

【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4年4月19日(2022.4.19)

【国際公開番号】WO2019/200185

【公表番号】特表2021-521140(P2021-521140A)

【公表日】令和3年8月26日(2021.8.26)

【出願番号】特願2020-555234(P2020-555234)

【国際特許分類】

C 0 7 H 2 1 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

10

A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 1 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 8 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 7 1 2 5 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 7 0 8 4 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 H 2 1 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 7 / 5 9 (2 0 1 7 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 2 0 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 7 0 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 3 5 2 (2 0 0 6 . 0 1)

20

A 6 1 K 3 1 / 5 7 5 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 2 0 5 (2 0 0 6 . 0 1)

C 1 2 N 1 5 / 1 1 3 (2 0 1 0 . 0 1)

C 1 2 N 1 5 / 1 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 3 5 5 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 1 5 5 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 8 / 1 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 8 / 0 8 (2 0 1 9 . 0 1)

A 6 1 K 3 8 / 0 6 (2 0 0 6 . 0 1)

【 F I 】

30

C 0 7 H 2 1 / 0 4 Z C S P

A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1

A 6 1 P 2 1 / 0 4 Z N A

A 6 1 K 4 8 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 7 1 2 5

A 6 1 K 3 1 / 7 0 8 4

C 0 7 H 2 1 / 0 0

A 6 1 K 4 7 / 5 9

A 6 1 K 3 1 / 2 0 2

A 6 1 K 3 1 / 7 0 0 4

40

A 6 1 K 3 1 / 3 5 2

A 6 1 K 3 1 / 5 7 5

A 6 1 K 3 1 / 2 0 5

C 1 2 N 1 5 / 1 1 3 Z

C 1 2 N 1 5 / 1 0 Z

A 6 1 K 3 1 / 3 5 5

A 6 1 K 3 1 / 1 5 5

A 6 1 K 3 8 / 1 0

A 6 1 K 3 8 / 0 8

A 6 1 K 3 8 / 0 6

50

【手続補正書】

【提出日】令和4年4月11日(2022.4.11)

【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】

10

- 1) 塩基配列；
- 2) 骨格結合のパターン；
- 3) 骨格キラル中心のパターン；及び
- 4) 骨格リン修飾のパターン

によって定義される特定のオリゴヌクレオチドタイプの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は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み；及び

前記複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の非負電荷インターヌクレオチド結合を含む、オリゴヌクレオチド組成物。

20

【請求項2】

- 1) 塩基配列；
- 2) 骨格結合のパターン；
- 3) 骨格キラル中心のパターン；及び
- 4) 骨格リン修飾のパターン

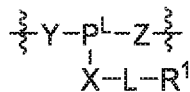
によって定義される特定のオリゴヌクレオチドタイプの複数のオリゴヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチド組成物であって、

前記複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個のキラル制御されたインターヌクレオチド結合を含み；及び

前記複数のオリゴヌクレオチドは、独立して式I：

30

【化1】



I

40

(式中、

P^1 は、 $\text{P} (= \text{W})$ 、 P 又は $\text{P} - \text{B} (\text{R}^1)_3$ であり；

W は、 O 、 $\text{N} (- \text{L} - \text{R}^5)$ 、 S 又は Se であり；

R^1 及び R^5 の各々は、独立に、 $- \text{H}$ 、 $- \text{L} - \text{R}^1$ 、ハロゲン、 $- \text{CN}$ 、 $- \text{NO}_2$ 、 $- \text{L} - \text{Si} (\text{R}^1)_3$ 、 $- \text{OR}^1$ 、 $- \text{SR}^1$ 又は $- \text{N} (\text{R}^2)_2$ であり；

X は、 $- \text{N} (- \text{L} - \text{R}^5) -$ であり；

Y 及び Z の各々は、独立に、 $- \text{O} -$ 、 $- \text{S} -$ 、 $- \text{N} (- \text{L} - \text{R}^5) -$ 又は L であり；

各 L は、独立に、共有結合又は $\text{C}_{1 \sim 30}$ 脂肪族基及び1~10個のヘテロ原子を有する $\text{C}_{1 \sim 30}$ ヘテロ脂肪族基から選択される、二価の、任意選択で置換されている直鎖若しくは分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で且つ独立に、 $\text{C}_{1 \sim 30}$

50

~ 6 アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルケニレン、 $-C-C-$ 、 $1 \sim 5$ 個のヘテロ原子を有する二価 $C_1 \sim C_6$ ヘテロ脂肪族基、 $-C(R')$ ₂-、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ -、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ -、 $-C(O)N(R')$ -、 $-N(R')C(O)N(R')$ -、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)$ ₂-、 $-S(O)$ ₂ $N(R')$ -、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')$ -、 $-P(O)(SR')$ -、 $-P(O)(R')$ -、 $-P(O)(NR')$ -、 $-P(S)(OR')$ -、 $-P(S)(SR')$ -、 $-P(S)(R')$ -、 $-P(S)(NR')$ -、 $-P(R')$ -、 $-P(OR')$ -、 $-P(SR')$ -、 $-P(NR')$ -、 $-P(OR')[B(R')_3]$ -、 $-OP(O)(OR')O-$ 、 $-OP(O)(SR')O-$ 、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 又は $-OP(OR')[B(R')_3]O-$ に置き換えられ、及び1つ以上のCH又は炭素原子は、任意選択で且つ独立に、 Cy^L に置き換えられ；

