

【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】令和3年7月29日(2021.7.29)

【公開番号】特開2021-72840(P2021-72840A)

【公開日】令和3年5月13日(2021.5.13)

【年通号数】公開・登録公報2021-022

【出願番号】特願2021-14429(P2021-14429)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/113	(2010.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 1 2 N	15/53	(2006.01)
A 6 1 K	31/7105	(2006.01)
A 6 1 K	31/7125	(2006.01)
A 6 1 P	17/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/113	1 3 0 Z
C 1 2 N	15/12	Z N A
C 1 2 N	15/53	
A 6 1 K	31/7105	
A 6 1 K	31/7125	
A 6 1 P	17/18	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/02	
A 6 1 K	48/00	

【手続補正書】

【提出日】令和3年5月18日(2021.5.18)

【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】

12個～30個の連結されたヌクレオシドからなりかつ配列番号118～724および726～1461の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、または少なくとも20個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する修飾オリゴヌクレオチド、を含む化合物。

【請求項2】

前記修飾オリゴヌクレオチドが混成バックボーンを有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記混成バックボーンモチーフが以下から選択される、請求項2に記載の化合物：

S O S S S S S S S S O O O S S ,
S O O O S S S S S S S S O S S ,

(式中、 $s = ホスホロチオエート$ 又 \cup $レオシド$ 間結合、及び
 $o = ホスホジエステル$ 又 \cup $レオシド$ 間結合)。

【請求項4】

前記修飾オリゴヌクレオチドが以下のいずれかの糖化学モチーフを有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の化合物：

a b d d d d d d d d a b a b a a ,
b a b a d d d d d d d d a b a b ,
a a a a a d d d d d d d d d b b a a ,
a a a a a d d d d d d d d a b a b a ,
a a a a a d d d d d d d d b a b a a ,
a a a a a d d d d d d d d d b b a a a ,
a a a a a a d d d d d d d d d b b a a ,
a a a a a b d d d d d d d d b a a a a ,
a a a a b d d d d d d d d b a a a a ,
a a a a b b d d d d d d d d b b a a a ,
a a b b b d d d d d d d d b b a a a ,
a a b b b d d d d d d d d a a a a a ,
a a b b b d d d d d d d d b b a a a ,
a b a b b d d d d d d d d a a a a a ,
a b a b b d d d d d d d d b a b a a ,

b a b a d d d d d d d a a a a a
 (式中、e = 任意の2'非二環式修飾糖、
b = 任意の二環式修飾糖、
d = 2' - デオキシリボース糖)。

【請求項5】

前記修飾オリゴヌクレオチドが以下のいずれかの糖化学モチーフを有する、請求項4に記載の化合物：

e k d d d d d d d d e k e k e e,
k e k e d d d d d d d d d e k e k ,
e e e e d d d d d d d d d k k e e ,
e e e e d d d d d d d d d e k e k e ,
e e e e d d d d d d d d d k e k e e ,
e e e e d d d d d d d d d k k e e e ,
e e e e e d d d d d d d d d d k k e e ,
e e e e k d d d d d d d d d k e e e ,
e e e k d d d d d d d d d k e e e ,
e e e k k d d d d d d d d k k e e e ,
e e k k d d d d d d d d d k k e e ,

e e k k d d d d d d d d e e e e e、
e e k k d d d d d d d d k k e e e、
e k e k d d d d d d d d e e e e e、
e k e k d d d d d d d d k e k e e、 及び
k e k e d d d d d d d d e e e e e
(式中、 e = 2' - O - メトキシエチルリボース修飾糖、
k = c E t 修飾糖、
d = 2' - デオキシリボース糖)。

