

【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 1 部門第 1 区分

【発行日】平成26年10月30日 (2014.10.30)

【公表番号】特表2013-541334(P2013-541334A)

【公表日】平成25年11月14日 (2013.11.14)

【年通号数】公開・登録公報2013-062

【出願番号】特願2013-529298(P2013-529298)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

A 6 1 K 31/716 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/14 (2006.01)

A 6 1 P 31/20 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/28 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A G

A 6 1 K 31/716

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/14

A 6 1 P 31/20

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/48

【手続補正書】

【提出日】平成26年9月11日 (2014.9.11)

【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】

標的遺伝子をインビボで発現抑制できる i R N A 二重鎖剤であって、

(a) センス鎖であり、

(i) 少なくとも 2 つの異なる化学修飾ヌクレオチドを有する交互モチーフと、

(i i) 少なくとも 1 つのリガンドと、

を含むセンス鎖、および

(b) アンチセンス鎖であり、

(i) 少なくとも 2 つの異なる化学修飾ヌクレオチドを有する交互モチーフ、

を含むアンチセンス鎖、

を含む iRNA 二重鎖剤において、

前記交互モチーフが二重鎖領域内にあり、前記 iRNA 二重鎖剤が必要に応じて 1 つ以上の突出部および / またはキャッピング基をさらに含む、
iRNA 二重鎖剤。

【請求項 2】

前記アンチセンス鎖の 5' 炭素位置にホスフェートまたはホスフェート誘導体をさらに含む、請求項 1 記載の iRNA 二重鎖剤。

【請求項 3】

(a) センス鎖であり、

(i) 交互 2' - フルオロ修飾と、

(ii) 3' 末端にある少なくとも 1 つのリガンドと、

を含むセンス鎖、および

(b) アンチセンス鎖であり、

(i) 交互 2' - フルオロ修飾と、

(ii) リン酸化されている 5' 末端アンチセンスヌクレオチドと、

を含むアンチセンス鎖、

を含む、請求項 1 記載の iRNA 二重鎖剤。

【請求項 4】

少なくとも 1 つのホスホロチオエートヌクレオチド間結合、または少なくとも 1 つのメチルホスホネートヌクレオチド間結合をさらに含む、請求項 1 または 3 記載の iRNA 二重鎖剤。

【請求項 5】

前記化学修飾ヌクレオチドが、LNA、HNA、CeNA、2' - メトキシエチル、2' - OCH₃、2' - O - アリル、2' - C - アリル、および 2' - フルオロからなる群より選択される、請求項 1 または 3 記載の iRNA 二重鎖剤。

【請求項 6】

前記化学修飾ヌクレオチドが 2' - OCH₃ および 2' - F である、請求項 1 または 3 記載の iRNA 二重鎖剤。

【請求項 7】

前記突出部が、長さが少なくとも 2 つのヌクレオチドであり、チミジン (T)、2' - O - メトキシエチル - 5 - メチルウリジン (Teo)、2' - O - メトキシエチルアデノシン (Aeo)、2' - O - メトキシエチル - 5 - メチルシチジン (m5Ceo)、およびそれらの組合せからなる群より選択され、必要に応じて、前記 2 つのヌクレオチドの間にホスホロチオエートを含み、該 2 つのヌクレオチドは同じであって異なっても差し支えない、請求項 1 または 3 記載の iRNA 二重鎖剤。

【請求項 8】

前記突出部が、標的 mRNA に対して不一致を形成し得るか、または標的 mRNA と完全に相補性であり得る、請求項 1 または 3 記載の iRNA 二重鎖剤。

【請求項 9】

前記センス鎖および前記アンチセンス鎖が Z - X - Y 構造を有する、請求項 3 記載の iRNA 二重鎖剤。

【請求項 10】

前記二重鎖領域が、12 ~ 30 の間のヌクレオチドの長さである、請求項 1 または 3 記載の iRNA 二重鎖剤。

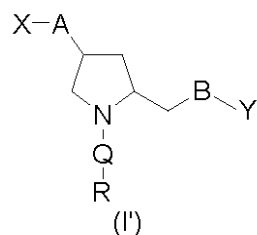
【請求項 11】

前記リガンドが前記センス鎖の 3' 末端に結合している、請求項 1 または 3 記載の iRNA 二重鎖剤。

【請求項 12】

式 (I') :

