

【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2020-537654(P2020-537654A)

【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2020-521453(P2020-521453)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/16	(2006.01)
A 6 1 K	47/64	(2017.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
C 0 7 K	7/08	(2006.01)
C 0 7 K	14/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/16	
A 6 1 K	47/64	
A 6 1 K	48/00	
C 0 7 K	7/08	Z N A
C 0 7 K	14/00	

【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

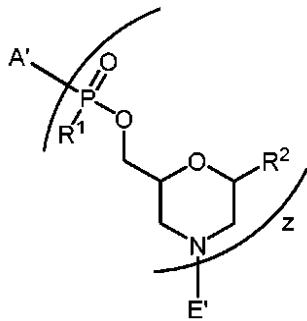
【補正の内容】

【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35】

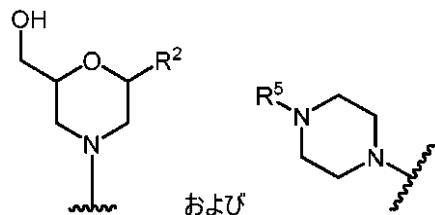


(I)

または薬学的に許容されるその塩であつて、式中、

A' は、 $-NHCH_2C(O)NH_2$ 、 $-N(C_{1~6}-\text{アルキル})CH_2C(O)NH$

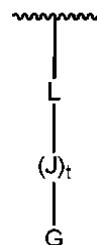
²、
【化36】



から選択され、式中、

R^5 は、 $-C(O)(O-\text{アルキル})_x-OH$ であり、 x は、3~10 であり、各アルキルは、各出現において独立して、 $C_{2~6}-\text{アルキル}$ であるか、または R^5 は、 $-C(O)C_{1~6}-\text{アルキル}$ 、トリチル、モノメトキシトリチル、 $-(C_{1~6}-\text{アルキル})R^6$ 、 $-(C_{1~6}-\text{ヘテロアルキル})-R^6$ 、アリール- R^6 、ヘテロアリール- R^6 、 $-C(O)O-(C_{1~6}-\text{アルキル})-R^6$ 、 $-C(O)O-\text{アリール}-R^6$ 、 $-C(O)O-\text{ヘテロアリール}-R^6$ 、および

【化37】



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、

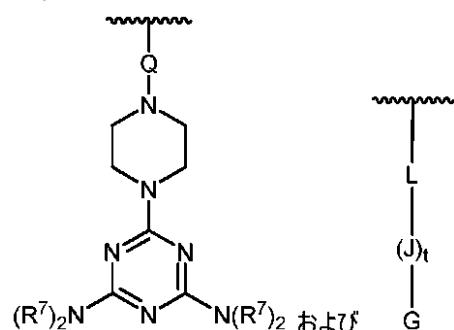
各 R^1 は、 OH および $-NR^3R^4$ から独立して選択され、各 R^3 および R^4 は、各出現において独立して、 $-C_{1~6}-\text{アルキル}$ であり、

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 $C_{3~6}-\text{複素環式環}$ を含み、

z は、8~40 であり、

E' は、 H 、 $-C_{1~6}-\text{アルキル}$ 、 $-C(O)C_{1~6}-\text{アルキル}$ 、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38】



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、

R⁷は、 $- (CH_2)_2OC(O)N(R^8)_2$ であり、R⁸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、5~27であり、

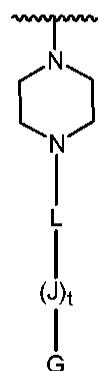
各Jは、各出現において独立して、アルギニン、グリシン、ロイシン、アラニン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン、リシン、グルタミン、グルタミン酸、セリン、プロリン、バリン、イソロイシン、システイン、チロシン、ヒスチジン、アスパラギン、アスパラギン酸およびトレオニンからなる群より選択され、少なくとも1つのJは、アルギニンであり、

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る}

下記の条件の少なくとも1つが真である：

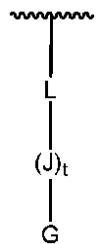
1) A'は、

【化39】



であるか、または2) E'は、

【化40】

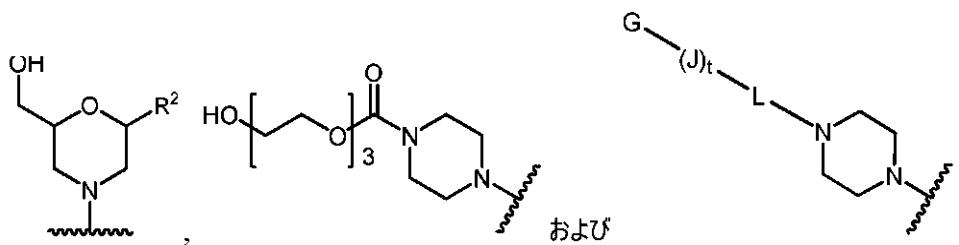


である、ペプチド-オリゴヌクレオチドコンジュゲートまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項2】