各 $-Cy-$ は、独立に、 $C_3 \sim 20$ 脂環族環、 $C_6 \sim 20$ アリール環、 $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $5 \sim 20$ 員環ヘテロアリール環及び $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $3 \sim 20$ 員環ヘテロシクリル環から選択される、任意選択で置換されている二価の基であり；

各 Cy^L は、独立に、 $C_3 \sim 20$ 脂環族環、 $C_6 \sim 20$ アリール環、 $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $5 \sim 20$ 員環ヘテロアリール環及び $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $3 \sim 20$ 員環ヘテロシクリル環から選択される、任意選択で置換されている三価又は四価の基であり；

各 R' は、独立に、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 又は $-S(O)$ ₂ R であり；

各 R は、独立に、 $-H$ 又は $C_1 \sim 30$ 脂肪族、 $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim 30$ ヘテロ脂肪族、 $C_6 \sim 30$ アリール、 $C_6 \sim 30$ アリール脂肪族、 $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $C_6 \sim 30$ アリールヘテロ脂肪族、 $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $5 \sim 30$ 員環ヘテロアリール及び $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $3 \sim 30$ 員環ヘテロシクリルから選択される、任意選択で置換されている基であるか、又は

2つの R 基は、任意選択で且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は同じ原子上の2つ以上の R 基は、任意選択で且つ独立に、前記原子と一緒に、前記原子に加えて $0 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている $3 \sim 30$ 員環単環式、二環式又は多環式環を形成するか、又は

2つ以上の原子上の2つ以上の R 基は、任意選択で且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、前記介在原子に加えて $0 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている $3 \sim 30$ 員環単環式、二環式又は多環式環を形成し、

X は、 $-N(-L-R^5)-$ である。

又はその塩形態の構造を含む1つ又は複数のインターヌクレオチド結合を含む、オリゴヌクレオチド組成物。

【請求項3】

1) 塩基配列；

2) 骨格結合のパターン；及び

3) 骨格リン修飾のパターン

によって定義される特定のオリゴヌクレオチドタイプの複数のオリゴヌクレオチドを含む組成物であって、

前記複数のオリゴヌクレオチドは、

1) $2'$ -F修飾糖部分を含む 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 10 又はそれ以上のヌクレオシド単位を含む $5'$ -末端領域；

2) $2'$ -F修飾糖部分を含む 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 10 又はそれ以上のヌクレオシド単位を含む $3'$ -末端領域；及び

3) ホスホジエチル結合を含む 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 10 又はそれ以上のヌクレオシド単位を含む $5'$ 末端領域と $3'$ 領域の間の中間領域；を含み、及び

前記複数のオリゴヌクレオチドは、少なくとも 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 10

20

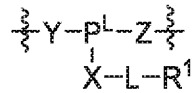
30

40

50

0、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20個の非負電荷インターヌクレオチド結合を含むか、又は前記複数のオリゴヌクレオチドは、独立して式I:

【化2】



I

(式中、

P^Lは、P (= W)、P又はP-B(R'₃)であり;

Wは、O、N(-L-R⁵)、S又はSeであり;

R¹及びR⁵の各々は、独立に、-H、-L-R'、ハロゲン、-CN、-NO₂、-L-Si(R'₃)、-OR'、-SR'又は-N(R'₂)であり;

Xは、-N(-L-R⁵)-であり;

Y及びZの各々は、独立に、-O-、-S-、-N(-L-R⁵)-又はLであり;

各Lは、独立に、共有結合又はC₁~30脂肪族基及び1~10個のヘテロ原子を有するC₁~30ヘテロ脂肪族基から選択される、二価の、任意選択で置換されている直鎖若しくは分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で且つ独立に、C₁~6アルキレン、C₁~6アルケニレン、-C-C-、1~5個のヘテロ原子を有する二価C₁~C₆ヘテロ脂肪族基、-C(R'₂)-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR')-、-P(O)(SR')-、-P(O)(R')-、-P(O)(NR')-、-P(S)(OR')-、-P(S)(SR')-、-P(S)(R')-、-P(S)(NR')-、-P(R')-、-P(OR')-、-P(SR')-、-P(NR')-、-P(OR')[B(R'₃)]-、-OP(O)(OR')O-、-OP(O)(SR')O-、-OP(O)(R')O-、-OP(O)(NR')O-、-OP(OR')O-、-OP(SR')O-、-OP(NR')O-、-OP(R')O-又は-OP(OR')[B(R'₃)]O-に置き換えられ、及び1つ以上のCH又は炭素原子は、任意選択で且つ独立に、Cy^Lに置き換えられ;