【化 1】



に示された構造を有する化合物を含む iRNA 二重鎖剤：

式中：

A および B の各々は、各存在毎に独立して、O、N (R^N) または S であり；

X および Y の各々は、各存在毎に独立して、H、保護基、リン酸基、ホスホジエステル基、活性化されたリン酸基、活性化された亜リン酸基、ホスホラミダイト、固体担体、 $-P(Z')(Z'')O$ -ヌクレオシド、 $-P(Z')(Z'')O$ -オリゴヌクレオチド、脂質、PEG、ステロイド、ポリマー、ヌクレオチド、ヌクレオシド、 $-P(Z')(Z'')O-R^1-Q'-R^2-OP(Z''')(Z'''')O$ -オリゴヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチド、 $-P(Z')(Z'')$ -式(I)、 $-P(Z')(Z'')$ -、または $-Q-R$ であり；式中、オリゴヌクレオチドは、

(a) センス鎖であり、

(i) 交互 2' - フルオロ修飾と、

(ii) 少なくとも 1 つのリガンドと、

を含むセンス鎖、および

(b) アンチセンス鎖であり、

(i) 交互 2' - ハロゲン修飾と、

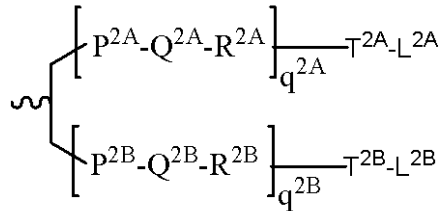
(ii) 5' 炭素位置でリン酸化されている第 1 の 5' 末端アンチセンスヌクレオチドと、

を含むアンチセンス鎖、

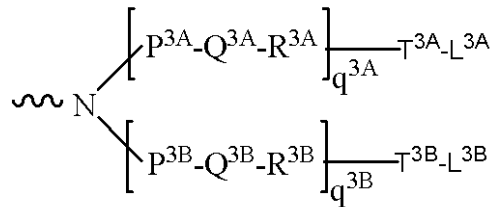
を含み；

R は、 L^1 であるか、または式 (II) ~ (V)：

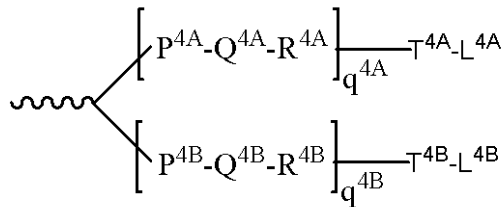
【化 2】



式 (I I)

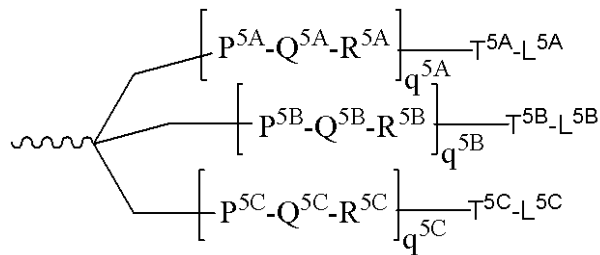


式 (I I I)



式 (I V)

、もしくは



式 (V)

に示された構造を有し；

$q^{2\text{A}}$ 、 $q^{2\text{B}}$ 、 $q^{3\text{A}}$ 、 $q^{3\text{B}}$ 、 $q^{4\text{A}}$ 、 $q^{4\text{B}}$ 、 $q^{5\text{A}}$ 、 $q^{5\text{B}}$ および $q^{5\text{C}}$ は、各存在毎に独立して、0 ~ 20を表し、式中、反復単位は同じであっても、異なってもよく；

Qおよび Q' は、各存在毎に独立して、存在しないか、 $-(P^7-Q^7-R^7)_p-T^7-$ 、または $-T^7-Q^7-T^{7'}-B-T^{8'}-Q^8-T^8$ であり；

