

【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6年11月26日(2024.11.26)

【国際公開番号】WO2022/109139

【公表番号】特表2023-549563(P2023-549563A)

【公表日】令和5年11月27日(2023.11.27)

【年通号数】公開公報(特許)2023-222

【出願番号】特願2023-529940(P2023-529940)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113(2010.01)

A 6 1 P 9/00(2006.01)

A 6 1 P 9/12(2006.01)

A 6 1 P 9/10(2006.01)

A 6 1 P 1/16(2006.01)

A 6 1 P 3/00(2006.01)

A 6 1 P 3/04(2006.01)

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 P 13/12(2006.01)

A 6 1 K 47/54(2017.01)

A 6 1 K 9/08(2006.01)

A 6 1 K 47/04(2006.01)

C 0 7 H 21/04(2006.01)

10

20

【F I】

C 1 2 N 15/113 1 2 0 Z

C 1 2 N 15/113 Z N A

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 3/04

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 P 13/12

A 6 1 K 47/54

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 47/04

C 0 7 H 21/04 Z

30

【手続補正書】

【提出日】令和6年11月18日(2024.11.18)

【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】

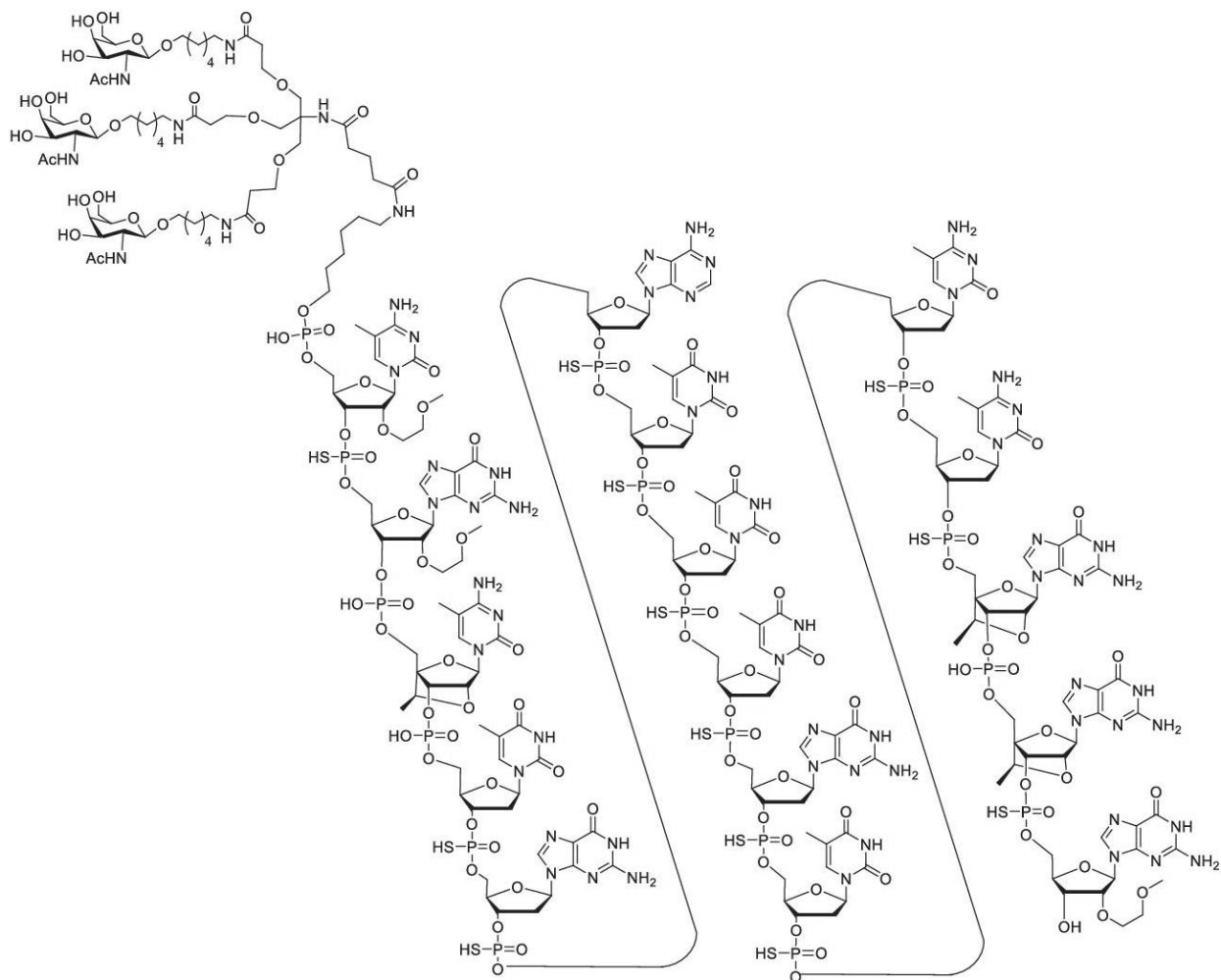
【請求項1】

以下の化学構造：

40

50

## 【化 1】



10

20

(配列番号 1 2) に従う、オリゴマー化合物、またはその塩。

30

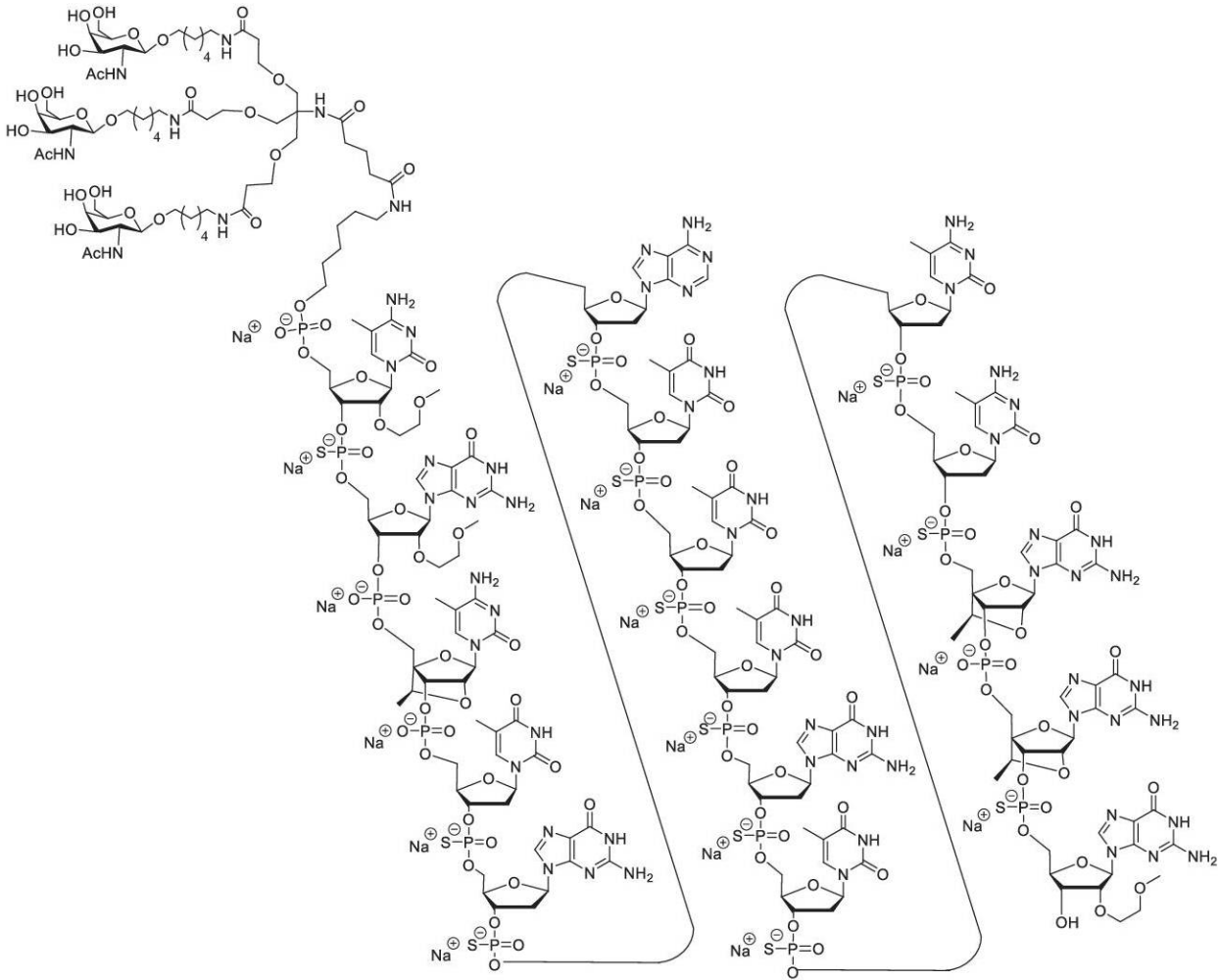
## 【請求項 2】

以下の化学構造：

40

50

## 【化 2】



10

20

30

(配列番号 1 2) に従う、オリゴマー化合物。

## 【請求項 3】

以下の化学表記法： ${}^m C e s G e o {}^m C k o T d s G d s A d s T d s T d s T d s G d s T d s {}^m C d s {}^m C d s G k o G k s G e$  (配列番号 1 2) に従う修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、式中、

A が、アデニン核酸塩基であり、

${}^m C$  が、5 - メチルシトシン核酸塩基であり、

G が、グアニン核酸塩基であり、

T が、チミン核酸塩基であり、

e が、2' - D - MOE 糖部分であり、

k が、c E t 糖部分であり、

d が、2' - D - デオキシリボシル糖部分であり、

s が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、

o が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、

上記オリゴマー化合物。

40

## 【請求項 4】

1 4 ~ 3 0 個の結合されたヌクレオチドからなり、配列番号 1 2 の核酸塩基配列の少なくとも 1 4 個、少なくとも 1 5 個、または少なくとも 1 6 個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、該修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖部分及び修飾されたヌクレオチド間

50

結合から選択される少なくとも1つの修飾、および少なくとも1つ、少なくとも2つ、または少なくとも3つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、上記オリゴマー化合物。