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

【化41】

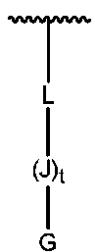


から選択される、請求項1に記載のペプチド-オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項3】

E'が、H、-C(O)CH₃、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42】

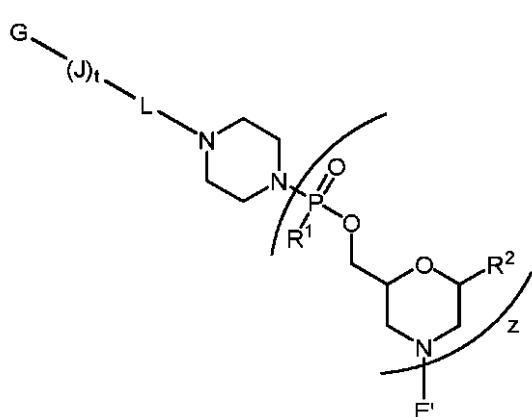
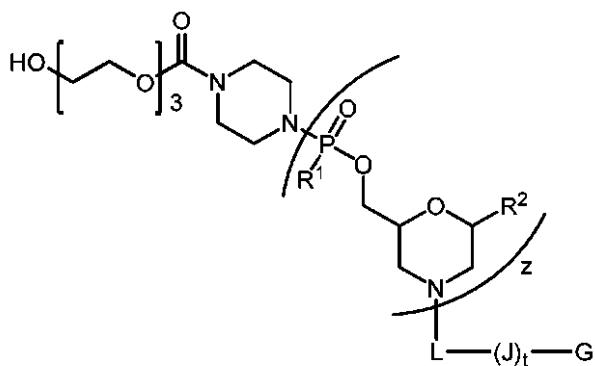


から選択される、請求項1から2のいずれか一項に記載のペプチド-オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

【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43】



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_{1~6}-アルキル、-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Jが、グリシン、アラニン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、リシン、グルタミン、グルタミン酸、セリン、プロリン、バリン、アルギニンおよびトレオニンから独立して選択される、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】

各Jが、アルギニンである、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R¹が、N(CH₃)₂である、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】

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、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。

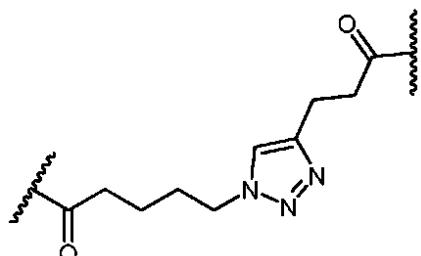
【請求項 1 1】

Lが、-C(=O)-(CH₂)_{1~6}-トリアゾール-(CH₂)_{1~6}C(=O)-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 1 2】

Lが、

【化 4 4】



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 1 3】

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 1 4】

Gが、-C(=O)CH₃である、請求項1から23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 5】

Jが、RRRRRRRRRRR、GLAFLGFLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV、RRIRPRPPRLPRPRPLPFPRLPG、RKKRRQRQQ、RRRRRRRRR、GRPRESGKKRKRKRLKP、ALWKTLKKVLKAPKKRKV、RRIPNRRPRR、TRRQRTRRARRNR、HARIKPTFRLWKYKGKFW、GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ、LRRERQSRLLRERQSR、RRRRRRRRR、RQIKIWFQNRRMKWKK、KRARNTAAARRSRARKLQRMKQ、RHIKIWFQNRRMKWKK、RRRRRRRRR、KMTRAQRRRAAARRNRWTAR、RGGRLSYSRRRFSTSTGR、KQINNWFINQRKRWK、KLWMRWYSPTTTRYG、RRWWWRWRWR、SQIKIWFQNKRALKIKK、GAYDLRRERQSRLLRRERQSR、TRRNKRNRRIQEQLNRK、GKRKKKGKLGKKRD P、RQVTIWQNR RVKEKK、RLRWR、PPRPPRPPRPPRPPR、CAYHRLRRC、SRRARRSPRHLGSG、PPRPPRPPRPPR、NAKTRRHERRRKLAIER、VKRGGLKLRHVPRPRVTRMDV、LYKKGPAKKGRPPLRGWFH、TAKTRYKARRAELEIERR、KGTYKKKLMRIPLKGT、PPRPPRPPR、RASKRDGSWVKKLHRILE、TRSSRAGLQWPVGRVHRLLRK、FKIYDKKVRTRVVKH、VRLPPPVRLLPPPVRLLPPP、GPFHFYQFLFPPV、PLILLRLRGQF、YTAIAWVKAFIRKLRLK、KETWWETTWTEWSQPKKRKV、LIRLWSHLIHWFQNRRLWKKK、VDKGSYLPRPTPPRPIYNRN、MDAQTRRRERRAEKQAQWKAAN、GSPWGLQHHPPRT、KLALKALKALKALA、IPALK、VPALR、LLIILRRIRKQAHASHK、IAWVKAFIRKLRLKGPL

