

【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】平成 24 年 6 月 28 日 (2012.6.28)

【公表番号】特表 2011-520983 (P2011-520983A)

【公表日】平成 23 年 7 月 21 日 (2011.7.21)

【年通号数】公開・登録公報 2011-029

【出願番号】特願 2011-510720 (P2011-510720)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 48/00

【手続補正書】

【提出日】平成 24 年 5 月 11 日 (2012.5.11)

【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

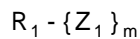
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

腫瘍細胞を有する哺乳動物に対して式 (I) :

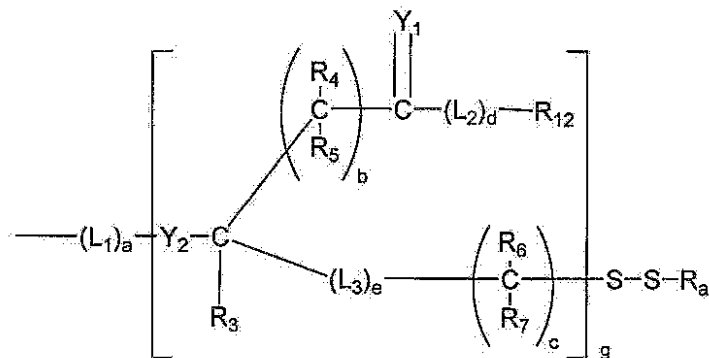


[式中、

R_1 は実質的に非抗原性の水溶性ポリマーであり；

各 Z_1 は同一または異なり、

【化 1】



$-(L_4)_{a1} - R_b$; 及び

$-(L_4)_{a2} - R_c$

からなる群から選択され；

Y_1 はそれぞれ独立してSまたはOであり；

Y_2 はそれぞれ独立して NR_{13} であり；

R_a はそれぞれ同一または異なるオリゴヌクレオチドであり；

L_{1-4} の各々はそれぞれ同一または異なる二官能性リンカーであり；

R_b はそれぞれ葉酸であり；

R_c はそれぞれ同一または異なる診断薬であり；

R_{3-7} の各々は独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-19} 分岐状アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択され；

R_{13} はそれぞれ独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-19} 分岐状アルキル及び C_{3-8} シクロアルキルからなる群から選択され；

R_{12} はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-19} 分岐状アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択され；

(a)及び(d)の各々は独立して0、1、2または3であり；

(a1)及び(a2)の各々は独立して0、1、2または3であり；

各(b)は独立して0、1、2または3であり；

各(c)は独立して0、1、2または3であり；

各(e)は独立して0または1であり；

各(g)は独立して0または1であり；

(m)は約2～約32の正の整数であり、

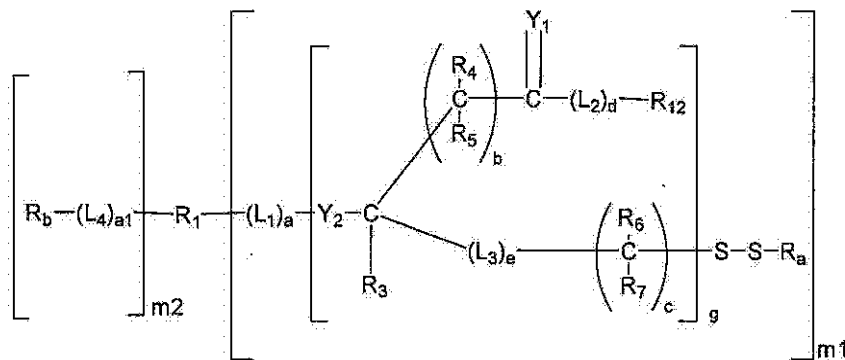
ただし、(a)及び(g)は同時に0でなく、更に Z_1 の1つ以上はオリゴヌクレオチドを含有している]

の化合物を投与することを含む、哺乳動物中の腫瘍細胞に対してオリゴヌクレオチドを送達する改良方法に使用するための、式(1)の化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項2】

式(1)を有する化合物が式(1'):

【化2】



[式中、

(m1)は約1～約8の正の整数であり；

(m2)は0または約1～約7の正の整数であり；

(m1)及び(m2)の合計は約2～約8の整数である]

を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

すべての Z_1 がオリゴヌクレオチドを含有している、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

Z_1 の1つ以上が葉酸を含有している、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R_{12} がOHであり、かつ、場合により R_{3-7} がすべて水素であってもよい、請求項1に記載の化合物。

