

【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 2 月 25 日 (2021.2.25)

【公表番号】特表 2020-505032 (P2020-505032A)

【公表日】令和 2 年 2 月 20 日 (2020.2.20)

【年通号数】公開・登録公報 2020-007

【出願番号】特願 2019-538617 (P2019-538617)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 33/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/10 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/55 (2017.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

C 0 7 K 5/062 (2006.01)

C 0 7 K 5/083 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/113 Z N A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 33/00

A 6 1 P 31/10

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 29/02

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/00

A 6 1 K 47/55

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/713

A 6 1 P 43/00 1 2 3

C 0 7 K 5/062

C 0 7 K 5/083

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 1 月 15 日 (2021.1.15)

【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】

少なくとも 2 つのエフェクター分子を含む多標的分子であって、前記エフェクター分子は、エンドソーム切断可能なリンカー又はプロテアーゼ切断可能なリンカーを介して一緒に連結され、前記リンカーは炭水化物リンカーであり、前記リンカーは、血液若しくは血清（又は細胞外条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下）と比較して、細胞内（又は細胞内条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下）で少なくとも 1 . 2 5 倍速く切断される、多標的分子。

## 【請求項 2】

少なくとも 1 つのリガンドが前記多標的分子と共役される、請求項 1 に記載の多標的分子。

## 【請求項 3】

前記エフェクター分子が、独立に、*s i R N A*、*s h R N A*、アンチセンスオリゴヌクレオチド、マイクロRNA、抗マイクロRNA又は抗*m i r*、スーパー*m i r*、アンタゴ*m i r*、リボザイム、三重鎖形成性オリゴヌクレオチド、デコイオリゴヌクレオチド、スプライススイッチングオリゴヌクレオチド、免疫刺激オリゴヌクレオチド、RNA 活性化剤、U1 アダプター、C R I S P R C a s 及びこれらの任意の組合せからなる群から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の多標的分子。

## 【請求項 4】

前記多標的分子が、少なくとも 2 つの標的核酸の遺伝子発現を、前記エフェクター分子と一緒に連結されていない場合と比べてそれぞれ少なくとも 7 5 % だけ調節する、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の多標的分子。

## 【請求項 5】

前記少なくとも 2 つのエフェクター分子の 1 つは第 1 の標的核酸の遺伝子発現を調節し、かつ前記少なくとも 2 つのエフェクター分子のもう 1 つは第 2 の核酸の遺伝子発現を調節する、請求項 4 に記載の多標的分子。

## 【請求項 6】

前記第 1 の標的核酸及び前記第 2 の標的核酸が同じである、請求項 5 に記載の多標的分子。

## 【請求項 7】

リガンドが前記少なくとも 2 つのエフェクター分子の 1 つの 3 ' 末端において共役される、又は

リガンドが前記少なくとも 2 つのエフェクター分子の 1 つの 5 ' 末端において共役される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の多標的分子。

## 【請求項 8】

前記第 1 のエフェクター分子が第 1 の二本鎖 *s i R N A* 分子であり、かつ前記第 2 のエフェクター分子が第 2 の二本鎖 *s i R N A* 分子である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の多標的分子。

## 【請求項 9】

前記第 1 の *s i R N A* 分子のセンス鎖が前記第 2 の *s i R N A* 分子のセンス鎖に共有結合される、又は

前記第 1 の *s i R N A* 分子のセンス鎖が前記第 2 の *s i R N A* 分子のアンチセンス鎖に共有結合される、又は

前記第 1 の *s i R N A* 分子のアンチセンス鎖が前記第 2 の *s i R N A* 分子のアンチセンス鎖に共有結合される、請求項 8 に記載の多標的分子。

## 【請求項 10】

リガンドがセンス鎖の 1 つと共役される、請求項 8 又は 9 に記載の多標的分子。

## 【請求項 11】

リガンドがアンチセンス鎖の 1 つと共役される、請求項 8 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の多標的分子。

【請求項 1 2】

修飾ヌクレオシド間結合、修飾核酸塩基、修飾糖及びこれらの任意の組合せからなる群から選択される少なくとも 1 つの修飾を含む、請求項 8 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の多標的分子。

