

【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19年6月28日(2007.6.28)

【公表番号】特表2003-508062(P2003-508062A)

【公表日】平成15年3月4日(2003.3.4)

【出願番号】特願2001-520910(P2001-520910)

【国際特許分類】

C 12 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	31/795	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 12 N	5/10	(2006.01)

【F I】

C 12 N	15/00	A
A 6 1 K	31/795	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 12 N	5/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成19年5月10日(2007.5.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

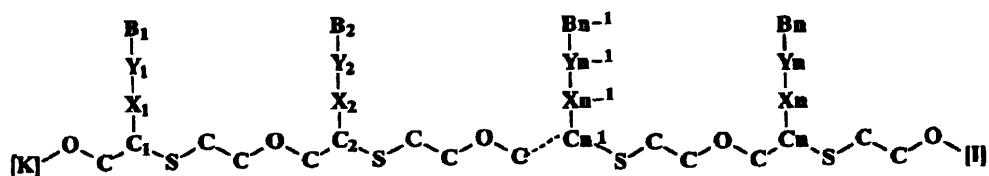
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式：

【化1】



(式中、nは1より大きい整数であり、

B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>n-1</sub>およびB<sub>n</sub>は各々、天然に存在するヌクレオベースおよびヌクレオベース結合基からなる群から独立して選択される化学官能基であり、

Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Y<sub>n-1</sub>およびY<sub>n</sub>は各々、第一リンカー基であり、

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>n-1</sub>およびX<sub>n</sub>は各々、第二リンカー基であり、

C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>n-1</sub>およびC<sub>n</sub>はキラル炭素原子であり、そして[K]と[I]は第一と第二のエクソコンジュゲートである)

で表される化合物。

【請求項2】 前記第一 - 第二リンカー基：Y<sub>1</sub> - X<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub> - X<sub>2</sub>、Y<sub>n-1</sub> - X

$Y_{n-1}$  および  $Y_n - X_n$  が各々、単結合である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】 前記第一リンカー基 :  $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_{n-1}$  および  $Y_n$  各々がアルキル基、ホスフェート基、(C2-C4)アルキレン鎖、(C2-C4)置換アルキレン鎖および単結合からなる群から独立して選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】 前記第一リンカー基 :  $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_{n-1}$  および  $Y_n$  が各々、メチレン基および C-アルカノイル基からなる群から独立して選択される請求項 1 に記載の化合物。

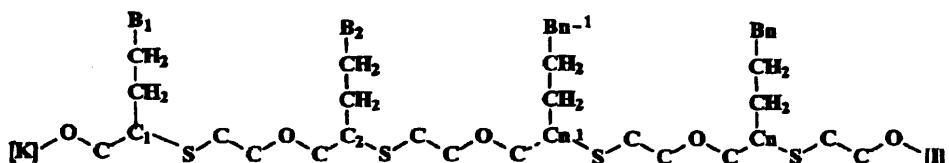
【請求項 5】 前記第二リンカー基 :  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_{n-1}$  および  $X_n$  が各々、メチレン基、アルキル基、アミノ基、アミド基、硫黄原子、酸素原子、セレン原子、C-アルカノイル基、ホスフェート誘導体基、カルボニル基および単結合からなる群から独立して選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】 前記キラル炭素の m % が S 配置に存在し、m が 90-95%、96-98%、99% および 99% より大きい% からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】 [K] と [I] が各々、ポリエチレングリコール部分である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】 下記式 :

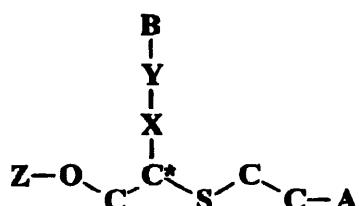
【化 2】



で表される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】 下記式 :

【化 3】



(式中、B は天然に存在するヌクレオベースおよびヌクレオベース結合基からなる群から選択される化学官能基であり、

Y は第一リンカー基であり、

X は第二リンカー基であり、

C\* はキラル炭素原子であり、

Z は第一保護基であり、そして

A は脱離基である)

