

【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4年7月7日(2022.7.7)

【公開番号】特開2022-40131(P2022-40131A)

【公開日】令和4年3月10日(2022.3.10)

【年通号数】公開公報(特許)2022-043

【出願番号】特願2021-202636(P2021-202636)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/113(2010.01)

10

A 6 1 P 31/04(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 K 38/12(2006.01)

A 6 1 K 31/675(2006.01)

A 6 1 K 47/64(2017.01)

C 0 7 K 14/21(2006.01)

A 6 1 K 31/712(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/113 Z Z N A

20

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 38/12

A 6 1 K 31/675

A 6 1 K 47/64

C 0 7 K 14/21

A 6 1 K 31/712

【手続補正書】

30

【提出日】令和4年6月28日(2022.6.28)

【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】

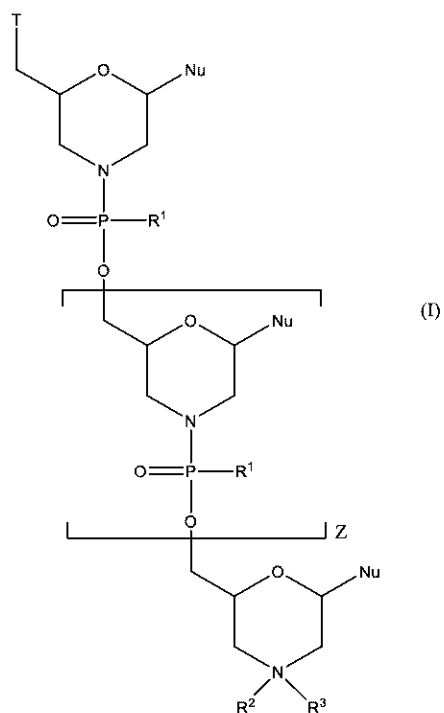
【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)、

40

## 【化 4 2】

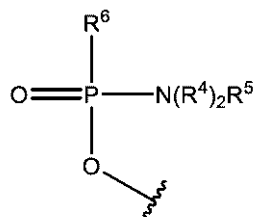


10

20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、  
 各 Nu が、一緒になって核酸塩基配列を形成する核酸塩基であり、  
 Z が、8 ~ 38 の整数であり、  
 T が、OH、および下記式、

## 【化 4 3】



30

の部分、から選択され、

式中、

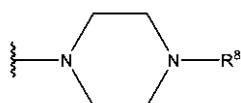
各 R4 が独立して、C1 - C6 アルキルであり、

R5 が、電子対および H から選択され、

R6 が、-N(R7)CH2C(O)NH2、および下記式、

40

## 【化 4 4】



の部分、から選択され、

式中、

R7 が、H および C1 - C6 アルキルから選択され、

R8 が、G、-C(O)-R9、アシル、トリチル、および 4 - メトキシトリチル  
 から選択され、

50

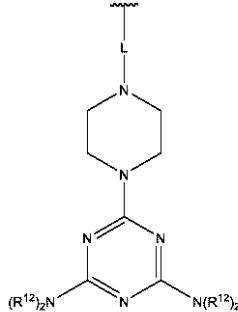
式中、

$R^9$ が、式 - (O - アルキル) $_y$  - OHのものであり、式中、 $y$ が、3 ~ 10の整数であり、前記 $y$ 個のアルキル基の各々が独立して、 $C_2$  -  $C_6$ アルキルから選択され、

各 $R^{10}$ が、- N ( $R^{10}$ ) $_2$   $R^{11}$ であり、式中、各 $R^{10}$ が独立して、 $C_1$  -  $C_6$ アルキルであり、 $R^{11}$ が、電子対およびHから選択され、

$R^2$ が、H、G、アシル、トリチル、4 - メトキシトリチル、および下記式、

【化 4 5】



10

の部分、からなる群から選択され、

式中、

20

$L$ が、- C (O) (CH $_2$ ) $_6$  C (O) - および - C (O) (CH $_2$ ) $_2$  S $_2$  (CH $_2$ ) $_2$  C (O) - から選択され、

