

【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】平成23年12月22日(2011.12.22)

【公表番号】特表2008-513012(P2008-513012A)

【公表日】平成20年5月1日(2008.5.1)

【年通号数】公開・登録公報2008-017

【出願番号】特願2007-532436(P2007-532436)

【国際特許分類】

C 12 N 15/09 (2006.01)

A 61 K 31/7125 (2006.01)

A 61 K 47/42 (2006.01)

A 61 K 47/48 (2006.01)

A 61 K 48/00 (2006.01)

A 61 P 31/14 (2006.01)

A 61 K 31/713 (2006.01)

【F I】

C 12 N 15/00 Z N A A

A 61 K 31/7125

A 61 K 47/42

A 61 K 47/48

A 61 K 48/00

A 61 P 31/14

A 61 K 31/713

【誤訳訂正書】

【提出日】平成23年11月7日(2011.11.7)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一本鎖のプラス鎖ゲノムを有し、フラビウイルス科及びコロナウイルス科のウイルスファミリーの中の1種から選択されるRNAウイルスの複製を阻止できる抗ウイルス化合物を製造する方法であって、

(a) 選択ウイルスのプラス鎖の5'末端40塩基において、その配列が内部ステムループ二次構造を形成できる領域をウイルス標的配列として同定すること、

(b) (i) ヌクレアーゼ耐性骨格、

(ii) 哺乳動物宿主細胞による取込みが可能であること、

(iii) 14から40の間のヌクレオチド塩基を含有すること、

(iv) 配列番号1～10又は29～35に相補的である少なくとも14のサブユニットのターゲティング配列を有すること、並びに

(v) (i) 前記ウイルスのプラス鎖及び前記オリゴヌクレオチド化合物からなり、(ii) 少なくとも45の解離Tm及び該ステムループ構造の破壊を特徴とするヘテロ二重鎖構造を、ウイルス標的配列と共に形成する能力

を特徴とするオリゴヌクレオチド化合物を、段階的固相合成によって構築することを含む方法。

【請求項2】

前記同定ステップが、(i)入力されたRNA配列の最小自由エネルギー状態に関する探索に基づき二次構造予測を実施できるコンピュータプログラムにより、前記選択されたウイルスのプラス鎖の5'末端40塩基を分析すること、(ii)ウイルス標的配列の少なくとも一部として、内部二重鎖RNA構造を形成できる配列を同定することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記オリゴヌクレオチドが、非荷電リン含有サブユニット間連結により連結している複数のモルホリノサブユニットから構成されるものであって、その連結部位が、1つのサブユニットのモルホリノ窒素を隣接サブユニットの5'環外炭素に連ねるものである、請求項1に記載の方法。

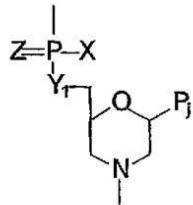
【請求項4】

前記サブユニット間連結部がホスホロジアミデート連結部である、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

前記モルホリノサブユニットが、以下の構造に従ってホスホロジアミデート連結部により結合されている、請求項4に記載の方法

【化1】



[式中、Y<sub>1</sub> = O、Z = O、P<sub>j</sub>は、ポリヌクレオチド中の塩基に対して、塩基特異的水素結合により、結合するプリン又はピリミジン塩基対部分であり、Xは、アルキル、アルコキシ、チオアルコキシ又はアルキルアミノである]。

【請求項6】

オリゴヌクレオチド化合物が、前記化合物の感染宿主細胞への取込みを促進させるアルギニンに富むポリペプチドに複合する、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

アルギニンに富むペプチドが、配列番号121～126と同定されている配列の1つを有する、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

一本鎖のプラス鎖RNAゲノムを有し、フラビウイルス科及びコロナウイルス科から選択されるRNAウイルスの哺乳動物宿主細胞の複製を阻止する際の使用のためのオリゴヌクレオチド化合物であって、