【請求項5】

14～30個の結合されたヌクレオシドからなり、配列番号1の核酸塩基2046～2061の等長部分に相補的な少なくとも14個、少なくとも15個、または少なくとも16個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、該修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖部分及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも1つの修飾、および少なくとも1つ、少なくとも2つ、または少なくとも3つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、上記オリゴマー化合物。

10

【請求項6】

修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの二環式糖部分を含み、該二環式糖部分が、4'-2'架橋を有し、該4'-2'架橋が、 $-_2C-HD-$ 及び $-CH(CH_3)-O-$ から選択される、請求項4又は5に記載のオリゴマー化合物。

【請求項7】

修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの非二環式の修飾された糖部分を含み、該非二環式の修飾された糖部分が、2'-MOE糖部分または2'-OMe糖部分である、請求項4～6のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項8】

修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの糖サロゲートを含み、該糖サロゲートが、モルホリノ、修飾されたモルホリノ、ペプチド核酸(PNA)、テトラヒドロピラン(THP)、及びフルオロヘキシトール核酸(F-HNA)のうちのいずれかである、請求項4～7のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

20

【請求項9】

修飾されたオリゴヌクレオチドが、ギャップマーである、請求項4～8のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項10】

修飾されたオリゴヌクレオチドが糖モチーフを有し、該糖モチーフが、

1～6個の結合された5'領域ヌクレオシドからなる5'領域と、

6～10個の結合された中央領域ヌクレオシドからなる中央領域と、

1～6個の結合された3'領域ヌクレオシドからなる3'領域と、

を含み、

該5'領域ヌクレオシドの各々及び該3'領域ヌクレオシドの各々が、修飾された糖部分を含み、該中央領域ヌクレオシドのうちの少なくとも6個が、2'-D-デオキシリボシル糖部分を含む；

1～6個の結合された5'領域ヌクレオシドからなる5'領域と、

6～10個の結合された中央領域ヌクレオシドからなる中央領域と、

1～6個の結合された3'領域ヌクレオシドからなる3'領域と、

を含み、

該5'領域ヌクレオシドの各々及び該3'領域ヌクレオシドの各々が、修飾された糖部分を含み、該中央領域ヌクレオシドの各々が、2'-デオキシリボシル糖部分を含む；

3個の結合された5'領域ヌクレオシドからなる5'領域と、

10個の結合された中央領域ヌクレオシドからなる中央領域と、

3個の結合された3'領域ヌクレオシドからなる3'領域と、

を含み、

該5'領域ヌクレオシドの各々及び該3'領域ヌクレオシドの各々が、2'-MOE修飾された糖部分またはcEt修飾された糖部分を含み、該中央領域ヌクレオシドの各々が、2'-D-デオキシリボシル糖部分を含む；または

3個の結合された5'領域ヌクレオシドからなる5'領域と、

30

40

50

10個の結合された中央領域ヌクレオシドからなる中央領域と、  
3個の結合された3'領域ヌクレオシドからなる3'領域と、  
を含み、

該5'領域ヌクレオシドの各々及び該3'領域ヌクレオシドの各々が、2'-MOE修飾された糖部分またはcEt修飾された糖部分を含み、該中央領域ヌクレオシドのうち少なくとも6個が、2'-D-デオキシリボシル糖部分を含む；  
請求項9に記載のオリゴマー化合物。

【請求項11】

修飾されたオリゴヌクレオチドが、e e k d d d d d d d d d d k k e、e k k d d d d d d d d d d k k e、k k k d y d d d d d d d d d d k k k、k k k d d y d d d d d d d d d d k k k、k k k d d d y d d d d d d k k k、またはe e e e e d d d d d d d d d d e e e e eから選択される糖モチーフ(5'から3')を有し、「e」が、2'-MOE糖部分を表し、「k」が、cEt糖部分を表し、「d」が、2'-D-デオキシリボシル糖部分を表し、「y」が、2'-OMe糖部分を表す、請求項4~10のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項12】

修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの修飾されたヌクレオシド間結合を含む；

修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、修飾されたヌクレオシド間結合である；

少なくとも1つの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；

修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む；

各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またはホスホロチオエートヌクレオシド間結合のいずれかである；

各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；および/または

修飾されたオリゴヌクレオチドが、s o o s s s s s s s s s s s o sのヌクレオシド間結合モチーフを有し、

sが、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、

oが、ホスホジエステルヌクレオシド間結合である；

請求項4~11のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項13】

修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの修飾された核酸塩基を含み、該修飾された核酸塩基が5-メチルシトシンである、請求項4~12のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項14】

修飾されたオリゴヌクレオチドが、14~30、14~22、14~20、14~18、14~20、15~17、15~25、16~20、または16個の結合されたヌクレオシドからなる、請求項4~13のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項15】

コンジュゲート基を含み、

該コンジュゲート基が、1~3個のGalNAcリガンドを含むGalNAcクラスターを含む；

該コンジュゲート基が、単結合からなるコンジュゲートリンカーを含む；

該コンジュゲート基が、切断可能なリンカーを含む；

該コンジュゲート基が、1~3個のリンカーヌクレオシドを含むコンジュゲートリンカーを含む；

該コンジュゲート基が、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの5'-ヌクレオシドで修飾

されたオリゴヌクレオチドに結合されている；および/または  
該コンジュゲート基が、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの3'-ヌクレオシドで修飾  
されたオリゴヌクレオチドに結合されている；  
請求項4～14のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物。

【請求項16】

オリゴマー化合物が、一本鎖オリゴマー化合物である、請求項4～15のいずれか1項  
に記載のオリゴマー化合物。

【請求項17】

前記修飾されたオリゴヌクレオチドからなる、請求項4～16のいずれかに記載のオリ  
ゴマー化合物。

10

【請求項18】

ナトリウム塩またはカリウム塩である、請求項1に記載のオリゴマー化合物。

【請求項19】

コンジュゲート基に共有結合した修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、請求項3に記  
載のオリゴマー化合物。

【請求項20】

請求項1～19のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物を含む、オリゴマー二本鎖。

【請求項21】

請求項1～19のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物もしくは請求項20に記載の  
オリゴマー二本鎖を含むか、またはそれらからなる、アンチセンス化合物。

20

【請求項22】

請求項1～3、18又は19のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物のキラルのに濃  
縮された集団であって、該集団が、特定の立体化学的配置を有する少なくとも1つの特定  
のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む化合物について濃縮されている、上記集  
団。

【請求項23】

集団が、(Sp)配置を有する少なくとも1つの特定のホスホロチオエートヌクレオシ  
ド間結合を含む化合物について濃縮されている；

集団が、(Rp)配置を有する少なくとも1つの特定のホスホロチオエートヌクレオシ  
ド間結合を含む化合物について濃縮されている；

30

集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において特定の独立して選択される  
立体化学的配置を有する化合物について濃縮されている；

集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において(Sp)配置を有する化合  
物について、または各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において(Rp)配置を有  
する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている；

集団が、1つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合において(Rp)配置を  
有し、かつ残りのホスホロチオエートヌクレオシド間結合の各々において(Sp)配置を  
有する化合物について濃縮されている；

集団が、5'から3'の方向に、Sp配置、Sp配置、及びRp配置で少なくとも3個の  
連続するホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有する化合物について濃縮されている

40

；  
請求項22に記載のキラルのに濃縮された集団。

【請求項24】

オリゴマー化合物の全てのホスホロチオエートヌクレオシド間結合が、ステレオランダ  
ムである、請求項1～3、18又は19のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物の集団  
。

【請求項25】

請求項1～3、18又は19のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物、請求項20に  
記載のオリゴマー二本鎖、請求項21に記載のアンチセンス化合物、または請求項22～  
24のいずれかに記載の集団と、薬学的に許容される担体または希釈剤と、を含む、薬学

50

的組成物。

【請求項 26】

薬学的に許容される希釈剤が、水またはPBSである、請求項25に記載の薬学的組成物。

【請求項 27】

請求項1～19のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物、請求項20に記載のオリゴマー二本鎖、請求項21に記載のアンチセンス化合物、または請求項22～24のいずれかに記載の集団を含む、薬学的組成物。

【請求項 28】

請求項1～19のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物、請求項20に記載のオリゴマー二本鎖、請求項21に記載のアンチセンス化合物、請求項22～24のいずれかに記載の集団、または請求項25～27のいずれか1項に記載の薬学的組成物を含む、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)経路に関連する疾患を治療する薬学的組成物。

10

【請求項 29】

前記疾患が、心血管疾患である、請求項28に記載の薬学的組成物。

【請求項 30】

前記疾患が、高血圧症、抵抗性高血圧症、マルファン症候群、心不全、腎臓病、肥満、メタボリックシンドローム、NASH、及びNAFLDから選択される、請求項28又は29に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 31】

前記疾患の少なくとも1つの症状または特徴が、改善される、請求項28～30のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項 32】

前記症状または特徴が、高血圧症、高血圧性緊急症(すなわち、悪性高血圧症)、脳卒中、子癇前症、血管の動脈瘤、腹部動脈瘤、末梢動脈疾患、臓器損傷、または肺動脈高血圧症のうちのいずれか1つである、請求項31に記載の薬学的組成物。

【請求項 33】

全身に投与される、請求項27～32のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 34】

皮下または筋肉内に投与される、請求項27～33のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

30

【請求項 35】

請求項1～19のいずれか1項に記載のオリゴマー化合物、請求項20に記載のオリゴマー二本鎖、請求項21に記載のアンチセンス化合物、請求項22～24のいずれかに記載の集団、または請求項25～27のいずれか1項に記載の薬学的組成物を含む、細胞内でのAGT発現を低減するための薬学的組成物。

【請求項 36】

AGT RNAのレベルが、低減する、請求項35に記載の薬学的組成物。

【請求項 37】

AGTタンパク質のレベルが、低減する、請求項35に記載の薬学的組成物。

40

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0535

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0535】

50

【表 2 8】

表 2 8

カニクイザルにおける尿分析及び尿化学マーカー

化合物番号	UTP (mg/dL)	UALB (mg/dL)	P/C 比	UCRE (mg/dL)
生理食塩水	7	0.57	0.15	55
1205407	7	0.29	0.19	37
1205408	7	0.47	0.14	52
1205410	7	0.34	0.19	52
1231463	7	0.37	0.13	63
1250835	12	0.58	0.14	95
1250836	10	0.54	0.11	114
1250837	7	0.41	0.16	49
1250850	7	0.55	0.08	105
1250851	9	0.74	0.07	140