各 $R^{12}$ が、式 - (CH $_2$ ) $_2$  O C (O) N ( $R^{12}$ ) $_2$ のものであり、式中、各 $R^{12}$ が、式 (CH $_2$ ) $_6$  N H C (= N H) N H $_2$ のものであり、

$R^3$ が、電子対、H、および $C_1$  -  $C_6$ アルキルからなる群から選択され、

$G$ が、- C (O) (CH $_2$ ) $_5$  N H - C P P、- C (O) (CH $_2$ ) $_2$  N H - C P P、- C (O) (CH $_2$ ) $_2$  N H C (O) (CH $_2$ ) $_5$  N H - C P P、- C (O) CH $_2$  N H - C P P、および - C (O) C H (ピロリジン - 2 - イル) N H - C P Pからなる群から選択される、細胞膜透過性ペプチド (「C P P」) およびリンカー部分であり、前記C P Pは、C P Pカルボキシ末端においてアミド結合によって前記リンカー部分に結合されているが、但し、1つの $G$ が存在することを条件とし、

30

前記核酸塩基配列が、5' から3' に、C A T A C C T T G T T (配列番号4)、G C A T T T G A C C T (配列番号13) およびC T C A T A C C T T G (配列番号35) の配列から選択される標的化配列を含み、ここで、チミン塩基がウラシル塩基であってもよい、

化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

$Z$ が9である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記C P Pが、配列番号23 ~ 34から選択され、 $B$ は、- アラニンであり、 $X$ は、6 - アミノヘキサン酸である、請求項1 ~ 2のいずれか1項に記載の化合物。

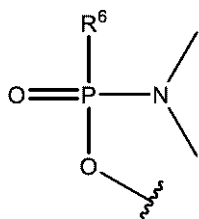
40

【請求項4】

$T$ が、下記式、

50

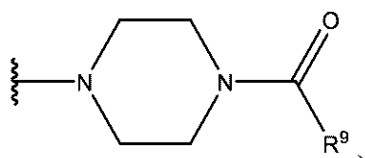
【化 4 6】



のものであり、式中、 $R_6$ が、下記式、

10

【化 4 7】



のものであり、

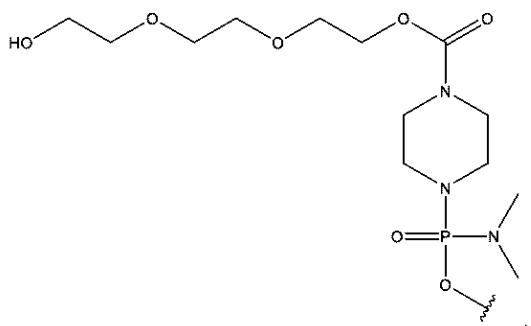
$R_2$ がGである、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項5】

Tが、下記式、

【化 4 8】



30

のものであり、

$R_2$ がGである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

$R_2$ がHまたはGから選択され、 $R_3$ が、電子対またはHから選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

$R_2$ がGであり、Gが、配列番号23～34から選択される、請求項6に記載の化合物。

40

【請求項8】

$R_2$ がHまたはアシルである、請求項6に記載の化合物。

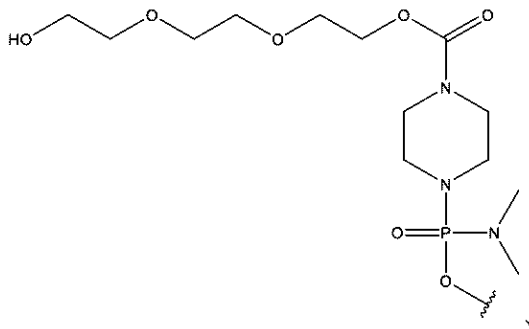
【請求項9】

各 $R_1$ が $-N(CH_3)_2$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

Tが、下記式、

## 【化 4 9】



10

のものであり、

各 R<sub>1</sub> が -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> であり、

R<sub>2</sub> が G であり、

前記標的化配列および対応する G が、以下：

## 【化 7 1】

PPMO 名	標的遺伝子	標的配列 (TS)*	TS 配列番号	5'	3' CPP/リンカー	CPP 配列番号
PPMO#4	AcpP7	CATACCTTGTT	4	TEG	(RXR)4XB	23
PPMO#14	RpsJ7	GCATTTGACCT	13	TEG	(RXR)4XB	23

