

【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 3 年 11 月 11 日 (2021.11.11)

【公表番号】特表 2020-537652 (P2020-537652A)

【公表日】令和 2 年 12 月 24 日 (2020.12.24)

【年通号数】公開・登録公報 2020-052

【出願番号】特願 2020-521444 (P2020-521444)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/65 (2017.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/16 (2006.01)

C 0 7 K 7/08 (2006.01)

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

【 F I 】

A 6 1 K 47/65

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 31/16

C 0 7 K 7/08 Z N A

C 0 7 K 7/06

C 1 2 N 15/113 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 9 月 28 日 (2021.9.28)

【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

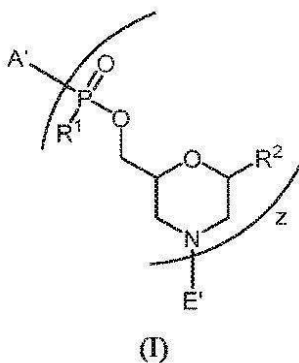
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

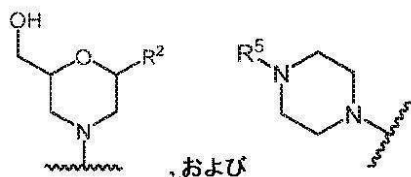
式 I のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート：

【化 5 6】



または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

A' は、 $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-アルキル})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、
 【化 5 7】



から選択され、式中、

R⁵ は、 $-\text{C}(\text{O})(\text{O-アルキル})_x-\text{OH}$ であり、x は、3 ~ 10 であり、各アルキル基は、各出現において独立して、 C_{2-6} -アルキルであるか、または R⁵ は、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{-アルキル}$ 、トリチル、モノメトキシトリチル、 $-(\text{C}_{1-6}\text{-アルキル})$
 R⁶、 $-(\text{C}_{1-6}\text{-ヘテロアルキル})-\text{R}^6$ 、アリール-R⁶、ヘテロアリール-R⁶、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_{1-6}\text{-アルキル})-\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O-アリール}-\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O-ヘテロアリール}-\text{R}^6$ 、および

【化 5 8】



から選択され、

式中、R⁶ は、OH、SH および NH₂ から選択されるか、または R⁶ は、固体支持体に共有結合的に連結している O、S もしくは NH であり、

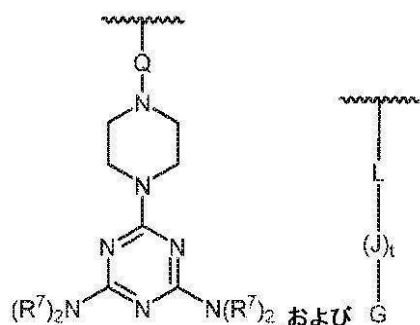
各 R¹ は、OH および $-\text{NR}^3\text{R}^4$ から独立して選択され、各 R³ および R⁴ は、各出現において独立して、 $-\text{C}_{1-6}\text{-アルキル}$ であり、

各 R² は、H、核酸塩基、および化学保護基で官能基化された核酸塩基から独立して選択され、前記核酸塩基は、各出現において独立して、ピリジン、ピリミジン、トリアジナン、プリンおよびデアザ-プリンから選択される C_{3-6} -複素環式環を含み、

z は、8 ~ 40 であり、

E' は、H、 $-\text{C}_{1-6}\text{-アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{-アルキル}$ 、ベンゾイル、ステアロイル、トリチル、モノメトキシトリチル、ジメトキシトリチル、トリメトキシトリチル、

【化 5 9】



から選択され、式中、

Qは、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_6\text{C}(\text{O})-$ または $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{S}_2(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})-$ であり、

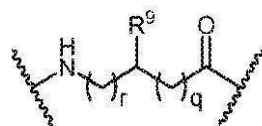
R^7 は、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ であり、 R^8 は、 $-(\text{CH}_2)_6\text{NHCH}(=\text{NH})\text{NH}_2$ であり、

Lは、Jのアミノ末端にアミド結合によって共有結合的に連結しており、Lは、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1\sim 6}-\text{C}_{1\sim 6}-$ ヘテロ芳香族 $-(\text{CH}_2)_{1\sim 6}\text{C}(\text{O})$ であり、

tは、4～16であり、

各Jは、各出現において独立して、構造

【化60】



のアミノ酸から選択され、

式中、

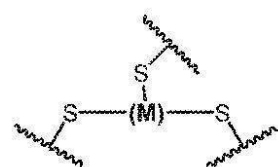
rおよびqは、それぞれ独立して、0、1、2、3または4であり、

各 R^9 は、各出現において独立して、H、アミノ酸側鎖、および保護基で官能基化されたアミノ酸側鎖から選択され、

R^9 の3または4個のアミノ酸側鎖は、各出現において独立して、硫黄原子を含み、

a) 硫黄原子の数が3である場合には、前記硫黄原子は、それらが付着している原子と一緒にあって、構造

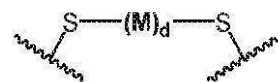
【化61】



を形成し、それにより、前記アミノ酸が二環式構造を形成するか、または

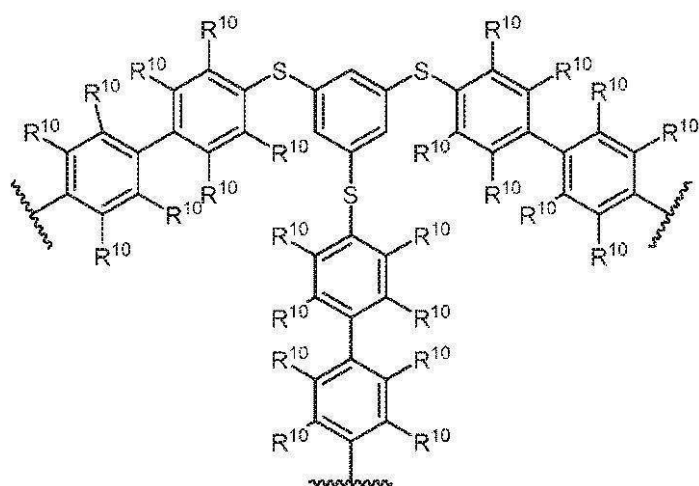
b) 硫黄原子の数が4である場合には、前記硫黄原子は、それらが付着している原子と一緒にあって、構造