G、A A V L L P V L L A A P V Q R K R Q K L P、T S P L N I H N G Q K L、V P T L K、またはV S A L Kである、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16】

Jが、R R R R R R R R R R R R、G L A F L G F L G A A G S T M G A W S Q P K K K R K V、R R I R P R P P R L P R P R P L P F P R P G、R K K R R Q R R R、R R R R R R R R R R、G R P R E S G K K R K R K R L K P、またはA L W K T L L K K V L K A P K K K R K Vである、請求項1から15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17】

請求項1から16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18】

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ための、請求項1から16のいずれか一項に記載の化合物、もしくは薬学的に許容されるその塩を含む組成物、または請求項17に記載の組成物。

【請求項19】

前記筋疾患が、デュシェンヌ型筋ジストロフィーである、請求項18に記載の組成物。

【請求項20】

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、請求項18に記載の組成物。

【請求項21】

前記細菌感染症が、M y c o b a c t e r i u m t u b e r c u l o s i s によって引き起こされる、請求項18に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0171

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0171】

均等物

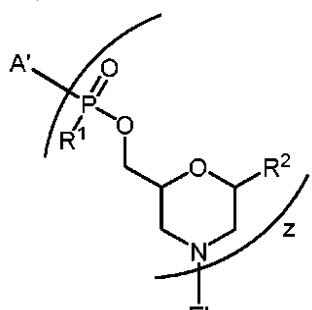
当業者ならば、日常実験以上のものを使用することなく、本明細書において記載されている開示の具体的な実施形態の多くの均等物を認識または解明することができるであろう。そのような均等物は、下記の特許請求の範囲によって包含されるように意図されている。

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：

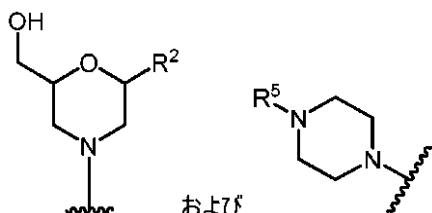
【化35】



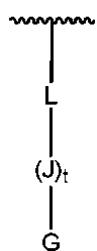
(I)

または薬学的に許容されるその塩であって、式中、A'は、-NHCH₂C(O)NH₂、-N(C_{1~6}-アルキル)CH₂C(O)NH2、

【化36】

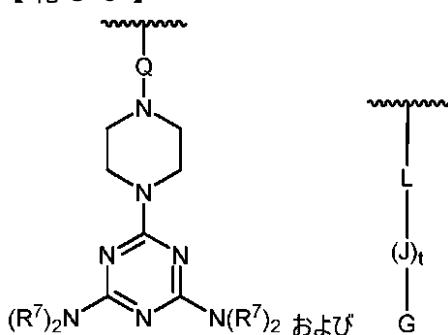
から選択され、式中、R⁵は、-C(O)(O-アルキル)_x-OHであり、xは、3~10であり、各アルキル基は、各出現において独立して、C_{2~6}-アルキルであるか、またはR⁵は、-C(O)C_{1~6}-アルキル、トリチル、モノメトキシトリチル、-(C_{1~6}-アルキル)R⁶、-(C_{1~6}-ヘテロアルキル)-R⁶、アリール-R⁶、ヘテロアリール-R⁶、-C(O)O-(C_{1~6}-アルキル)-R⁶、-C(O)O-アリール-R⁶、-C(O)O-ヘテロアリール-R⁶、および

【化37】

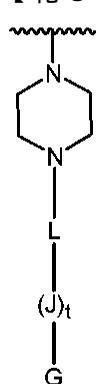
から選択され、式中、R⁶は、OH、SHおよびNH₂から選択されるか、またはR⁶は、固体支持体に共有結合的に連結しているO、SもしくはNH₂であり、各R¹は、OHおよび-NR³R⁴から独立して選択され、各R³およびR⁴は、各出現において独立して、-C_{1~6}-アルキルであり、各R²は、H、核酸塩基、および化学保護基で官能基化された核酸塩基から独立して選択され、前記核酸塩基は、各出現において独立して、ピリジン、ピリミジン、トリアジナン、プリンおよびデアザ-プリンから選択されるC_{3~6}-複素環式環を含み、zは、8~40であり、E'は、H、-C_{1~6}-アルキル、-C(O)C_{1~6}-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、

