

【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 3 区分

【発行日】平成23年9月1日 (2011.9.1)

【公表番号】特表2004-501211(P2004-501211A)

【公表日】平成16年1月15日 (2004.1.15)

【年通号数】公開・登録公報2004-002

【出願番号】特願2001-576814(P2001-576814)

【国際特許分類】

C 0 8 G 69/48 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 31/16 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 1 2 Q 1/04 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

G 0 1 N 21/78 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/566 (2006.01)

G 0 1 N 33/58 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 8 G 69/48

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 31/16

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 35/00

C 1 2 Q 1/04

C 1 2 Q 1/68 A

G 0 1 N 21/78 C

G 0 1 N 33/53 M

G 0 1 N 33/566

G 0 1 N 33/58 A

A 6 1 K 37/02

【誤訳訂正書】

【提出日】平成23年7月7日 (2011.7.7)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】特許請求の範囲

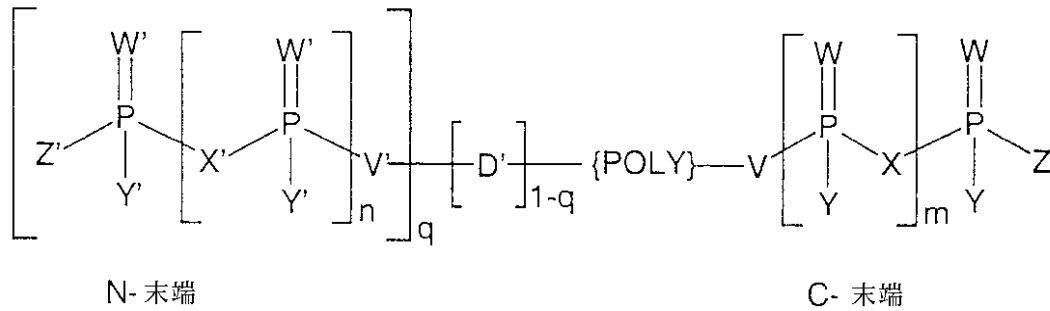
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 I

【化 1】



式 I

で示される PNA 誘導体および前記式 I で示される PNA 誘導体の生理学的に許容される塩であって、式中、

q は、0 または 1 であり、

D' は、ヒドロキシル、メルカプト、アミノ、アルキルアミノまたはアシルアミノであり、

V は、酸素であり、

V' は、酸素であり、

U は、それぞれ独立して、酸素、硫黄または NH であり、

u' は、それぞれ独立して、1 ~ 10 であり、

W および W' は、酸素であり、

Y および Y' は、オキシアニオンであり、

X および X' は、それぞれ独立して、U - (C₂ ~ C₂₂ - アルカンジイル) - U 基または U - (CH₂CH₂ - O)_{u'} 基であり、

または、標識基もしくは架橋のための基であり、

Z および Z' は、オキシアニオンであり、

R₁ および R₂ は、それぞれ独立して、水素または C₁ ~ C₆ アルキルであり、

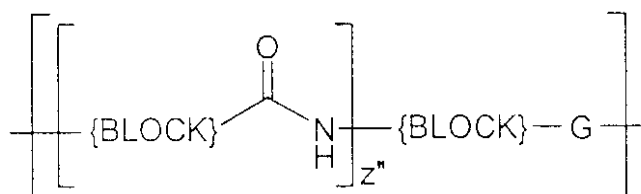
R₃ および R₄ は、それぞれ独立して、水素もしくは C₁ ~ C₆ アルキル、または グリシン 以外の アミノ酸側鎖の基であり、V' における隣接した R₃ 基および R₄ 基はまた C₅ ~ C₈ シクロアルキル環を形成することができ、

