33/06	(2006.01)
A 61 P	27/02	(2006.01)
A 61 P	17/00	(2006.01)
A 61 P	17/06	(2006.01)
A 61 P	9/00	(2006.01)
A 61 P	9/10	(2006.01)
A 61 P	37/08	(2006.01)
A 61 P	11/06	(2006.01)
A 61 P	25/00	(2006.01)
A 61 P	3/10	(2006.01)
A 61 P	1/04	(2006.01)
A 61 P	19/02	(2006.01)
A 61 P	31/04	(2006.01)
A 61 P	7/06	(2006.01)
A 61 P	1/16	(2006.01)
A 61 P	21/00	(2006.01)
A 61 P	15/00	(2006.01)
A 61 P	5/00	(2006.01)
A 61 P	7/00	(2006.01)
A 61 P	13/00	(2006.01)
A 61 P	21/04	(2006.01)
A 61 P	25/18	(2006.01)
A 61 P	13/08	(2006.01)
A 61 P	13/12	(2006.01)
A 61 P	37/06	(2006.01)
A 61 K	45/00	(2006.01)
A 61 K	31/711	(2006.01)
A 61 K	31/7105	(2006.01)
A 61 K	31/7115	(2006.01)
A 61 K	31/712	(2006.01)

【F I】

C 07 H	21/04	C S P
A 61 P	35/00	
A 61 P	37/00	
A 61 P	11/00	

A 6 1 P 29/00  
A 6 1 P 31/00  
A 6 1 P 33/06  
A 6 1 P 27/02  
A 6 1 P 17/00  
A 6 1 P 17/06  
A 6 1 P 9/00  
A 6 1 P 9/10  
A 6 1 P 37/08  
A 6 1 P 11/06  
A 6 1 P 25/00  
A 6 1 P 3/10  
A 6 1 P 1/04  
A 6 1 P 19/02  
A 6 1 P 31/04  
A 6 1 P 7/06  
A 6 1 P 1/16  
A 6 1 P 21/00  
A 6 1 P 15/00  
A 6 1 P 5/00  
A 6 1 P 7/00  
A 6 1 P 13/00  
A 6 1 P 21/04  
A 6 1 P 25/18  
A 6 1 P 13/08  
A 6 1 P 13/12  
A 6 1 P 37/06  
A 6 1 K 45/00  
A 6 1 K 31/711  
A 6 1 K 31/7105  
A 6 1 K 31/7115  
A 6 1 K 31/712

**【手続補正書】**

【提出日】平成23年8月15日(2011.8.15)

**【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】**

第一の用量ではT L R 9 アンタゴニストとして作用し、第二の、より高い用量ではT L R 9 アゴニストとして作用する化合物であって、

糖の3'位を介する、もしくは、修飾された糖もしくは修飾された核酸塩基を介する、3'末端におけるヌクレオチドからヌクレオチドへの直接結合を介して、または、糖の3'位を介する、もしくは、修飾された糖もしくは修飾された核酸塩基を介する、3'末端における3'末端の非ヌクレオチドリンクを介して結合する少なくとも2つのオリゴヌクレオチドを含み、

該オリゴヌクレオチドの少なくとも1つが、

構造 5' - N<sub>m</sub> - N<sub>1</sub> N<sub>2</sub> C<sub>1</sub> G<sub>1</sub> - N<sub>p</sub> - N<sub>3</sub> N<sub>4</sub> C<sub>2</sub> G<sub>2</sub> - N<sub>m</sub> - 3'

式中、

C<sub>1</sub> および C<sub>2</sub> は、独立して、シトシン、2' - デオキシシチジンまたは、アラビノシチジン、2' - デオキシ - 2' - 置換アラビノシチジン、2' - O 置換アラビノシチジン、2' - デオキシ - 5 - ヒドロキシシチジン、2' - デオキシ - N 4 - アルキルシチジン、2' - デオキシ - 4 - チオウリジンおよび他の非天然ピリミジンヌクレオシドからなる群から選択されるシトシン誘導体であり、かつ、

G<sub>1</sub> および G<sub>2</sub> は、独立して、グアノシン、2' - デオキシグアノシンまたは、2' - デオキシ - 7 - デアザグアノシン、2' - デオキシ - 6 - チオグアノシン、アラビノグアノシン、2' - デオキシ - 2' - 置換アラビノグアノシン、2' - O 置換アラビノグアノシン、2' - デオキシイノシンおよび他の非天然プリンヌクレオシドからなる群から選択されるグアノシン誘導体であり、