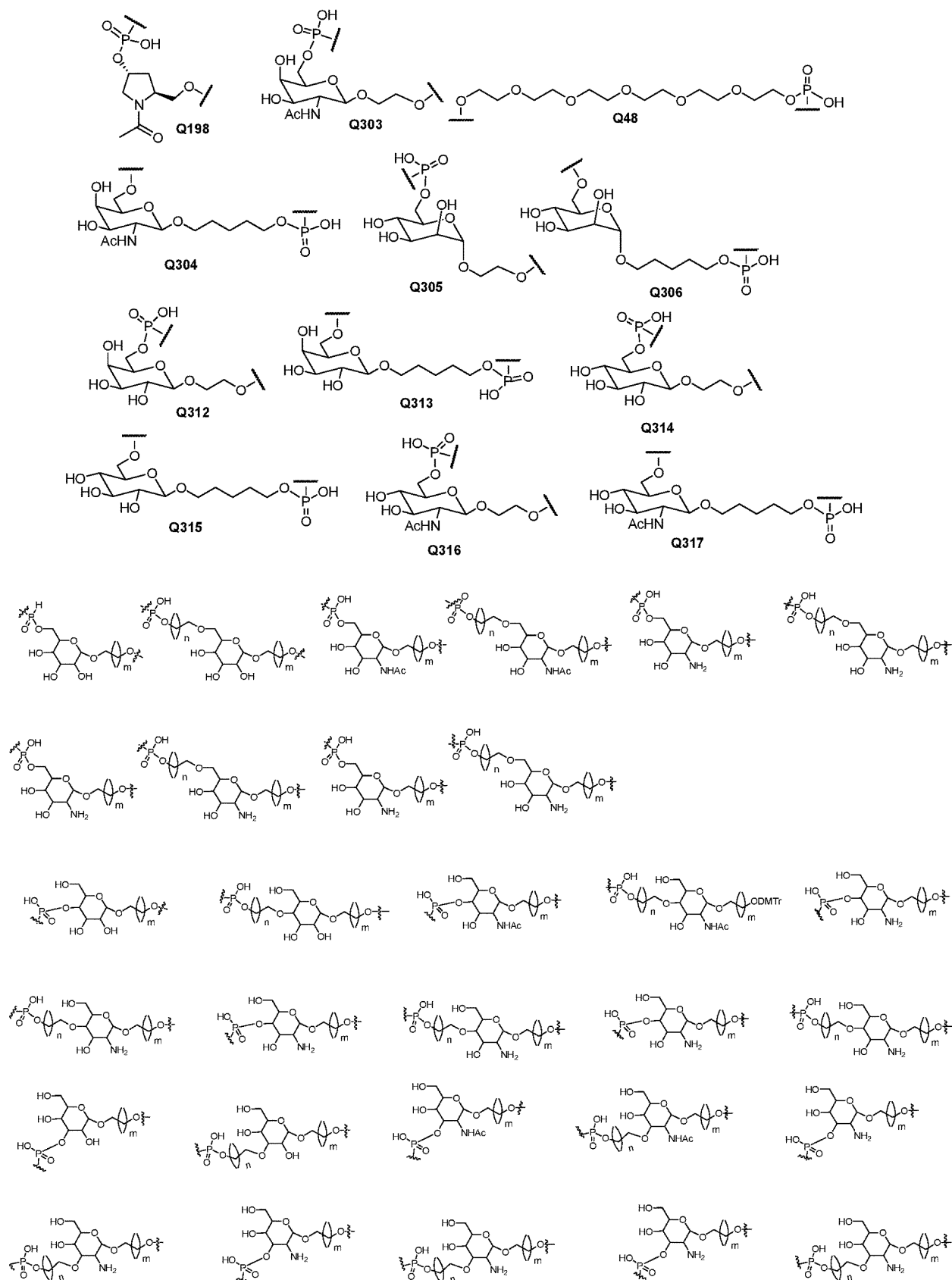
【請求項 1 3】

前記少なくとも 1 つの修飾がセンス鎖又はアンチセンス鎖に含まれる、請求項 1 2 に記載の多標的分子。

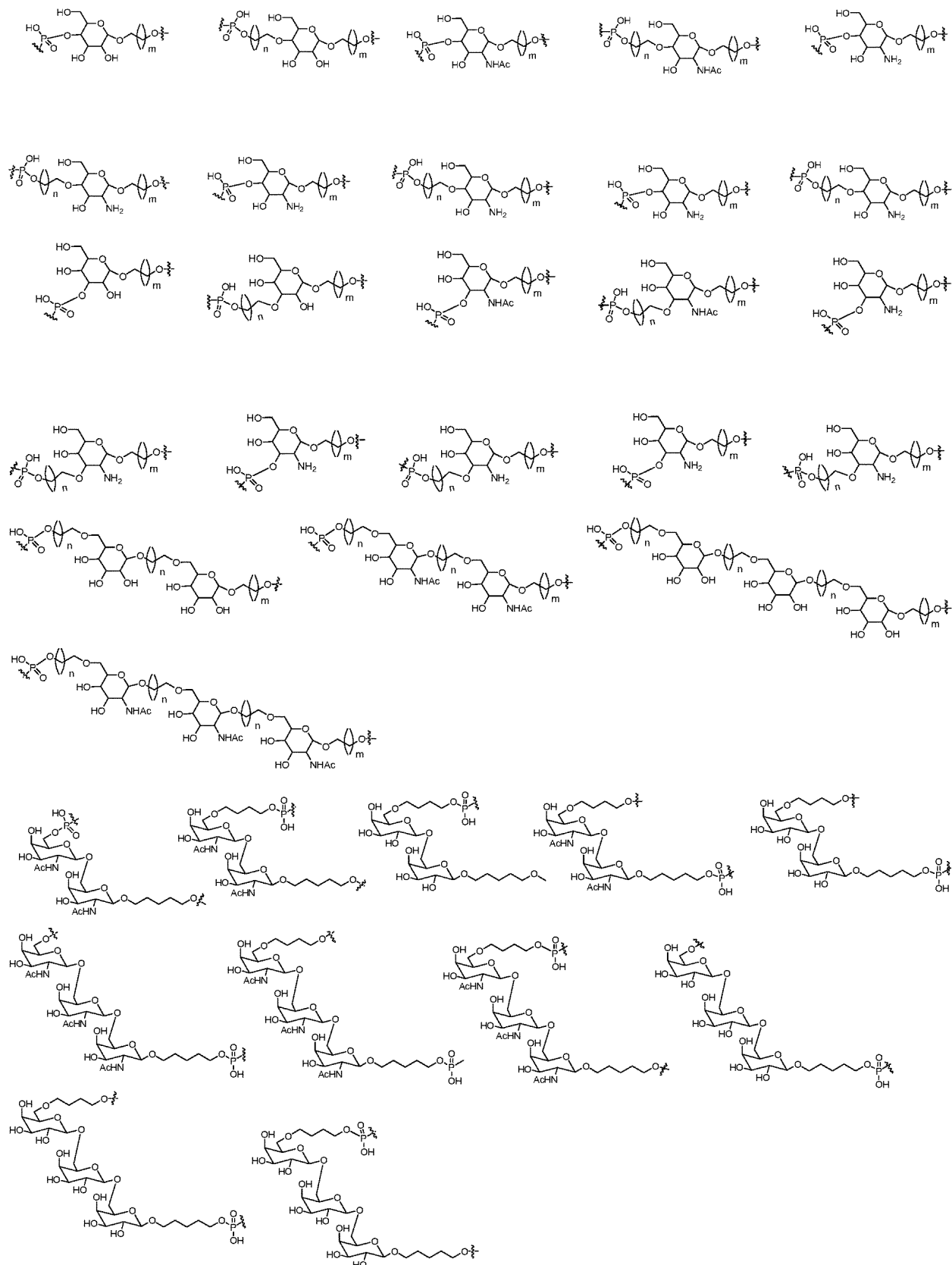
【請求項 1 4】

前記リンカーが、

## 【化 1 - 1】



## 【化 1 - 2】



The image displays several chemical structures of poly(ether sulfone)s and poly(ether ether sulfone)s. The top row shows three linear poly(ether sulfone)s with different side chain architectures: a tri-*tert*-butylphenyl structure, a tri-*tert*-butylphenyl structure with a pendant *tert*-butyl group, and a tri-*tert*-butylphenyl structure with a pendant *tert*-butyl group and a pendant *tert*-butyl group. The middle row shows three linear poly(ether ether sulfone)s with different side chain architectures: a tri-*tert*-butylphenyl structure, a tri-*tert*-butylphenyl structure with a pendant *tert*-butyl group, and a tri-*tert*-butylphenyl structure with a pendant *tert*-butyl group and a pendant *tert*-butyl group. The bottom row shows three branched poly(ether sulfone)s with different side chain architectures: a tri-*tert*-butylphenyl structure, a tri-*tert*-butylphenyl structure with a pendant *tert*-butyl group, and a tri-*tert*-butylphenyl structure with a pendant *tert*-butyl group and a pendant *tert*-butyl group. The text "及び" (and) is located between the middle and bottom rows of structures.