- (i) ヌクレアーゼ耐性骨格、
- (ii) 哺乳動物宿主細胞による取込みが可能であること、
- (iii) 14から40の間のヌクレオチド塩基を含有すること、
- (iv) 配列番号1～10又は29～35に相補的である少なくとも14のサブユニットのターゲティング配列を有すること、

(v) プラス鎖ウイルスssRNAゲノムにより形成でき、ヘテロ二重鎖構造が、少なくとも45の解離Tm及び前記ウイルスのプラス鎖RNA鎖の5'末端領域におけるスヌムループ二次構造の破壊を有することを特徴とする化合物。

【請求項9】

非荷電リン含有サブユニット間連結により連結している複数のモルホリノサブユニットから構成され、その連結部位が、1つのサブユニットのモルホリノ窒素を隣接サブユニットの5'環外炭素に連ねるものである、請求項8に記載の化合物。

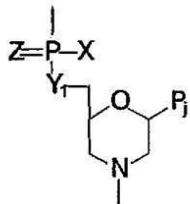
## 【請求項 10】

前記サブユニット間連結部がホスホロジアミデート連結部である、請求項 9に記載の化合物。

## 【請求項 11】

前記モルホリノサブユニットが、以下の構造に従ってホスホロジアミデート連結部により結合されている、請求項 10に記載の化合物

## 【化 2】



[式中、 $Y_1 = O$ 、 $Z = O$ 、 $P_j$ は、ポリヌクレオチド中の塩基に対して、塩基特異的水素結合により、結合するプリン又はピリミジン塩基対部分であり、 $X$ は、アルキル、アルコキシ、チオアルコキシ又はアルキルアミノである]。

## 【請求項 12】

$X = N R_2$  であり、ここで、各  $R$  は、独立して水素又はメチルである、請求項 11に記載の化合物。

## 【請求項 13】

前記オリゴマーが、前記ウイルス標的配列への結合に関して、約 50 を超える  $T_m$  を有し、前記化合物が、哺乳動物細胞により能動的に吸収される、請求項 8に記載の化合物。

## 【請求項 14】

前記オリゴヌクレオチド化合物と、前記化合物の宿主細胞への取込みを増強するアルギニンに富むポリペプチドの共有結合複合体である、請求項 8に記載の化合物。

## 【請求項 15】

前記アルギニンに富むペプチドが、配列番号 121 ~ 126 と同定されている配列の 1 つを有する、請求項 14に記載の化合物。

## 【請求項 16】

フラビウイルス科からの RNA ウィルスの複製を阻害することに利用するための、請求項 8 ~ 15 のいずれか 1 項に記載のオリゴヌクレオチド化合物。

## 【請求項 17】

前記フラビウイルス科からのウイルスが西ナイルウイルスであり、前記オリゴヌクレオチドが配列番号 4 の領域と相補的である少なくとも 14 のサブユニットのターゲッティング配列を含む、請求項 16に記載のオリゴヌクレオチド化合物。

## 【請求項 18】

前記ターゲッティング配列が配列番号 47 の少なくとも 15 塩基を含む、請求項 17に記載のヌクレオチド化合物。

## 【請求項 19】

前記ターゲッティング配列が配列番号 47 を含む、請求項 17に記載のオリゴヌクレオチド化合物。

## 【請求項 20】

前記フラビウイルス科からのウイルスが黄熱病ウイルスであり、前記オリゴヌクレオチドが配列番号 5 の領域と相補的である少なくとも 14 のサブユニットのターゲッティング配列を含む、請求項 16に記載のオリゴヌクレオチド化合物。

## 【請求項 21】

前記ターゲッティング配列が配列番号 49 の少なくとも 15 塩基を含む、請求項 20に

記載のヌクレオチド化合物。

**【請求項 2 2】**

前記ターゲッティング配列が配列番号 4 9 を含む、請求項 2 0 に記載のオリゴヌクレオチド化合物。

**【請求項 2 3】**

前記フラビウイルス科からのウイルスがデングウイルスであり、前記オリゴヌクレオチドが配列番号 6 の領域と相補的である少なくとも 1 4 のサブユニットのターゲッティング配列を含む、請求項 1 6 に記載のオリゴヌクレオチド化合物。