【化62】



の2回の出現を形成し、それにより、前記アミノ酸が二環式構造を形成し、

式中、dは、0または1であり、Mは、



下記の条件の少なくとも1つが真である：

【化 6 4】



であるか、または 2) E' は、

【化 6 5】



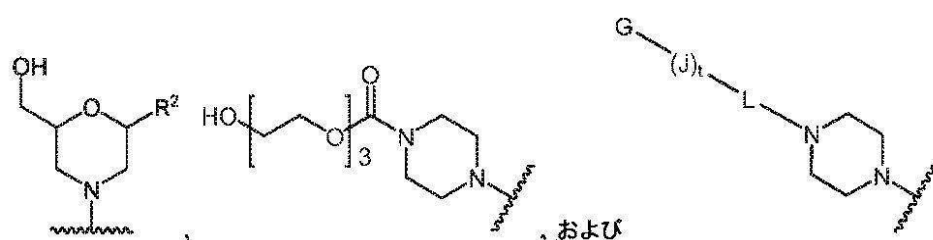
である、

ペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲートまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

A' が、 $-N(C_{1-6}\text{-アルキル})CH_2C(O)NH_2$ 、

【化 6 6】



から選択される、請求項 1 に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

E' が、H、 $-C(O)CH_3$ 、ベンゾイル、ステアロイル、トリチル、4 - メトキシトリチル、および

【化 6 7】

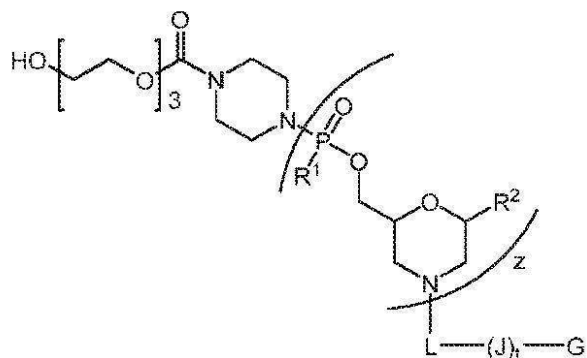


から選択される、請求項 1 から 2 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

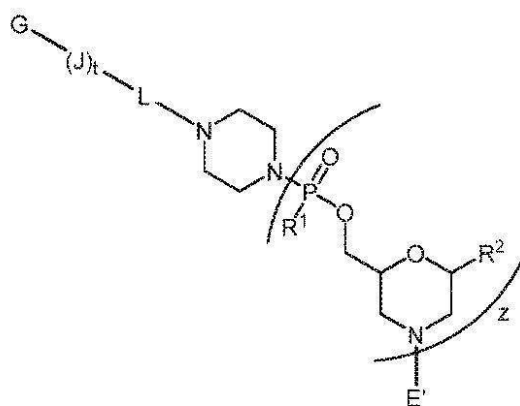
【請求項 4】

前記式 I のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲートが、

【化 6 8】



(Ia); および



(Ib)

から選択されるペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲートであり、式中、 E' は、 H 、 $C_1 \sim 6$ - アルキル、 $-C(O)CH_3$ 、ベンゾイルおよびステアロイルから選択される、請求項 1 に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

式 (Ia) のものである、請求項 1 または 4 に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6】

式 (Ib) のものである、請求項 1 または 4 に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

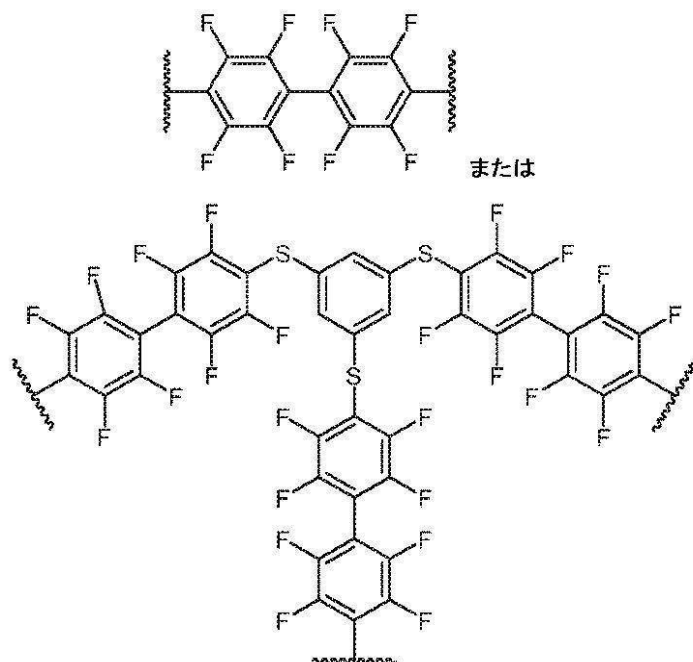
【請求項 7】

各 R^{10} が、フッ素である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 8】

M が、

【化 6 9】



である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 9】

各 J が、システインおよびアルギニンから独立して選択される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 10】

3 個の J 基が、システインである、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 11】

4 個の J 基が、システインである、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 12】

各 R^1 が、 $N(CH_3)_2$ である、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 13】

各 R^2 が、各出現において独立して、アデニン、グアニン、シトシン、5 - メチル - シトシン、チミン、ウラシルおよびヒポキサンチンから選択される核酸塩基である、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