で表される化合物。

【請求項 10】 前記第一 - 第二リンカー基 : Y - X が単結合である請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】 前記第一リンカー基 : Y が、アルキル基、ホスフェート基、(C2-C4)アルキレン鎖、(C2-C4)置換アルキレン鎖および単結合からなる群から選択される請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 12】 前記第一リンカー基 : Y がメチレン基および C-アルカノイル基からなる群から選択される請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 13】 前記第二リンカー基：X がメチレン基、アルキル基、アミノ基、アミド基、硫黄原子、酸素原子、セレン原子、C-アルカノイル基、ホスフェート誘導体基、カルボニル基および単結合からなる群から選択される請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 14】 前記又クレオベースがアミノ基を含有していれば、前記アミノ基は第二保護基で保護される請求項 9 に記載の化合物。

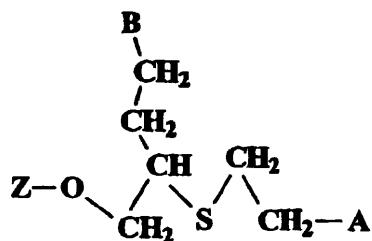
【請求項 15】 前記保護基 Z がジメトキシトリチル基、トリチル基、モノメトキシトリチル基およびシリル基からなる群から選択される請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 16】 前記脱離基 A が、ハロゲン化物基、スルホネート基、アンモニウム誘導体、S<sub>N</sub> 1 または S<sub>N</sub> 2 の機構によって置換できるラジカル部分からなる群から選択される請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 17】 前記第二保護基が、メチルベンジルエーテル基、ベンズアミド基、イソブチルアミド基、t-ブトキシカルボニル基、フルオレニルメチルオキシカルボニル基、および前記 Z 保護基を開裂する試薬によって開裂されない酸性の反応活性基からなる群から選択される請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 18】 下記式：

【化 4】



で表される請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 19】 複数の複数のキラル炭素原子を有するポリ(エーテル-チオエーテル)骨格を含んでなる化合物であって、前記ポリ(エーテル-チオエーテル)骨格が前記キラル炭素原子に個々に結合している複数のリガンドを有し、前記リガンドが天然に存在する又クレオベースおよび又クレオベース結合基からなる群から選択される部分を含んでいる化合物の製造方法であって、

(a) 各々エーテル部分とチオエーテル部分を有するモノマーを獲得し、前記エーテル部分が少なくとも一つのエーテル結合を含有し、前記チオエーテル部分が少なくとも一つのチオエーテル結合を含有し、前記モノマーが各々、官能基が連結している少なくとも一つのキラル炭素原子をさらに含有し、前記官能基が天然に存在する又クレオベースおよび又クレオベース結合基からなる群から選択され、

(b) 前記モノマーの中の第一モノマーを固体支持体に結合させ、次いで

(c) モノマーを予め定められた順序で前記第一モノマーに連続的に縮合させて、縮合モノマーのポリマーを得る、

ステップを含んでなる製造方法。

【請求項 20】 前記キラル炭素原子が、4~6 個の介入原子によって前記骨格内で互いに隔てられている請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】 二本鎖ポリ又クレオチドを請求項 1 に記載の化合物と接触させ、その結果、前記化合物が、配列特異的方式で前記ポリ又クレオチドの一方のストランドに結合して他方のストランドを置換するステップを含んでなる配列特異的ハイブリッド形成方法。

【請求項 22】 一本鎖ポリ又クレオチドを請求項 1 に記載の化合物と接触させ、その結果、前記化合物が、配列特異的方式で前記ポリ又クレオチドに結合するステップを含んでなる配列特異的ハイブリッド形成方法。

【請求項 23】 生物体の遺伝子の発現を調節する方法であって、前記生物体に請求項 1 に記載の化合物を投与し、その結果、前記化合物が、配列特異的方式で、前記遺伝子

由来のDNAまたはRNAに結合するステップを含んでなる方法。

【請求項24】前記調節が、前記遺伝子の転写を阻害することを含んでいる請求項23に記載の方法。

【請求項25】前記調節が、前記遺伝子の複製を阻害することを含んでいる請求項23に記載の方法。

【請求項26】前記調節が、前記遺伝子の前記RNAの翻訳を阻害することを含んでいる請求項23に記載の方法。

【請求項27】生物体内で望ましくないタンパク質が産生することに関連する症状を治療する方法であって、前記生物体を、請求項1に記載の化合物の有効量と接触させ、前記化合物が前記タンパク質の産生を制御する遺伝子由来のDNAまたはRNAと特異的に結合するステップを含んでなる方法。