少なくとも2つのエフェクター分子を含む多標的分子であって、前記エフェクター分子は、エンドソーム切断可能なリンカー又はプロテアーゼ切断可能なリンカーを介して一緒に連結され、前記リンカーは、炭水化物リンカーであり、前記リンカーは、血液若しくは血清（又は細胞外条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下）と比較して、細胞内（又は細胞内条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下）で少なくとも1.25倍速く切断される、多標的分子。

[ 実施態様 2 ]

少なくとも 1 つのリガンドは、前記多標的分子と共役される、実施態様 1 に記載の多標的分子。

[ 実施態様 3 ]

前記エフェクター分子は、独立に、*s i R N A*、*s h R N A*、アンチセンスオリゴヌクレオチド、マイクロRNA、抗マイクロRNA又は抗*m i r*、スーパー*m i r*、アンタゴ*m i r*、リボザイム、三重鎖形成性オリゴヌクレオチド、デコイオリゴヌクレオチド、スプライススイッチングオリゴヌクレオチド、免疫刺激オリゴヌクレオチド、RNA 活性化剤、U1 アダプター、C R I S P R C a s 及びこれらの任意の組合せからなる群から選択される、実施態様 1 に記載の多標的分子。

[ 実施態様 4 ]

前記エフェクター分子と一緒に連結されていない場合と比べてそれぞれ少なくとも 7 5 % だけ少なくとも 2 つの標的核酸の遺伝子発現を調節する、実施態様 1 に記載の多標的分子。

[ 実施態様 5 ]

前記少なくとも 2 つのエフェクター分子の 1 つは、第 1 の標的核酸の遺伝子発現を調節し、及び前記少なくとも 2 つのエフェクター分子のもう 1 つは、第 2 の核酸の遺伝子発現を調節する、実施態様 4 に記載の多標的分子。

[ 実施態様 6 ]

前記第 1 の標的核酸及び前記第 2 の標的核酸は、同じである、実施態様 5 に記載の多標的分子。

[ 実施態様 7 ]

前記第 1 の標的核酸及び前記第 2 の標的核酸は、同じヌクレオチド配列をターゲティングする、実施態様 6 に記載の多標的分子。

[ 実施態様 8 ]

前記リガンドは、前記少なくとも 2 つのエフェクター分子の 1 つの 3 ' 末端において共役される、実施態様 1 に記載の多標的分子。

[ 実施態様 9 ]

前記リガンドは、前記少なくとも 2 つのエフェクター分子の 1 つの 5 ' 末端において共役される、実施態様 1 に記載の多標的分子。

[ 実施態様 1 0 ]

前記第 1 のエフェクター分子は、第 1 の二本鎖 *s i R N A* 分子であり、及び前記第 2 のエフェクター分子は、第 2 の二本鎖 *s i R N A* 分子である、実施態様 1 に記載の多標的分子。

[ 実施態様 1 1 ]

前記第 1 の *s i R N A* 分子のセンス鎖は、前記第 2 の *s i R N A* 分子のセンス鎖に共有結合される、実施態様 1 0 に記載の多標的分子。

[ 実施態様 1 2 ]

前記第 1 の *s i R N A* 分子のセンス鎖は、前記第 2 の *s i R N A* 分子のアンチセンス鎖に共有結合される、実施態様 1 0 に記載の多標的分子。

[ 実施態様 1 3 ]

前記第 1 の *s i R N A* 分子のアンチセンス鎖は、前記第 2 の *s i R N A* 分子のアンチセンス鎖に共有結合される、実施態様 1 0 に記載の多標的分子。

[ 実施態様 1 4 ]

前記第 1 及び第 2 の *s i R N A* は、独立に、前記第 1 の *s i R N A* 及び前記第 2 の *s i R N A* が前記多標的分子の一部でない場合と比べて少なくとも 7 0 % だけそれらのそれぞれの標的核酸の遺伝子発現を調節する、実施態様 1 0 ~ 1 3 のいずれかに記載の多標的分子。