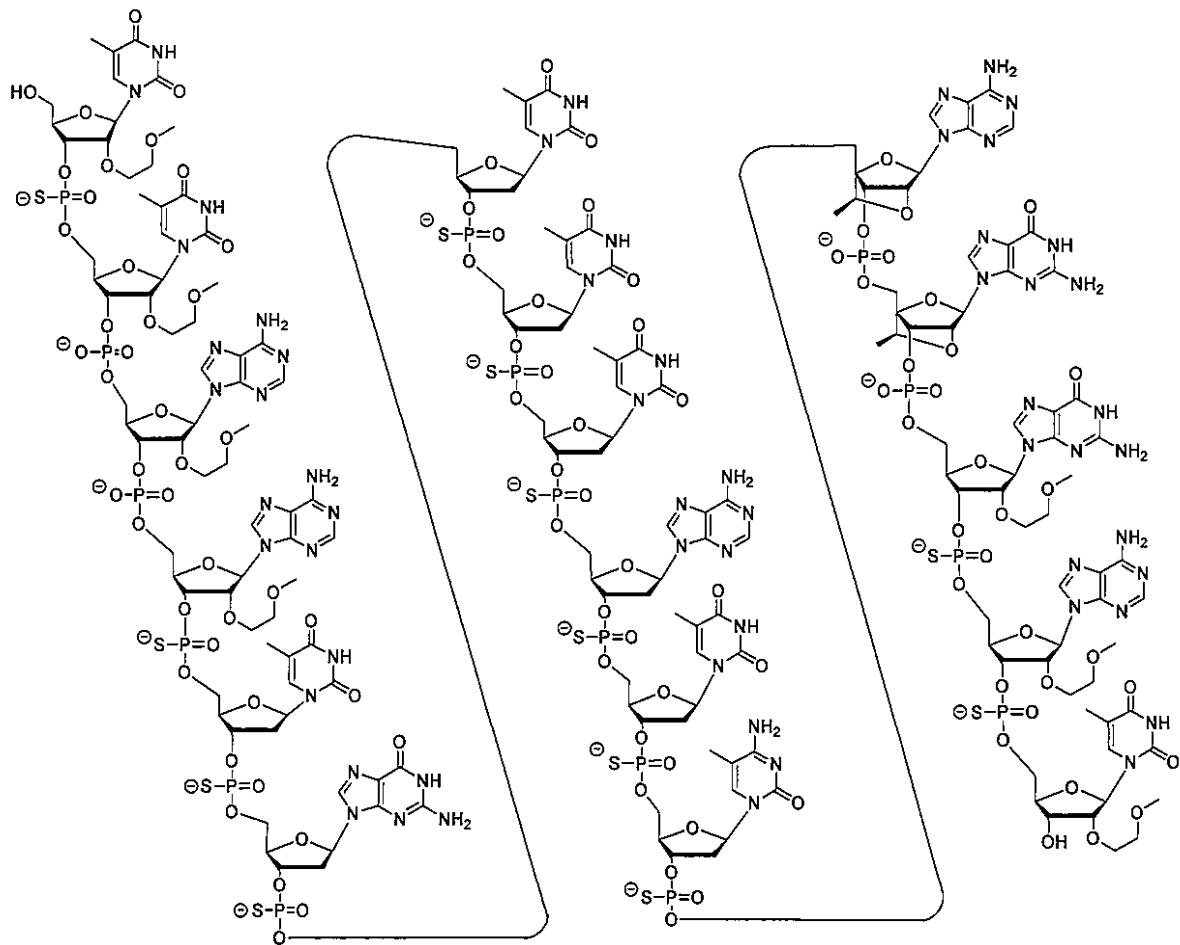
【請求項 6】

少なくとも 1 つのヌクレオシド間結合がホスホロチオエート結合であり、かつ少なくとも 1 つのヌクレオシド間結合がホスホジエステル結合である、請求項 1、4 または 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