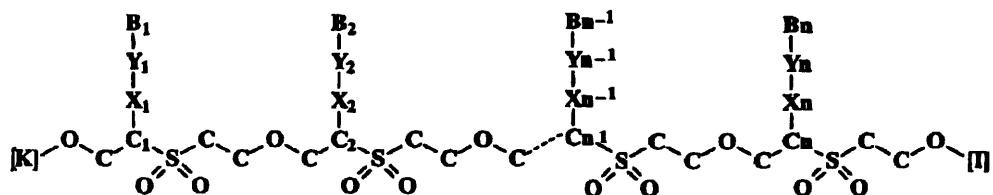
【請求項28】生物体の細胞内でDNAまたはRNAの破壊を誘発する方法であって、前記生物体に請求項1に記載の化合物を投与し、前記化合物が前記DNAまたはRNAと特異的に結合するステップを含んでなる方法。

【請求項29】細胞またはウイルスを殺す方法であって、前記細胞またはウイルスを請求項1に記載の化合物と接触させ、前記化合物が、前記細胞もしくはウイルスのゲノムの一部またはそのゲノム由来のRNAと特異的に結合するステップを含んでなる方法。

【請求項30】有効成分としての請求項1に記載の化合物、および少なくとも一種の医薬として有効な担体、結合剤、粘稠化剤、希釈剤、緩衝剤、保存剤または界面活性剤を含有する医薬組成物。

【請求項31】下記式：

【化5】



(式中、nは1より大きい整数であり、

B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>n-1</sub>およびB<sub>n</sub>は各々、天然に存在するヌクレオベースおよびヌクレオベース結合基からなる群から独立して選択される化学官能基であり、

Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Y<sub>n-1</sub>およびY<sub>n</sub>は各々、第一リンカー基であり、

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>n-1</sub>およびX<sub>n</sub>は各々、第二リンカー基であり、

C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>n-1</sub>およびC<sub>n</sub>はキラル炭素原子であり、そして

[K]と[I]は第一と第二のエクソコンジュゲートである)

で表される化合物。

【請求項32】前記第一-第二リンカー基：Y<sub>1</sub>-X<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>-X<sub>2</sub>、Y<sub>n-1</sub>-X<sub>n-1</sub>およびY<sub>n</sub>-X<sub>n</sub>が各々、単結合である請求項31に記載の化合物。

【請求項33】前記第一リンカー基：Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Y<sub>n-1</sub>およびY<sub>n</sub>が各々、アルキル基、ホスフェート基、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)アルキレン鎖、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)置換アルキレン鎖および単結合からなる群から独立して選択される請求項31に記載の化合物。

【請求項34】前記第一リンカー基：Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Y<sub>n-1</sub>およびY<sub>n</sub>が各々、メチレン基およびC-アルカノイル基からなる群から独立して選択される請求項31に記載の化合物。

【請求項35】前記第二リンカー基：X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>n-1</sub>およびX<sub>n</sub>が各々、メチレン基、アルキル基、アミノ基、アミド基、硫黄原子、酸素原子、セレン原子、C-アルカノイル基、ホスフェート誘導体基、カルボニル基および単結合からなる群から独立して選択される請求項31に記載の化合物。

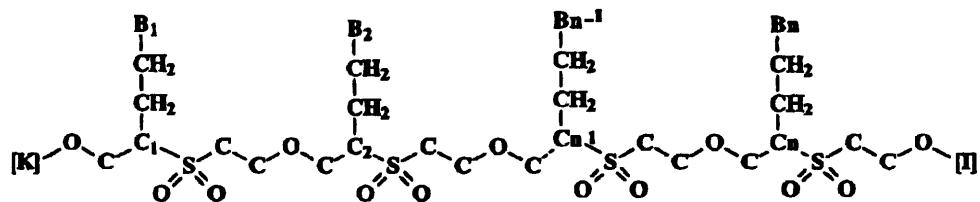
【請求項36】前記キラル炭素のm%がS配置に存在し、mが90-95%、96

- 98%、99%および99%より大きい%からなる群から選択される請求項31に記載の化合物。

【請求項37】 [K]と[I]が各々、ポリエチレンギリコール部分である請求項31に記載の化合物。

【請求項38】 下記式：

【化6】



で表される請求項31に記載の化合物。

【請求項39】 複数のキラル炭素原子を有するポリ(エーテル-スルホン)骨格を含んでなる化合物であって、前記ポリ(エーテル-スルホン)骨格が、前記キラル炭素原子に個々に結合している複数のリガンドを有し、前記リガンドが天然に存在するヌクレオベースおよびヌクレオベース結合基からなる群から選択される部分を含んでいる化合物の製造方法であって、