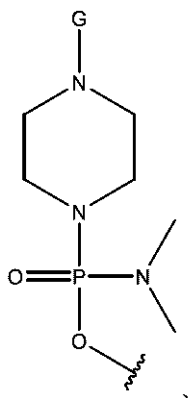
20

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 1 1】

T が、下記式、

## 【化 5 0】



30

40

のものであり、

各 R<sub>1</sub> が、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> であり、

R<sub>2</sub> が、-C(O)CH<sub>3</sub> であり、

前記標的化配列および対応する G が、以下：

50

## 【化 7 2】

PPMO 名	標的遺伝子	標的化配列(TS)*	TS 配列 番号	5' CPP/リンカー	3'	CPP配列番号
PPMO#35	AcpP	CTCATACCTTG	35	(RXR)4XB	H	23
PPMO#36	AcpP	CTCATACCTTG	35	(RGR)4XB	H	29
PPMO#37	AcpP	CTCATACCTTG	35	(RFR)4XB	H	28

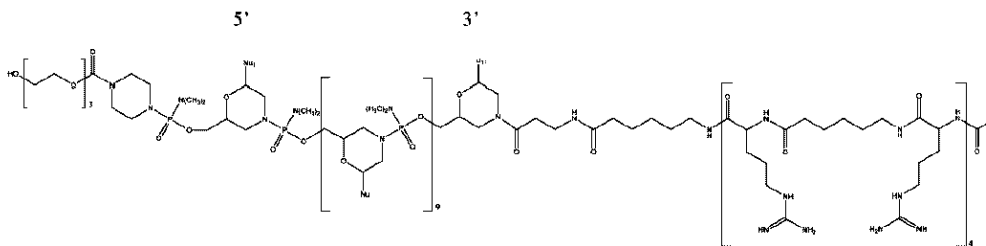
10

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 1 2】

前記化合物が、下記式、

## 【化 5 1】



20

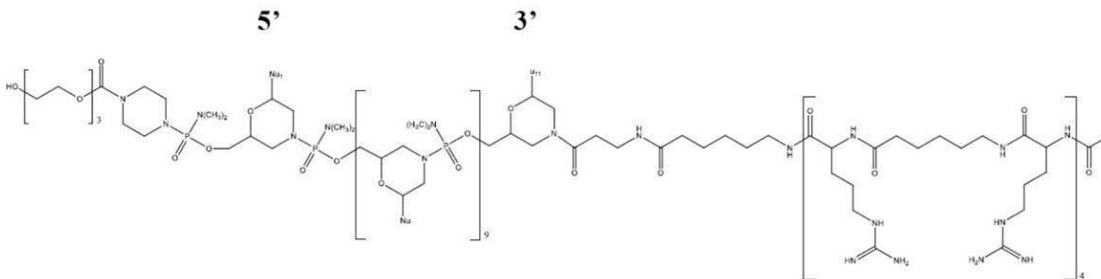
のもの、またはその薬学的に許容される塩であり、前記標的化配列が、5' から 3' に、C T C A T A C C T T G (配列番号 35) であり、

配列中、チミン塩基がウラシル塩基であってもよい、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 1 3】