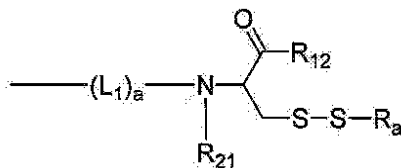
【請求項6】

(b)、(d)及び(e)が0であり、(c)が1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

Z₁が式：

【化3】



[式中、

(a)は0または1であり；

(m)は2～8の整数；および(2、4、8、16または32)であり；

R₁₂はそれぞれ独立してヒドロキシル、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₉分岐状アルキル及びC₁₋₆アルコキシからなる群から選択され；

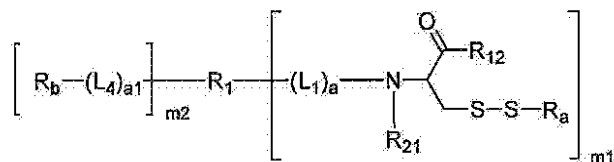
他の可変部はすべて請求項1中の定義と同じである]

を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

式(1)を有する化合物が式

【化4】



(式中、(a)は0または1である)

を有する、請求項2に記載の化合物。

【請求項9】

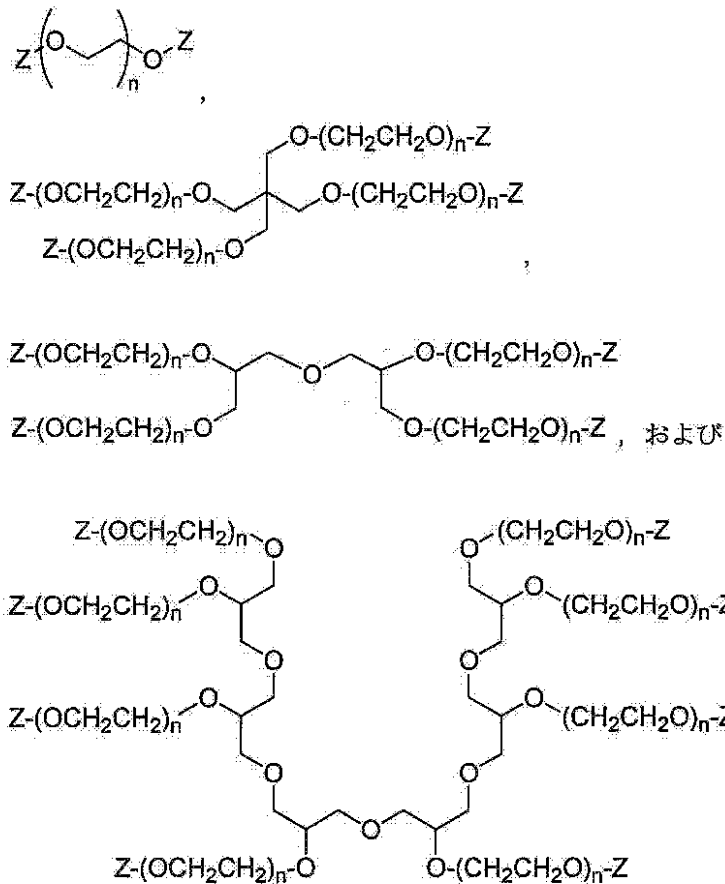
(m2)が0であり、かつ、場合により(m1)が1であってもよい、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

R₁がポリアルキレンオキシドを含み、かつR₁が約5,000～約25,000ダルトンまたは約20,000～約45,000ダルトンの全数平均分子量を有している、請求項1に記載の化合物。

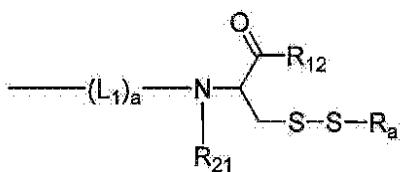
【請求項11】

【化 5】



[式中、
各Zは独立して

【化 6】



$-(\text{L}_4)_{a1}-\text{R}_b$; または

$-(\text{L}_4)_{a2}-\text{R}_c$

(ここで、

(a)は0または1であり、

R_{12} はそれぞれ独立してヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-19} 分岐アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される)であり;

(n)は正の整数であり、化合物のポリマー部分は約5,000～約25,000ダルトンまたは約20,000～約45,000ダルトンの全数平均分子量を有しており;

他の可変部はすべて請求項1中の定義と同じである]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 1 2】

オリゴヌクレオチドが、

一本鎖または二本鎖オリゴヌクレオチド、

アンチセンスオリゴヌクレオチド、

デオキシヌクレオチド、リボヌクレオチド、ロック核酸(LNA)、短鎖干渉性RNA(siRNA)