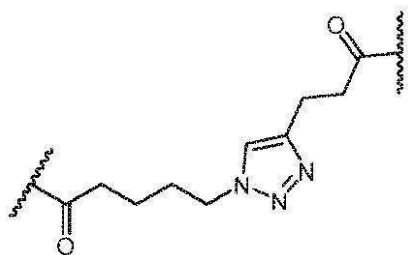
【請求項 14】

L が、 $-C(O)(CH_2)_{1 \sim 6}-$ トリアゾール - $(CH_2)_{1 \sim 6}C(O)-$ である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 15】

L が、

【化 7 0】



である、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 6】

G が、H、C(O)CH₃、ベンゾイルおよびステアロイルから選択される、請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 7】

G が、H である、請求項 1 から 1 6 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 8】

d が、1 である、請求項 1 から 1 7 に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 9】

d が、0 である、請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2 0】

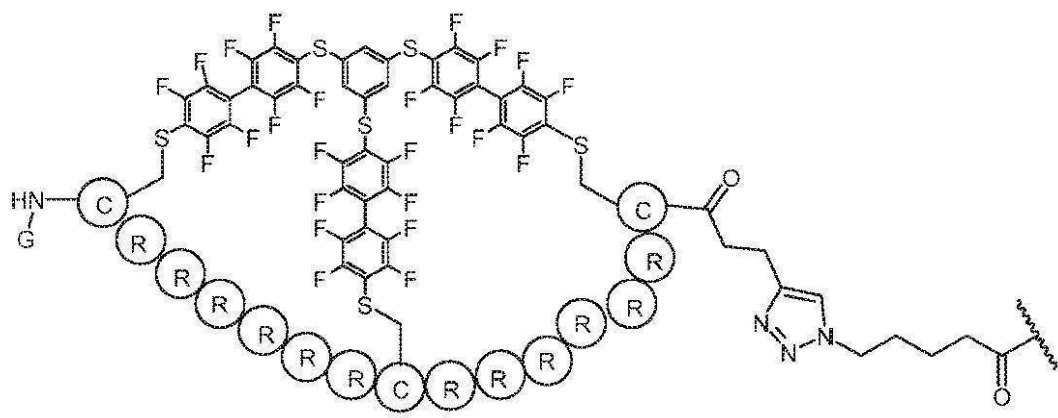
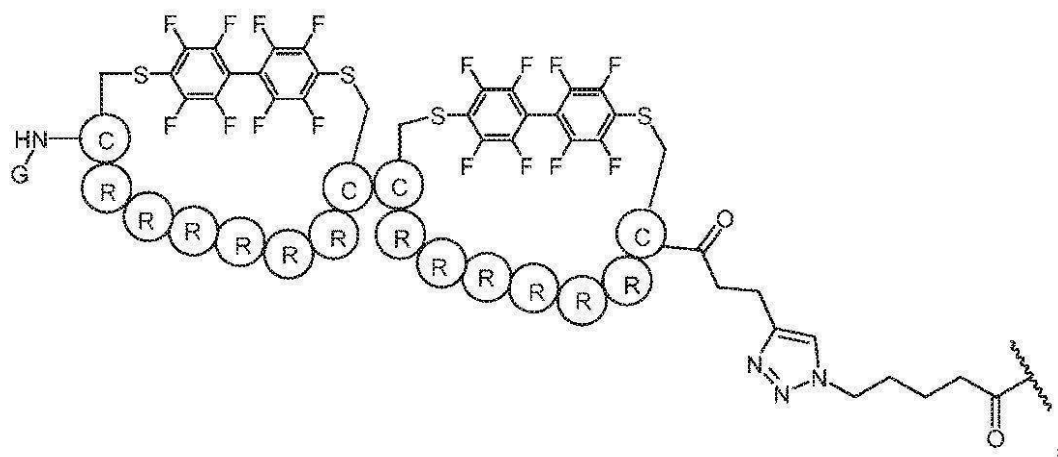
以下：