以下の式に従う修飾オリゴヌクレオチドからなる化合物：

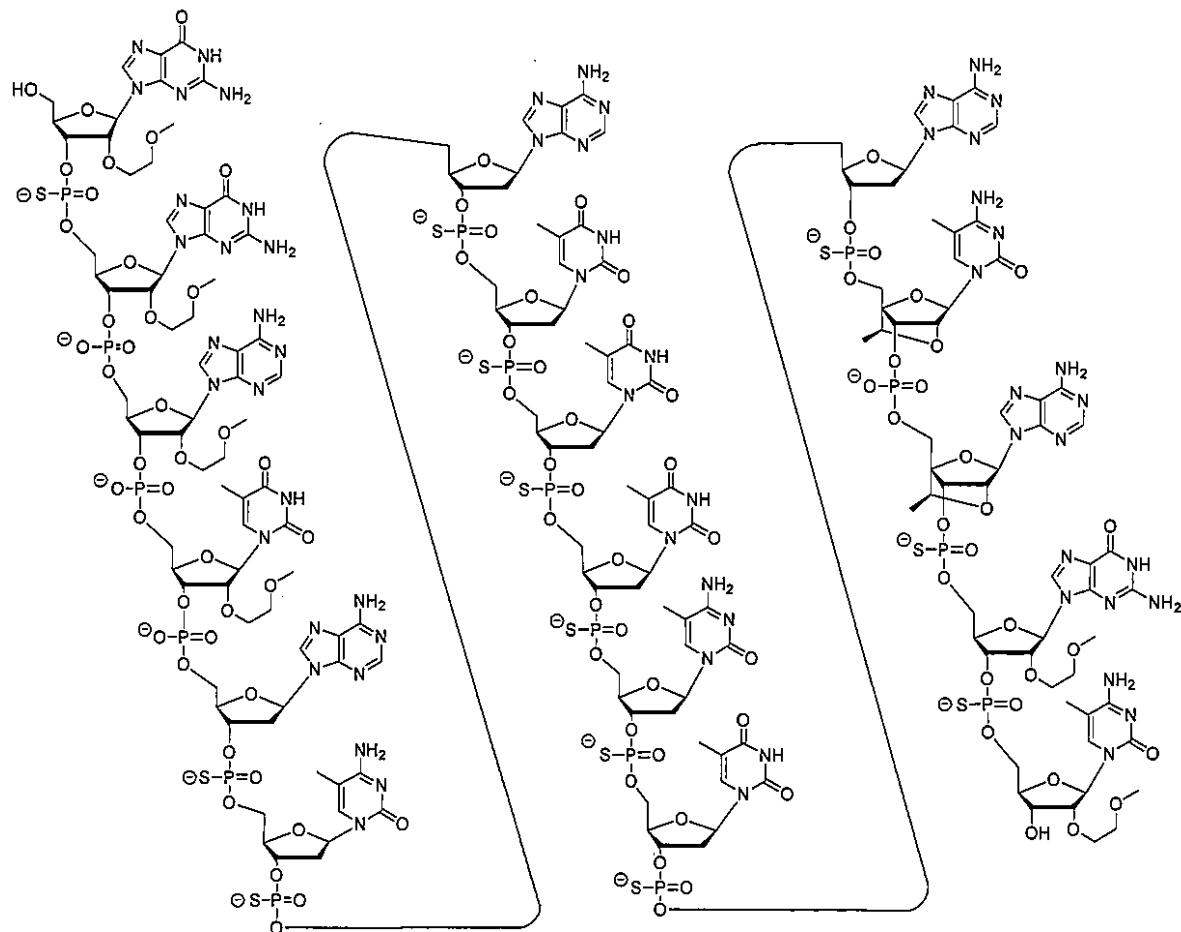
【化 1】



【請求項 8】

以下の式に従う修飾オリゴヌクレオチドからなる化合物：

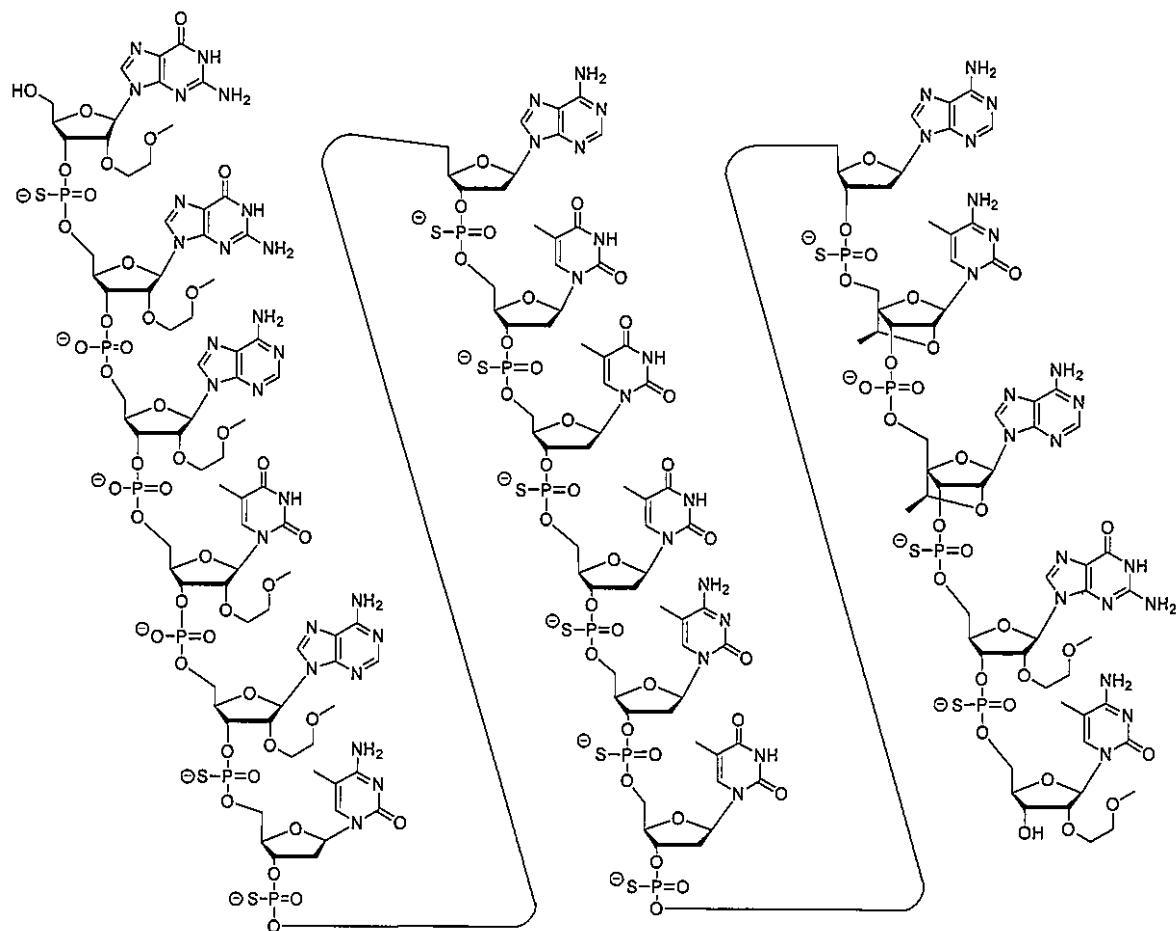
【化 2】



【請求項 9】

以下の式に従う修飾オリゴヌクレオチドからなる化合物：

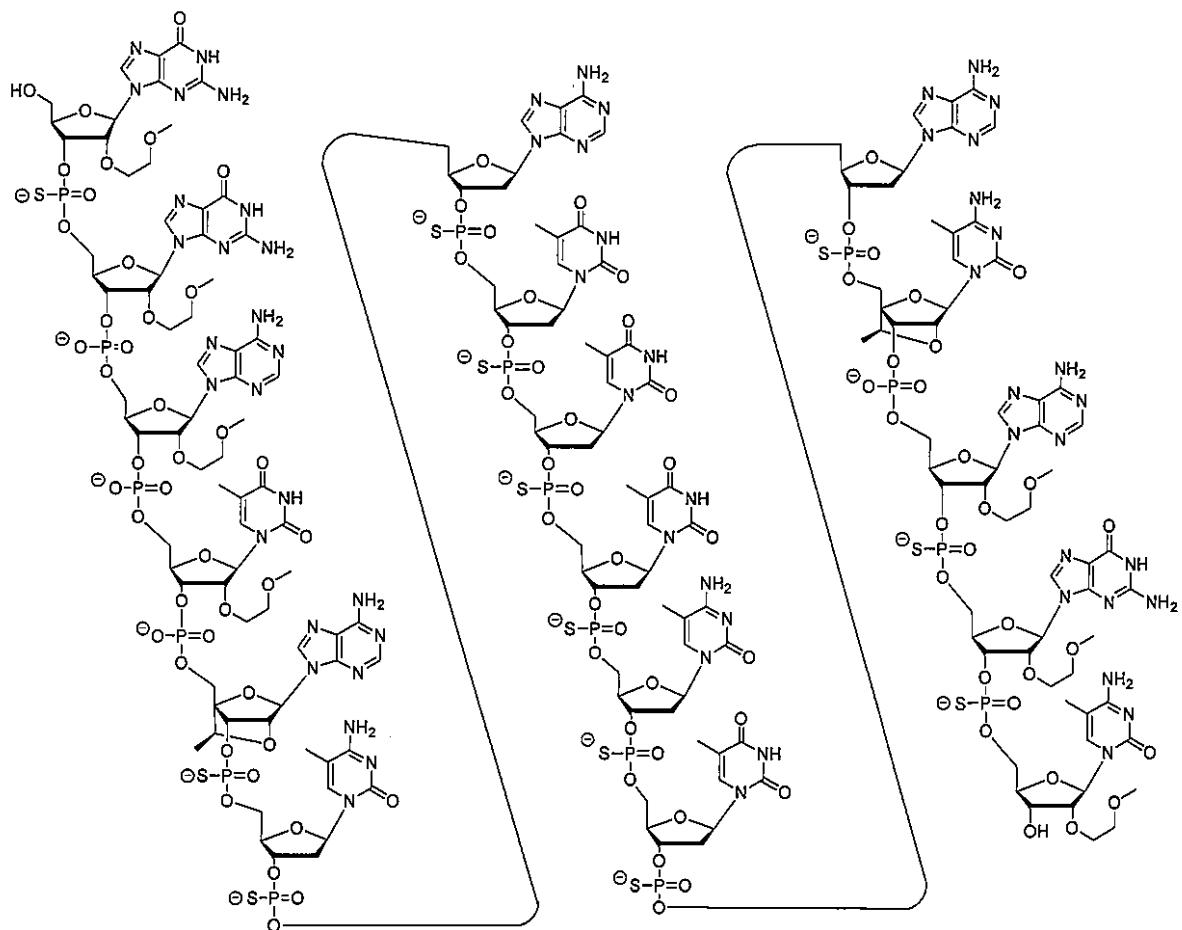
【化 3】



【請求項 10】

以下の式に従う修飾オリゴヌクレオチドからなる化合物：

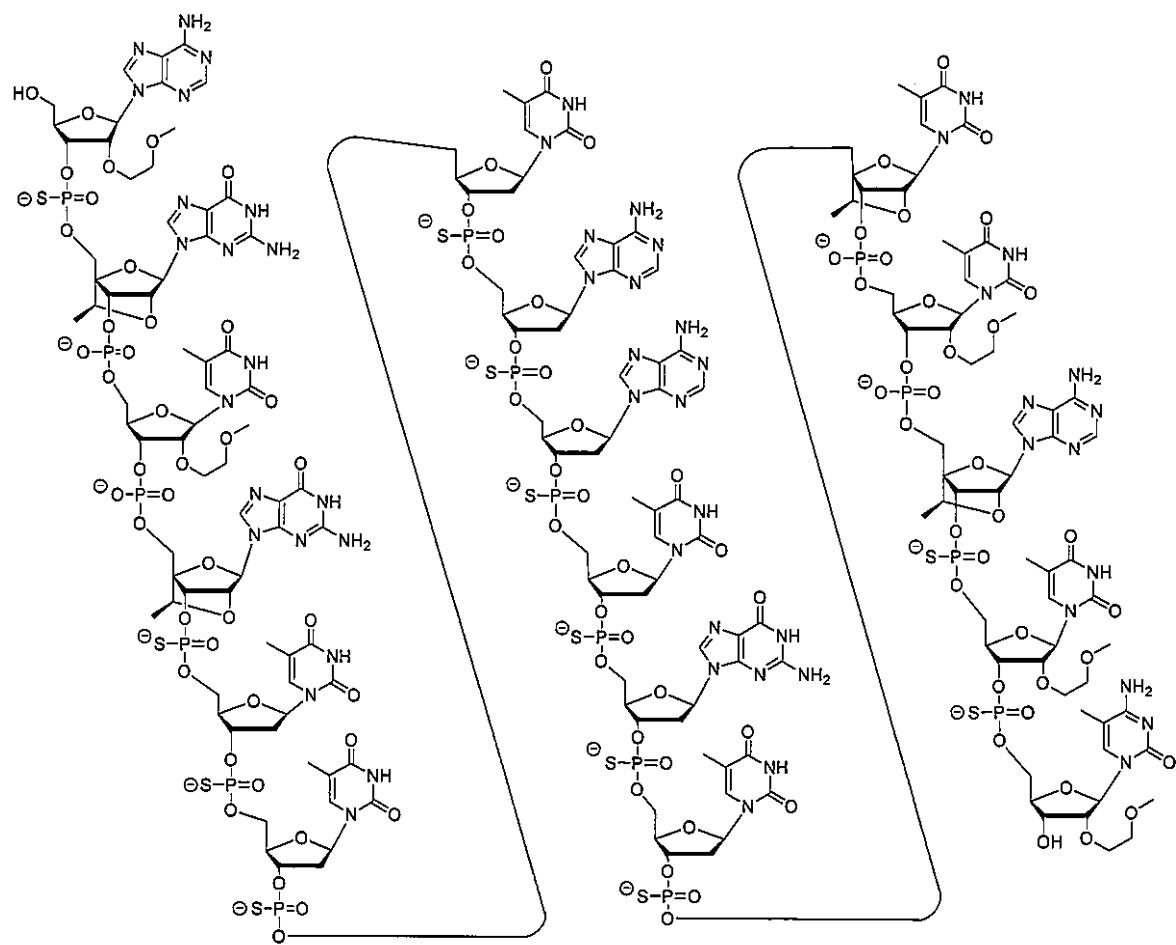
【化4】



【請求項 11】

以下の式に従う修飾オリゴヌクレオチドからなる化合物：

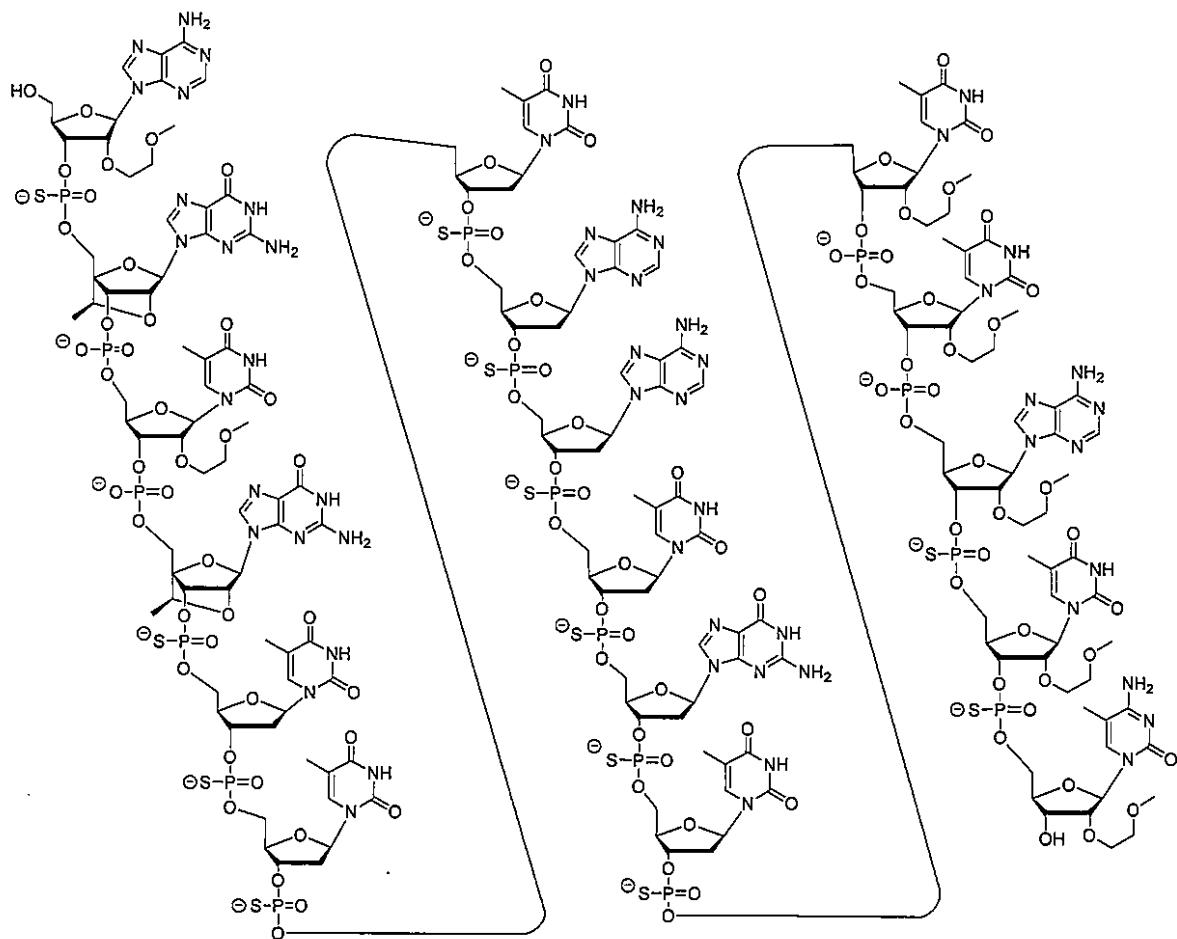
【化5】



【請求項 1 2】

以下の式に従う修飾オリゴヌクレオチドからなる化合物：

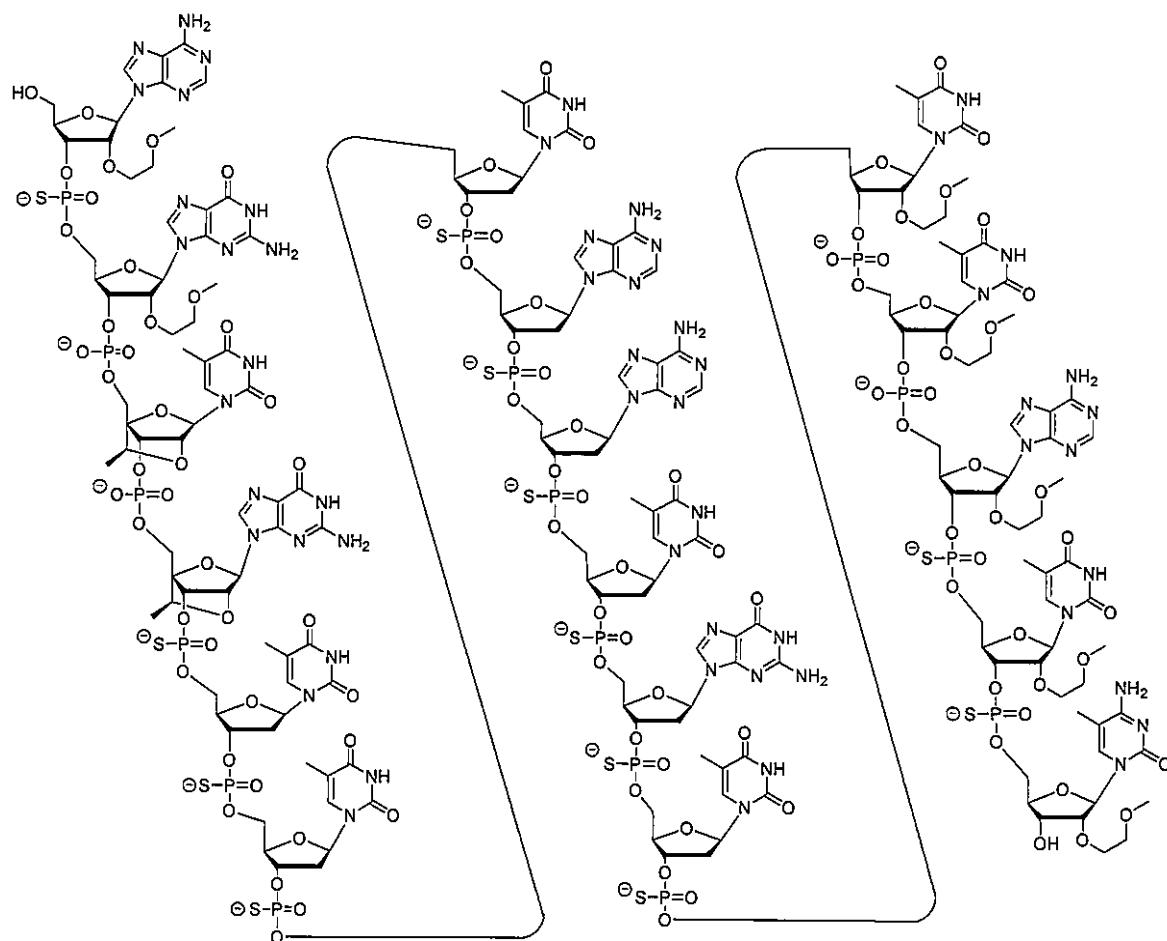
【化6】



【請求項 1 3】

以下の式に従う修飾オリゴヌクレオチドからなる化合物：

【化7】



【請求項14】

以下の式に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物：

T e s	T e o	A e o	A e s	T d s	G d s	T d s	T d s	T d s	A d s
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

T d s	m C d s	A k o	G k o	G e s	A e s	T e
-------	---------	-------	-------	-------	-------	-----

(式中、A = アデニン、

m C = 5 - メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン、