ここで、C<sub>1</sub> および G<sub>1</sub> のうち少なくとも 1 個は修飾ヌクレオシドであり、

N<sub>2</sub> は、2' - 置換ヌクレオチド、3' - O M e - リボヌクレオシド、3 - ニトロピロール、5 - ニトロインドール、d U、- L - デオキシヌクレオシド、- デオキシヌクレオシドおよび脱塩基ヌクレオシドからなる群から選択される C<sub>1</sub> G<sub>1</sub> の T L R 刺激活性を阻害するブロック部分であり、

N<sub>1</sub> は、

i ) ヌクレオチド、

i i ) 7 - デアザ - G、アラ - G、6 - チオ - G、イノシン、イソ - G、ロキソリビン、T O G ( 7 - チオ - 8 - オキソ ) - G、8 - プロモ - G、8 - ヒドロキシ - G、5 - アミノホルミシン B、オキソホルミシン、7 - メチル - G、9 - p - クロロフェニル - 8 - アザ - G、9 - フェニル - G、9 - ヘキシル - グアニン、7 - デアザ - 9 - ベンジル - G、6 - クロロ - 7 - デアザグアニン、6 - メトキシ - 7 - デアザグアニン、8 - アザ - 7 - デアザ - G ( P P G )、2 - ( ジメチルアミノ ) グアノシン、7 - メチル - 6 - チオグアノシン、8 - ベンジルオキシグアノシン、9 - デアザグアノシン、1 - ( B - D - フラノシリル ) - 2 - オキソ - 7 - デアザ - 8 - メチル - プリン、9 - ベンジル - 8 - ヒドロキシ - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) アデニン、2 - アミノ - N 2 - O - 、メチルアデノシン、8 - アザ - 7 - デアザ - A、7 - デアザ - A、ビダラビン、2 - アミノアデノシン、N 1 - メチルアデノシン、8 - アザアデノシン、5 - ヨードツベルシジン、2' - デオキシ - 5 - ヒドロキシシチジン、2' - デオキシ - N 4 - アルキルシチジンおよび 4 - チオ - U からなる群から選択されるヌクレオチド誘導体、または、

i i i ) 2' - 置換ヌクレオチド、3' - O M e - リボヌクレオシド、3 - ニトロピロール、5 - ニトロインドール、d U、- L - デオキシヌクレオシド、- デオキシヌクレオシドおよび脱塩基ヌクレオシドからなる群から選択される C<sub>1</sub> G<sub>1</sub> の T L R 刺激活性を阻害するブロック部分

であり、

N<sub>3</sub> および N<sub>4</sub> は、それぞれにおいて独立して、C<sub>2</sub> G<sub>2</sub> の T L R 刺激活性を阻害しない、ヌクレオチドまたはヌクレオチド誘導体であり、

N<sub>m</sub> は、それぞれにおいて独立して、ヌクレオチド、ヌクレオチド誘導体または非ヌクレオチド連結であり、

N<sub>p</sub> は、それぞれにおいて独立して、ヌクレオチドまたはヌクレオチド誘導体であり、但し、前記化合物は 3 個より少ない連続的なグアノシンヌクレオチドを含み、

ここで、m は、0 から約 20 までの数であり、

ここで、p は、0 から約 20 までの数である、前記化合物。

### 【請求項 2】

非ヌクレオチドリンカーが、アルキルリンカーまたはアミノリンカーであり、該アルキルまたはアミノリンカーは、任意に、分岐または非分岐、環状または非環状、置換または無置換、飽和または不飽和、キラル、アキラルまたはラセミの混合物であってもよい、請求項 1 に記載の化合物。