【化 7 1】

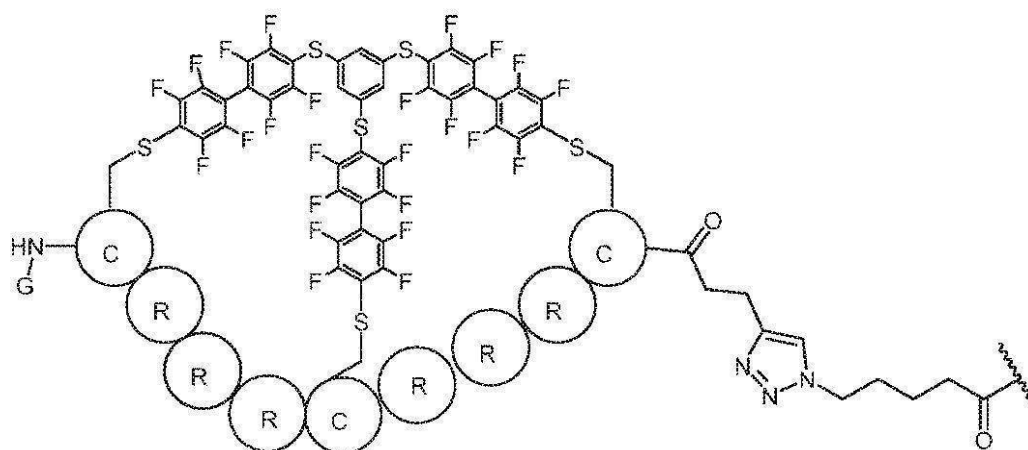


が、

【化 7 2】



または



から選択される、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩であって、

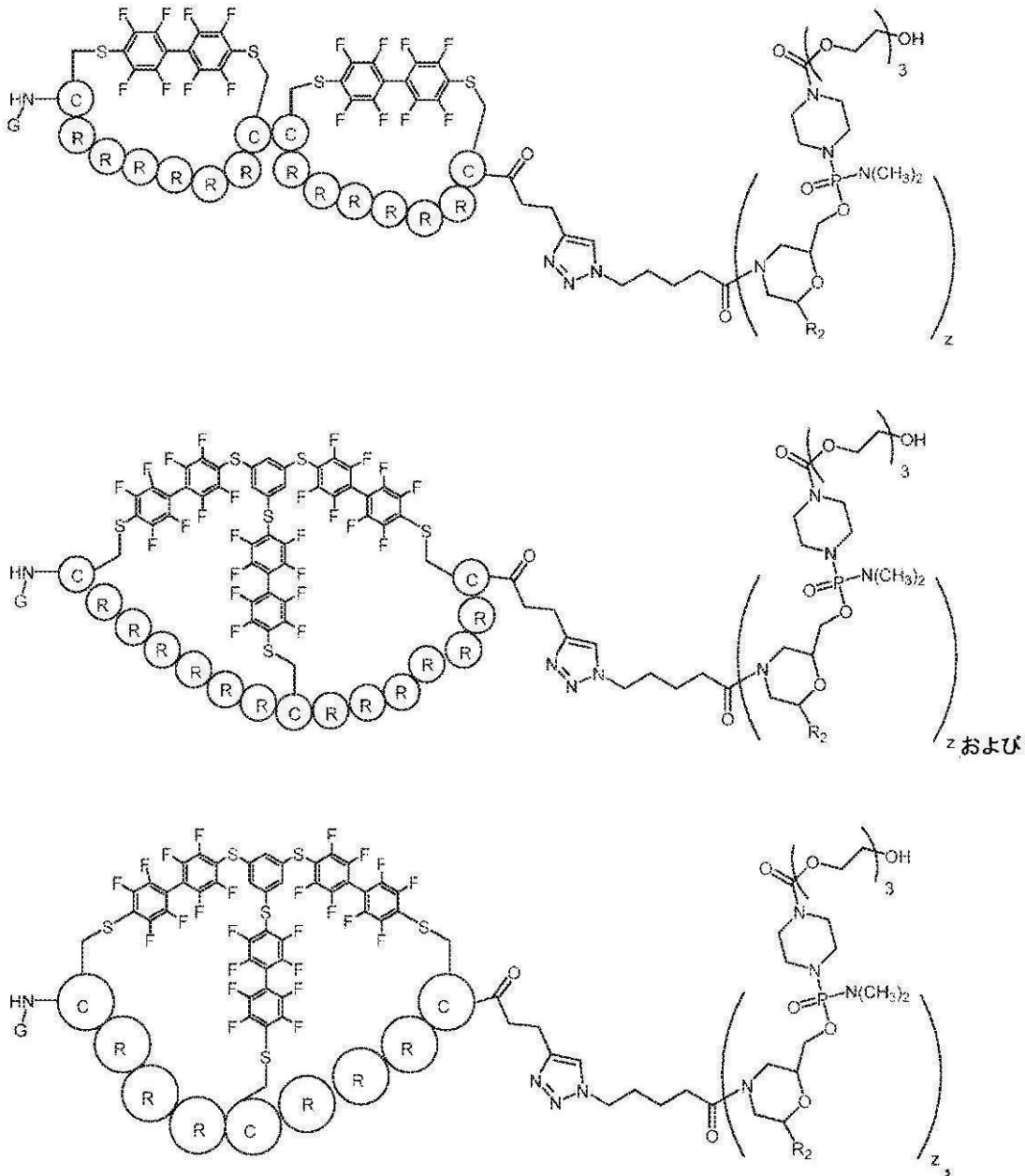
式中、R は、アルギニンであり、C は、システインであり、

G は、H、C(O)CH₃、ベンゾイルおよびステアロイルから選択され、G は、前記ペプチドのカルボキシ末端にアミド結合によって共有結合的に連結している、ペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 21】

以下：

【化 7 3】



から選択される、請求項 1 から 1 8 および 2 0 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

G は、H または $-C(O)CH_3$ であり、G は、前記ペプチドのカルボキシ末端にアミド結合によって共有結合しており、

C は、システインであり、

R は、アルギニンであり、

R^2 は、各出現において独立して、アデニン、グアニン、シトシン、5 - メチル - シトシン、チミン、ウラシルおよびヒポキサンチンから選択される核酸塩基であり、

z は、8 ~ 4 0 である、

ペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2 2】

請求項 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体とを含む、組成物。

【請求項 2 3】

【請求項 24】

【請求項 25】

【手續補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 1 8 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 1 8 2 】

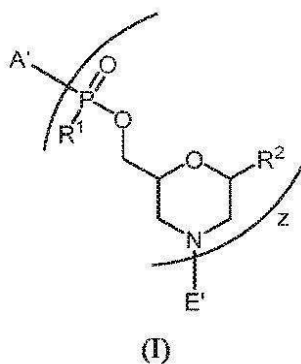
均等物

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

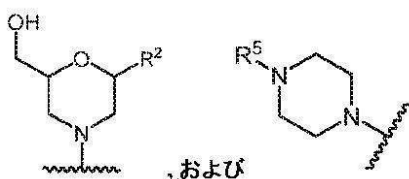
式 I のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート :

【化 5 6】



A' は、 $-NHCH_2C(O)NH_2$ 、 $-N(C_{1\sim6}\text{-アルキル})CH_2C(O)NH_2$

【化 5 7】



R⁵ は、-C(O)(O-アルキル)_x-OHであり、xは、3~10であり、各アルキル基は、各出現において独立して、C₂~₆-アルキルであるか、またはR⁵は、-C(