[ 実施態様 1 5 ]

前記第 1 の *s i R N A* は、第 1 の標的核酸の遺伝子発現を調節し、及び前記第 2 の *s i*

R N A は、第 2 の核酸の遺伝子発現を調節する、実施態様 1 0 ~ 1 4 のいずれかに記載の多標的分子。

[ 実施態様 1 6 ]

前記第 1 の標的核酸及び前記第 2 の標的核酸は、同じである、実施態様 1 5 に記載の多標的分子。

[ 実施態様 1 7 ]

前記第 1 の s i R N A 及び前記第 2 の s i R N A は、同じ核酸配列をターゲティングする、実施態様 1 6 に記載の多標的分子。

[ 実施態様 1 8 ]

前記リガンドは、前記センス鎖の 1 つと共役される、実施態様 1 0 ~ 1 7 のいずれかに記載の多標的分子。

[ 実施態様 1 9 ]

前記リガンドは、前記センス鎖の 1 つの 3 ' 末端において共役される、実施態様 1 8 に記載の多標的分子。

[ 実施態様 2 0 ]

前記リガンドは、前記センス鎖の 1 つの 5 ' 末端において共役される、実施態様 1 9 に記載の多標的分子。

[ 実施態様 2 1 ]

前記リガンドは、前記アンチセンス鎖の 1 つの 3 ' 末端において共役される、実施態様 1 9 に記載の多標的分子。

[ 実施態様 2 2 ]

前記リガンドは、前記アンチセンス鎖の 1 つの 5 ' 末端において共役される、実施態様 1 9 に記載の多標的分子。

[ 実施態様 2 3 ]

修飾ヌクレオシド間結合、修飾核酸塩基、修飾糖及びこれらの任意の組合せからなる群から選択される少なくとも 1 つの修飾を含む、実施態様 1 0 ~ 2 2 のいずれかに記載の多標的分子。

[ 実施態様 2 4 ]

前記少なくとも 1 つの修飾は、センス鎖又はアンチセンス鎖に含まれる、実施態様 2 3 に記載の多標的分子。

[ 実施態様 2 5 ]