e = 2' - O - メトキシエチルリボース修飾糖、

k = c E t 修飾糖、

d = 2' - デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合)。

【請求項15】

以下の式に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物：

G e s	G e o	A e o	T e o	A d s	m C d s	A d s	T d s	T d s	T d s
-------	-------	-------	-------	-------	---------	-------	-------	-------	-------

m C d s	T d s	A d s	m C k o	A k s	G e s	m C e
---------	-------	-------	---------	-------	-------	-------

(式中、A = アデニン、

m C = 5 - メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン、

e = 2' - O - メトキシエチルリボース修飾糖、

k = c E t 修飾糖、

d = 2' - デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合)。

【請求項 16】

以下の式に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物：

G e s	G e o	A e o	T e o	A e s	m C d s	A d s	T d s	T d s	T d s
m C d s	T d s	A d s	m C k o	A k s	G e s	m C e			

(式中、A = アデニン、

m C = 5 - メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン、

e = 2' - O - メトキシエチルリボース修飾糖、

k = c E t 修飾糖、

d = 2' - デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合)。

【請求項 17】

以下の式に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物：

G e s	G e o	A e o	T e o	A k s	m C d s	A d s	T d s	T d s	T d s
m C d s	T d s	A d s	m C k o	A e s	G e s	m C e			

(式中、A = アデニン、

m C = 5 - メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン、

e = 2' - O - メトキシエチルリボース修飾糖、

k = c E t 修飾糖、

d = 2' - デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合)。

【請求項 18】

以下の式に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物：

A e s	G k o	T e o	G k s	T d s	T d s	T d s	A d s	A d s	T d s
G d s	T d s	T k o	T e o	A k s	T e s	m C e			

(式中、A = アデニン、

m C = 5 - メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン、

e = 2' - O - メトキシエチルリボース修飾糖、

k = c E t 修飾糖、

d = 2' - デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合)。