O 、 C_{1-6} -アルキル、トリチル、モノメトキシトリチル、 $-(C_{1-6}$ -アルキル) R^6 、 $-(C_{1-6}$ -ヘテロアルキル) $-R^6$ 、アリール $-R^6$ 、ヘテロアリール $-R^6$ 、 $-C(O)O-(C_{1-6}$ -アルキル) $-R^6$ 、 $-C(O)O$ -アリール $-R^6$ 、 $-C(O)O$ -ヘテロアリール $-R^6$ 、および

【化 5 8】



から選択され、

式中、 R^6 は、 OH 、 SH および NH_2 から選択されるか、または R^6 は、固体支持体に共有結合的に連結している O 、 S もしくは NH であり、

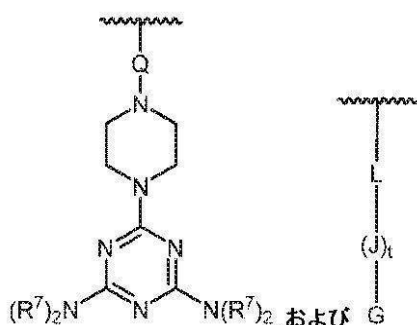
各 R^1 は、 OH および $-NR^3R^4$ から独立して選択され、各 R^3 および R^4 は、各出現において独立して、 $-C_{1-6}$ -アルキルであり、

各 R^2 は、 H 、核酸塩基、および化学保護基で官能基化された核酸塩基から独立して選択され、前記核酸塩基は、各出現において独立して、ピリジン、ピリミジン、トリアジナン、プリンおよびデアザ-プリンから選択される C_{3-6} -複素環式環を含み、

z は、 $8 \sim 40$ であり、

E' は、 H 、 $-C_{1-6}$ -アルキル、 $-C(O)C_{1-6}$ -アルキル、ベンゾイル、ステアロイル、トリチル、モノメトキシトリチル、ジメトキシトリチル、トリメトキシトリチル、

【化 5 9】



から選択され、式中、

Q は、 $-C(O)(CH_2)_6C(O)-$ または $-C(O)(CH_2)_2S_2(CH_2)_2C(O)-$ であり、

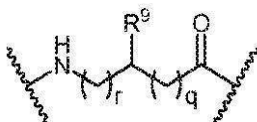
R^7 は、 $-(CH_2)_2OC(O)N(R^8)_2$ であり、 R^8 は、 $-(CH_2)_6NH C(=NH)NH_2$ であり、

L は、 J のアミノ末端にアミド結合によって共有結合的に連結しており、 L は、 $-C(O)(CH_2)_{1-6}-C_{1-6}$ -ヘテロ芳香族 $-(CH_2)_{1-6}C(O)$ であり、

t は、 $4 \sim 16$ であり、

各 J は、各出現において独立して、構造

【化 6 0】



のアミノ酸から選択され、
式中、

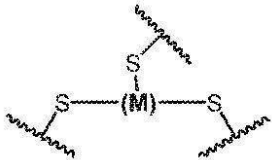
r および q は、それぞれ独立して、0、1、2、3 または 4 であり、

各 R^9 は、各出現において独立して、H、アミノ酸側鎖、および保護基で官能基化された
アミノ酸側鎖から選択され、

R^9 の 3 または 4 個のアミノ酸側鎖は、各出現において独立して、硫黄原子を含み、

a) 硫黄原子の数が 3 である場合には、前記硫黄原子は、それらが付着している原子と一
緒になって、構造

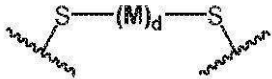
【化 6 1】



を形成し、それにより、前記アミノ酸が二環式構造を形成するか、または

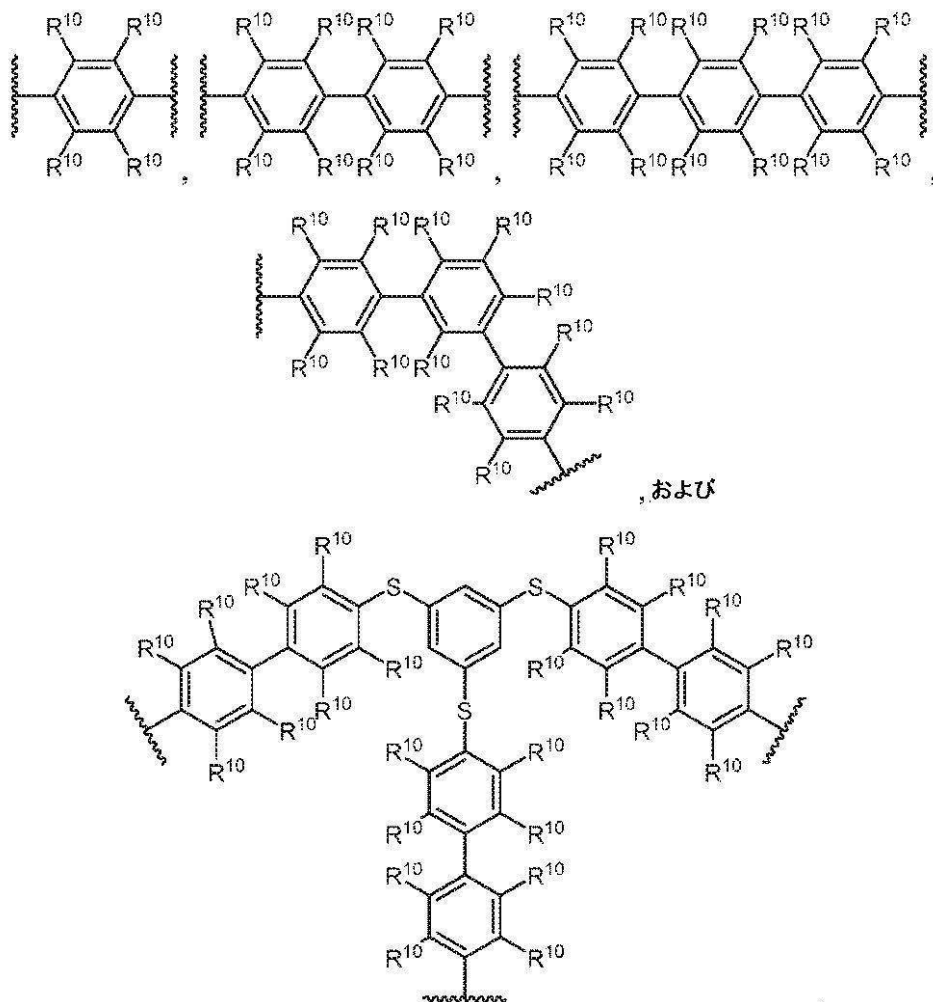
b) 硫黄原子の数が 4 である場合には、前記硫黄原子は、それらが付着している原子と一
緒になって、構造