ある態様において、本発明は以下であってもよい。

〔態様 1〕 14 ~ 30 個の結合されたヌクレオシドからなり、配列番号 12 ~ 15 の核酸塩基配列のうちいずれかの少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、または少なくとも 16 個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖部分及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも 1 つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

〔態様 2〕 14 ~ 30 個の結合されたヌクレオシドからなり、  
配列番号 1 の核酸塩基 2046 ~ 2061 の等長部分、  
配列番号 1 の核酸塩基 2271 ~ 2286 の等長部分、  
配列番号 1 の核酸塩基 2272 ~ 2287 の等長部分、

に相補的な少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、または少なくとも 16 個の連続する核酸塩基を含む核酸塩基配列を有する、修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖部分及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも 1 つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

〔態様 3〕 16 個の結合されたヌクレオシドからなり、配列番号 12 の核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖部分及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも 1 つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

〔態様 4〕 16 個の結合されたヌクレオシドからなり、配列番号 13 の核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖部分及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも 1 つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

〔態様 5〕 16 個の結合されたヌクレオシドからなり、配列番号 14 の核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖部分及び修飾されたヌクレオシド間結合から選択される少なくとも 1 つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

〔態様 6〕 16 個の結合されたヌクレオシドからなり、配列番号 15 の核酸塩基配列を含む核酸塩基配列を有する、修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、修飾された糖部分及び修飾されたヌクレオ

シド間結合から選択される少なくとも1つの修飾を含む、前記オリゴマー化合物。

[ 態様 7 ] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの核酸塩基配列全体にわたって測定された場合に、任意の配列番号 1 または配列番号 2 の核酸塩基配列と少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、または 100% 相補的である核酸塩基配列を有する、態様 1 ~ 6 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 8 ] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの二環式糖部分を含む、態様 1 ~ 7 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 9 ] 前記二環式糖部分が、4' - 2' 架橋を有し、前記 4' - 2' 架橋が、 $-_2\text{C}-\text{H}-\text{O}-$  及び  $-\text{C}-\text{H}(\text{C}-\text{H}_3)-\text{O}-$  から選択される、態様 8 に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 10 ] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの非二環式の修飾された糖部分を含む、態様 1 ~ 9 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 11 ] 前記非二環式の修飾された糖部分が、2' - MOE 糖部分または 2' - OMe 糖部分である、態様 10 に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 12 ] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも1つの糖サロゲートを含む、態様 1 ~ 11 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 13 ] 前記糖サロゲートが、モルホリノ、修飾されたモルホリノ、PNA、THP、及び F-HNA のうちのいずれかである、態様 12 に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 14 ] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、ギャップマーである、態様 1 ~ 13 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 15 ] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、

1 ~ 6 個の結合された 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域と、

6 ~ 10 個の結合された中央領域ヌクレオシドからなる中央領域と、

1 ~ 6 個の結合された 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域と、

を含む、糖モチーフを有し、

前記 5' 領域ヌクレオシドの各々及び前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が、修飾された糖部分を含み、前記中央領域ヌクレオシドのうちの少なくとも 6 個が、2' - D - デオキシリボシル糖部分を含む、態様 14 に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 16 ] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、

1 ~ 6 個の結合された 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域と、

6 ~ 10 個の結合された中央領域ヌクレオシドからなる中央領域と、

1 ~ 6 個の結合された 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域と、

を含む、糖モチーフを有し、

前記 5' 領域ヌクレオシドの各々及び前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が、修飾された糖部分を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が、2' - デオキシリボシル糖部分を含む、態様 14 に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 17 ] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、

3 個の結合された 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域と、

10 個の結合された中央領域ヌクレオシドからなる中央領域と、

3 個の結合された 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域と、

を含む、糖モチーフを有し、

前記 5' 領域ヌクレオシドの各々及び前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が、2' - MOE 修飾された糖部分または cEt 修飾された糖部分を含み、前記中央領域ヌクレオシドの各々が、2' - D - デオキシリボシル糖部分を含む、態様 14 に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 18 ] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、

3 個の結合された 5' 領域ヌクレオシドからなる 5' 領域と、

10 個の結合された中央領域ヌクレオシドからなる中央領域と、

3 個の結合された 3' 領域ヌクレオシドからなる 3' 領域と、

を含む、糖モチーフを有し、

10

前記 5' 領域ヌクレオシドの各々及び前記 3' 領域ヌクレオシドの各々が、2'-MOE 修飾された糖部分または cEt 修飾された糖部分を含み、前記中央領域ヌクレオシドのうち少なくとも 6 個が、2'-D-デオキシリボシル糖部分を含む、態様 14 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 19] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、e e k d d d d d d d d d d k k e、e k k d d d d d d d d d d k k e、k k k d y d d d d d d d d k k k、k k k d d y d d d d d d k k k、k k k d d d d d d d d d d k k k、または e e e e e d d d d d d d d d e e e e e から選択される糖モチーフ (5' から 3') を有し、「e」が、2'-MOE 糖部分を表し、「k」が、cEt 糖部分を表し、「d」が、2'-D-デオキシリボシル糖部分を表し、「y」が、2'-O 10 Me 糖部分を表す、態様 1 ~ 18 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 20] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾されたヌクレオシド間結合を含む、態様 1 ~ 19 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 21] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドの各ヌクレオシド間結合が、修飾されたヌクレオシド間結合である、態様 20 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 22] 少なくとも 1 つの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、態様 20 または 21 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 23] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つのホスホジエステルヌクレオシド間結合を含む、態様 20 及び 22 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 24] 各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またはホスホロチオエートヌクレオシド間結合のいずれかである、態様 20、22、及び 23 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。 20

[態様 25] 各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、態様 21 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 26] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、s o o s s s s s s s s s s s o s のヌクレオシド間結合モチーフを有し、

s が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、

o が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、

態様 1 ~ 20 または 22 ~ 24 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 27] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、少なくとも 1 つの修飾された核酸塩基を含む、態様 1 ~ 26 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。 30

[態様 28] 前記修飾された核酸塩基が、5-メチルシトシンである、態様 27 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 29] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、14 ~ 30、14 ~ 22、14 ~ 20、14 ~ 18、14 ~ 20、15 ~ 17、15 ~ 25、または 16 ~ 20 個の結合されたヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 28 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 30] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドが、16 個の結合されたヌクレオシドからなる、態様 1 ~ 28 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[態様 31] コンジュゲート基を含む、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。 40

[態様 32] 前記コンジュゲート基が、1 ~ 3 個の GalNAc リガンドを含む GalNAc クラスターを含む、態様 31 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 33] 前記コンジュゲート基が、単結合からなるコンジュゲートリンカーを含む、態様 31 及び 32 のいずれか 1 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 34] 前記コンジュゲート基が、切断可能なリンカーを含む、態様 31 ~ 33 のいずれか 1 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 35] 前記コンジュゲート基が、1 ~ 3 個のリンカーヌクレオシドを含むコンジュゲートリンカーを含む、態様 31 ~ 34 のいずれか 1 に記載のオリゴマー化合物。

[態様 36] 前記コンジュゲート基が、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの 5'-ヌクレオシドで前記修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている、態様 31 ~ 35 のいずれ 50

れか 1 に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 37 ] 前記コンジュゲート基が、前記修飾されたオリゴヌクレオチドの 3' - ヌクレオチドで前記修飾されたオリゴヌクレオチドに結合されている、態様 31 ~ 35 のいずれか 1 に記載のオリゴマー化合物。

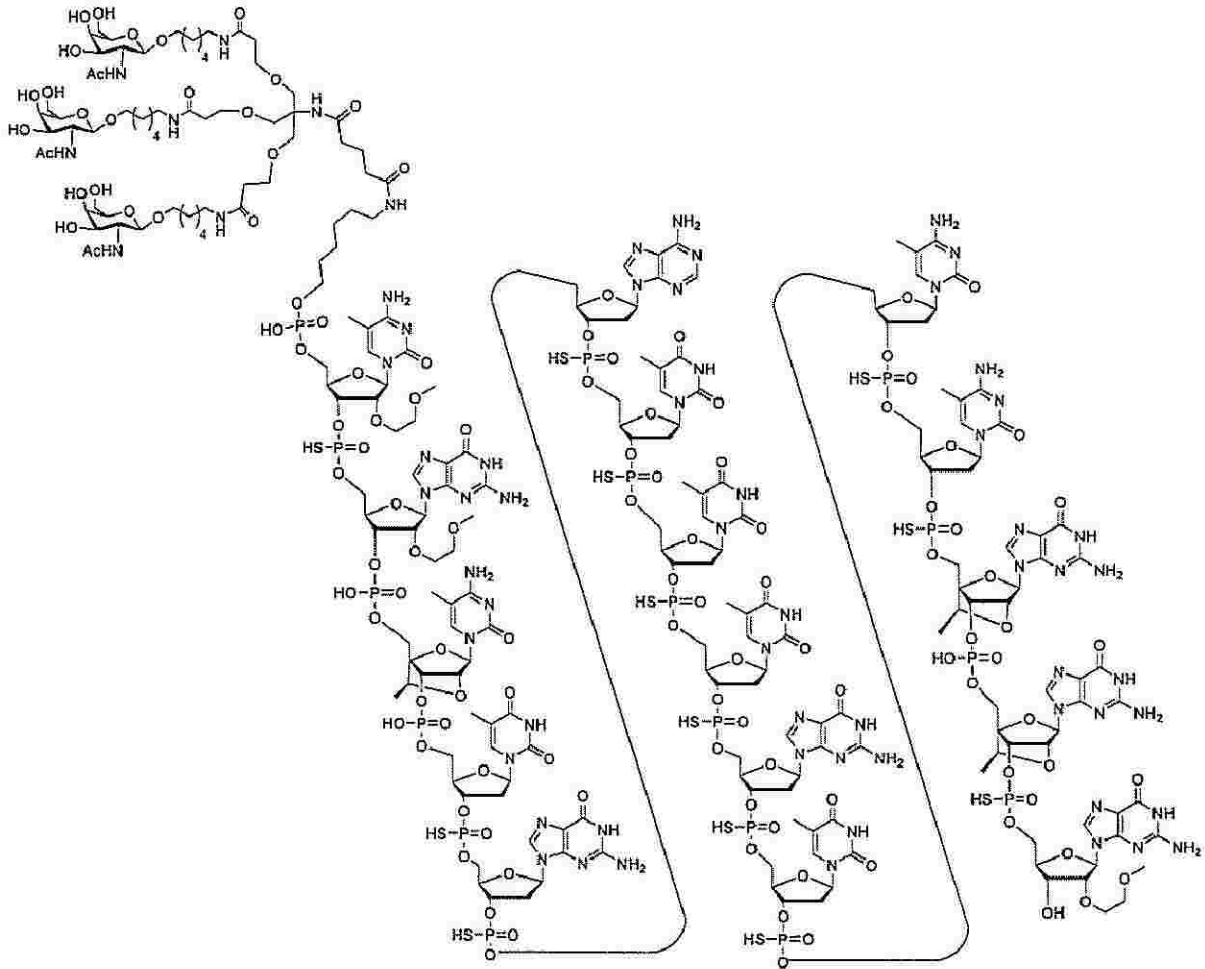
[ 態様 38 ] 前記オリゴマー化合物が、一本鎖オリゴマー化合物である、態様 1 ~ 37 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 39 ] 前記修飾されたオリゴヌクレオチドからなる、態様 1 ~ 30 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 40 ] 以下の化学構造：