【請求項 19】

以下の式に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物：

A e s	G k o	T e o	G k s	T d s	T d s	T d s	A d s	A d s	T d s
G d s	T d s	T e o	T e o	A e s	T e s	m C e			

(式中、A = アデニン、

m C = 5 - メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン、

e = 2' - O - メトキシエチルリボース修飾糖、

k = c E t 修飾糖、

d = 2' - デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合)。

【請求項 2 0】

以下の式に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物：

A e s	G e o	T k o	G k s	T d s	T d s	T d s	A d s	A d s	T d s
G d s	T d s	T e o	T e o	A e s	T e s	m C e			

(式中、A = アデニン、

m C = 5 - メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン、

e = 2' - O - メトキシエチルリボース修飾糖、

k = c E t 修飾糖、

d = 2' - デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合)。

【請求項 2 1】

以下の式に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物：

m C e s	m C e o	G e o	T e o	m C e o	G d s	m C d s	m C d s	m C d
s	T d s	T d s	m C d s	A d s	G d s	m C d s	A e o	m C e o
								G e s
m C e s	A e							

(式中、A = アデニン、

m C = 5 - メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン、

e = 2' - O - メトキシエチルリボース修飾糖、

d = 2' - デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合)。

【請求項 2 2】

以下の式に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物：

m C e s	m C e o	G e o	T e o	m C e s	G d s	m C d s	m C d s	m C d
s	T d s	T d s	m C d s	A d s	G e s	m C e o	A e o	m C e o
								G e s
m C e s	A e							

(式中、A = アデニン、

m C = 5 - メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン、

e = 2' - O - メトキシエチルリボース修飾糖、

d = 2' - デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合)。

【請求項 2 3】

以下の式に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物：

m C e s	m C e o	G e o	T e o	m C e s	G d s	m C d s	m C d s	m C d
s	T d s	T d s	m C d s	A d s	G d s	m C d s	A e o	m C e o
								G e o
m C e s	A e							