**【請求項 2 4】**

前記オリゴヌクレオチドが 2 2 ヌクレオチド塩基からなり、配列番号 6 の領域と 1 0 0 % 相補的なターゲッティング配列を含む、請求項 2 3 に記載のオリゴヌクレオチド化合物。

**【請求項 2 5】**

前記ターゲッティング配列が配列番号 5 1 の少なくとも 1 5 塩基を含む、請求項 2 3 に記載のヌクレオチド化合物。

**【請求項 2 6】**

前記ターゲッティング配列が配列番号 5 1 を含む、請求項 2 3 に記載のオリゴヌクレオチド化合物。

**【請求項 2 7】**

前記オリゴヌクレオチドが 2 2 ヌクレオチド塩基からなり、配列番号 5 1 の前記ターゲッティング配列を含む、請求項 2 3 のオリゴヌクレオチド化合物。

**【請求項 2 8】**

前記フラビウイルス科からのウイルスがダニ媒介性脳炎ウイルスであり、前記オリゴヌクレオチドが配列番号 8 の領域と相補的である少なくとも 1 4 のサブユニットのターゲッティング配列を含む、請求項 1 6 に記載のオリゴヌクレオチド化合物。

**【請求項 2 9】**

前記ターゲッティング配列が配列番号 5 5 又は 5 7 の少なくとも 1 5 塩基を含む、請求項 2 8 に記載のヌクレオチド化合物。

**【請求項 3 0】**

前記ターゲッティング配列が配列番号 5 5 又は 5 7 を含む、請求項 2 8 に記載のオリゴヌクレオチド化合物。

**【請求項 3 1】**

コロナウイルス科からの R N A ウィルスの複製を阻害することに利用するための、請求項 8 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載のオリゴヌクレオチド化合物であって、オリゴヌクレオチドが配列番号 1 0 9 の少なくとも 1 5 塩基を含む、上記ヌクレオチド化合物。

**【請求項 3 2】**

ターゲッティング配列が配列番号 1 0 9 を含む、請求項 3 1 に記載のオリゴヌクレオチド化合物。

**【請求項 3 3】**

オリゴヌクレオチドが配列番号 4 7 、 4 9 、 5 1 、 5 7 又は 1 0 9 からなる、請求項 8 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載のオリゴヌクレオチド化合物。

**【請求項 3 4】**

一本鎖のプラス鎖ゲノムを有し、フラビウイルス科及びコロナウイルス科の1つから選ばれる R N A ウィルスにより感染したホストの感染を治療するための医薬の調整における、請求項 8 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載のオリゴヌクレオチド化合物の使用。

**【誤訳訂正 2】**

**【訂正対象書類名】**明細書

**【訂正対象項目名】**0 0 1 0

**【訂正方法】**変更

**【訂正の内容】**

## 【0010】

該化合物は、該ウイルスのプラス鎖とこのようなヘテロ二重鎖構造を形成できるオリゴヌクレオチド類縁部分及び該化合物の感染宿主細胞への取込みを促進させるのに有効なアルギニンに富むポリペプチドの共有結合複合体であり得る。

## 【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0012

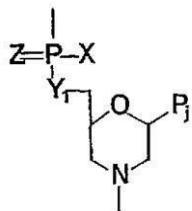
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0012】

代表的な化合物は、非荷電リン含有サブユニット間連結により連結している複数のモルホリノサブユニットから構成され、その連結部位が、1つのサブユニットのモルホリノ窒素を隣接サブユニットの5'環外炭素に連ねている。該化合物が、構造：