【化 45 - 1】

10



20

30

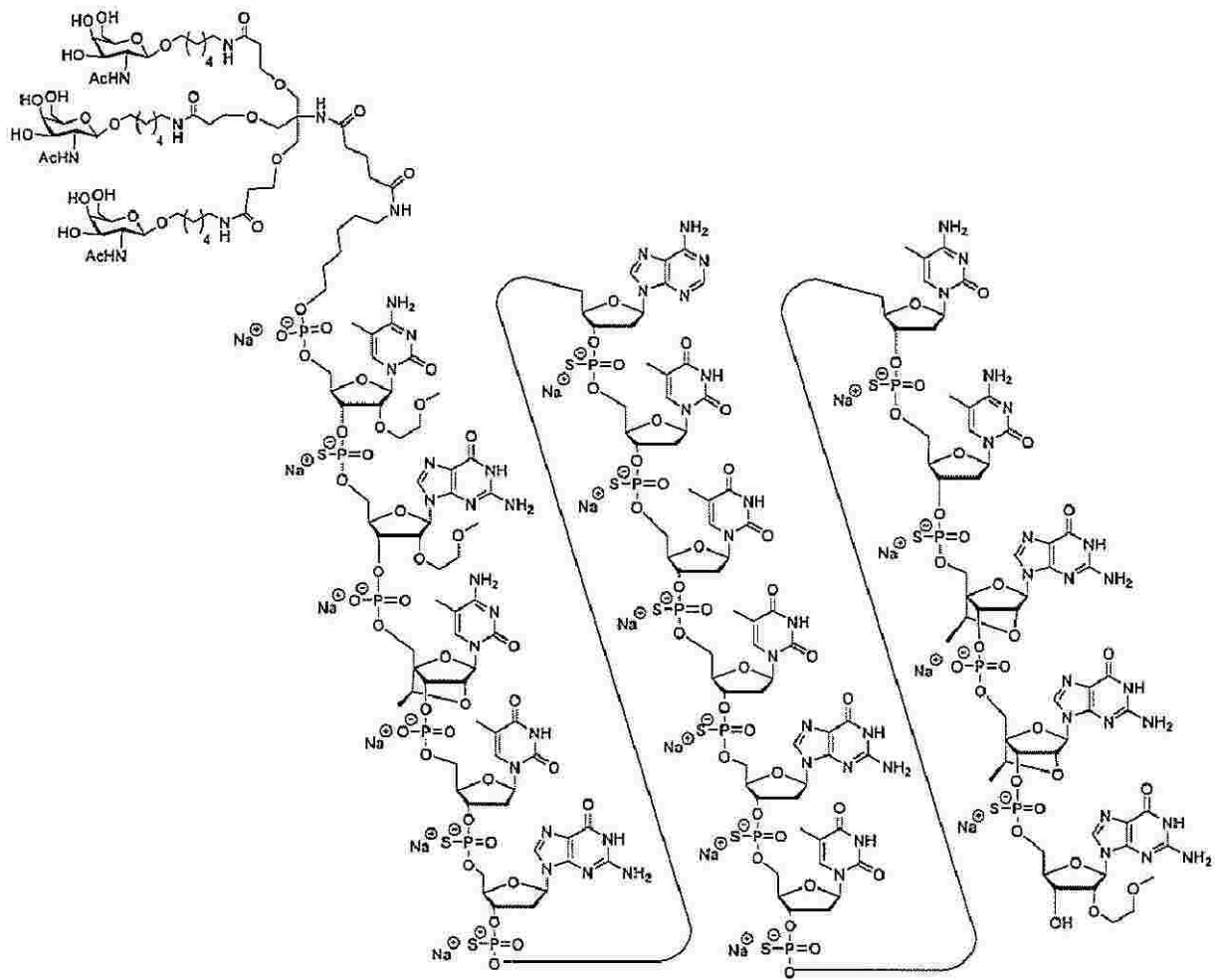
( 配列番号 12 ) に従う、オリゴマー化合物、またはその塩。

[ 態様 41 ] 以下の化学構造：

40

50

【化 4 5 - 2】



10

20

(配列番号 1 2) に従う、オリゴマー化合物。

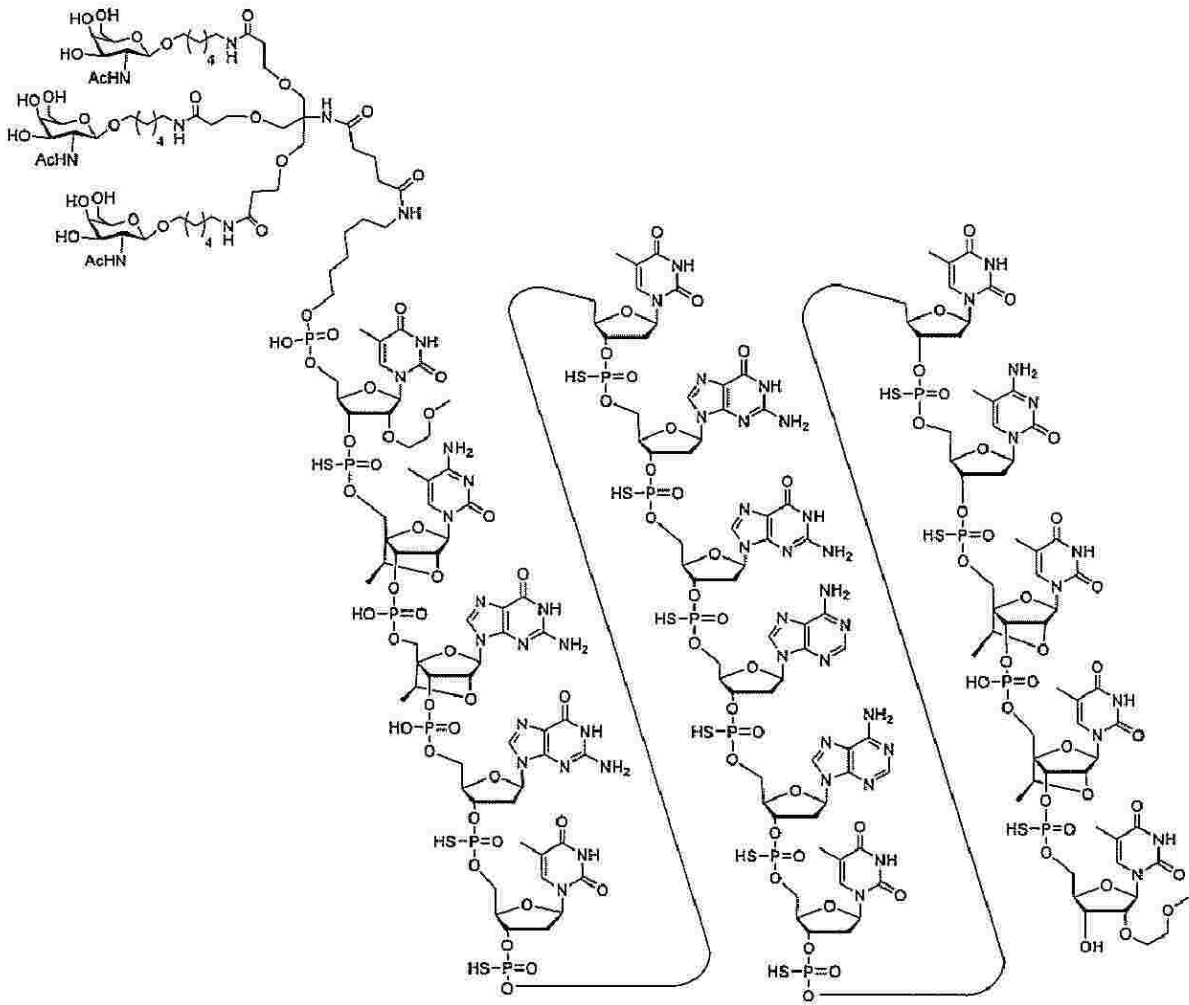
30

[ 態様 4 2 ] 以下の化学構造：

40

50

【化 4 5 - 3】



10

20

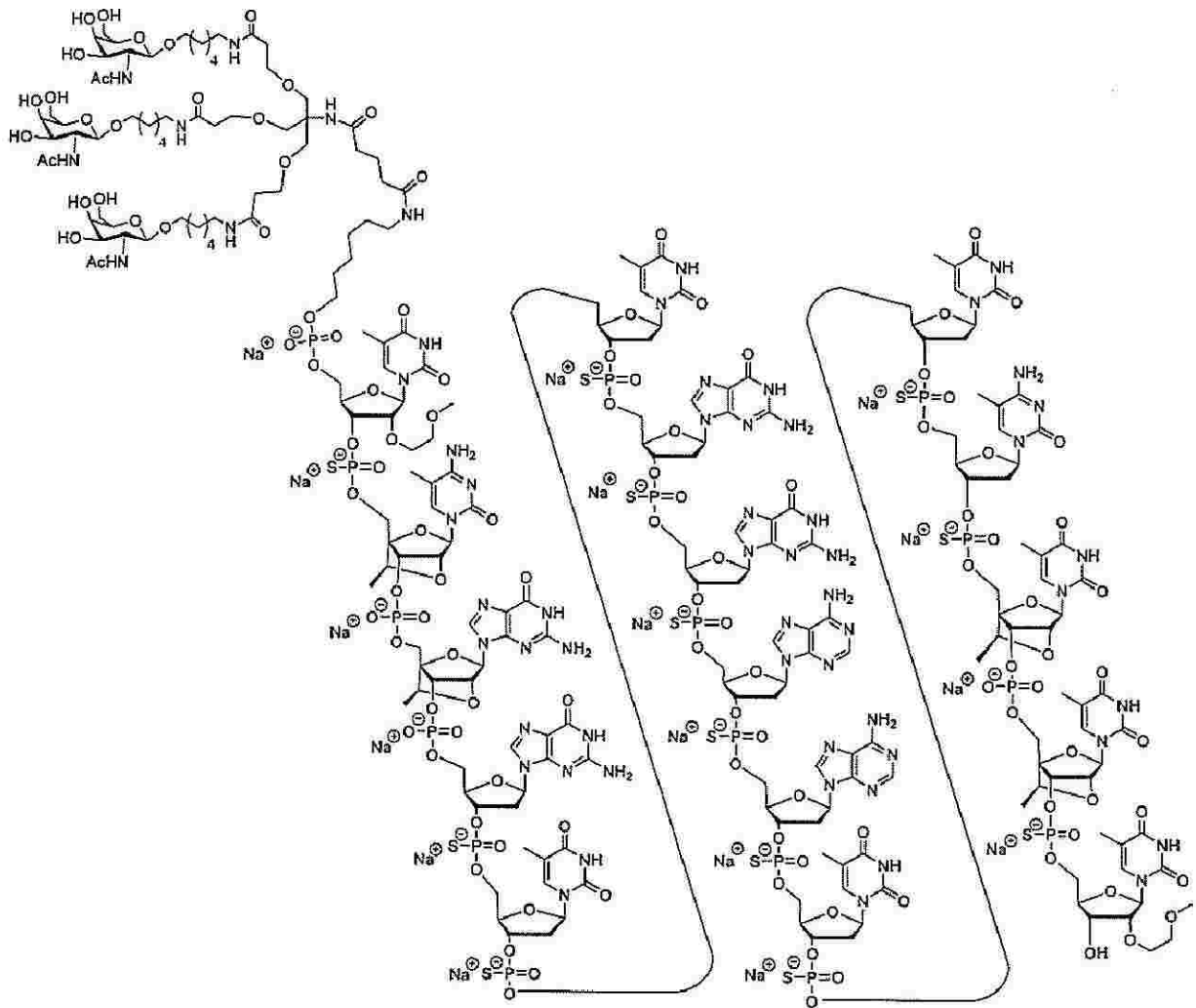
30