、マイクロRNA(miRNA)、アプタマー、ペプチド核酸(PNA)、ホスホロジアミデートモルホリノオリゴヌクレオチド(PMO)、トリシクロ-DNA、二本鎖オリゴヌクレオチド(デコイODN)、触媒RNA(RNAi)、アプタマー、スピエゲルマー(spiegelmer)、CpGオリゴマー及びその組合せからなる群から選択される、または
LNA及びホスホロチオエート結合を有している、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

オリゴヌクレオチドが約8～約30ヌクレオチドを有している、請求項12に記載の化合物

。

【請求項14】

オリゴヌクレオチドがアンチセンスbcl-2オリゴヌクレオチド、アンチセンスHIF-1aオリゴヌクレオチド、アンチセンスサバイビン(survivin)オリゴヌクレオチド及びアンチセンスErb 3オリゴヌクレオチドからなる群から選択される、請求項13に記載の化合物。

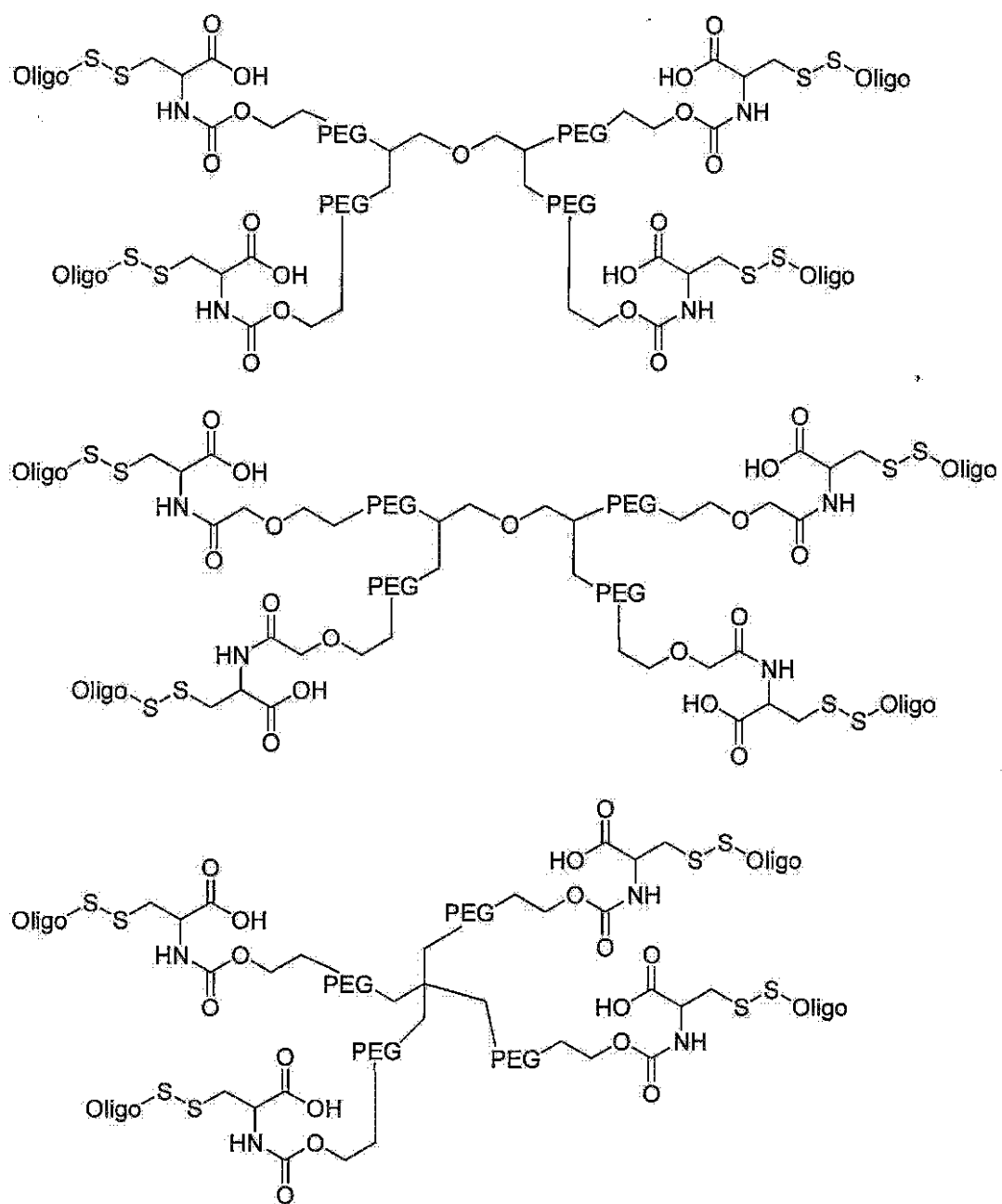
【請求項15】

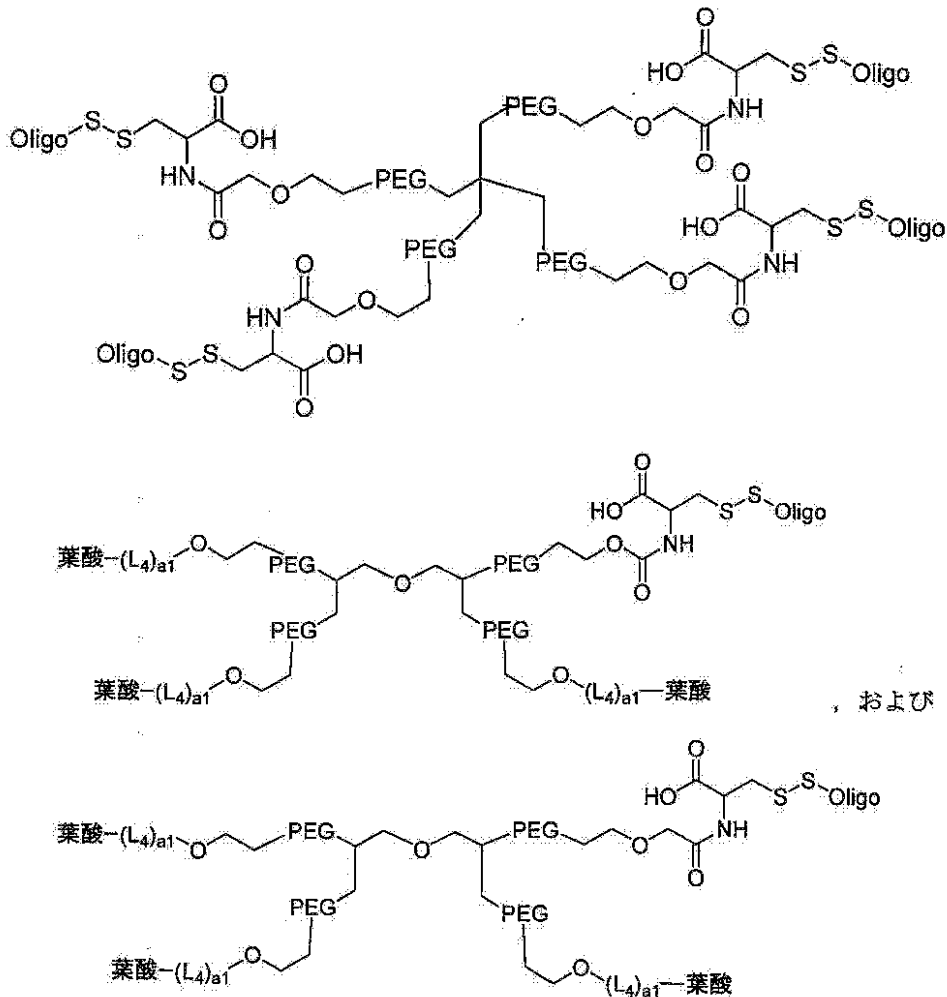
オリゴヌクレオチドが配列番号1、配列番号2及び3、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号5、及び配列番号6を含む、請求項12に記載の化合物。

【請求項16】

式(1)を有する化合物が、

【化 7】





[式中、

Oligoはオリゴヌクレオチドであり；

PEGはポリエチレングリコールであり、化合物のポリマー部分は約5,000～約25,000ダルトンまたは約20,000～約45,000ダルトンの全数平均分子量を有しており；

(a1)は1であり；

L₄は-NH(CH₂CH₂O)₂(CH₂)₂NH[C(=O)]_r、または-NH(CH₂)₃-(ここで、(r')は0または1である)である]

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17】

Oligoが-5'-(CH₂)₆-T_sA_sG_sC_sC_sT_sG_sT_sC_sA_sC_sT_sT_sC_sT_sC_s-3'または-5'-(CH₂)₆-G_sC_sT_sG_sC_sC_sA_sT_sG_sG_sA_sT_sT_sG_sA_sG_s-3'

(ここで、5'及び3'末端の最初の3つのヌクレオチドはLNAであり、「s」はホスホロチオエート結合を表す)

である、請求項16に記載の化合物。

【請求項18】

腫瘍細胞が前立腺または子宮頸癌細胞である、請求項1に記載の化合物。

【請求項19】

投与ステップが、該哺乳動物の血流を介した投与を含む、請求項1に記載の化合物。