前記化合物が、下記式、

## 【化 7 3】



30

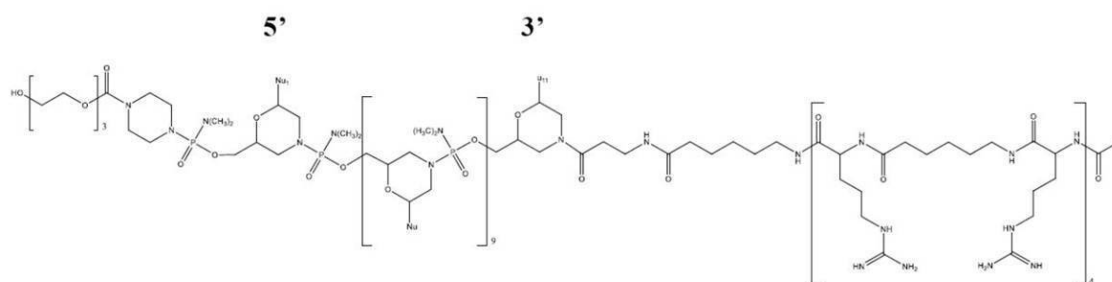
のもの、またはその薬学的に許容される塩であり、前記標的化配列が、5' から 3' に、C 40  
A T A C C T T G T T (配列番号 4) であり、配列中、チミン塩基がウラシル塩基  
であってもよい、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 1 4】

前記化合物が、下記式、

50

【化 7 4】



10

のもの、またはその薬学的に許容される塩であり、前記標的化配列が、5' から 3' に、G C A T T T G A C C T (配列番号 13) であり、配列中、チミン塩基はウラシル塩基であってもよい、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

前記チミン塩基が、ウラシル塩基である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

a) 請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩と、

b) ポリミキシン E (PME)、ポリミキシン B (PMB)、ポリミキシン B ノナペプチド (PMBN)、ポリミキシン E ノナペプチド、前記のものいずれかの薬学的に許容される塩、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される第 2 の化合物と、を含む組成物。

20

【請求項 17】

前記第 2 の化合物が、PME である、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

化合物 (I) 対 PME の比が、1 : 1、2 : 1、4 : 1、8 : 1、10 : 1、12 : 1、14 : 1、16 : 1、18 : 1、および 20 : 1 から選択される、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記第 2 の化合物が、PMBN である、請求項 16 に記載の組成物。

30

【請求項 20】

化合物 (I) 対 PMBN の比が、1 : 1、2 : 1、4 : 1、8 : 1、10 : 1、12 : 1、14 : 1、16 : 1、18 : 1、および 20 : 1 から選択される、請求項 17 に記載の組成物。

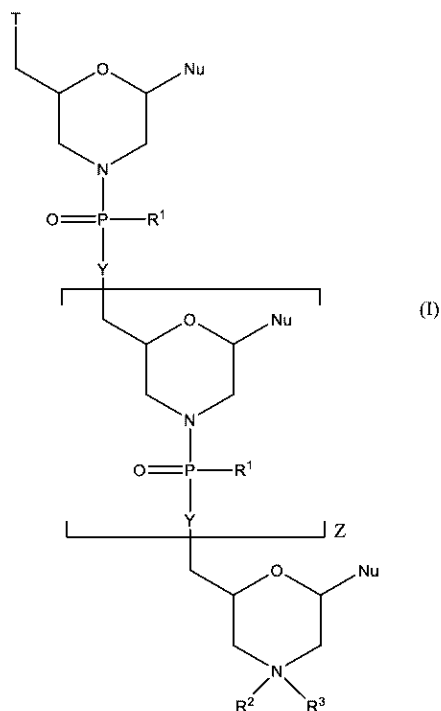
【請求項 21】

緑膿菌感染症を治療するための薬学的組成物であって、式 (I)、

40

50

## 【化 5 5】

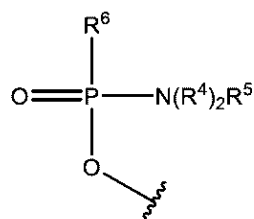


10

20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、  
 各 Nu が、一緒になって核酸塩基配列を形成する核酸塩基であり、  
 Z が、8 ~ 38 の整数であり、  
 T が、OH、および下記式、

## 【化 5 6】



30

の部分、から選択され、

式中、

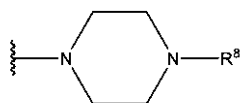
各 R<sub>4</sub> が独立して、H および C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルから選択され、

R<sub>5</sub> が、電子対および H から選択され、

R<sub>6</sub> が、-N(R<sub>7</sub>)CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、および下記式、