( 配列番号 1 3 ) に従う、オリゴマー化合物、またはその塩。  
[ 態様 4 3 ] 以下の化学構造 :

40

50

【化 4 5 - 4】



10

20

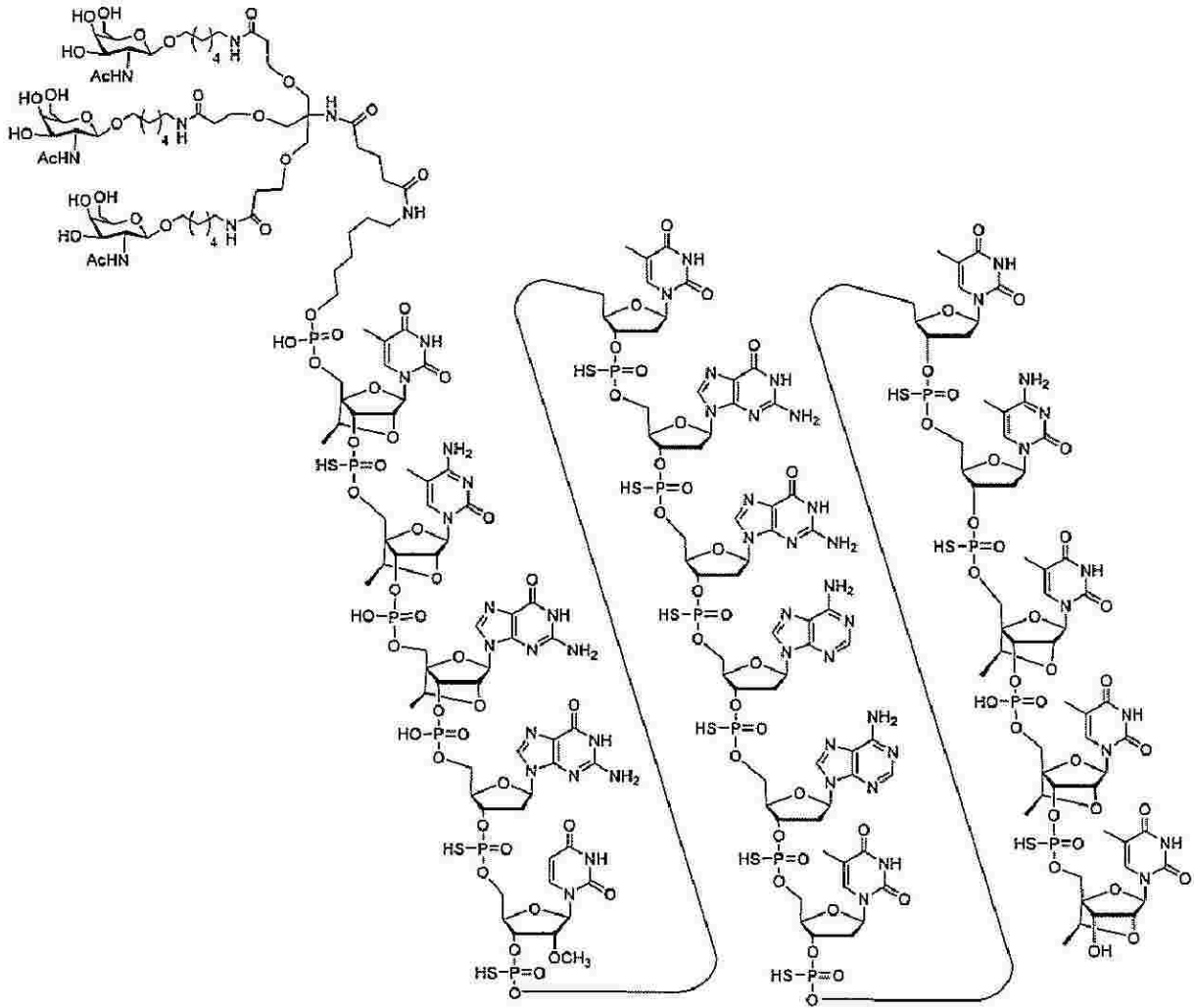
30

( 配列番号 1 3 ) に従う、オリゴマー化合物。  
[ 態様 4 4 ] 以下の化学構造 :

40

50

【化 4 5 - 5】



10

20

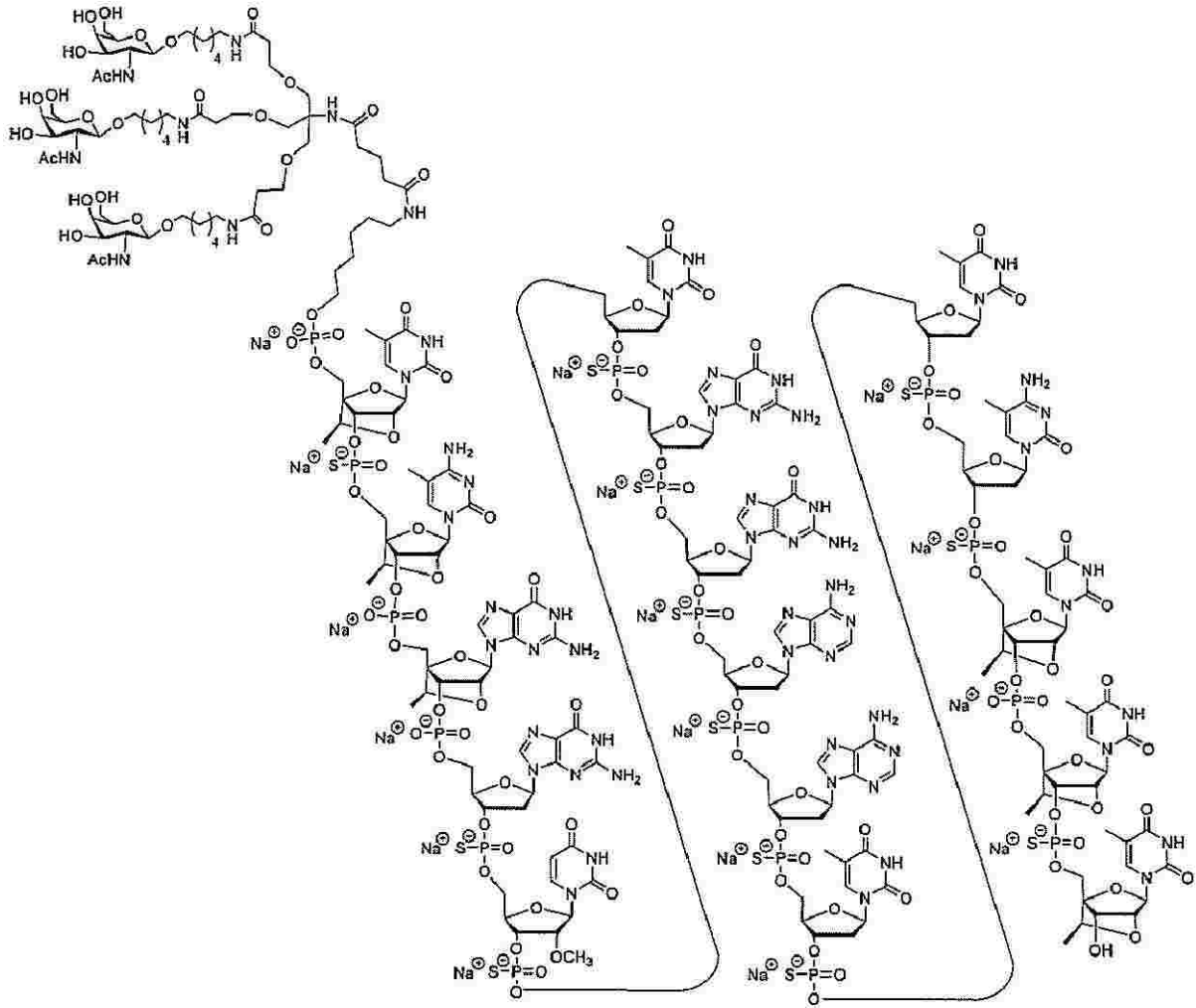
30

(配列番号 1 4) に従う、オリゴマー化合物、またはその塩。  
[ 態様 4 5 ] 以下の化学構造 :