【化 6 2】



の 2 回の出現を形成し、それにより、前記アミノ酸が二環式構造を形成し、
式中、d は、0 または 1 であり、M は、

【化 6 3】



から選択され、

式中、各 R^{10} は、各出現において独立して、Hまたはハロゲンであり、

Gは、Jのカルボキシ末端にアミド結合によって共有結合的に連結しており、Gは、H、
 $-C(O)C_{1-6}$ -アルキル、ベンゾイルおよびステアロイルから選択され、

下記の条件の少なくとも1つが真である：

1) A'は、

【化 6 4】



であるか、または2) E'は、

【化 6 5】



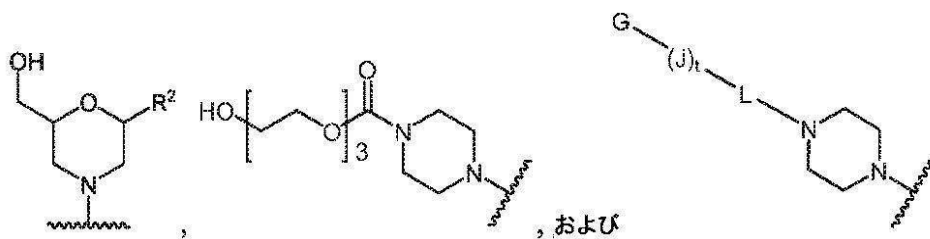
である、

ペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲートまたは薬学的に許容されるその塩。

(項目 2)

A' が、 $-N(C_{1\sim6}\text{-アルキル})CH_2C(O)NH_2$ 、

【化 6 6】



から選択される、項目 1 に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 3)

E' が、H、 $-C(O)CH_3$ 、ベンゾイル、ステアロイル、トリチル、4 - メトキシトリチル、および

【化 6 7】

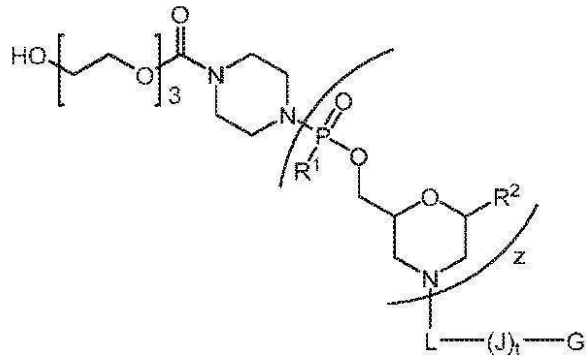


から選択される、項目 1 から 2 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

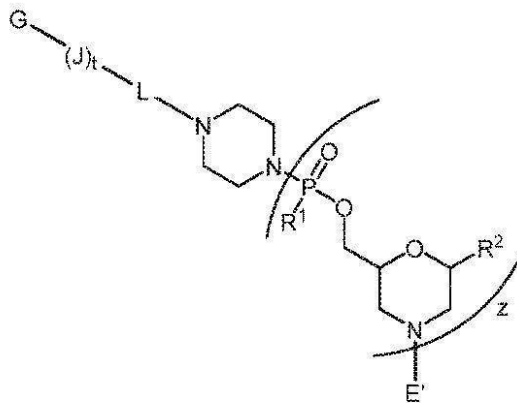
(項目 4)

前記式 I のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲートが、

【化 6 8】



(Ia); および



(Ib)

から選択されるペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲートであり、式中、 E' は、 H 、 $C_1 \sim 6$ - アルキル、 $-C(O)CH_3$ 、ベンゾイルおよびステアロイルから選択される、項目 1 に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 5)

式 (Ia) のものである、項目 1 または 4 に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 6)

式 (Ib) のものである、項目 1 または 4 に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

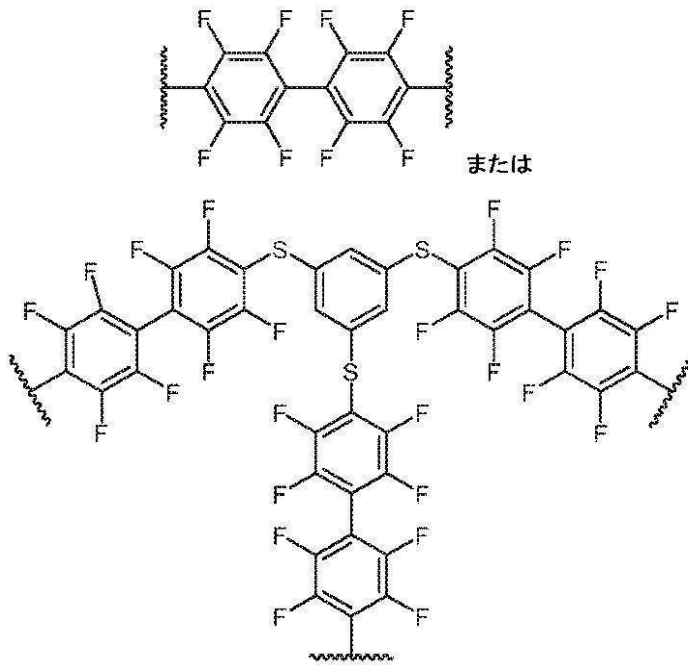
(項目 7)