前記リンカーは、

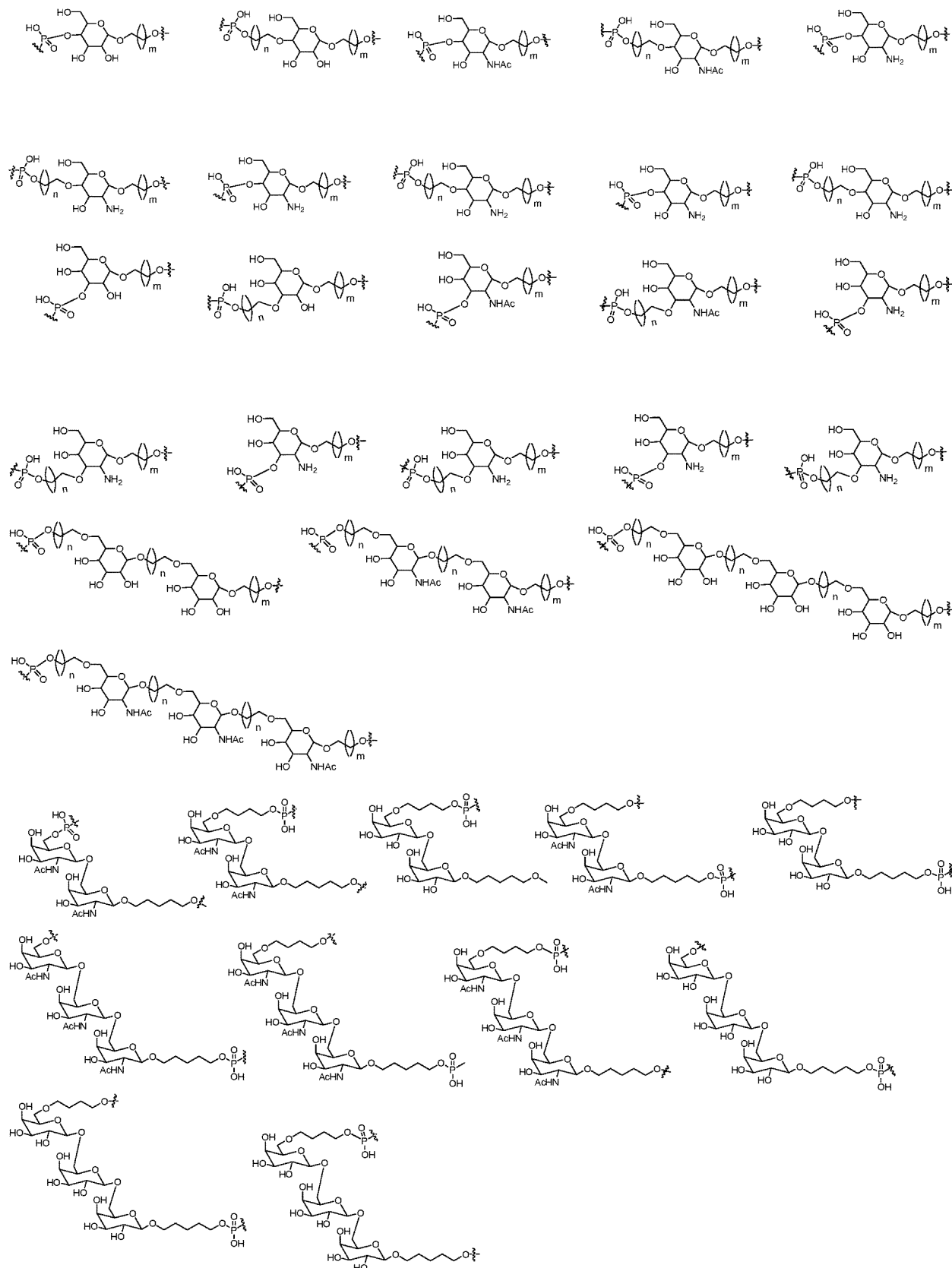


The image displays a collection of chemical structures, primarily phosphonate derivatives, arranged in a grid. The structures are labeled as follows:

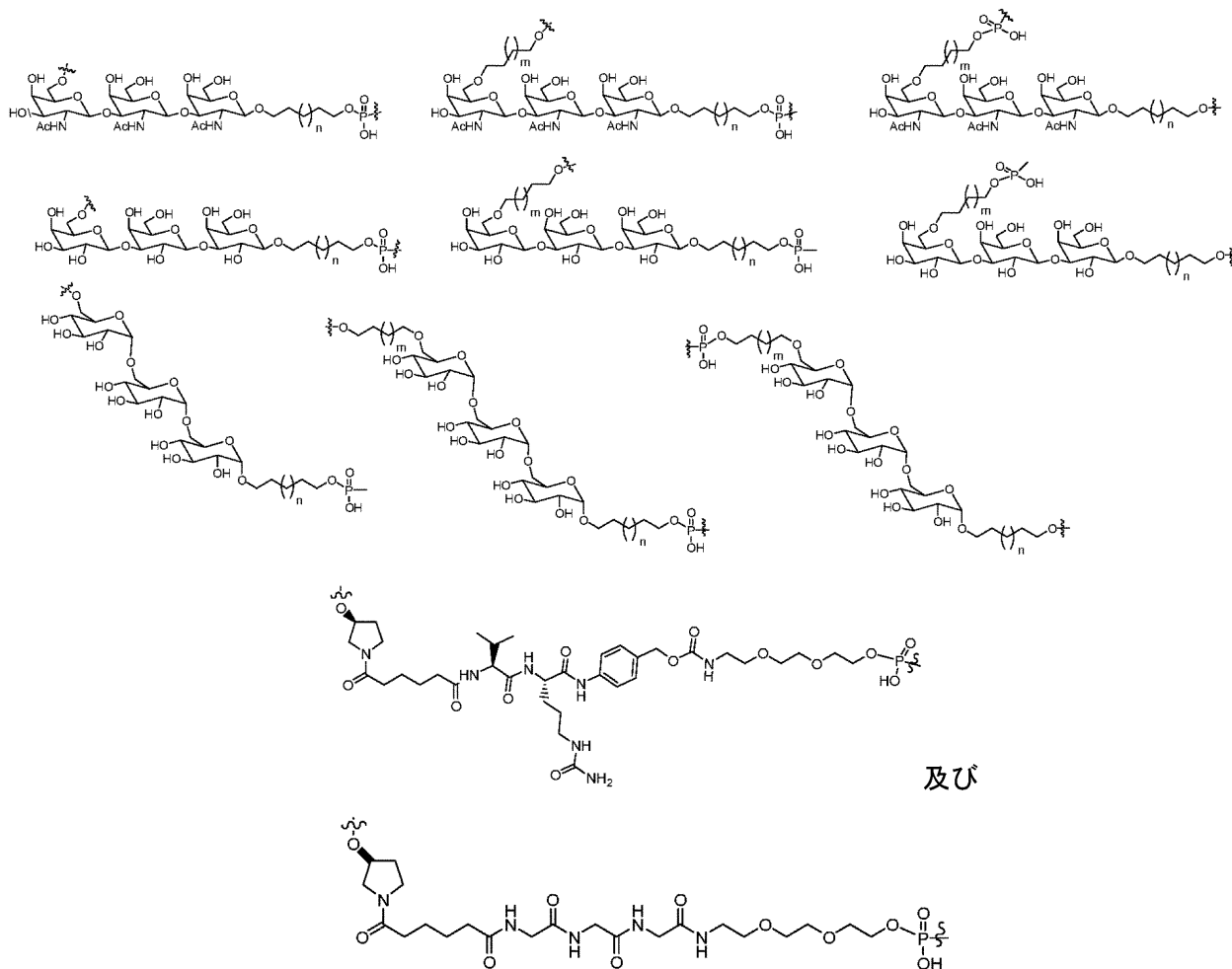
- Q198**: A phosphonate derivative of a pyrrolidine ring.
- Q303**: A phosphonate derivative of a sugar moiety.
- Q48**: A long-chain phosphonate derivative.
- Q304**: A phosphonate derivative of a sugar moiety.
- Q305**: A phosphonate derivative of a sugar moiety.
- Q306**: A phosphonate derivative of a sugar moiety.
- Q312**: A phosphonate derivative of a sugar moiety.
- Q313**: A phosphonate derivative of a sugar moiety.
- Q314**: A phosphonate derivative of a sugar moiety.
- Q315**: A phosphonate derivative of a sugar moiety.
- Q316**: A phosphonate derivative of a sugar moiety.
- Q317**: A phosphonate derivative of a sugar moiety.