(a) 各々エーテル部分とチオエーテル部分を有するモノマーを獲得し、前記エーテル部分が少なくとも一つのエーテル結合を含有し、前記チオエーテル部分が少なくとも一つのチオエーテル結合を含有し、前記モノマーが各々、官能基が連結している少なくとも一つのキラル炭素原子をさらに含有し、前記官能基が天然に存在するヌクレオベースおよびヌクレオベース結合基からなる群から選択され、

(b) 前記モノマーの中の第一モノマーを固体支持体に結合させ、

(c) モノマーを予め定められた順序で前記第一モノマーに連続的に縮合させて縮合モノマーのポリマーを獲得し、次いで

(d) スルフィド部分を酸化してスルホンにする、  
ステップを含んでなる方法。

【請求項40】 前記キラル炭素原子が、4~6個の介入原子によって前記骨格内で互いに隔てられている請求項39に記載の方法。

【請求項41】 二本鎖ポリヌクレオチドを請求項31に記載の化合物と接触させ、その結果、前記化合物が配列特異的方式で前記ポリヌクレオチドの一方のストランドに結合して、他方のストランドを置換するステップを含んでなる配列特異的ハイブリッド形成方法。

【請求項42】 一本鎖ポリヌクレオチドを請求項31に記載の化合物と接触させ、その結果、前記化合物が配列特異的方式で前記ポリヌクレオチドに結合するステップを含んでなる配列特異的ハイブリッド形成方法。

【請求項43】 生物体の遺伝子の発現を調節する方法であって、前記生物体に請求項31に記載の化合物を投与し、その結果、前記化合物が配列特異的方式で前記遺伝子由来のDNAまたはRNAに結合するステップを含んでなる方法。

【請求項44】 前記調節が、前記遺伝子の転写を阻害することを含んでいる請求項43に記載の方法。

【請求項45】 前記調節が、前記遺伝子の複製を阻害することを含んでいる請求項43に記載の方法。

【請求項46】 前記調節が、前記遺伝子の前記RNAの翻訳を阻害することを含んでいる請求項43に記載の方法。

【請求項47】 生物体内で望ましくないタンパク質が產生することに関連する症状を治療する方法であって、前記生物体を、請求項31に記載の化合物の有効量と接触させ

、前記化合物が、前記タンパク質の產生を制御する遺伝子由来のDNAまたはRNAと特異的に結合するステップを含んでなる方法。

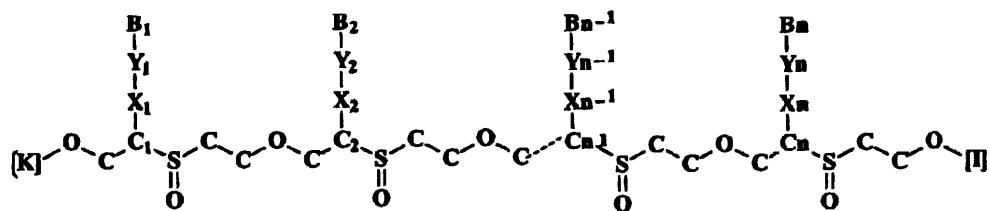
【請求項48】 生物体の細胞内でDNAまたはRNAの破壊を誘発する方法であって、前記生物体に請求項31に記載の化合物を投与し、前記化合物が前記DNAまたはRNAと特異的に結合するステップを含んでなる方法。

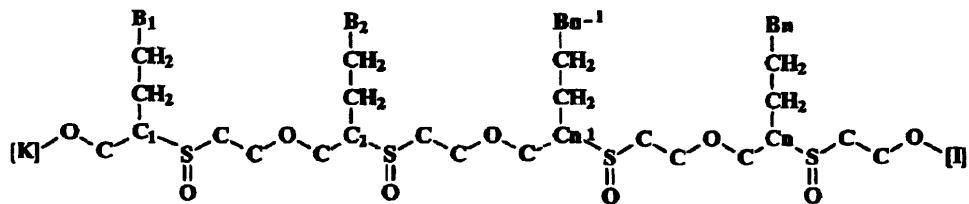
【請求項49】 細胞またはウイルスを殺す方法であって、前記細胞またはウイルスを請求項31に記載の化合物と接触させ、前記化合物が、前記細胞もしくはウイルスのゲノムの一部またはそのゲノム由来のRNAと特異的に結合するステップを含んでなる方法。

