

【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 2 年 10 月 15 日 (2020.10.15)

【公開番号】特開 2020-115865 (P2020-115865A)

【公開日】令和 2 年 8 月 6 日 (2020.8.6)

【年通号数】公開・登録公報 2020-031

【出願番号】特願 2020-47126 (P2020-47126)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 31/7115 (2006.01)

A 6 1 K 31/712 (2006.01)

A 6 1 K 31/7125 (2006.01)

C 0 7 H 21/04 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z N A Z

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 25/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 31/7115

A 6 1 K 31/712

A 6 1 K 31/7125

C 0 7 H 21/04 C S P Z

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 9 月 4 日 (2020.9.4)

【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】

1 2 ~ 3 0 の結合ヌクレオシドからなり、配列番号 2 の核酸塩基 8 2 1 3 ~ 8 3 2 5、
1 1 0 7 ~ 1 5 2 0、1 1 1 1 ~ 1 2 0 0、1 2 1 1 ~ 1 3 1 8、1 3 2 6 ~ 1 5 4 0、
1 3 3 1 ~ 1 3 7 5、1 3 6 8 ~ 1 3 9 1、1 3 9 8 ~ 1 4 2 4、1 4 1 1 ~ 1 4 4 0、
1 4 2 9 ~ 1 4 8 1、1 5 0 2 ~ 1 5 3 9、1 5 0 8 ~ 1 5 3 9、7 8 6 0 ~ 7 9 0 6、
7 9 0 7 ~ 7 9 4 4、7 9 8 9 ~ 8 0 3 8、8 0 2 0 ~ 8 1 3 5、8 1 3 6 ~ 8 1 6 1、

又は 8 1 7 4 ~ 8 2 1 1 の等しい長さの部分と相補的な少なくとも 8 の連続した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】

1 2 ~ 3 0 の結合ヌクレオシドからなり、配列番号 5 5 9、2 0 ~ 4 0 1、4 4 1 ~ 5 5 8、及び 5 6 0 ~ 1 5 4 5 の核酸塩基配列のいずれかの少なくとも 1 2 の連続した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 3】

修飾オリゴヌクレオチドが一本鎖修飾オリゴヌクレオチドである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つのヌクレオシド間結合が修飾ヌクレオシド間結合である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

修飾ヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が修飾ヌクレオシド間結合である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

各修飾ヌクレオシド間結合がホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つのヌクレオシド間結合がホスホジエステルヌクレオシド間結合である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つのヌクレオシドが修飾核酸塩基を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

修飾核酸塩基が 5 - メチルシトシンである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

修飾オリゴヌクレオチドの少なくとも 1 つのヌクレオシドが修飾糖を含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

修飾オリゴヌクレオチドの各ヌクレオシドが修飾糖を含む、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

修飾糖が二環式糖である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 14】

二環式糖が、糖の 4' 及び 2' 位の間に化学架橋を含み、該化学架橋は 4' - CH(R) - O - 2' 及び 4' - (CH₂)₂ - O - 2' より独立して選択され、式中、R は独立して H、C₁ ~ C₆ アルキル、及び C₁ - C₆ アルコキシより選択される、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

化学架橋が 4' - CH(R) - O - 2' であり、R がメチルである、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

化学架橋が 4' - CH(R) - O - 2' であり、R が H である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 17】

化学架橋が 4' - CH(R) - O - 2' であり、R が - CH₂ - O - CH₃ である、請

求項 14 に記載の化合物。

【請求項 18】

修飾糖が 2' - O - メトキシエチル基を含む、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 19】

修飾糖が 2' - O - メチル基を含む、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 20】

各修飾糖が 2' - O - メトキシエチル基又は 2' - O - メチル基を含む、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 21】

修飾オリゴヌクレオチドがギャップマーである、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 22】

修飾オリゴヌクレオチドが、

10 個の結合デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

5 つの結合ヌクレオシドからなる 5' ウイングセグメントと、

5 つの結合ヌクレオシドからなる 3' ウイングセグメントとを含み、

前記ギャップセグメントが前記 5' ウイングセグメントと前記 3' ウイングセグメントとの間に位置し、

各ウイングセグメントの各ヌクレオシドが修飾糖を含む、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 23】

修飾オリゴヌクレオチドが、

8 個の結合デオキシヌクレオシドからなるギャップセグメントと、

5 つの結合ヌクレオシドからなる 5' ウイングセグメントと、

5 つの結合ヌクレオシドからなる 3' ウイングセグメントとを含み、

前記ギャップセグメントが前記 5' ウイングセグメントと前記 3' ウイングセグメントとの間に位置し、

各ウイングセグメントの各ヌクレオシドが修飾糖を含む、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 24】

修飾オリゴヌクレオチドが、 $e e e k k d d d d d d d k k e e e$ 、 $e e k k d d d d d d d k k e e e$ 、 $e k d d d d d d d d e k e k e e e$ 、 $k e k e d d d d d d d d e k e k e$ 、及び $e k e k d d d d d d d d k e k e e$ のいずれかのパターンで、糖の修飾を含み、式中、

$e = 2' - O - \text{メトキシエチル修飾ヌクレオシド}$ 、

$d = 2' - \text{デオキシヌクレオシド}$ 、及び

$k = c E t \text{ヌクレオシド}$ である、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 25】

修飾オリゴヌクレオチドが、 $s o o o o s s s s s s s s s s s o o s s$ 、 $s o o o s s s s s s s s s s s s s s s s s o o s s$ 、 $s o o s s s s s s s s s s s s s s s s o o s s$ 、及び $s o s s s s s s s s s s s s o o o s s$ のいずれかのパターンで、ヌクレオシド間結合を含み、式中、

$s = \text{ホスホロチオネート結合}$ 、及び

$o = \text{ホスホジエステル結合}$ である、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 26】

修飾オリゴヌクレオチドが 20 個の結合ヌクレオシドからなる、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 27】

修飾オリゴヌクレオチドが 19 個の結合ヌクレオシドからなる、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 28】

修飾オリゴヌクレオチドが 18 個の結合ヌクレオチドからなる、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 29】

修飾オリゴヌクレオチドが 17 個の結合ヌクレオチドからなる、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 30】

修飾オリゴヌクレオチドが、ヘキサヌクレオチド反復伸長以外で C9ORF72 の領域に相補的な核酸塩基配列を有し、該ヘキサヌクレオチド反復伸長が、GGGGCC、GGGGGG、GGGGCG、及び GGGGGC のいずれかを含む、請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 31】

修飾オリゴヌクレオチドからなる、請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 32】

請求項 1 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、コンジュゲート型アンチセンス化合物。

【請求項 33】

請求項 1、2 及び 4 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、二本鎖化合物。

【請求項 34】

請求項 33 に記載の二本鎖化合物を含む、コンジュゲート型アンチセンス化合物。

【請求項 35】

請求項 1 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の化合物、請求項 32 若しくは 34 に記載のコンジュゲート型アンチセンス化合物、または請求項 33 に記載の二本鎖化合物と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 36】

薬学的に許容される希釈剤がリン酸塩緩衝食塩水 (PBS) である、請求項 35 に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

化合物の修飾オリゴヌクレオチドがナトリウム塩又はカリウム塩である、請求項 35 又は 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

請求項 1 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の化合物、請求項 32 若しくは 34 に記載のコンジュゲート型アンチセンス化合物、請求項 33 に記載の二本鎖化合物、または請求項 35 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を含む、神経変性障害を処置するための医薬組成物。