各-Cy-は、独立に、C₃~20脂環族環、C₆~20アリール環、1~10個のヘテロ原子を有する5~20員環ヘテロアリール環及び1~10個のヘテロ原子を有する3~20員環ヘテロシクリル環から選択される、任意選択で置換されている二価の基であり;

各Cy^Lは、独立に、C₃~20脂環族環、C₆~20アリール環、1~10個のヘテロ原子を有する5~20員環ヘテロアリール環及び1~10個のヘテロ原子を有する3~20員環ヘテロシクリル環から選択される、任意選択で置換されている三価又は四価の基であり;

各R'は、独立に、-R、-C(O)R、-C(O)OR又は-S(O)₂Rであり;

各Rは、独立に、-H又はC₁~30脂肪族、1~10個のヘテロ原子を有するC₁~30ヘテロ脂肪族、C₆~30アリール、C₆~30アリール脂肪族、1~10個のヘテロ原子を有するC₆~30アリールヘテロ脂肪族、1~10個のヘテロ原子を有する5~30員環ヘテロアリール及び1~10個のヘテロ原子を有する3~30員環ヘテロシクリルから選択される、任意選択で置換されている基であるか、又は

2つのR基は、任意選択で且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は同じ原子上の2つ以上のR基は、任意選択で且つ独立に、前記原子と一緒に、前記原子に加えて0~10個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている3~30員環単環式、二環式又は多環式環を形成するか、又は

2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意選択で且つ独立に、それらの介在原子と一緒に

10

20

30

40

50

になって、前記介在原子に加えて0～10個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている3～30員環単環式、二環式又は多環式環を形成する)

又はその塩形態の構造を含む1つ又は複数のインターヌクレオチド結合を含む、組成物。

【請求項4】

前記オリゴヌクレオチド組成物が、転写物スプライシングシステム内の転写物と接触されるとき、前記転写物のスプライシングが、その組成物が存在しないこと、参照組成物が存在すること、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される参照条件下で観察されるものに対して変化する、請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。

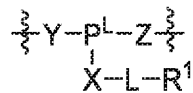
【請求項5】

1つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合は、独立に、キラル制御されている、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。 10

【請求項6】

非負電荷インターヌクレオチド結合は、式I：

【化3】



I

20

(式中、

P^Lは、P (= W)、P又はP (B (R'₃))であり；

Wは、O、N (- L - R⁵)、S又はS^eであり；

R¹及びR⁵の各々は、独立に、- H、- L - R'、ハロゲン、- CN、- NQ、- L - Si (R'₃)、- OR'、- SR'又は- N (R'₂)であり；

Xは、- N (- L - R⁵) - であり；

Y及びZの各々は、独立に、- O -、- S -、- N (- L - R⁵) - 又はLであり；

各Lは、独立に、共有結合又はC₁～30脂肪族基及び1～10個のヘテロ原子を有するC₁～30ヘテロ脂肪族基から選択される、二価の、任意選択で置換されている直鎖若しくは分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で且つ独立に、C₁～6アルキレン、C₁～6アルケニレン、- C (C) -、1～5個のヘテロ原子を有する二価C₁～C₆ヘテロ脂肪族基、- C (R'₂) -、- Cy -、- O -、- S -、- S - S -、- N (R') -、- C (O) -、- C (S) -、- C (NR') -、- C (O) N (R') -、- N (R') C (O) N (R') -、- N (R') C (O) O -、- S (O) -、- S (O)₂ -、- S (O)₂ N (R') -、- C (O) S -、- C (O) O -、- P (O) (OR') -、- P (O) (SR') -、- P (O) (R') -、- P (O) (NR') -、- P (S) (OR') -、- P (S) (SR') -、- P (S) (R') -、- P (S) (NR') -、- P (R') -、- P (OR') -、- P (SR') -、- P (NR') -、- P (OR') [B (R'₃)] -、- OP (O) (OR') O -、- OP (O) (SR') O -、- OP (O) (R') O -、- OP (O) (NR') O -、- OP (OR') O -、- O 40 P (SR') O -、- OP (NR') O -、- OP (R') O - 又は - OP (OR') [B (R'₃)] O - に置き換えられ、及び1つ以上のCH又は炭素原子は、任意選択で且つ独立に、Cy^Lに置き換えられ；

各 - Cy - は、独立に、C₃～20脂環族環、C₆～20アリール環、1～10個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリール環及び1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリル環から選択される、任意選択で置換されている二価の基であり；

各 Cy^Lは、独立に、C₃～20脂環族環、C₆～20アリール環、1～10個のヘテロ原子を有する5～20員環ヘテロアリール環及び1～10個のヘテロ原子を有する3～20員環ヘテロシクリル環から選択される、任意選択で置換されている三価又は四価の基であり；

