

【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3年7月26日(2021.7.26)

【公表番号】特表2020-522510(P2020-522510A)

【公表日】令和2年7月30日(2020.7.30)

【年通号数】公開・登録公報2020-030

【出願番号】特願2019-566651(P2019-566651)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

【F I】

A 6 1 K 31/7088 Z N A

A 6 1 K 48/00

C 1 2 N 15/113 Z

C 1 2 N 15/113 1 4 0 Z

C 1 2 N 15/113 1 3 0 Z

【手続補正書】

【提出日】令和3年5月28日(2021.5.28)

【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】

複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であって、前記複数のオリゴヌクレオチドが以下の特徴を共有する：

(a) 共通の塩基配列を有する；

(b) 骨格結合の共通パターンを有する；

(c) 1つ以上のキラルヌクレオチド間結合(キラル制御されたヌクレオチド間結合)において、独立した共通する立体化学を有する、

ことを特徴とし、

前記オリゴヌクレオチド組成物中の第1の複数のオリゴヌクレオチドのレベルが所定である場合に、前記オリゴヌクレオチド組成物がキラル制御され、

前記複数のオリゴヌクレオチドは、各々独立して、5'末端基のR<sup>E</sup>を備え、前記R<sup>E</sup>は、-L-P(Ο)(X R)<sub>2</sub>またはその塩形態であり、各Xは独立して、-O-、-S-、または共有結合であり、前記-L-P(Ο)(X R)<sub>2</sub>中、Lは：

(i) 直鎖状または分岐状のC<sub>3</sub>-<sub>10</sub>脂肪族基で任意に置換され；

(ii) 直鎖状または分岐状のC<sub>1</sub>-<sub>10</sub>脂肪族基で任意に置換され、Lのうち1つ以上のメチレン単位は、-C<sub>y</sub>-で独立して置換され、前記-C<sub>y</sub>-は、それぞれ独立して、C<sub>3</sub>-<sub>20</sub>脂環式環、C<sub>6</sub>-<sub>20</sub>アリール環、1~10個のヘテロ原子を有する5~20員のヘテロアリール環、および1~10個のヘテロ原子を有する3~20員のヘテロシリル環、から選択される任意で置換される二価の基であり；

(iii) -CH(R)-O-であり、前記-CH(R)-O-中、R基は、水素または任意で置換されるC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>脂肪族であり、Οは、Pと結合する；または

(iv) (E)-CH=CH-であり、

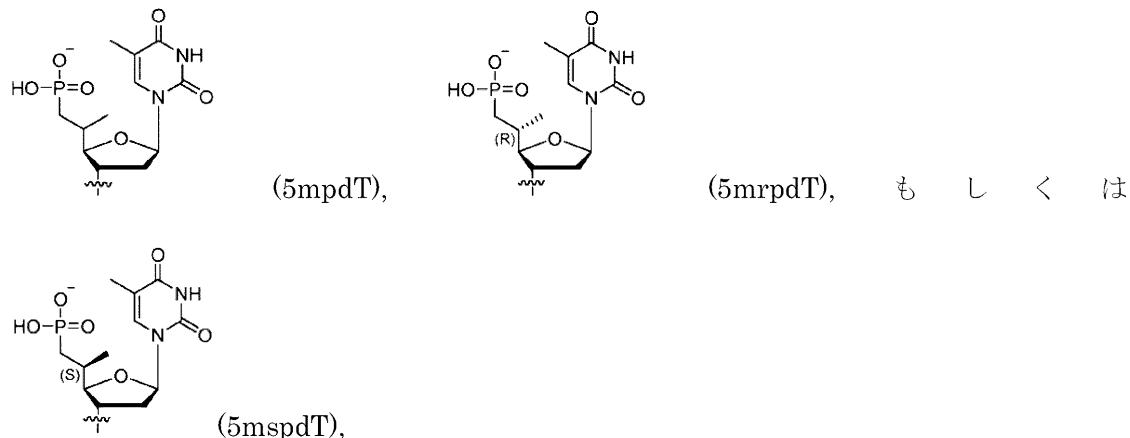
各R基は、独立して、水素、またはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>脂肪族基、1~10個のヘテロ原子を有す

る  $C_{1-30}$  ヘテロ脂肪族基、 $C_{6-30}$  アリール、 $C_{6-30}$  アリール脂肪族、1~10 個のヘテロ原子を有する  $C_{6-30}$  アリールヘテロ脂肪族基、1~10 個のヘテロ原子を有する 5~30 員ヘテロアリール、および 1~10 個のヘテロ原子を有する 3~30 員ヘテロシクリルから成る群から選択される任意の置換基であり、または 2 つの R 基は、任意でかつ独立して一緒にになって共有結合を形成し、または同じ原子上の 2 つ以上の R 基は、前記原子と任意でかつ独立して一緒にになることで、前記原子に加えて、0~10 個のヘテロ原子を有する、任意で置換される 3~30 員単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成し、または 2 つ以上の原子上の 2 つ以上の R 基がそれらの間の介在原子と任意でかつ独立して一緒になることで、前記介在原子に加えて 0~10 個のヘテロ原子を有する、任意で置換される 3~30 員単環式環、二環式環、もしくは多環式環を形成する、オリゴヌクレオチド組成物。