## 【化2】



のようなホスホロジアミデート連結部を有してもよく、

式中、 $Y_1 = O$ 、 $Z = O$ 、 $P_j$ は、ポリヌクレオチド中の塩基に対する塩基特異的水素結合による結合に有効なプリン又はピリミジン塩基対部分であり、 $X$ は、アルキル、アルコキシ、チオアルコキシ又はアルキルアミノである。好ましい化合物において、 $X = N R_2$ であり、ここで、各 $R$ は、独立して水素又はメチルである。該化合物は、オリゴヌクレオチド類縁体単独又は該類縁体と、該化合物の宿主細胞への取込みを増強できるアルギニンに富むポリペプチドとの複合体であり得る。

## 【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0013

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0013】

本発明はまた、一本鎖のプラス鎖RNAゲノムを有し、哺乳動物対象中のフラビウイルス科、ピコルノウイルス科、カリシウイルス科、トガウイルス科、アルテリウイルス科、コロナウイルス科、アストロウイルス科又はヘペウイルス科ファミリーの中の1種から選択されるRNAウイルスによるウイルス感染の存在を検出するか、又は哺乳動物対象を感染するようなウイルスと、該ウイルスに対し特異的なアンチセンスオリゴヌクレオチド類縁化合物との間の有効な相互作用の存在を確認する方法に関する。該方法を実施する際に、(a)該ウイルスのプラス鎖RNA鎖の5'末端40塩基内のシステムループ二次構造を伴う領域に相補的である少なくとも12のサブユニットのターゲティング配列を含む12~40のサブユニットの配列、(b)各々の連結部が1つのサブユニットのモルホリノ窒素を隣接サブユニットの5'環外炭素に結合させている、非荷電リン含有サブユニット間連結部により結合されたモルホリノサブユニット、及び(c)プラス鎖ウイルスssRNAゲノムにより形成でき、少なくとも45の解離Tm並びに該システムループ二次構造の破壊を特徴するヘテロ二重鎖構造を有するオリゴヌクレオチド類縁化合物を該対象に投与する。

## 【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0016

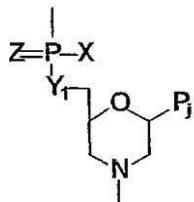
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0016】

代表的な化合物は、非荷電リン含有サブユニット間連結により連結している複数のモルホリノサブユニットから構成され、その連結部位が、1つのサブユニットのモルホリノ窒素を隣接サブユニットの5'環外炭素に連ねている。該化合物は、構造：

【化3】



のようなホスホロジアミデート連結部を有することができ、

式中、 $Y_1 = O$ 、 $Z = O$ 、 $P_j$ は、ポリヌクレオチド中の塩基に対する塩基特異的水素結合による結合に有効なプリン又はピリミジン塩基対部分であり、 $X$ は、アルキル、アルコキシ、チオアルコキシ又はアルキルアミノである。好ましい化合物において、 $X = N R_2$ であり、ここで、各 $R$ は、独立して水素又はメチルである。該化合物は、オリゴヌクレオチド類縁体単独であるか、又は該類縁体と該化合物の宿主細胞への取込みを増強できるアルギニンに富むポリペプチドとの複合体であり得る。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0139

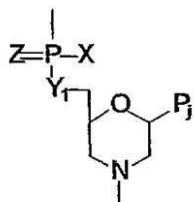
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0139】

代表的な化合物は、非荷電リン含有サブユニット間連結により連結している複数のモルホリノサブユニットから構成され、その連結部位が、1つのサブユニットのモルホリノ窒素を隣接サブユニットの5'環外炭素に連ねている。該化合物は、構造

【化4】



のようなホスホロジアミデート連結部を有し、

式中、 $Y_1 = O$ 、 $Z = O$ 、 $P_j$ は、ポリヌクレオチド中の塩基に対する塩基特異的水素結合による結合に有効なプリン又はピリミジン塩基対部分であり、 $X$ は、アルキル、アルコキシ、チオアルコキシ又はアルキルアミノである。好ましい化合物において、 $X = N R_2$ であり、ここで、各 $R$ は、独立して水素又はメチルである。該化合物は、オリゴヌクレオチド類縁体単独であるか、又は該類縁体と該化合物の宿主細胞への取込みを増強できるアルギニンに富むポリペプチドとの複合体である。