50

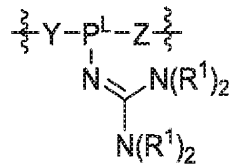
各 R' は、独立に、- R、- C(O)R、- C(O)OR 又は - S(O)₂R であり；
 各 R は、独立に、- H 又は C₁~30 脂肪族、1~10 個のヘテロ原子を有する C₁~30
 ヘテロ脂肪族、C₆~30 アリール、C₆~30 アリール脂肪族、1~10 個のヘテロ原子
 を有する C₆~30 アリールヘテロ脂肪族、1~10 個のヘテロ原子を有する 5~30 員
 環ヘテロアリール及び 1~10 個のヘテロ原子を有する 3~30 員環ヘテロシクリルから
 選択される、任意選択で置換されている基であるが、又は
 2つの R 基は、任意選択で且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は
 同じ原子上の 2つ以上の R 基は、任意選択で且つ独立に、前記原子と一緒に、前記
 原子に加えて 0~10 個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている 3~30 員環
 単環式、二環式又は多環式環を形成するか、又は
 2つ以上の原子上の 2つ以上の R 基は、任意選択で且つ独立に、それらの介在原子と一緒に
 になって、前記介在原子に加えて 0~10 個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換され
 ている 3~30 員環単環式、二環式又は多環式環を形成する)
 又はその塩形態の構造を有する、請求項 1~5 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 7】

非負電荷インターヌクレオチド結合は、式 I-n-3 :

【化 4】



20

I-n-3

(式中、
 PL は、P (= W)、P 又は P B (R')₃ であり；
 W は、O、N (- L - R⁵)、S 又は Se であり；
 R¹ 及び R⁵ の各々は、独立に、- H、- L - R'、ハロゲン、- CN、- NQ、- L -
 Si (R')₃、- OR'、- SR' 又は - N (R'₂)⁵ であり；
 Y 及び Z の各々は、独立に、- O -、- S -、- N (- L - R⁵) - 又は L であり；
 各 L は、独立に、共有結合又は C₁~30 脂肪族基及び 1~10 個のヘテロ原子を有する C
 1~30 ヘテロ脂肪族基から選択される、二価の、任意選択で置換されている直鎖若しく
 は分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で且つ独立に、C₁
 ~6 アルキレン、C₁~6 アルケニレン、- C - C -、1~5 個のヘテロ原子を有する二
 価 C₁~C₆ ヘテロ脂肪族基、- C (R')₂ -、- Cy -、- O -、- S -、- S - S -
 、- N (R') -、- C (O) -、- C (S) -、- C (NR') -、- C (O) N (R'
) -、- N (R') C (O) N (R') -、- N (R') C (O) O -、- S (O) -、-
 S (O)₂ -、- S (O)₂ N (R') -、- C (O) S -、- C (O) O -、- P (O)
 (OR') -、- P (O) (SR') -、- P (O) (R') -、- P (O) (NR') -、40
 - P (S) (OR') -、- P (S) (SR') -、- P (S) (R') -、- P (S) (N
 R') -、- P (R') -、- P (OR') -、- P (SR') -、- P (NR') -、- P
 (OR') [B (R'₃)] -、- OP (O) (OR') O -、- OP (O) (SR') O -
 、- OP (O) (R') O -、- OP (O) (NR') O -、- OP (OR') O -、- O
 P (SR') O -、- OP (NR') O -、- OP (R') O - 又は - OP (OR') [B (R'
)₃] O - に置き換えられ、及び 1つ以上の CH 又は炭素原子は、任意選択で且つ独
 立に、Cy L に置き換えられ；
 各 - Cy - は、独立に、C₃~20 脂環族環、C₆~20 アリール環、1~10 個のヘテロ
 原子を有する 5~20 員環ヘテロアリール環及び 1~10 個のヘテロ原子を有する 3~2
 0 員環ヘテロシクリル環から選択される、任意選択で置換されている二価の基であり；

30

50

各 CyL は、独立に、 $C_3 \sim 20$ 脂環族環、 $C_6 \sim 20$ アリール環、 $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $5 \sim 20$ 員環ヘテロアリール環及び $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $3 \sim 20$ 員環ヘテロシクリル環から選択される、任意選択で置換されている三価又は四価の基であり；

各 R' は、独立に、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 又は $-S(O)_2R$ であり；

各 R は、独立に、 $-H$ 又は $C_1 \sim 30$ 脂肪族、 $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim 30$ ヘテロ脂肪族、 $C_6 \sim 30$ アリール、 $C_6 \sim 30$ アリール脂肪族、 $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $C_6 \sim 30$ アリールヘテロ脂肪族、 $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $5 \sim 30$ 員環ヘテロアリール及び $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $3 \sim 30$ 員環ヘテロシクリルから選択される、任意選択で置換されている基であるか、又は

2つの R 基は、任意選択で且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は同じ原子上の2つ以上の R 基は、任意選択で且つ独立に、前記原子と一緒に、前記原子に加えて $0 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている $3 \sim 30$ 員環単環式、二環式又は多環式環を形成するか、又は

2つ以上の原子上の2つ以上の R 基は、任意選択で且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、前記介在原子に加えて $0 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている $3 \sim 30$ 員環単環式、二環式又は多環式環を形成する)