**【請求項3】**

アルキルリンカーが、約2個～約18個の炭素原子を有する、請求項2に記載の化合物。

**【請求項4】**

アルキルリンカーが、約3個～約9個の炭素原子を有する、請求項2に記載の化合物。

**【請求項5】**

アルキルリンカーが、1, 2, 3-プロパントリオール、1, 2, 4-ブタントリオール、2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール、1, 1, 1, -トリス(ヒドロキシメチル)エタン、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)1, 3-プロパンジオール、トリス(ヒドロキシメチル)ニトロメタン、1, 1, 1-トリ(ヒドロキシメチル)プロパン、1, 2, 6-ヘキサントリオール、1, 3, 5-ヘキサントリオール、1, 3, 5-ペンタントリオール、3-メチル-1, 3, 5-ペンタントリオール、1, 2, 3-ヘプタントリオール、2-(ヒドロキシメチル)1, 4-ブタンジオール、1, 3-ジ(ヒドロキシメチル)フェノール、1, 3, 5-トリ(ヒドロキシメチル)ベンゼン、1, 3-ジ(ヒドロキシエトキシ)-2-ヒドロキシプロパン、1, 3-ジ(ヒドロキシプロポキシ)-2-ヒドロキシプロパン、D-ガラクタール、1, 3, 5-トリス(2-ヒドロキシエチル)シアヌル酸、1, 3, 5-トリス(4-ヒドロキシフェニル)ベンゼン、1, 3-プロパンジオール、1, 2-プロパンジオール、1, 4-ブタンジオール、1, 3-ブタンジオール、2, 3-ブタンジオール、1, 4-ブタンジオール、1, 5-ペンタンジオール、2, 4-ペンタンジオール、1, 6-ヘキサンジオール、1, 2-ヘキサンジオール、1, 5-ヘキサンジオール、2, 5-ヘキサンジオール、1, 7-ヘプタンジオール、1, 8-オクタンジオール、1, 2-オクタンジオール、1, 9-ノナンジオール、1, 12-ドデカンジオールまたは2-(1-アミノプロピル)-1, 3-プロパンジオールから選択される、請求項2に記載の化合物。

**【請求項6】**

ブロック部分が、飽和または不飽和の(C1～C6)ヒドロカルビル基、ハロゲン原子、2'-アミノ、2'-フルオロ、2'-アリル、2'-O-アルキル、2'-プロパルギル、2'-O-メチル、2'-O-メトキシエトキシで、および、6～10個の炭素原子を有するアリール基で置換されたヌクレオチドまたはアラビノチドからなる群から選択される2'-置換ヌクレオチドであり、ここで、前記ヒドロカルビル基またはアリール基は、無置換であってもよく、または、ハロ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アシル、アシルオキシ、アルコキシ、カルボキシル、カルボアルコキシで置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

**【請求項7】**

請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容し得る担体を含む医薬組成物。

**【請求項8】**

1種または2種以上の、ワクチン、抗原、抗体、細胞毒性薬、アレルゲン、抗生物質、アンチセンスオリゴヌクレオチド、TLRアゴニスト、TLRアンタゴニスト、siRNA、mRNA、タンパク質、遺伝子治療ベクター、DNAワクチン、アジュバント、共刺激分子またはその組み合わせをさらに含む、請求項7に記載の医薬組成物。

**【請求項9】**

脊椎動物におけるTLR9媒介免疫応答を減少させるための医薬処方であって、TLR9媒介免疫応答を減少させるが失わせない量で、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物または請求項7または8に記載の医薬組成物を含む、前記医薬処方。

**【請求項10】**

TLR9媒介免疫応答を減少させることが有益である疾患または障害を有する脊椎動物を処置するための医薬処方であって、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物または請求項7または8に記載の医薬組成物を含む、前記医薬処方。

**【請求項11】**

T L R 9 媒介免疫応答を減少させることが有益である脊椎動物における疾患または障害を予防するための医薬処方であって、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 7 または 8 に記載の医薬組成物を含む、前記医薬処方。

【請求項 1 2】

疾患または障害が、癌、自己免疫障害、気道炎、炎症性障害、感染症、マラリア、ライム病、眼感染症、結膜炎、皮膚障害、乾癬、強皮症、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、慢性疲労症候群、サルコイドーシス、移植片拒絶、アレルギー、喘息または病原体に起因する疾患から選択される、請求項 1 0 または 1 1 に記載の医薬処方。

【請求項 1 3】

自己免疫障害が、紅斑性狼瘡、多発性硬化症、1型糖尿病、過敏性腸症候群、クローン病、関節リウマチ、敗血症性ショック、全身脱毛症、急性散在性脳脊髄炎、アジソン病、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、水疱性類天疱瘡、シャーガス病、慢性閉塞性肺疾患、セリアック病、皮膚筋炎、子宮内膜症、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本病、汗腺膿瘍、特発性血小板減少性紫斑病、間質性膀胱炎、限局性強皮症、重症筋無力症、ナルコレプシー、神経性筋強直症、天疱瘡、悪性貧血、多発性筋炎、原発性胆汁性肝硬変、統合失調症、シーグレン症候群、側頭動脈炎、（「巨細胞性動脈炎」）、血管炎、白斑、外陰部痛およびヴェーゲナー肉芽腫症から選択される、請求項 1 2 に記載の医薬処方。

【請求項 1 4】

炎症性障害が、気道炎、喘息、自己免疫疾患、慢性炎症、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、ベーチェット病、過敏症、炎症性大腸疾患、再灌流傷害、関節リウマチ、移植片拒絶、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、結膜炎および脈管炎から選択される、請求項 1 2 に記載の医薬処方。