$P^{2\text{A}}$ 、 $P^{2\text{B}}$ 、 $P^{3\text{A}}$ 、 $P^{3\text{B}}$ 、 $P^{4\text{A}}$ 、 $P^{4\text{B}}$ 、 $P^{5\text{A}}$ 、 $P^{5\text{B}}$ 、 $P^{5\text{C}}$ 、 P^7 、 $T^{2\text{A}}$ 、 $T^{2\text{B}}$ 、 $T^{3\text{A}}$ 、 $T^{3\text{B}}$ 、 $T^{4\text{A}}$ 、 $T^{4\text{B}}$ 、 $T^{5\text{A}}$ 、 $T^{5\text{B}}$ 、 $T^{5\text{C}}$ 、 T^7 、 $T^{7'}$ 、 T^8 、および $T^{8'}$ の各々は、各存在毎に独立して、存在しないか、CO、NH、O、S、OC(O)、NHC(O)、CH₂、CH₂NH、またはCH₂Oであり；

Bは、 $-CH_2-N(B^L)-CH_2-$ であり；

B^L は、 $-T^B-Q^B-T^{B'}-R^x$ であり；

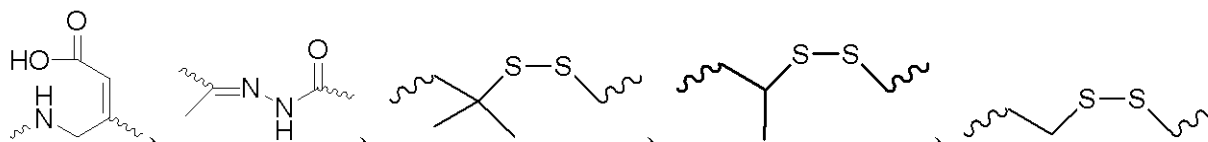
$Q^{2\text{A}}$ 、 $Q^{2\text{B}}$ 、 $Q^{3\text{A}}$ 、 $Q^{3\text{B}}$ 、 $Q^{4\text{A}}$ 、 $Q^{4\text{B}}$ 、 $Q^{5\text{A}}$ 、 $Q^{5\text{B}}$ 、 $Q^{5\text{C}}$ 、 Q^7 、 Q^8 、および Q^B は、各存在毎に独立して、存在しないか、アルキレン、置換アルキレンであり、ここで、1つ以上のメチレンは、O、S、S(O)、SO₂、N(R^N)、C(R')=C(R'')、C-C、またはC(O)の1つ以上により割り込まれていても、終わらされても差し支えなく；

T^B および $T^{B'}$ の各々は、各存在毎に独立して、存在しないか、CO、NH、O、S、OC(O)、OC(O)O、NHC(O)、NHC(O)NH、NHC(O)O、CH₂、CH₂NH、またはCH₂Oであり；

R^x 、親油性物質、ビタミン、ペプチド、炭水化物、エンドソーム溶解成分、ステロイド、テルペン、またはカチオン性脂質であり；

R^1 、 R^2 、 $R^{2\text{A}}$ 、 $R^{2\text{B}}$ 、 $R^{3\text{A}}$ 、 $R^{3\text{B}}$ 、 $R^{4\text{A}}$ 、 $R^{4\text{B}}$ 、 $R^{5\text{A}}$ 、 $R^{5\text{B}}$ 、 $R^{5\text{C}}$ 、 R^7 の各々は、各存在毎に独立して、存在しないか、NH、O、S、CH₂、C(O)O、C(O)NH、NHCH(R^a)C(O)、 $-C(O)-CH(R^a)-NH-$ 、CO、CH=N-O、

【化 3】



またはヘテロシクリルであり；

L^1 、 L^{2A} 、 L^{2B} 、 L^{3A} 、 L^{3B} 、 L^{4A} 、 L^{4B} 、 L^{5A} 、 L^{5B} 、および L^{5C} の各々は、各存在毎に独立して、炭水化物であり；

R' および R'' の各々は、各存在毎に独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 OH 、 SH 、または $N(R^N)_2$ であり；

R^N は、各存在毎に独立して、 H 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはベンジルであり；

R^a は、 H またはアミノ酸側鎖であり；

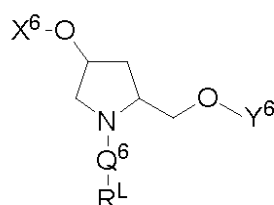
Z' 、 Z'' 、 Z''' 、および Z'''' の各々は、各存在毎に独立して、 O または S であり；

p は、各存在毎に独立して、 $0 \sim 20$ である。

【請求項 13】

前記 iRNA 二重鎖剤が、式 (VI)