又はその塩形態の構造を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

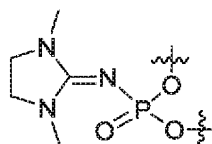
10

【請求項 8】

非負電荷インターヌクレオチド結合は、

20

【化 5】



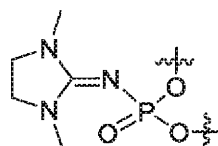
の構造を有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 9】

前記非負電荷インターヌクレオチド結合

【化 6】



は、キラル制御されており、且つ R_p である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 10】

$DM D$ 転写物のスプライシングは、エクソン 45、51 若しくは 53 又は多重エクソンのスキッピングのレベルが増加されるように変化される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記複数の前記オリゴヌクレオチドの各キラルインターヌクレオチド結合は、独立に、キラル制御されたインターヌクレオチド結合である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

前記塩基配列は、表 A 1 における任意のオリゴヌクレオチドの塩基配列であるか若しくは

50

それを含むか、又はその 1 5 隣接塩基を含む、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記オリゴヌクレオチドタイプは、コレステロール；L-カルニチン（アミド及びカルバメート結合）；葉酸；ガンボギン酸；切断可能な脂質（1, 2-ジラウリン及びエステル結合）；インスリン受容体リガンド；CPP；グルコース（トリアンテナ及びヘキサアンテナ型）；又はマンノース（トリアンテナ及びヘキサアンテナ型、及び）のいずれかを含む、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記特定のオリゴヌクレオチドタイプは、構造的に同一である、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 1 5】

前記複数の前記オリゴヌクレオチドは、1つ以上の糖修飾をそれぞれ含む、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 6】

1つ以上の糖修飾は、2'-F修飾である、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

各ヘテロ原子は、独立に、ホウ素、窒素、酸素、ケイ素、硫黄又はリンである、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の組成物のオリゴヌクレオチド。

20

【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド又は組成物と薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 2 0】

標的転写物のスプライシングを変化させる方法であって、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド組成物を投与することを含む方法。

【請求項 2 1】

前記標的転写物は、ジストロフィンのプレmRNAであり、任意選択でジストロフィンのエクソン 4 5、5 1若しくは5 3は、前記組成物が存在しない場合に対して増加したレベルでスキップされる、請求項 2 0 に記載の方法。

30

【請求項 2 2】

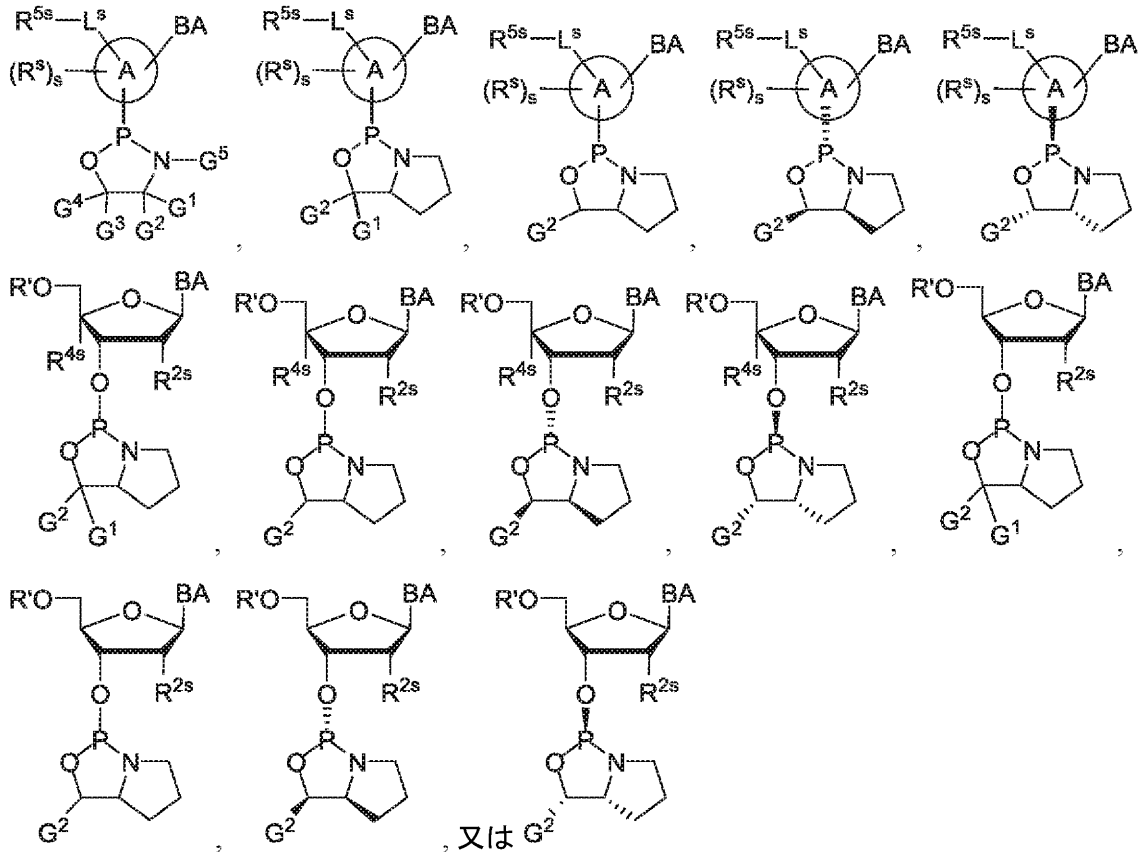
筋ジストロフィー、デュシェンヌ型（デュシェンヌの）筋ジストロフィー（DMD）又はベッカー型（ベッカーの）筋ジストロフィー（BMD）を治療する方法であって、それに罹り易いか又はそれに罹患している対象に、上記請求項のいずれか一項に記載の組成物を投与することを含む方法。