## 【請求項2】

前記 5' 末端基のヌクレオチドが、

【化 1】

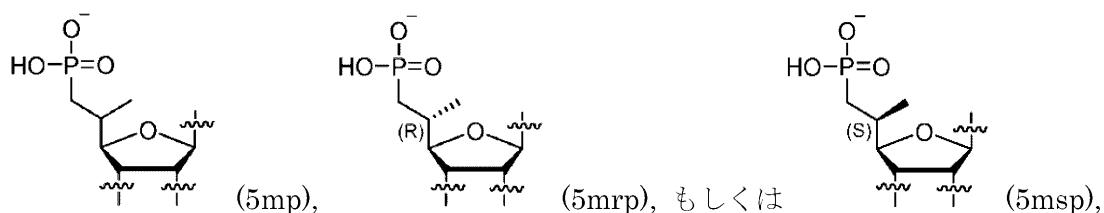


またはその塩の形態である、請求項 1 に記載の組成物。

### 【請求項3】

前記複数のオリゴヌクレオチドの各々の前記 5' 末端基の糖が、

【化 2】

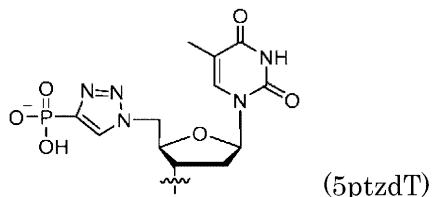


またはその塩である、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項4】

### 前記 5'，末端基のヌクレオチドが、

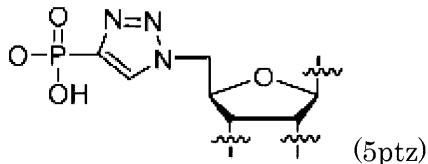
【化3】



もしくはその塩であるか、または

前記複数のオリゴヌクレオチドの各々の前記5'末端基の糖が、

【化 4】



もしくはその塩である、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 5】

前記 - L - P ( O ) ( X R )<sub>2</sub> 中の L が、直鎖状または分岐状の C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> 脂肪族基で任意に置換される、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 6】

前記 R<sup>E</sup> は、 - L - P ( O ) ( O R )<sub>2</sub> またはその塩形態である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 7】

前記 R<sup>E</sup> は、 - L - P (O) (OR) (SR) またはその塩形態である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項8】

前記 R<sup>E</sup> は、 - L - P ( O ) ( O R ) ( R ) またはその塩形態である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

### 【請求項9】

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド間結合のうち、少なくとも 20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%が、独立したキラルのヌクレオチド間結合である、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 10】

前記オリゴヌクレオチドのヌクレオチド単位のうち少なくとも 3 %、5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、または 97 % が、独立して 2' - 置換を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

### 【請求項 11】

前記オリゴヌクレオチドの 2' - 置換は、 2' - F、 2' - O R<sup>1</sup>、または - L - であり、前記 - L - は、糖単位の C 2 と C 4 とが L によって連結される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 1 2】

前記オリゴヌクレオチドが、標的配列に完全に相補的な標的結合配列を含み、前記標的結合配列が、少なくとも10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個または20個の塩基の長さを有し、塩基がそれぞれ、任意で置換されるアデニン、シトシン、グアノシン、チミン、またはウラシルであり、前記標的配列が1つ以上のアレル部位を含み、アレル部位がSNPまたは変異である、請求項1～11のいずれか一項に記載の組成物。

### 【請求項 13】

所定のレベルが、前記組成物中の全てのオリゴヌクレオチドのうち（90%）<sup>n</sup>～100%であり、式中、nが、キラル制御されたヌクレオチド間結合の数であり、nが5～25である、請求項1～12のいずれか一項に記載の組成物。

### 【請求項14】

転写産物またはそれによってコードされるタンパク質のレベルまたは活性を低下させるための *in vitro* における方法であって、前記転写産物を発現する系に、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の組成物を投与する工程を含み、前記組成物のオリゴヌクレオチドは、前記転写産物中の標的配列に完全に相補的な標的結合配列を包含する、方法。

### 【請求項15】

複数のアレルが集団内に存在する核酸配列に由来する転写産物をアレル特異的に抑制するための方法であって、前記複数のアレルのそれぞれが、同じ標的核酸配列の他のアレルに対して前記アレルを規定する特定の特徴的なヌクレオチド配列要素を含み、

前記方法が、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の組成物を、前記標的核酸配列の転写産物に提供するステップを含み、前記組成物のオリゴヌクレオチドは、前記核酸配列中の標的配列と完全に相補的であるか、または同一の標的結合配列を包含し、前記標的配列は、特定のアレルを規定する特徴的な配列要素を包含し、前記組成物のオリゴヌクレオチドが標的アレルと、同一の核酸配列の他のアレルの両方の転写産物を含むシステムに接触した場合に、前記特定のアレルの転写産物は、同一の核酸配列の他のアレルに関し観察される抑制レベルよりも高いレベルで抑制されることを特徴とする、方法。