

【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 2 年 10 月 22 日 (2020.10.22)

【公表番号】特表 2019-529406 (P2019-529406A)

【公表日】令和 1 年 10 月 17 日 (2019.10.17)

【年通号数】公開・登録公報 2019-042

【出願番号】特願 2019-514088 (P2019-514088)

【国際特許分類】

C 07H 21/00 (2006.01)

A 61P 31/20 (2006.01)

A 61P 31/12 (2006.01)

A 61K 48/00 (2006.01)

A 61K 31/7125 (2006.01)

A 61K 47/54 (2017.01)

C 07H 21/04 (2006.01)

C 12N 15/113 (2010.01)

C 12N 7/00 (2006.01)

C 12N 15/51 (2006.01)

【FI】

C 07H 21/00 C S P

A 61P 31/20

A 61P 31/12

A 61K 48/00

A 61K 31/7125

A 61K 47/54

C 07H 21/04 Z

C 12N 15/113 1 0 0 Z

C 12N 7/00 Z N A

C 12N 15/51

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 9 月 11 日 (2020.9.11)

【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

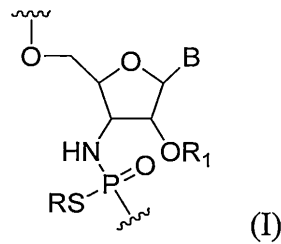
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の 1 つ以上のヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドであって、

## 【化 1】



式中、

R は H 又は正に荷電された対イオンであり、

B は核酸塩基であり、

R<sub>1</sub> は、 $-(CR'_{2})_2OCR'_{3}$  であり、

R' は、各場合において独立して H 又は F である、オリゴヌクレオチド。

## 【請求項 2】

前記オリゴヌクレオチドの各ヌクレオチドが式 (I) のヌクレオチドである、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 3】

前記オリゴヌクレオチドが 2 ~ 40 個のヌクレオチドを含む、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 4】

前記オリゴヌクレオチドが 2 ~ 26 個の式 (I) のヌクレオチドを含む、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 5】

前記オリゴヌクレオチドが 5 ~ 10 個の式 (I) のヌクレオチドを含む、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 6】

式 (I) の少なくとも 1 つのヌクレオチドにおいて、B が未修飾核酸塩基である、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 7】

式 (I) の少なくとも 1 つのヌクレオチドにおいて、B が修飾核酸塩基である、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 8】

式 (I) の各ヌクレオチドにおいて、B が未修飾核酸塩基である、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 9】

式 (I) の各ヌクレオチドにおいて、B が修飾核酸塩基である、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 10】

式 (I) の少なくとも 1 つのヌクレオチドにおいて、各 R' が H である、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 11】

式 (I) の各ヌクレオチドにおいて、各 R' が H である、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 12】

式 (I) の少なくとも 1 つのヌクレオチドにおいて、R<sub>1</sub> が  $-(CH_2)_2OCH_3$  である、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

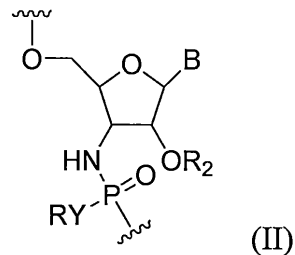
## 【請求項 13】

式 (I) の各ヌクレオチドにおいて、 $R_1$  が  $-(CH_2)_2OCH_3$  である、請求項 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 14】

前記オリゴヌクレオチドが、1つ以上の式 (II) のヌクレオチドを更に含み、

【化 2】



式中、

Y は S 又は O であり、

R は H 又は正に荷電された対イオンであり、

B は核酸塩基であり、

$R_2$  は、 $-CR'_3$ 、 $-CR'_2OCR'_3$ 、 $-(CR'_2)_3OCR'_3$  若しくは  $-(CR'_2)_{1-2}CR'_3$  であり、又は、 $R_2$  は、 $-(CR'_2)_2OCR'_3$  であり、Y は O であり、

$R'$  は、各場合において独立して H 又は F である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 15】

前記オリゴヌクレオチドは、 $R_2$  が  $-CR'_3$  である、少なくとも 1 つの式 (II) のヌクレオチドを含む、請求項 14 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 16】

前記オリゴヌクレオチドは、 $R_2$  が  $-(CR'_2)_{1-2}OCR'_3$  である、少なくとも 1 つの式 (II) のヌクレオチドを含む、請求項 14 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 17】

前記オリゴヌクレオチドは、 $R_2$  が  $-(CR'_2)_{1-2}CR'_3$  である、少なくとも 1 つの式 (II) のヌクレオチドを含む、請求項 14 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 18】

式 (II) の少なくとも 1 つのヌクレオチドにおいて、B が修飾核酸塩基である、請求項 14 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 19】

式 (II) の少なくとも 1 つのヌクレオチドにおいて、Y が S である、請求項 14 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 20】

式 (II) の少なくとも 1 つのヌクレオチドにおいて、Y が O である、請求項 14 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 21】

式 (II) の各ヌクレオチドにおいて、Y が S である、請求項 14 に記載のオリゴヌクレオチド。

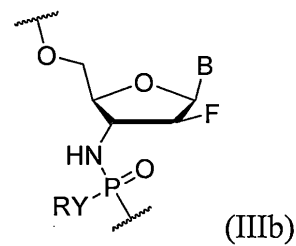
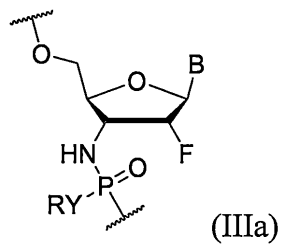
【請求項 22】