Below these, there are several rows of chemical structures representing various phosphonate derivatives of sugar moieties, including those with amino groups (NH<sub>2</sub>), hydroxyl groups (OH), and other functional groups. These structures are arranged in a grid and represent different chemical entities.

## 【化 1 1 6 - 2】



## 【化 1 1 6 - 3】



からなる群から選択される、実施態様 1 ~ 2 4 のいずれかに記載の多標的分子。

## 【実施態様 2 6】

エンドソーム切断可能なリンカー又はプロテアーゼ切断可能なリンカーを介してリガンドに結合されたエフェクター分子を含むコンジュゲートであって、前記リンカーは、炭水化物リンカーであり、前記リンカーは、血液若しくは血清（又は細胞外条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下）と比較して、細胞内（又は細胞内条件を模倣するように選択されたインビトロ条件下）で少なくとも 1 . 2 5 倍速く切断される、コンジュゲート。

## 【実施態様 2 7】

前記エフェクター分子は、*s i R N A*、*s h R N A*、アンチセンスオリゴヌクレオチド、マイクロRNA、抗マイクロRNA又は抗*m i r*、スーパー*m i r*、アンタゴ*m i r*、リボザイム、三重鎖形成性オリゴヌクレオチド、デコイオリゴヌクレオチド、スプライススイッチングオリゴヌクレオチド、免疫刺激オリゴヌクレオチド、RNA 活性化剤、U 1 アダプター及びC R I S P R C a s からなる群から選択される、実施態様 2 6 に記載のコンジュゲート。

## 【実施態様 2 8】

エンドソーム切断可能なリンカー又はプロテアーゼ切断可能なリンカーを介してリガンドと結合されたエンドソーム作用剤を含むコンジュゲート。

## 【実施態様 2 9】

前記リンカーは、図 1 ~ 6 に示されるリンカーから選択される、実施態様 2 6 ~ 2 8 のいずれかに記載のコンジュゲート。

## 【実施態様 3 0】

図 1 ~ 6 に示されるリンカーから選択されるエンドソーム切断可能なリンカー又はプロテアーゼ切断可能なリンカーを含むプロドラッグ。