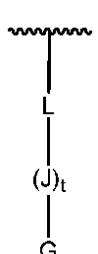
【化38】



【化39】



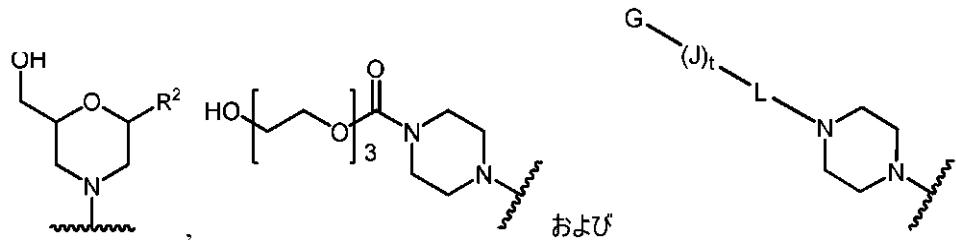
【化40】



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_{1~6}-アルキル)CH₂C(O)NH₂、
【化41】

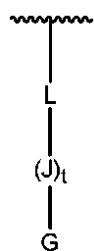


から選択される、項目1に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

(項目3)

E'が、H、-C(O)CH₃、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42】

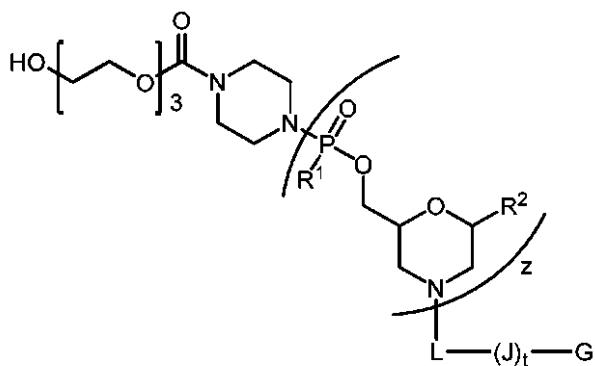


から選択される、項目1から2のいずれか一項に記載のペプチド - オリゴヌクレオチドコンジュゲート、または薬学的に許容されるその塩。

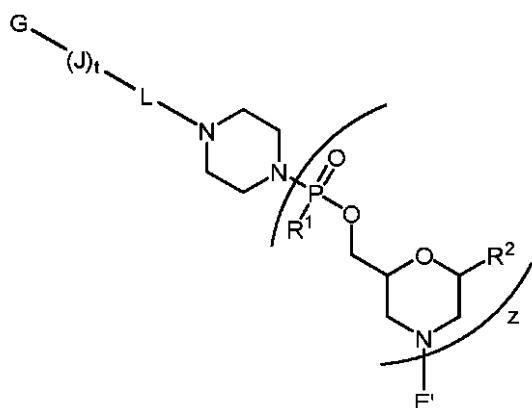
(項目4)

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43】



(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_{1~6}-アルキル、-C(O)CH₃、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Jが、グリシン、アラニン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、リシン、グルタミン、グルタミン酸、セリン、プロリン、バリン、アルギニンおよびトレオニンから独立して選択される、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)

各Jが、アルギニンである、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R¹が、N(CH₃)₂である、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)

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。

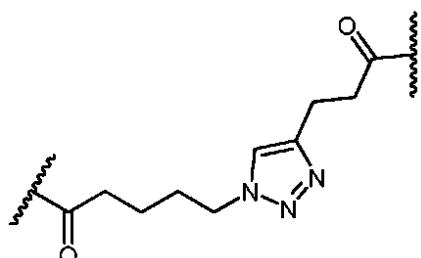
(項 目 1 1)

しかし、-C(=O)(CH₂)_{1~6}-トリアゾール-(CH₂)_{1~6}C(=O)-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 1 2)

L が、

【化 4 4】



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jugate、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 1 3)

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、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 1 4)

G が、 - C (O) C H₃ である、項目 1 から 2 3 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)

G、AAVLLPVLLAAPVQRKRQKLP、TSPLNIGHNGQKL、VPTLK、またはVSALKである、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16)

Jが、RRRRRRRRRR、GLAFLGFLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV、RRIRPRPPRLP R P R P R P L P F P R P G、RKKR R Q R R R、RRRRRRRRRR、GRPRESGKKRKRKRLKP、またはALWKTL L KVLKAPKKKRKVである、項目1から15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17)

項目1から16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18)

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16のいずれか一項に記載の化合物または項目17に記載の組成物を投与するステップを含む、方法。

(項目19)

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18に記載の方法。

(項目20)

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18に記載の方法。

(項目21)

前記細菌感染症が、Mycobacterium tuberculosisによって引き起こされる、項目18に記載の方法。