【請求項 2 3】

オリゴヌクレオチド又はそのオリゴヌクレオチド組成物を調製する方法であって、前記オリゴヌクレオチドは、1つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合若しくはXは、-N（-L-R⁵）-である式Iの構造を独立に有する1つ以上のインターヌクレオチド結合、又は前記オリゴヌクレオチド若しくは前記オリゴヌクレオチド組成物は、上記請求項のいずれか一項のものを含み、前記方法は、

40

【化7】



10

20

(式中、

R^{5s}は、独立に、R'又は-O R'であり；

各BAは、独立に、C₃~30脂環族、C₆~30アリール、1~10個のヘテロ原子を有するC₅~30ヘテロアリール、1~10個のヘテロ原子を有するC₃~30ヘテロシクリル、天然核酸塩基部分及び修飾核酸塩基部分から選択される、任意選択で置換されている基であり；

30

各R^sは、独立に、-H、ハロゲン、-CN、-N₃、-NO、-NO₂、-L-R'、-L-Si(R)₃、-L-OR'、-L-SR'、-L-N(R₂)、-O-L-R'、-O-L-Si(R)₃、-O-L-OR'、-O-L-SR'又は-O-L-N(R₂)であり；

各sは、独立に、0~20であり；

各L^sは、独立に、-C(R^{5s})₂-又はLであり；

各Lは、独立に、共有結合又はC₁~30脂肪族基及び1~10個のヘテロ原子を有するC₁~30ヘテロ脂肪族基から選択される、二価の、任意選択で置換されている直鎖若しくは分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で且つ独立に、C₁~6アルキレン、C₁~6アルケニレン、-C-C-、1~5個のヘテロ原子を有する二価C₁~C₆ヘテロ脂肪族基、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-

40

-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR')-、-P(O)(SR')-、-P(O)(R')-、-P(O)(NR')-、-P(S)(OR')-、-P(S)(SR')-、-P(S)(R')-、-P(S)(NR')-、-P(R')-、-P(OR')-、-P(SR')-、-P(NR')-、-P(OR')[B(R'₃)]-、-OP(O)(OR')O-、-OP(O)(SR')O-

50

、 $-OP(O)(R')O-$ 、 $-OP(O)(NR')O-$ 、 $-OP(OR')O-$ 、 $-OP(SR')O-$ 、 $-OP(NR')O-$ 、 $-OP(R')O-$ 又は $-OP(OR')[B(R')]_3O-$ に置き換えられ、及び1つ以上のCH又は炭素原子は、任意選択で且つ独立に、 Cy^L に置き換えられ；

各 $-Cy-$ は、独立に、 $C_3\sim 20$ 脂環族環、 $C_6\sim 20$ アリール環、1~10個のヘテロ原子を有する5~20員環ヘテロアリール環及び1~10個のヘテロ原子を有する3~20員環ヘテロシクリル環から選択される、任意選択で置換されている二価の基であり；

各 Cy^L は、独立に、 $C_3\sim 20$ 脂環族環、 $C_6\sim 20$ アリール環、1~10個のヘテロ原子を有する5~20員環ヘテロアリール環及び1~10個のヘテロ原子を有する3~20員環ヘテロシクリル環から選択される、任意選択で置換されている三価又は四価の基であり；

各環Aは、独立に、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立に選択される0~10個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている3~20員環単環式、二環式又は多環式環であり；

G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 、 G^5 及び G^8 の各々は、独立に、 R^1 であり；

各 R^1 は、独立に、 $-H$ 、 $-L-R'$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-L-Si(R')_3$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 又は $-N(R')_2$ であり；

各 R' は、独立に、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 又は $-S(O)_2R$ であり；

各 R は、独立に、 $-H$ 又は $C_1\sim 30$ 脂肪族、1~10個のヘテロ原子を有する $C_1\sim 30$ ヘテロ脂肪族、 $C_6\sim 30$ アリール、 $C_6\sim 30$ アリール脂肪族、1~10個のヘテロ原子を有する $C_6\sim 30$ アリールヘテロ脂肪族、1~10個のヘテロ原子を有する5~30員環ヘテロアリール及び1~10個のヘテロ原子を有する3~30員環ヘテロシクリルから選択される、任意選択で置換されている基であるか、又は