40

## 【化 5 7】



の部分、から選択され、

式中、

R<sub>7</sub> が、H および C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルから選択され、

R<sub>8</sub> が、G、-C(O)-R<sub>9</sub>、アシル、トリチル、および 4 - メトキシトリチル

50



から選択され、

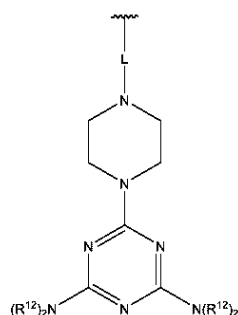
式中、

$R_9$  が、式 - (O - アルキル) $_y$  - OH のものであり、式中、 $y$  が、3 ~ 10 の整数であり、前記  $y$  個のアルキル基の各々が独立して、1 つ以上の介在する酸素ラジカルを任意で含有する  $C_2 - C_6$  アルキルから選択され、

各  $R_{10}$  が、- N ( $R_{11}$ ) $_2$   $R_{11}$  であり、式中、各  $R_{10}$  が独立して、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、 $R_{11}$  が、電子対および H から選択され、

$R_2$  が、H、G、アシル、トリチル、4 - メトキシトリチル、および下記式、

【化 5 8】



10

の部分、からなる群から選択され、

式中、

$L$  が、- C (O) (CH $_2$ ) $_6$  C (O) - および - C (O) (CH $_2$ ) $_2$  S $_2$  (CH $_2$ ) $_2$  C (O) - から選択され、

各  $R_{12}$  が、式 - (CH $_2$ ) $_2$  O C (O) N ( $R_{16}$ ) $_2$  のものであり、式中、各  $R_{16}$  が、式 (CH $_2$ ) $_6$  N H C (= N H) N H $_2$  のものであり、

$R_3$  が、電子対、H、および  $C_1 - C_6$  アルキルからなる群から選択され、

$G$  が、- C (O) (CH $_2$ ) $_5$  N H - C P P、- C (O) (CH $_2$ ) $_2$  N H - C P P、- C (O) (CH $_2$ ) $_2$  N H C (O) (CH $_2$ ) $_5$  N H - C P P、- C (O) CH $_2$  N H - C P P、および - C (O) C H (ピロリジン - 2 - イル) N H - C P P からなる群から選択される、細胞膜透過性ペプチド (「C P P」) およびリンカー部分であり、前記 C P P は、C P P カルボキシ末端においてアミド結合によって前記リンカー部分に結合されているが、但し、最大 1 つの  $G$  が存在することを条件とし、

30

前記核酸塩基配列が、5' から 3' に、C A T A C C T T G T T (配列番号 4)、G C A T T T G A C C T (配列番号 13) および C T C A T A C C T T G (配列番号 35) の配列から選択される標的化配列を含み、ここで、チミン塩基がウラシル塩基であってもよい、

化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

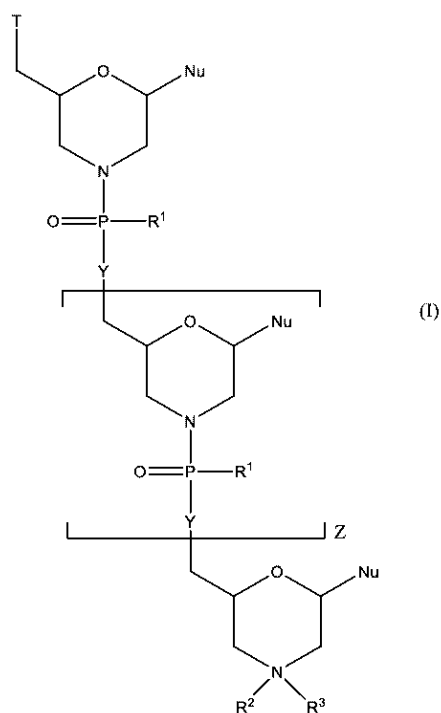
【請求項 22】

緑膿菌感染症の治療または予防を必要とする患者における、前記治療または予防のための薬学的組成物であって、

40

式 (I)、

## 【化 5 9】

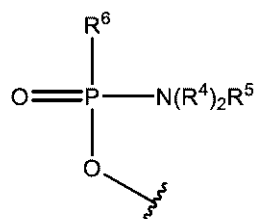


10

20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、  
 各 Nu が、一緒になって核酸塩基配列を形成する核酸塩基であり、  
 Z が、8 ~ 38 の整数であり、  
 T が、OH、および下記式、