【化 4】



式 (VI)

に示された構造を少なくとも 1 つ含む、請求項 12 記載の iRNA 二重鎖剤：

式中：

X^6 および Y^6 の各々は、独立して、 H 、ヒドロキシル保護基、リン酸基、ホスホジエステル基、活性化リン酸基、活性化亜リン酸基、ホスホラミダイト、固体担体、 $-P(Z')(Z'')O$ -ヌクレオシド、 $-P(Z')(Z'')O$ -オリゴヌクレオチド、脂質、PEG、ステロイド、ポリマー、 $-P(Z')(Z'')O-R^1-Q'-R^2-OP(Z''')(Z'''')O$ -オリゴヌクレオチド、ヌクレオチド、またはオリゴヌクレオチド、 $-P(Z')(Z'')-$ 式 (I) もしくは $-P(Z')(Z'')-$ であり；

Q^6 は、存在しないか、または $-(P^6-Q^6-R^6)_v-T^6-$ であり；

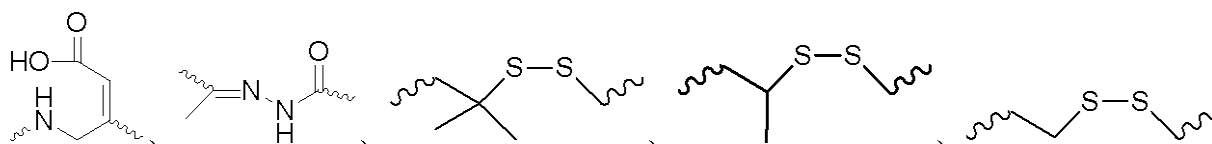
P^6 および T^6 の各々は、各存在毎に独立して、存在しないか、 CO 、 NH 、 O 、 S 、 $OC(O)$ 、 $NHC(O)$ 、 CH_2 、 CH_2NH 、または CH_2O であり；

Q^6 は、各存在毎に独立して、存在しないか、置換アルキレンであり、ここで、1 つ以上のメチレンは、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 $N(R^N)$ 、 $C(R')=C(R'')$ 、 $C=C$ 、または $C(O)$ の 1 つ以上により割り込まれていても、終わらされても差し支えなく；

R^6 は、各存在毎に独立して、存在しないか、 NH 、 O 、 S 、 CH_2 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NH$ 、 $NHCH(R^a)C(O)$ 、 $-C(O)-CH(R^a)-NH-$ 、 CO 、 $CH=$

N - O、

【化 5】



またはヘテロシクリルであり；

R' および R'' の各々は、各存在毎に独立して、H、C₁ ~ C₆アルキル、OH、SH、または N(R^N)₂ であり；

R^N は、各存在毎に独立して、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、またはベンジルであり；