40

50

【化 4 5 - 6】



10

20

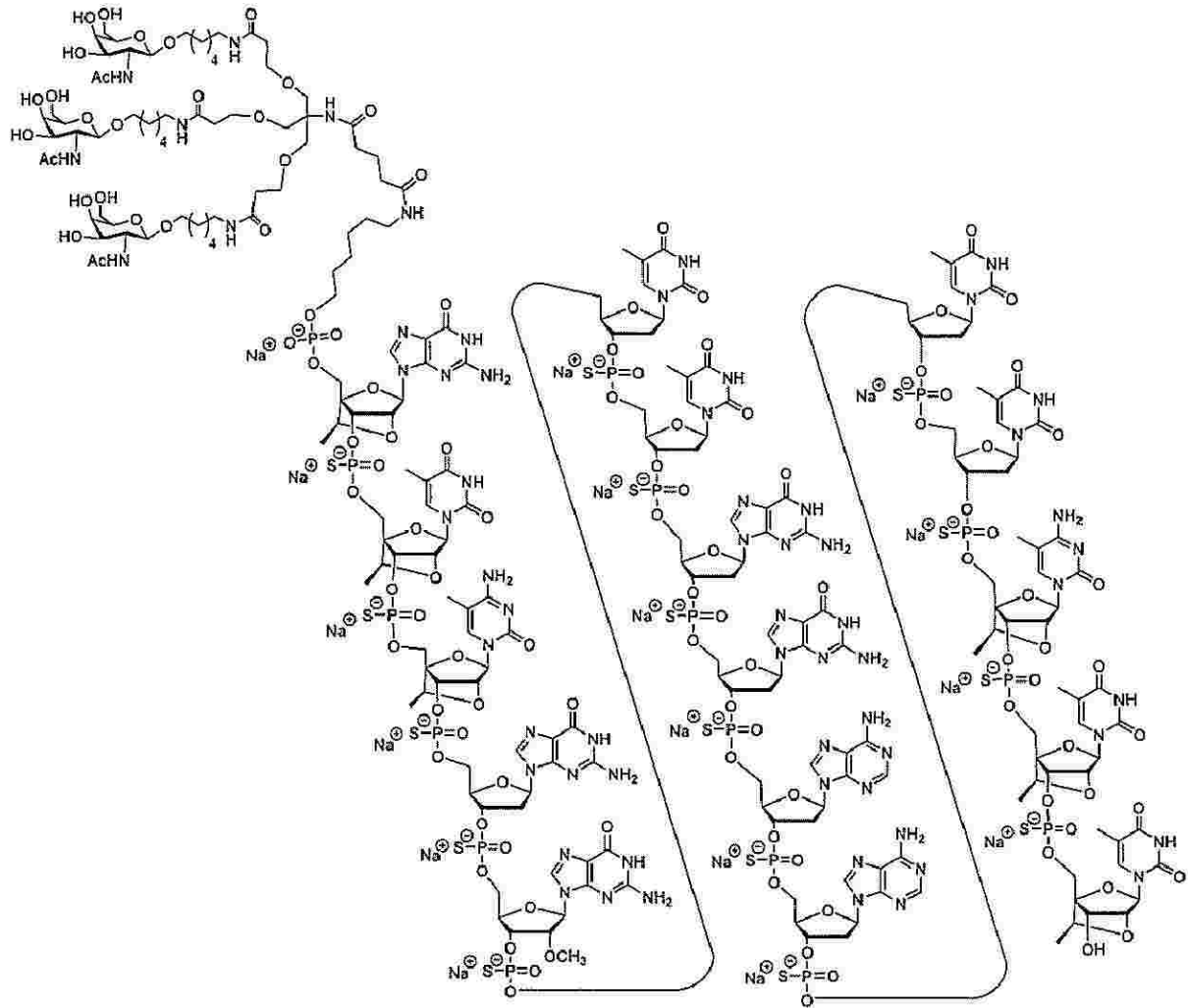
30

(配列番号 1 4) に従う、オリゴマー化合物。  
[ 態様 4 6 ] 以下の化学構造 :

40

50

【化 4 5 - 7】



10

20

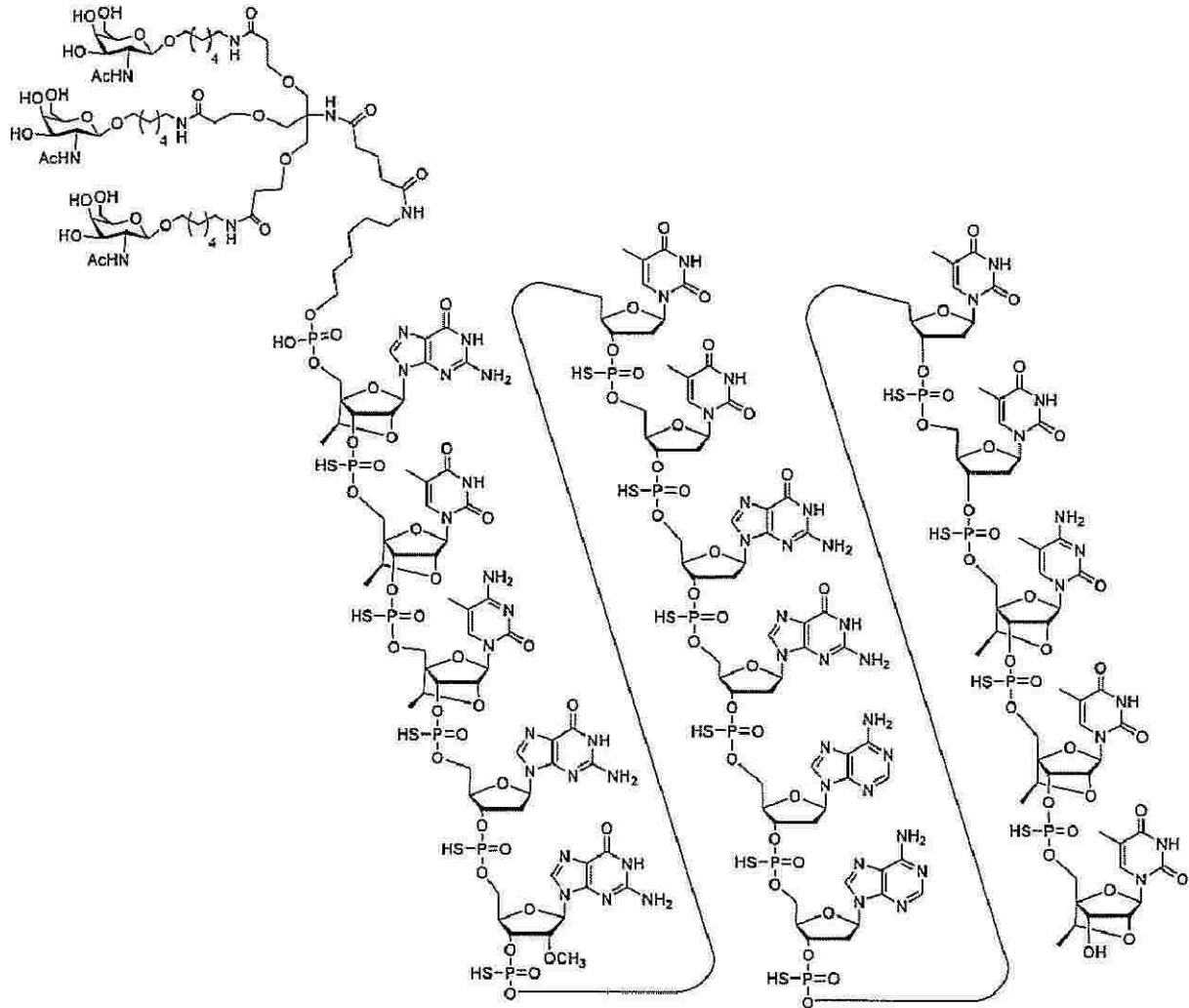
30

(配列番号 15) に従う、オリゴマー化合物、またはその塩。  
[ 態様 4 7 ] 以下の化学構造：

40

50

【化 4 5 - 8】



10

20

30

(配列番号 15) に従う、オリゴマー化合物。

[ 態様 4 8 ] ナトリウム塩またはカリウム塩である、態様 4 0、4 2、4 4、及び 4 7 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 4 9 ] 以下の化学表記法： $m C e s G e o m C k o T d s G d s A d s T d s T d s T d s G d s T d s m C d s m C d s G k o G k s G e$  (配列番号 12) に従う修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、式中、