各 R^{10} が、フッ素である、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 8)

M が、

【化 6 9】



である、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 9)

各 J が、システインおよびアルギニンから独立して選択される、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 10)

3 個の J 基が、システインである、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 11)

4 個の J 基が、システインである、項目 1 から 10 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 12)

各 R¹ が、N(CH₃)₂ である、項目 1 から 11 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 13)

各 R² が、各出現において独立して、アデニン、グアニン、シトシン、5 - メチル - シトシン、チミン、ウラシルおよびヒポキサンチンから選択される核酸塩基である、項目 1 から 12 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

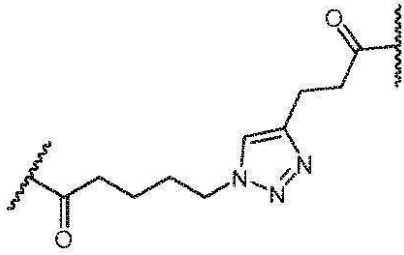
(項目 14)

L が、-C(O)(CH₂)_{1~6}- トリアゾール - (CH₂)_{1~6}-C(O)- である、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 15)

L が、

【化 7 0】



である、項目 1 から 1 4 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 1 6)

G が、H、C (O) C H ₃、ベンゾイルおよびステアロイルから選択される、項目 1 から 1 5 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 1 7)

G が、H である、項目 1 から 1 6 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 1 8)

d が、1 である、項目 1 から 1 7 に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 1 9)

d が、0 である、項目 1 から 1 8 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 2 0)

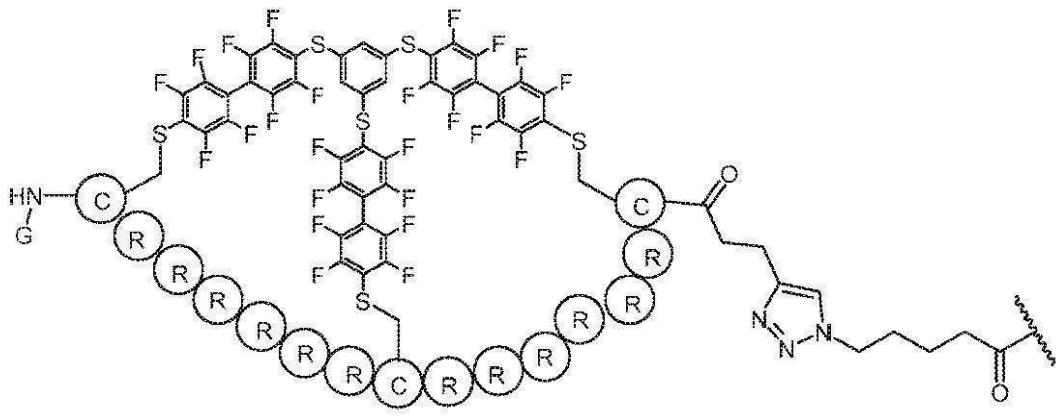
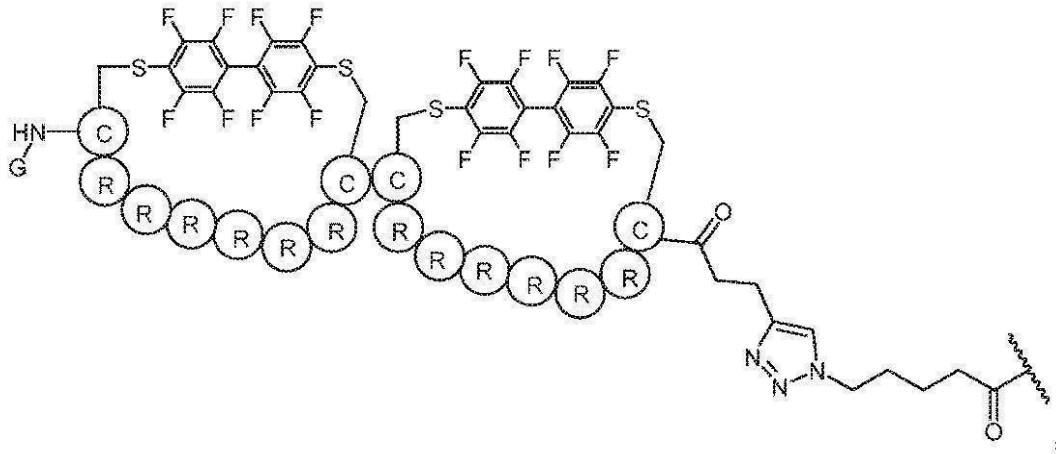
以下：