n は、0 ~ 10 であり、

m は、0 ~ 10 であり、

さらに、{POLY} は、式 II

【化 2】

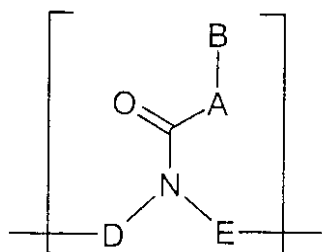


式 II

で示され、

ここで {BLOCK} は、それぞれ独立して、式 III A、

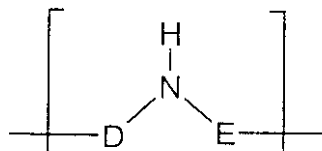
【化 3】



式 IIIA

または式 IIIB、

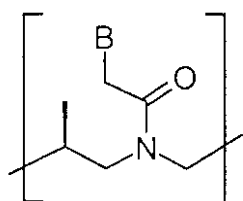
【化 4】



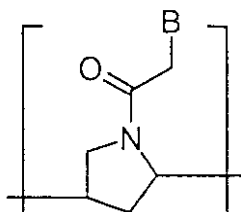
式 IIIB

または、式 IVA ~ IVG、

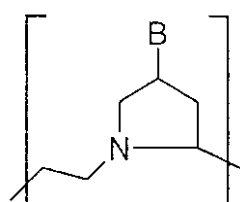
【化 5】



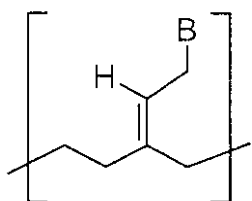
式 IVA



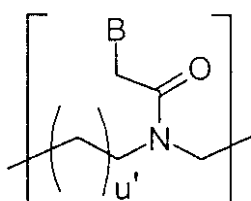
式 IV C



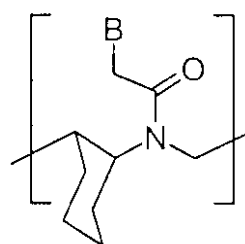
式 IV D



式 IV E



式 IV F



式 IV G

から選択される基であり、

式中、それぞれの構築ブロック { BLOCK } は異なってよく、

さらに、

z' は、0 ~ 100 であり、

G は、 $(CR_5R_6)_u$ 基、 $C(O)NH-(CR_1R_2)_t$ 基、または $C(O)NH-(CH_2CH_2O)_u-CH_2CH_2$ 基から選択され、ここで t' は 2 ~ 10 であり、

A は、それぞれ独立して、 $(CR_1R_2)_s$ 基であり、ここで s は 1 ~ 3 であり、

B は、それぞれ独立して、ヘテロ芳香族の特徴を有し得る芳香族基、または水素、またはヒドロキシル、または $C_1 \sim C_{18}$ アルキルのいずれかであり、

または、天然に存在する核酸塩基、または天然に存在しない核酸塩基であり、

D は、それぞれ独立して、 $(CR_3R_4)_t$ 基であり、ここで t は 2 ~ 10 であり、

E は、それぞれ独立して、 $(CR_5R_6)_u$ 基であり、ここで隣接した R_5 基および R_6 基はまた、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルキル環またはスピロ化合物を形成することができ、

R_5 および R_6 は、それぞれ独立して、水素、または $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはグリシン

以外のアミノ酸側鎖の基であり、

さらに、 u' 、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は上記と同じ意味であり、

ただし、少なくとも1つのB基は核酸塩基である、

前記PNA誘導体およびその塩。

【請求項2】 n および m がそれぞれ独立して0である、請求項1に記載のPNA誘導体。

【請求項3】 q が1である、請求項1または2に記載のPNA誘導体。

【請求項4】 X および X' が、それぞれ独立して、 $O-(C_2 \sim C_{22}-\text{アルカンジイル})-O$ 基であり、または、 $O(CH_2CH_2-O)_u$ 基であり、ここで u' は1～6である、請求項1～3のいずれか一項に記載のPNA誘導体。

【請求項5】 X および X' が、それぞれ独立して、フルオレセイン、ローダミン、TAMRAまたはシアニン色素、ピオチン、Dabcyl、ソラレン、アクリジン、DNP、コレステロールまたはビタミンE、Dabcyl、EDANS、レキシトロプシン、ソラレン、BODIPY、ROX、 R_6G またはジゴキシゲニンから選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載のPNA誘導体。

【請求項6】 X および X' が、それぞれ独立して、モノホスフェート基、ピオチン誘導体およびフルオレセイン誘導体から選択される、請求項1～5のいずれか一項に記載のPNA誘導体。

【請求項7】 q が0である、請求項1～6のいずれか一項に記載のPNA誘導体。

【請求項8】 D' がアシルアミノである、請求項7に記載のPNA誘導体。

【請求項9】 D が $(CH_2)_t$ である、請求項1～8のいずれか一項に記載のPNA誘導体。

【請求項10】 A 、 E および G が CH_2 である、請求項1～9のいずれか一項に記載のPNA誘導体。

【請求項11】 B がアデニン、シトシン、5-メチルシトシン、グアニン、チミンもしくはウラシルであり、または、プリン、2,6-ジアミノプリン、 N^4N^4 -エタノシトシン、 N^6N^6 -エタノ-2,6-ジアミノプリン、5- $(C_3 \sim C_6)$ -アルキニルウラシル、5- $(C_3 \sim C_6)$ -アルキニルシトシン、5- (1-プロパルギルアミノ) ウラシル、5- (1-プロパルギルアミノ) シトシン、フェノキサジン、9-アミノエトキシフェノキサジン、5-フルオロウラシルもしくはシュードイソシトシン、5- (ヒドロキシメチル) ウラシル、5-アミノウラシル、シュードウラシル、ジヒドロウラシル、5- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルウラシル、5- $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルシトシン、5- $(C_2 \sim C_6)$ -アルケニルシトシン、5-フルオロシトシン、5-クロロウラシル、5-クロロシトシン、5-プロモウラシル、5-プロモシトシン、7-デアザアデニン、7-デアザグアニン、8-アザプリンもしくは7-デアザ-7-置換プリンである、請求項1～10のいずれか一項に記載のPNA誘導体。

【請求項12】 塩基配列が、がん抑制遺伝子、がん遺伝子もしくはテロメラーゼの部分またはそれらの転写産物に対するものである、請求項1～11のいずれか一項に記載のPNA誘導体。