A が、アデニン核酸塩基であり、

$m C$  が、5 - メチルシトシン核酸塩基であり、

G が、グアニン核酸塩基であり、

T が、チミン核酸塩基であり、

e が、2' - D - MOE 糖部分であり、

k が、c E t 糖部分であり、

d が、2' - D - デオキシリボシル糖部分であり、

s が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、

o が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、

前記オリゴマー化合物。

[ 態様 5 0 ] 以下の化学表記法： $T e s m C k o G k o G d s T d s T d s G d s G d s A d s A d s T d s T d s m C d s T k o T k s T e$  (配列番号 13) に従う修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、式中、

A が、アデニン核酸塩基であり、

40

50

<sup>m</sup>C が、5 - メチルシトシン核酸塩基であり、  
 G が、グアニン核酸塩基であり、  
 T が、チミン核酸塩基であり、  
 e が、2' - D - MOE 糖部分であり、  
 k が、c E t 糖部分であり、  
 d が、2' - D - デオキシリボシル糖部分であり、  
 s が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、  
 o が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、

前記オリゴマー化合物。

[ 態様 5 1 ] 以下の化学表記法：G<sub>k s</sub>T<sub>k s</sub><sup>m</sup>C<sub>k s</sub>G<sub>d s</sub>G<sub>y s</sub>T<sub>d s</sub>T<sub>d s</sub>G<sub>d s</sub>G<sub>d s</sub>A<sub>d s</sub>A<sub>d s</sub>T<sub>d s</sub>T<sub>d s</sub><sup>m</sup>C<sub>k s</sub>T<sub>k s</sub>T<sub>k</sub> ( 配列番号 1 5 ) に従う修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、式中、

A が、アデニン核酸塩基であり、  
<sup>m</sup>C が、5 - メチルシトシン核酸塩基であり、  
 G が、グアニン核酸塩基であり、  
 T が、チミン核酸塩基であり、  
 k が、c E t 糖部分であり、  
 d が、2' - D - デオキシリボシル糖部分であり、  
 y が、2' - O M e リボース糖部分であり、  
 s が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合である、

前記オリゴマー化合物。

[ 態様 5 2 ] 以下の化学表記法：T<sub>k s</sub><sup>m</sup>C<sub>k o</sub>G<sub>k o</sub>G<sub>d s</sub>U<sub>y s</sub>T<sub>d s</sub>G<sub>d s</sub>G<sub>d s</sub>A<sub>d s</sub>A<sub>d s</sub>T<sub>d s</sub>T<sub>d s</sub><sup>m</sup>C<sub>d s</sub>T<sub>k o</sub>T<sub>k s</sub>T<sub>k</sub> ( 配列番号 1 4 ) に従う修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、式中、

A が、アデニン核酸塩基であり、  
<sup>m</sup>C が、5 - メチルシトシン核酸塩基であり、  
 G が、グアニン核酸塩基であり、  
 T が、チミン核酸塩基であり、  
 U が、ウラシル核酸塩基であり、  
 k が、c E t 糖部分であり、  
 d が、2' - D - デオキシリボシル糖部分であり、  
 y が、2' - O M e リボース糖部分であり、  
 s が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、  
 o が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、

前記オリゴマー化合物。

[ 態様 5 3 ] コンジュゲート基に共有結合した前記修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、態様 4 9 ~ 5 2 のいずれかに記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 5 4 ] 態様 1 ~ 5 3 のいずれかに記載のオリゴマー化合物を含む、オリゴマー二本鎖。

[ 態様 5 5 ] 態様 1 ~ 5 3 のいずれかに記載のオリゴマー化合物もしくは態様 5 4 に記載のオリゴマー二本鎖を含むか、またはそれらからなる、アンチセンス化合物。

[ 態様 5 6 ] 態様 4 0 ~ 5 3 のいずれかに記載のオリゴマー化合物のキラルのに濃縮された集団であって、前記集団が、特定の立体化学的配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む化合物について濃縮されている、前記キラルのに濃縮された集団。

[ 態様 5 7 ] 前記集団が、( S p ) 配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む化合物について濃縮されている、態様 5 6 に記載のキラルのに濃縮された集団。

[ 態様 5 8 ] 前記集団が、( R p ) 配置を有する少なくとも 1 つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合を含む化合物について濃縮されている、態様 5 6 に記載のキラル

的に濃縮された集団。

[ 態様 5 9 ] 前記集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において特定の独立して選択される立体化学的配置を有する化合物について濃縮されている、態様 5 6 に記載のキラル的に濃縮された集団。

[ 態様 6 0 ] 前記集団が、各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において ( S p ) 配置を有する化合物について、または各ホスホロチオエートヌクレオシド間結合において ( R p ) 配置を有する修飾されたオリゴヌクレオチドについて濃縮されている、態様 5 6 に記載のキラル的に濃縮された集団。

[ 態様 6 1 ] 前記集団が、1つの特定のホスホロチオエートヌクレオシド間結合において ( R p ) 配置を有し、かつ残りのホスホロチオエートヌクレオシド間結合の各々において ( S p ) 配置を有する化合物について濃縮されている、態様 5 6 に記載のキラル的に濃縮された集団。 10

[ 態様 6 2 ] 前記集団が、5' から 3' の方向に、S p 配置、S p 配置、及び R p 配置で少なくとも 3 個の連続するホスホロチオエートヌクレオシド間結合を有する化合物について濃縮されている、態様 5 6 に記載のキラル的に濃縮された集団。

[ 態様 6 3 ] 前記オリゴマー化合物の全てのホスホロチオエートヌクレオシド間結合が、ステレオランダムである、態様 4 0 ~ 5 3 のいずれかに記載のオリゴマー化合物の集団。

[ 態様 6 4 ] 態様 1 ~ 5 3 のいずれかに記載のオリゴマー化合物、態様 5 4 に記載のオリゴマー二本鎖、態様 5 5 に記載のアンチセンス化合物、または態様 5 6 ~ 6 3 のいずれかに記載の集団と、薬学的に許容される担体または希釈剤と、を含む、薬学的組成物。 20

[ 態様 6 5 ] 態様 6 4 に記載の薬学的組成物を個体に投与することを含む、方法。

[ 態様 6 6 ] R A A S 経路に関連する疾患を治療する方法であって、前記 R A A S 経路に関連する疾患を有するかまたはそれを有する危険性のある個体に、治療有効量の、態様 6 4 に記載の薬学的組成物を投与し、それにより、前記 R A A S 経路に関連する前記疾患を治療することを含む、前記方法。

[ 態様 6 7 ] 前記疾患が、心血管疾患である、態様 6 6 に記載の方法。

[ 態様 6 8 ] 前記疾患が、高血圧症、抵抗性高血圧症、マルファン症候群、心不全、腎臓病、肥満、メタボリックシンドローム、N A S H、及び N A F L D から選択される、態様 6 6 及び 6 7 のいずれかに記載の方法。

[ 態様 6 9 ] 前記疾患の少なくとも 1 つの症状または特徴が、改善される、態様 6 6 ~ 6 8 のいずれかに記載の方法。 30

[ 態様 7 0 ] 前記症状または特徴が、高血圧症、高血圧性緊急症 ( すなわち、悪性高血圧症 )、脳卒中、子癇前症、血管の動脈瘤、腹部動脈瘤、末梢動脈疾患、臓器損傷、または肺動脈高血圧症のうちのいずれかである、態様 6 9 に記載の方法。

[ 態様 7 1 ] 前記薬学的組成物が、全身に投与される、態様 6 5 ~ 7 0 のいずれかに記載の方法。

[ 態様 7 2 ] 前記薬学的組成物が、皮下または筋肉内に投与される、態様 6 5 ~ 7 1 のいずれかに記載の方法。

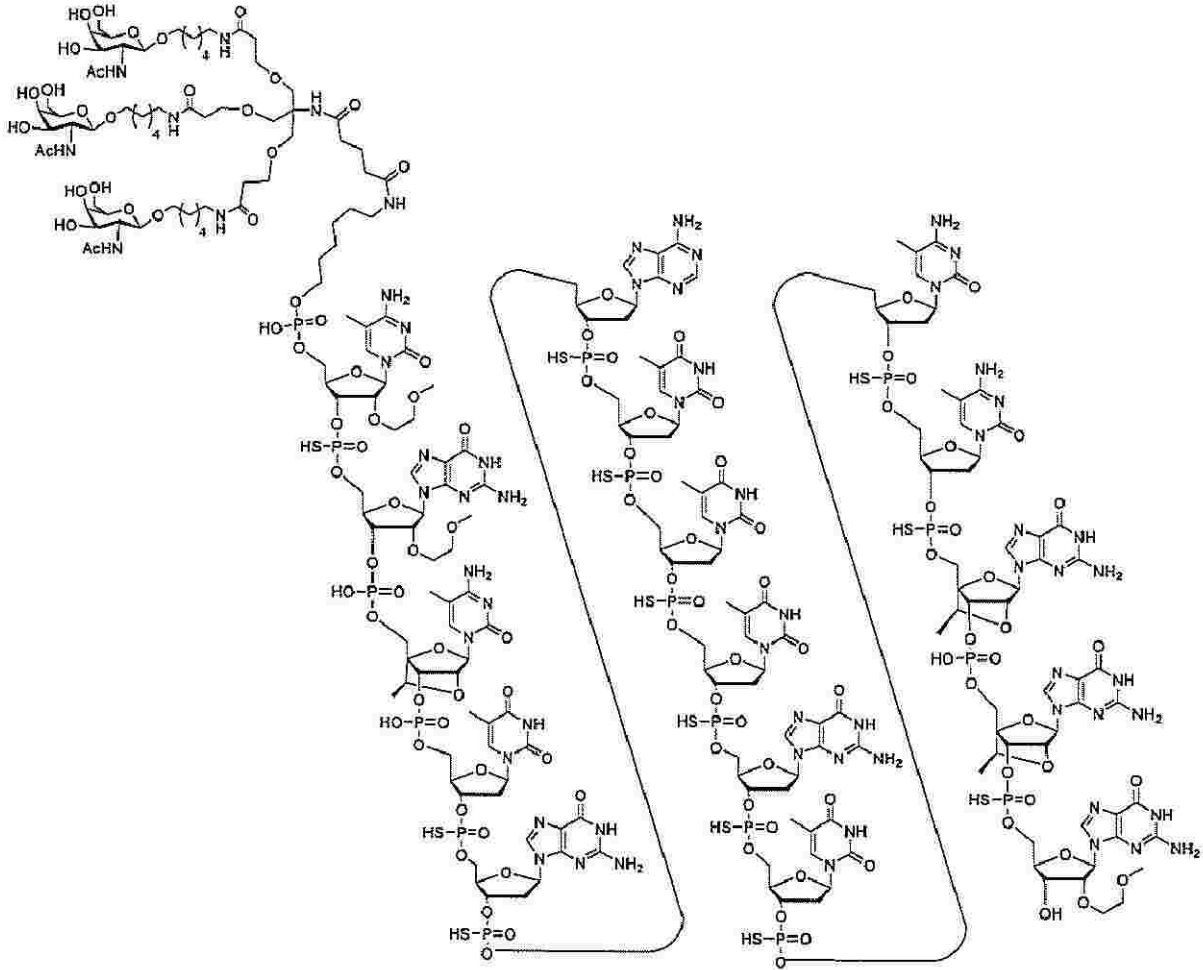
[ 態様 7 3 ] 細胞内での A G T 発現を低減するための、態様 1 ~ 5 3 のいずれかに記載のオリゴマー化合物、態様 5 4 に記載のオリゴマー二本鎖、態様 5 5 に記載のアンチセンス化合物、または態様 5 6 ~ 6 3 のいずれかに記載の集団の、使用。 40