2つのR基は、任意選択で且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は同じ原子上の2つ以上のR基は、任意選択で且つ独立に、前記原子と一緒に、前記原子に加えて0~10個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている3~30員環単環式、二環式又は多環式環を形成するか、又は

2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意選択で且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、前記介在原子に加えて0~10個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている3~30員環単環式、二環式又は多環式環を形成し；及び

G^2 は、電子求引基を含む)

の構造を有するホスホロアミダイト化合物又はその塩を提供することを含む、方法。

【請求項24】

G^5 と、 G^3 及び G^4 の一方とは、一緒になって、 $-NG^5-$ の窒素に加えて0~3個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている3~8員環飽和環を形成する、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

G^2 は、電子求引基を含む、請求項23~24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

G^2 は、 $-L'-S(O)_2R'$ であり、式中、 L' は、任意選択で置換されている $-C_2H-$ である、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

R' は、 $C_1\sim 6$ 脂肪族及びフェニルから選択される任意選択で置換されている基である、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

L' は、 $-CH_2-$ であり且つ R' は、フェニルである、請求項30に記載の方法。

【請求項29】

1つ以上のサイクルであって、その各々は、独立に、

1) 脱保護；

2) カップリング；

10

20

30

40

50

3) 任意選択で第1のキャッピング;

4) 修飾; 及び

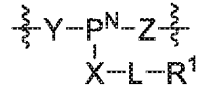
5) 任意選択で第2のキャッピング

を含むか又はそれからなる、1つ以上のサイクルを含む、請求項23~28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項30】

式III:

【化8】



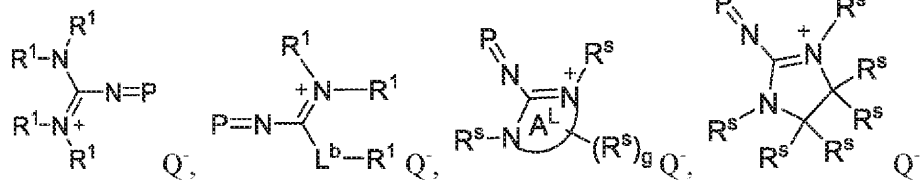
10

III

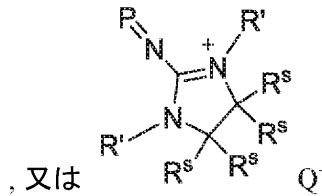
(式中、

P^Nは、P(=N-L-R⁵)、

【化9】



20



であり;

Q⁻は、アニオンであり;

R¹及びR⁵の各々は、独立に、-H、-L-R¹、ハロゲン、-CN、-N₂、-L-Si(R¹)₃、-OR¹、-SR¹又は-N(R¹)₂であり;

Y及びZの各々は、独立に、-O-、-S-、-N(-L-R⁵)-又はLであり;

各Lは、独立に、共有結合又はC₁~30脂肪族基及び1~10個のヘテロ原子を有するC₁~30ヘテロ脂肪族基から選択される、二価の、任意選択で置換されている直鎖若しくは分枝状の基であり、ここで、1つ以上のメチレン単位は、任意選択で且つ独立に、C₁~6アルキレン、C₁~6アルケニレン、-C-C-、1~5個のヘテロ原子を有する二価C₁~C₆ヘテロ脂肪族基、-C(R¹)₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R¹)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR¹)-、-C(O)N(R¹)-、-N(R¹)C(O)N(R¹)-、-N(R¹)C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R¹)-、-C(O)S-、-C(O)O-、-P(O)(OR¹)-、-P(O)(SR¹)-、-P(O)(R¹)-、-P(O)(NR¹)-、-P(S)(OR¹)-、-P(S)(SR¹)-、-P(S)(R¹)-、-P(S)(NR¹)-、-P(R¹)-、-P(OR¹)-、-P(SR¹)-、-P(NR¹)-、-P(OR¹)[B(R¹)₃]-、-OP(O)(OR¹)O-、-OP(O)(SR¹)O-、-OP(O)(R¹)O-、-OP(O)(NR¹)O-、-OP(OR¹)O-、-OP(SR¹)O-、-OP(NR¹)O-、-OP(R¹)O-又は-OP(OR¹)[B(R¹)₃]O-に置き換えられ、及び1つ以上のCH又は炭素原子は、任意選択で且つ独立に、Cy^Lに置き換えられ;

30

50

各 - C_y - は、独立に、C₃ ~ 20 脂環族環、C₆ ~ 20 アリール環、1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 20 員環ヘテロアリール環及び 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 20 員環ヘテロシクリル環から選択される、任意選択で置換されている二価の基であり；
 各 C_y^L は、独立に、C₃ ~ 20 脂環族環、C₆ ~ 20 アリール環、1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 20 員環ヘテロアリール環及び 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 20 員環ヘテロシクリル環から選択される、任意選択で置換されている三価又は四価の基であり；