【請求項13】 PNA部分の塩基配列が、HA-ras mRNAの翻訳開始部位に対するものである、請求項12に記載のPNA誘導体。

【請求項14】 腫瘍の治療のための医薬を製造するための、請求項1～13のいずれか一項に記載のPNA誘導体の使用。

【請求項15】 診断薬として使用するための、請求項1～13のいずれか一項に記載のPNA誘導体。

【請求項16】 微生物および/またはウイルスを検出するための、請求項1～13のいずれか一項に記載のPNA誘導体の使用。

【請求項17】 核酸を検出および/または定量するための、請求項1～13のいずれか一項に記載のPNA誘導体の使用。

【請求項18】 in situ ハイブリダイゼーションまたは蛍光in situ ハイブリダイ

ゼーション用の検出試薬としての、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の P N A 誘導体の使用。

【請求項 1 9】 アンチセンス剤、アンチジーン剤、デコイ剤またはキメラプラスト剤としての、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の P N A 誘導体の使用。

【請求項 2 0】 請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の P N A 誘導体を含む、検出試薬。

【請求項 2 1】 請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の P N A 誘導体を含む、P N A チップ。

【請求項 2 2】 請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の P N A 誘導体を含む、バイオセンサー。

【請求項 2 3】 請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の P N A 誘導体を含む、医薬。

【請求項 2 4】 請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の P N A 誘導体を含む、アンチセンス剤、アンチジーン剤、デコイ剤またはキメラプラスト剤。

【請求項 2 5】 a) アミド核酸の C 末端を、固相に結合したリン酸化試薬に連結させること、または、C 末端がリン酸化されたアミド核酸を固体支持体に結合させること、

b) P N A オリゴマーの主鎖を、アミド核酸単量体とカップリングすることによって連続的に延長させること、

を含む、式 I で示される P N A 誘導体の調製方法。

【請求項 2 6】 P N A が、t - ブチロキシカルボニル (B O C)、9 - フルオレニルメトキシカルボニル (F m o c) またはモノメトキシトリチル (M m t) 保護基を用いて調製される、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】 P N A が固相支持体を用いて調製される、請求項 2 5 または 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】 固相支持体として、C P G、テンタゲルまたはアミノメチルポリスチレンを用いる、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】 請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の P N A 誘導体を調製することを含む、医薬の製造方法。

【請求項 3 0】 請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の P N A 誘導体を初めに調製し、次に固相支持体に固定するか、または、P N A 誘導体を支持体上に直接調製するかのいずれかである、P N A チップの製造方法。

【請求項 3 1】 リン基の酸性の特徴を利用して、クロマトグラフィーまたは電気泳動によって P N A を精製することをさらに含む、請求項 2 5 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の式 I で示される P N A 誘導体の調製方法。

【請求項 3 2】 P N A 誘導体を、塩基性固定相および酸または塩を含む溶離液の濃度勾配を用いたクロマトグラフィーによって精製することを含む、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】 固定相は、陰イオン交換体または混合モード相である、請求項 3 2 に記載の方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 0 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 0 3】

P N A に関する用途の典型的な例としては、配列特異的な方法によって細胞の D N A または R N A に結合することにより遺伝子発現を阻害するのに P N A を使用することがあげられる。「アンチセンス剤」は、ワトソン - クリック塩基対の方法で相補 m R N A に結合し、その相当するタンパク質への翻訳を阻害するような、短い、単鎖の核酸誘導体である (Uhlmann and Peyman(1990) Chem. Rev. 90, 543; Larsen et al. (1999) Biochem. Bio

phys. Acta 1489, 159)。 「アンチジーン剤」は、フーグスティーン型塩基対を介して DNA二重らせんの主溝に結合し、三重らせんを形成し、遺伝子転写を配列特異的な方法によって阻害する (Praseuth et al. (1999) Biochem. Biophys. Acta 1489, 181)。 また遺伝子発現は、転写因子を結合させるための領域に類似した、いわゆるデコイオリゴマーによって特異的に阻害できる。デコイ剤で処理することによって、特定の転写因子を配列特異的な方法で捕獲し、それによる転写の活性化を阻害することができる (Mischiati et al. (1999) J. Biol. Chem. 274, 33114)。細胞内で作用するオリゴヌクレオチドの他の群、すなわちキメラプラストは、特異的な遺伝子の校正に用いられる (Cole-Strauss et al. (1996) Science 273, 1389-1389)。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 3 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 3 4】

さらに本発明は、式 I で示される PNA 誘導体の医薬としての使用に関する。これら医薬は、特定の遺伝子を発現または過剰発現することによって伴われる病気を予防および / または治療するのに用いることができる。さらに本発明は、PNA 誘導体の診断薬としての使用に関する。これら診断薬は、上述の病気を初期段階で診断するのに用いることができる。医薬または診断薬として用いる場合、式 I で示される PNA 誘導体は、それらの配列に依存する、アンチセンス剤、アンチジーン剤、デコイ剤およびキメラプラスト剤として用いることができる。