【化 7 1】

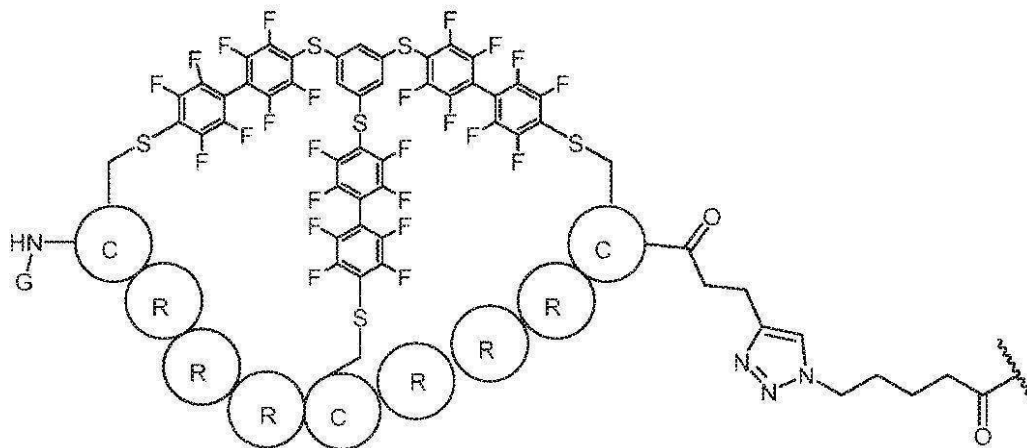


が、

【化 7 2】



または

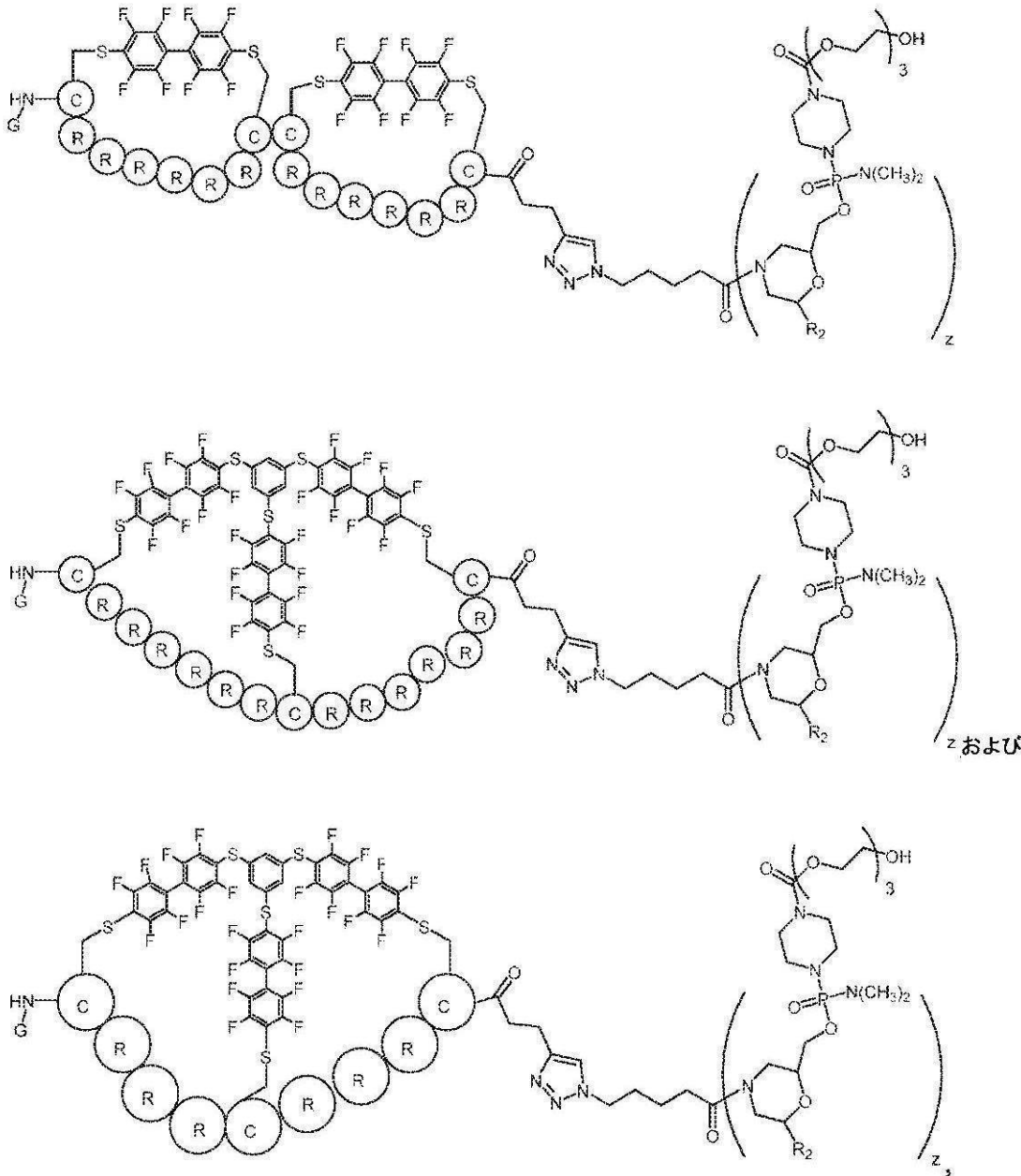


から選択される、項目 1 から 19 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチド
 コンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩であって、
 式中、R は、アルギニンであり、C は、システインであり、
 G は、H、C (O) CH₃、ベンゾイルおよびステアロイルから選択され、G は、前記ペ
 プチドのカルボキシ末端にアミド結合によって共有結合的に連結している、
 ペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 2 1)

以下：

【化 7 3】



から選択される、項目 1 から 1 8 および 2 0 のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩であって、
式中、

G は、H または $-C(O)CH_3$ であり、G は、前記ペプチドのカルボキシ末端にアミド結合によって共有結合しており、

C は、システインであり、

R は、アルギニンであり、

R^2 は、各出現において独立して、アデニン、グアニン、シトシン、5 - メチル - シトシン、チミン、ウラシルおよびヒポキサンチンから選択される核酸塩基であり、

z は、8 ~ 4 0 である、

ペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 2 2)

項目 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体とを含む、組成物。

(項目 2 3)

筋疾患、ウイルス感染症または細菌感染症の処置を必要とする被験体において、筋疾患、ウイルス感染症または細菌感染症を処置する方法であって、前記被験体に、項目 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の化合物または項目 2 2 に記載の組成物を投与するステップを含む、方法。

(項目 2 4)

前記筋疾患が、デュシェンヌ型筋ジストロフィーである、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 5)

前記ウイルス感染症が、マールブルグウイルス、エボラウイルス、インフルエンザウイルスおよびデングウイルスからなる群より選択されるウイルスによって引き起こされる、項目 2 3 に記載の方法。