式 (II) の各ヌクレオチドにおいて、Y が O である、請求項 14 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 23】

前記オリゴヌクレオチドが、1つ以上の式 (III a) 又は式 (III b) のヌクレオチドを更に含み、

## 【化 3】



式中、

Y は S 又は O であり、

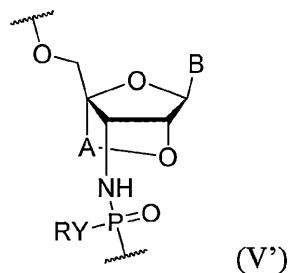
R は H 又は正電荷対イオンであり、

B は核酸塩基である、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 2 4】

前記オリゴヌクレオチドが、1 つ以上の式 ( V ' ) のヌクレオチドを更に含み、

## 【化 4】



式中、

Y は S 又は O であり、

R は H 又は正に荷電された対イオンであり、

B は、各場合において独立して、天然つまり未修飾核酸塩基又は修飾核酸塩基であり、

A は、 $-(CR''R'')_{1-2}-$  であり、

R'' は、各場合において独立して H、F 又は Me である、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 2 5】

前記オリゴヌクレオチドが、式 ( V I ) の構成体中に配置され、

$5'X-Y-Z3'$  ( V I )、

式中、

各 X、Y、及び Z は、2 ～ 1 0 個のヌクレオチドを含むドメインであり、前記 X 及び Z ドメインのうちの少なくとも 1 つは、少なくとも 1 つの式 ( I ) のヌクレオチドを含み、前記 Y ドメインのヌクレオチドのそれぞれは、2' - デオキシヌクレオチドである、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 2 6】

前記オリゴヌクレオチドが 1 8 ～ 2 2 個のヌクレオチドを含む、請求項 2 4 に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 2 7】

前記 X 及び Z ドメインがそれぞれ 5 ～ 1 0 個のヌクレオチドを含む、請求項 2 4 に記載のオリゴヌクレオチド。

## 【請求項 2 8】

前記 Y ドメインが 5 ~ 10 個のヌクレオチドを含む、請求項 24 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 29】

前記 X 及び Z ドメインがそれぞれ 5 ~ 10 個のヌクレオチドを含み、前記 Y ドメインが 5 ~ 10 個のヌクレオチドを含む、請求項 24 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 30】

前記 X 及び Z ドメインがそれぞれ 5 個のヌクレオチドを含み、前記 Y ドメインが 10 個のヌクレオチドを含む、請求項 24 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 31】

前記 X 及び Z ドメインの各ヌクレオチドが式 (I) のヌクレオチドである、請求項 24 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 32】

前記 X ドメインの少なくとも 1 つのヌクレオチド及び前記 Z ドメインの少なくとも 1 つのヌクレオチドが、それぞれ独立して、式 (II) のヌクレオチド、式 (II Ia) のヌクレオチド、及び式 (II Ib) のヌクレオチドからなる群から選択される、請求項 24 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 33】

前記 X 及び Z ドメインのうち少なくとも 1 つのヌクレオチドのそれぞれが同じヌクレオチドである、請求項 32 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 34】

前記 Y ドメインの各ヌクレオチドがチオリン酸サブユニット間結合を介して連結されている、請求項 24 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 35】

前記オリゴヌクレオチドが一本鎖である、請求項 1 ~ 34 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 36】

前記オリゴヌクレオチドがアンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項 35 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 37】

前記オリゴヌクレオチドが H B V ゲノムの配列に相補的である、請求項 1 ~ 36 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 38】

請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドと、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項 39】

前記組成物が、静脈内又は経皮的送達に好適である、請求項 38 に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

細胞内の B 型肝炎ウイルス (H B V) 遺伝子の発現を阻害するための、請求項 38 または 39 に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

細胞内の B 型肝炎ウイルス (H B V) の複製を阻害するための、請求項 38 または 39 に記載の医薬組成物。

【請求項 42】

B 型肝炎ウイルス (H B V) 感染を有する被検体を治療するための、請求項 38 または 39 に記載の医薬組成物。

【請求項 43】

H B V ゲノム配列と複合体化した前記オリゴヌクレオチドが、 $> 37$  の融解温度 ( $T_m$ ) を有する、請求項 1 ~ 37 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 44】

細胞内の標的 RNA の発現を阻害するための、請求項 38 または 39 に記載の医薬組成

物であって、前記キメラオリゴヌクレオチドが、前記標的 R N A の一部に対して相補的であるまたはハイブリダイズする核酸塩基配列を含む、前記医薬組成物。

【請求項 4 5】

細胞内のウイルスの複製を阻害するための、請求項 3 8 または 3 9 に記載の医薬組成物であって、前記オリゴヌクレオチドが、ウイルス標的 R N A の一部に対して相補的であるまたはハイブリダイズする核酸塩基配列を含む、前記医薬組成物。

【請求項 4 6】

ウイルス感染を有する被検体を治療するための、請求項 3 8 または 3 9 に記載の医薬組成物であって、前記オリゴヌクレオチドが、ウイルス標的 R N A の一部に対して相補的であるまたはハイブリダイズする核酸塩基配列を含む、前記医薬組成物。