R^a は、H または アミノ酸側鎖であり；

Z'、Z''、Z'''、および Z'''' の各々は、各存在毎に独立して、O または S であり

；

v は、各存在毎に独立して、0 ~ 20 を表し；

R^L は、親油性物質またはカチオン性脂質である。

【請求項 14】

R^L が親油性物質である、請求項 13 記載の iRNA 二重鎖剤。

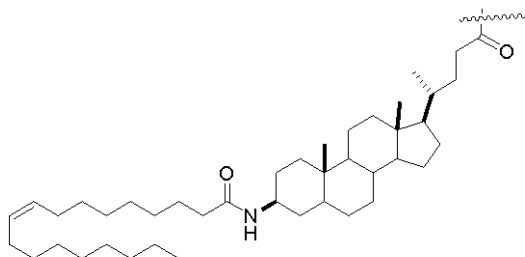
【請求項 15】

R^L がコレステロールである、請求項 13 記載の iRNA 二重鎖剤。

【請求項 16】

R^L が、

【化 6】

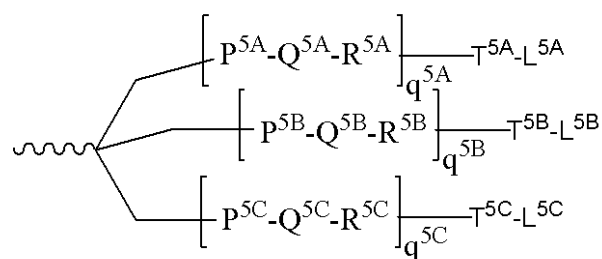


である、請求項 13 記載の iRNA 二重鎖剤。

【請求項 17】

R が、式 (V)：

【化 7】



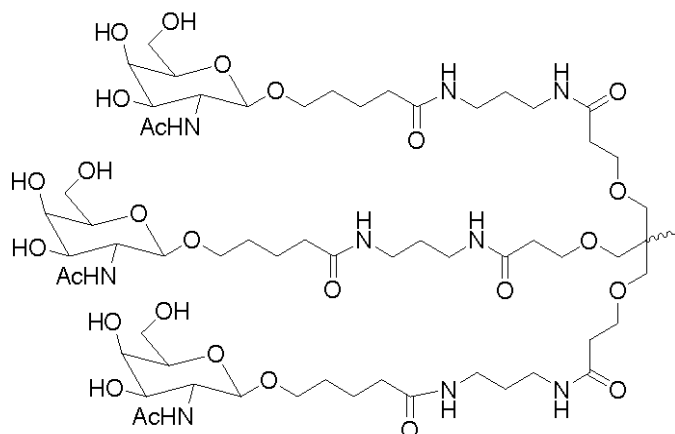
式 (V)