【請求項50】 有効成分としての請求項31に記載の化合物、および少なくとも一種の医薬として有効な担体、結合剤、粘稠化剤、希釈剤、緩衝剤、保存剤または界面活性剤を含有する医薬組成物。

【請求項51】 下記式：

【化7】





で表される請求項 5 1 に記載の化合物。

【請求項 5 9】 複数のキラル炭素原子を有するポリ(エーテル-スルホキシド)骨格を含んでなる化合物であって、前記ポリ(エーテル-スルホキシド)骨格が、前記キラル炭素原子に個々に結合している複数のリガンドを有し、前記リガンドが天然に存在するヌクレオベースおよびヌクレオベース結合基からなる群から選択される部分を含んでいる化合物の製造方法であって、

(a) 各々エーテル部分とチオエーテル部分を有するモノマーを獲得し、前記エーテル部分が少なくとも一つのエーテル結合を含有し、前記チオエーテル部分が少なくとも一つのチオエーテル結合を含有し、前記モノマーが各々、官能基が連結している少なくとも一つのキラル炭素原子をさらに含有し、前記官能基が天然に存在するヌクレオベースおよびヌクレオベース結合基からなる群から選択され、

(b) 前記モノマーの中の第一モノマーを固体支持体に結合させ、

(c) モノマーを予め定められた順序で前記第一モノマーに連続的に縮合させて縮合モノマーのポリマーを獲得し、次いで

(d) スルフィド部分を酸化してスルホキシドにする、ステップを含んでなる方法。

【請求項 60】 前記キラル炭素原子が、4～6個の介入原子によって前記骨格内で互いに隔てられている請求項59に記載の方法。

【請求項 6 1】 二本鎖ポリヌクレオチドを請求項 5 1 に記載の化合物と接触させ、その結果、前記化合物が配列特異的方式で前記ポリヌクレオチドの一方のストランドに結合して、他方のストランドを置換するステップを含んでなる配列特異的ハイブリッド形成方法。

【請求項 6 2】 一本鎖ポリヌクレオチドを請求項 5 1 に記載の化合物と接触させ、その結果、前記化合物が配列特異的方式で前記ポリヌクレオチドに結合するステップを含んでなる配列特異的ハイブリッド形成方法。

【請求項 6 3】 生物体の遺伝子の発現を調節する方法であつて、前記生物体に請求項 5 1 に記載の化合物を投与し、その結果、前記化合物が配列特異的方式で前記遺伝子由来の DNA または RNA に結合するステップを含んでなる方法。

【請求項 6 4】 前記調節が、前記遺伝子の転写を阻害することを含んでいる請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】 前記調節が、前記遺伝子の複製を阻害することを含んでいる請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 6】 前記調節が、前記遺伝子の前記 RNA の翻訳を阻害することを含んでる請求項 6 3 に記載の方法

【請求項 6 7】 生物体内で望ましくないタンパク質が産生することに関連する症状を治療する方法であって、前記生物体を、請求項 5 1 に記載の化合物の有効量と接触させ、前記化合物が、前記タンパク質の産生を制御する遺伝子由来の D N A または R N A と特異的に結合するステップを含んでなる方法。

【請求項 6 8】 生物体の細胞内でDNAまたはRNAの破壊を誘発する方法であつて、前記生物体に請求項51に記載の化合物を投与し、前記化合物が前記DNAまたはRNAと特異的に結合するステップを含んでなる方法。

【請求項 6 9】 細胞またはウイルスを殺す方法であって、前記細胞またはウイルスを請求項 5 1 に記載の化合物と接触させ、前記化合物が、前記細胞もしくはウイルスのゲ

ノムの一部またはそのゲノム由来のRNAと特異的に結合するステップを含んでなる方法。  
。

【請求項 70】 有効成分としての請求項51に記載の化合物、および少なくとも一種の医薬として有効な担体、結合剤、粘稠化剤、希釈剤、緩衝剤、保存剤または界面活性剤を含有する医薬組成物。