[ 態様 7 4 ] A G T R N A のレベルが、低減する、態様 7 3 に記載の使用。

[ 態様 7 5 ] A G T タンパク質のレベルが、低減する、態様 7 3 に記載の使用。

[ 態様 7 6 ] 以下の化学構造：

【化 4 5 - 9】



10

20

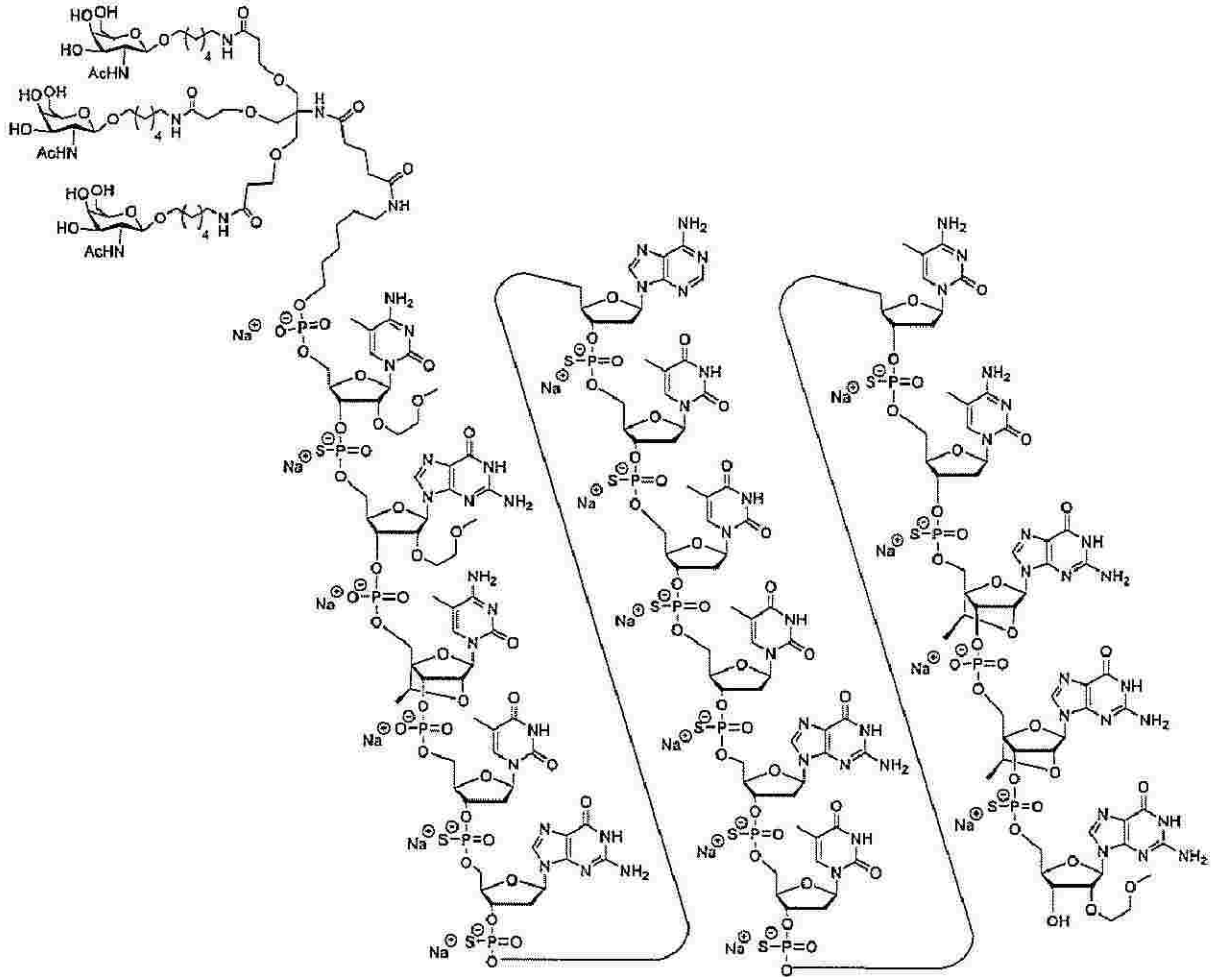
30

(配列番号 1 2) に従う、オリゴマー化合物、またはその塩。  
 [ 態様 7 7 ] ナトリウム塩またはカリウム塩である、態様 7 6 に記載のオリゴマー化合物。  
 [ 態様 7 8 ] 以下の化学構造：

40

50

【化 4 5 - 1 0】



10

20

30

40

50

( 配列番号 1 2 ) に従う、オリゴマー化合物。

[ 態様 7 9 ] 以下の化学表記法： $m C e s G e o m C k o T d s G d s A d s T d s T d s T d s G d s T d s m C d s m C d s G k o G k s G e$  ( 配列番号 1 2 ) に従う修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、オリゴマー化合物であって、式中、

A が、アデニン核酸塩基であり、

$m C$  が、5 - メチルシトシン核酸塩基であり、

G が、グアニン核酸塩基であり、

T が、チミン核酸塩基であり、

e が、2' - - D - M O E 糖部分であり、

k が、c E t 糖部分であり、

d が、2' - - D - デオキシリボシル糖部分であり、

s が、ホスホロチオエートヌクレオシド間結合であり、

o が、ホスホジエステルヌクレオシド間結合である、

前記オリゴマー化合物。

[ 態様 8 0 ] コンジュゲート基に共有結合した前記修飾されたオリゴヌクレオチドを含む、態様 7 9 に記載のオリゴマー化合物。

[ 態様 8 1 ] 前記オリゴマー化合物の全てのホスホロチオエートヌクレオシド間結合が、ステレオランダムである、態様 7 6 に記載のオリゴマー化合物の集団。

[ 態様 8 2 ] 態様 7 6 に記載のオリゴマー化合物と、薬学的に許容される担体または希釈剤と、を含む、薬学的組成物。

[ 態様 8 3 ] 前記薬学的に許容される希釈剤が、水または P B S である、態様 8 2 に記載

の薬学的組成物。

[ 態様 8 4 ] 態様 8 1 に記載の集団と、薬学的に許容される担体または希釈剤と、を含む、薬学的組成物。

[ 態様 8 5 ] 前記オリゴマー化合物の全てのホスホロチオエートヌクレオシド間結合が、ステレオランダムである、態様 7 7 に記載のオリゴマー化合物の集団。

[ 態様 8 6 ] 態様 7 7 に記載のオリゴマー化合物と、薬学的に許容される担体または希釈剤と、を含む、薬学的組成物。

[ 態様 8 7 ] 前記薬学的に許容される希釈剤が、水または P B S である、態様 8 6 に記載の薬学的組成物。

[ 態様 8 8 ] 態様 8 5 に記載の集団と、薬学的に許容される担体または希釈剤と、を含む、薬学的組成物。 10

[ 態様 8 9 ] 前記オリゴマー化合物の全てのホスホロチオエートヌクレオシド間結合が、ステレオランダムである、態様 7 8 に記載のオリゴマー化合物の集団。

[ 態様 9 0 ] 態様 7 8 に記載のオリゴマー化合物と、薬学的に許容される担体または希釈剤と、を含む、薬学的組成物。

[ 態様 9 1 ] 前記薬学的に許容される希釈剤が、水または P B S である、態様 9 0 に記載の薬学的組成物。

[ 態様 9 2 ] 態様 8 9 に記載の集団と、薬学的に許容される担体または希釈剤と、を含む、薬学的組成物。

[ 態様 9 3 ] 前記オリゴマー化合物の全てのホスホロチオエートヌクレオシド間結合が、ステレオランダムである、態様 7 9 に記載のオリゴマー化合物の集団。 20

[ 態様 9 4 ] 態様 7 9 に記載のオリゴマー化合物と、薬学的に許容される担体または希釈剤と、を含む、薬学的組成物。

[ 態様 9 5 ] 前記薬学的に許容される希釈剤が、水または P B S である、態様 9 4 に記載の薬学的組成物。

[ 態様 9 6 ] 態様 9 3 に記載の集団と、薬学的に許容される担体または希釈剤と、を含む、薬学的組成物。

[ 態様 9 7 ] 前記オリゴマー化合物の全てのホスホロチオエートヌクレオシド間結合が、ステレオランダムである、態様 8 0 に記載のオリゴマー化合物の集団。

[ 態様 9 8 ] 態様 8 0 に記載のオリゴマー化合物と、薬学的に許容される担体または希釈剤と、を含む、薬学的組成物。 30

[ 態様 9 9 ] 前記薬学的に許容される希釈剤が、水または P B S である、態様 9 8 に記載の薬学的組成物。

[ 態様 1 0 0 ] 態様 9 7 に記載の集団と、薬学的に許容される担体または希釈剤と、を含む、薬学的組成物。