の構造を有する、請求項 12 記載の iRNA 二重鎖剤。

【請求項 18】

R が、

【化 8】

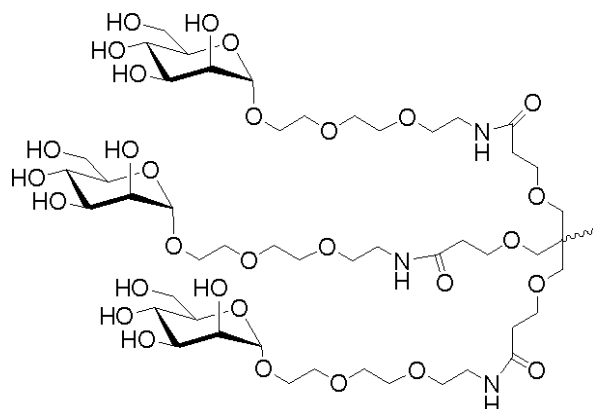


である、請求項 17 記載の iRNA 二重鎖剤。

【請求項 19】

R が、

【化 9】

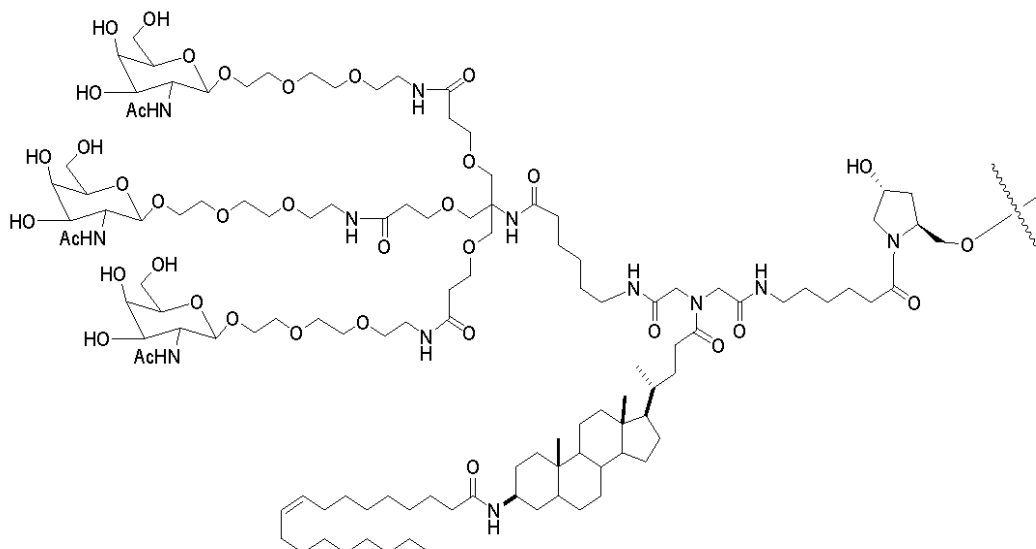


である、請求項 17 記載の iRNA 二重鎖剤。

【請求項 20】

前記化合物が、構造

【化 10】

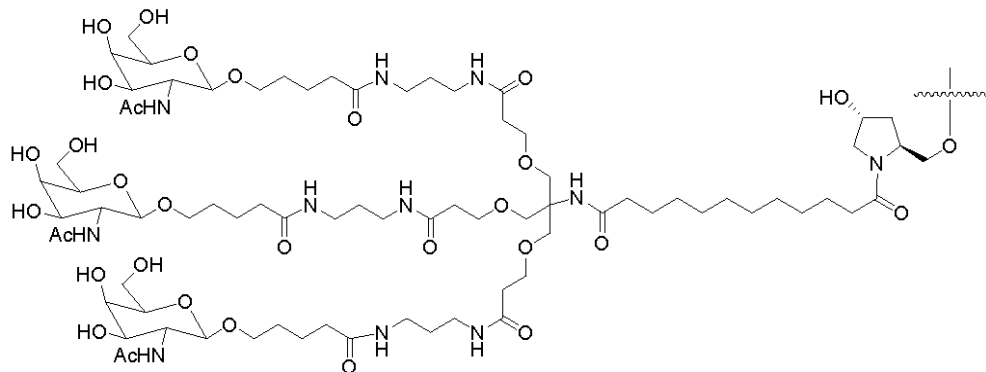


を有する、請求項 1 2 記載の i R N A 二重鎖剤。

【請求項 2 1】

前記化合物が、構造

【化 1 1】

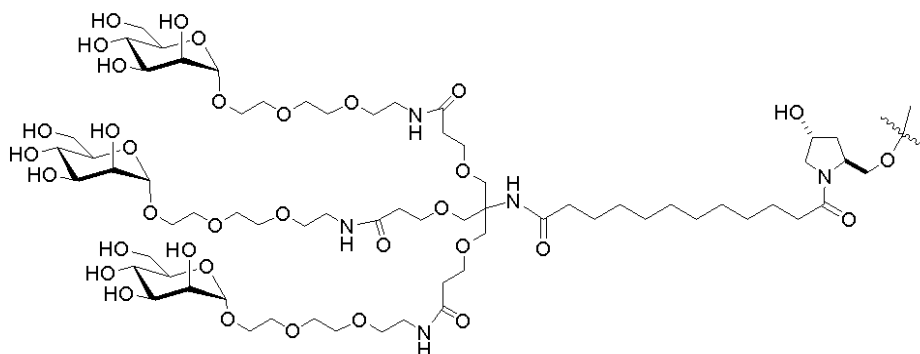


を有する、請求項 1 2 記載の i R N A 二重鎖剤。

【請求項 2 2】

前記化合物が、構造

【化 1 2】



を有する、請求項 1 2 記載の i R N A 二重鎖剤。

【請求項 2 3】

(a) センス鎖であり、

(i) 少なくとも 2 つの異なる化学修飾ヌクレオチドを有する交互モチーフと、

(i i) 少なくとも 1 つのリガンドと、

を含むセンス鎖、および

(b) アンチセンス鎖であり、

(i) 少なくとも 2 つの異なる化学修飾ヌクレオチドを有する交互モチーフ、

を含むアンチセンス鎖、

を含む i R N A 二重鎖剤を投与することによって、対象における特定の標的にポリヌクレオチドを送達する方法。

【請求項 2 4】

前記投与する工程が、筋肉内、気管支内、胸腔内、腹膜内、動脈内、リンパ管、静脈内、皮下、脳脊髄、またはそれらの組合せを含む投与手段により行われる、請求項 2 3 記載の方法。

【請求項 2 5】

対象の特定の標的にポリヌクレオチドを送達する方法であって、前記対象に請求項 1 記載の i R N A 二重鎖剤を皮下で送達し、よって、前記ポリヌクレオチドが該対象の特定の標的に送達される工程を含む方法。

【請求項 26】

請求項 1 から 22 いずれか 1 項記載の iRNA 二重鎖剤を単独でまたは薬学的に許容される担体または賦形剤と共に含む医薬組成物。