各 R' は、独立に、- R、- C(O)R、- C(O)OR 又は - S(O)₂R であり；
 各 R は、独立に、- H 又は C₁ ~ 30 脂肪族、1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₁ ~ 30 ヘテロ脂肪族、C₆ ~ 30 アリール、C₆ ~ 30 アリール脂肪族、1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₆ ~ 30 アリールヘテロ脂肪族、1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 30 員環ヘテロアリール及び 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 30 員環ヘテロシクリルから

10

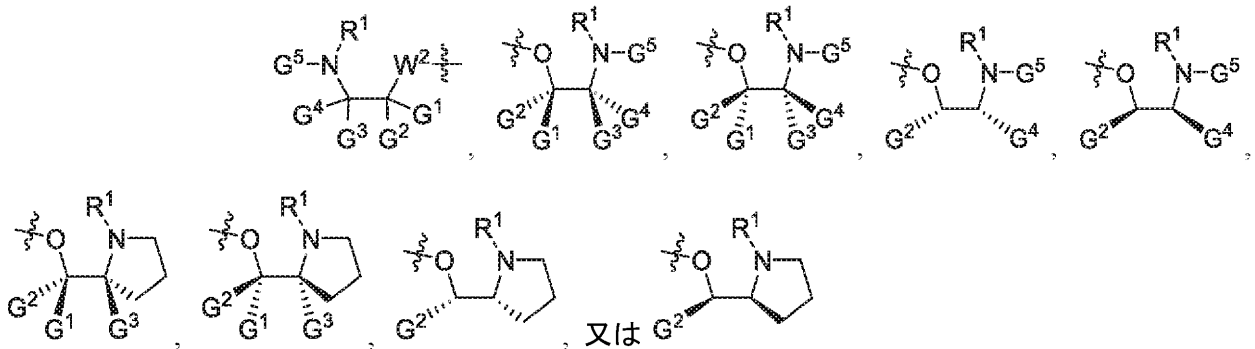
選択される、任意選択で置換されている基であるか、又は
 2つの R 基は、任意選択で且つ独立に、一緒になって共有結合を形成するか、又は
 同じ原子上の2つ以上の R 基は、任意選択で且つ独立に、前記原子と一緒に、前記原子に加えて 0 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている 3 ~ 30 員環単環式、二環式又は多環式環を形成するか、又は

2つ以上の原子上の2つ以上の R 基は、任意選択で且つ独立に、それらの介在原子と一緒に、前記介在原子に加えて 0 ~ 10 個のヘテロ原子を有する、任意選択で置換されている 3 ~ 30 員環単環式、二環式又は多環式環を形成し；及び

20

- X - L - R¹ は、

【化 10】



30

(式中、G²は、電子求引基を含む)
 である)

の構造を有するインターヌクレオチド結合を含むオリゴヌクレオチド。

【請求項 3 1】

G²は、- L' - S(O)₂R' であり、式中、L' は、任意選択で置換されている - C₂H₅ - であり、及び R' は、C₁ ~ 6 脂肪族及びフェニルから選択される任意選択で置換されている基である、請求項 3 0 に記載のオリゴヌクレオチド。

40

【請求項 3 2】

L' は、- C₂H₅ - であり、及び R' は、フェニルである、請求項 3 1 に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 3 3】

Q⁻は、F⁻、Cl⁻、Br⁻、BF₄⁻、PF₆⁻、TfO⁻、Tf₂N⁻、AsF₆⁻、ClO₄⁻ 又は SbF₆⁻ である、請求項 3 0 ~ 3 2 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 3 4】

前記オリゴヌクレオチドは、固体支持体に取り付けられており、任意選択で前記個体支持体が、CPG である、請求項 3 0 ~ 3 3 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチド。

【請求項 3 5】

50

オリゴヌクレオチドを調製する方法であって、請求項 30 ~ 34 のいずれか一項に記載のオリゴヌクレオチドを塩基と任意選択で無水条件下で接触させること、又はオリゴヌクレオチドを塩基と無水条件下で接触させることを含む、請求項 23 ~ 29 のいずれか一項に記載の方法；又は

オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物を調製するための方法、ここで、前記オリゴヌクレオチドは、1つ以上の非負電荷インターヌクレオチド結合、又は1つ以上の X は、 $-N(-LR^5)-$ である式 I の構造を任意に有するインターヌクレオチド結合若しくは独立に任意選択で置換されたグアニジン部分を有するインターヌクレオチド結合、又は前記オリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド組成物が、虫条件でオリゴヌクレオチドを塩基と接触させることを含む 1 ~ 34 のいずれか一項に記載のものである、

10

を含む方法。

【請求項 36】

前記接触は、オリゴヌクレオチド長さが達成された後、オリゴヌクレオチドの脱保護及び切断前であり、及び / 又は任意選択で前記塩基は、 NR_3 の構造を有するアミン塩基であり、及び / 又は任意選択で前記塩基は、N, N - ジエチルアミンである、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

例示的实施形態 1 ~ 420 のいずれか 1 つに記載のオリゴヌクレオチド、化合物又は方法。

20

30

40

50