(式中、A = アデニン、

e s m C e

(式中、A = アデニン、
m C = 5 - メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン、

e = 2' - O - メトキシエチルリボース修飾糖、

d = 2' - デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合)。

【請求項 28】

以下の式に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物：

<u>G e s</u>	<u>G e o</u>	<u>m C e o</u>	<u>G e o</u>	<u>A e o</u>	<u>T e s</u>	<u>m C d s</u>	<u>m C d s</u>	<u>m C d s</u>
<u>A d s</u>	<u>A d s</u>	<u>T d s</u>	<u>T d s</u>	<u>A d s</u>	<u>m C d s</u>	<u>A e o</u>	<u>m C e o</u>	<u>m C e s</u>
<u>e s</u>	<u>m C e</u>							<u>A</u>

(式中、A = アデニン、
m C = 5 - メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン、

e = 2' - O - メトキシエチルリボース修飾糖、

d = 2' - デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合)。

【請求項 29】

以下の式に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物：

<u>G e s</u>	<u>T e o</u>	<u>m C e o</u>	<u>G e o</u>	<u>m C e s</u>	<u>m C d s</u>	<u>m C d s</u>	<u>T d s</u>	<u>T d s</u>
<u>m C d s</u>	<u>A d s</u>	<u>G d s</u>	<u>m C d s</u>	<u>A d s</u>	<u>m C d s</u>	<u>G e o</u>	<u>m C e o</u>	<u>A e o</u>
<u>m C e s</u>	<u>A e</u>							

(式中、A = アデニン、
m C = 5 - メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン、

e = 2' - O - メトキシエチルリボース修飾糖、

d = 2' - デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合)。

【請求項 30】

以下の式に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物：

<u>T e s</u>	<u>m C e o</u>	<u>G e o</u>	<u>m C e o</u>	<u>m C e s</u>	<u>m C d s</u>	<u>T d s</u>	<u>T d s</u>	<u>m C d s</u>
<u>A d s</u>	<u>G d s</u>	<u>m C d s</u>	<u>A d s</u>	<u>m C d s</u>	<u>G d s</u>	<u>m C e o</u>	<u>A e o</u>	<u>m C e o</u>
<u>A e s</u>	<u>m C e</u>							

(式中、A = アデニン、
m C = 5 - メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン、

e = 2' - O - メトキシエチルリボース修飾糖、

d = 2' - デオキシリボース糖、

s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び

o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合)。

【請求項 31】

以下の式に従う修飾オリゴヌクレオチドを含む化合物：

G e s	A e s	A e s	A e s	T e s	T d s	G d s	A d s	T d s	G d s
A d s	T d s	G d s	m C d s	m C d s	m C e s	T e s	G e s	m C e s	

A e

(式中、A = アデニン、
m C = 5 - メチルシトシン

G = グアニン、

T = チミン、

e = 2' - O - メトキシエチルリボース修飾糖、
d = 2' - デオキシリボース糖、及び
s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合)。

【請求項 3 2】

SOD - 1 に関する神経変性疾患を処置するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、前記医薬組成物。

【請求項 3 3】

SOD - 1 に関する筋萎縮性側索硬化症を処置するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、前記医薬組成物。

【請求項 3 4】

ヒト対象における家族性筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を処置または予防するための医薬組成物であって、以下の式のアンチセンス化合物またはその薬理学的に許容される塩：

m C e s	A e o	G e s	G e o	A e s	T d s	A d s	m C d s	A d s	T d
s	T d s	T d s	m C d s	T d s	A d s	m C e o	A e s	G e o	m C e s

T e (配列番号 725 の核酸塩基配列)

(式中、

A = アデニン、

m C = 5 - メチルシトシン、

G = グアニン、

T = チミン、

e = 2' - O - メトキシエチルリボース修飾糖、
d = 2' - デオキシリボース糖
s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び
o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合)

を含む医薬組成物。

【請求項 3 5】

ヒト対象における孤発性筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を処置または予防するための医薬組成物であって、以下の式のアンチセンス化合物またはその薬理学的に許容される塩：

m C e s	A e o	G e s	G e o	A e s	T d s	A d s	m C d s	A d s	T d
s	T d s	T d s	m C d s	T d s	A d s	m C e o	A e s	G e o	m C e s

T e (配列番号 725 の核酸塩基配列)

(式中、

A = アデニン、

m C = 5 - メチルシトシン、

G = グアニン、

T = チミン、

e = 2' - O - メトキシエチルリボース修飾糖、
d = 2' - デオキシリボース糖
s = ホスホロチオエートヌクレオシド間結合、及び
o = ホスホジエステルヌクレオシド間結合)

を含む医薬組成物。