## 【化 6 0】



30

の部分、から選択され、

式中、

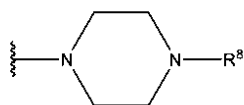
各 R<sub>4</sub> が独立して、H および C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルから選択され、

R<sub>5</sub> が、電子対および H から選択され、

R<sub>6</sub> が、-N(R<sub>7</sub>)CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、および下記式、

40

## 【化 6 1】



の部分、から選択され、

式中、

R<sub>7</sub> が、H および C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルから選択され、

R<sub>8</sub> が、G、-C(O)-R<sub>9</sub>、アシル、トリチル、および 4 - メトキシトリチル

50

から選択され、

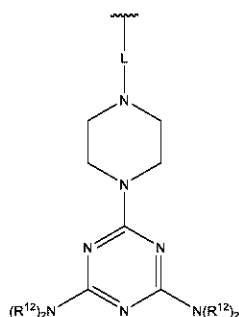
式中、

$R_9$  が、式 - (O - アルキル) $_y$  - OH のものであり、式中、 $y$  が、3 ~ 10 の整数であり、前記  $y$  個のアルキル基の各々が独立して、1 つ以上の介在する酸素ラジカルを任意で含有する  $C_2 - C_6$  アルキルから選択され、

各  $R_{10}$  が、- N ( $R_{10}$ ) $_2$   $R_{11}$  であり、式中、各  $R_{10}$  が独立して、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、 $R_{11}$  が、電子対および H から選択され、

$R_2$  が、H、G、アシル、トリチル、4 - メトキシトリチル、および下記式、

【化 6 2】



の部分、からなる群から選択され、

式中、

$L$  が、- C (O) (CH $_2$ ) $_6$  C (O) - および - C (O) (CH $_2$ ) $_2$  S $_2$  (CH $_2$ ) $_2$  C (O) - から選択され、

各  $R_{12}$  が、式 - (CH $_2$ ) $_2$  O C (O) N ( $R_{26}$ ) $_2$  のものであり、式中、各  $R_{26}$  が、式 (CH $_2$ ) $_6$  N H C (= N H) N H $_2$  のものであり、

$R_3$  が、電子対、H、および  $C_1 - C_6$  アルキルからなる群から選択され、

$G$  が、- C (O) (CH $_2$ ) $_5$  N H - C P P、- C (O) (CH $_2$ ) $_2$  N H - C P P、- C (O) (CH $_2$ ) $_2$  N H C (O) (CH $_2$ ) $_5$  N H - C P P、- C (O) CH $_2$  N H - C P P、および - C (O) C H (ピロリジン - 2 - イル) N H - C P P からなる群から選択される、細胞膜透過性ペプチド (「C P P」) およびリンカー部分であり、前記 C P P は、C P P カルボキシ末端においてアミド結合によって前記リンカー部分に結合されているが、但し、最大 1 つの  $G$  が存在することを条件とし、

前記核酸塩基配列が、5' から 3' に、C A T A C C T T G T T (配列番号 4)、G C A T T T G A C C T (配列番号 13) および C T C A T A C C T T G (配列番号 35) の配列から選択される標的化配列を含み、ここで、チミン塩基がウラシル塩基であってもよい、

化合物、またはその薬学的に許容される塩と、

抗生物質と、を含む、

組成物。

【請求項 23】

前記抗生物質が、ポリミキシン E (P M E)、ポリミキシン B (P M B)、ポリミキシン B ノナペプチド (P M B N)、ポリミキシン E ノナペプチド、前記のもののいずれかの薬学的に許容される塩、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 24】

細菌バイオフィルムの治療のための薬学的組成物であって、式 (I)、

10

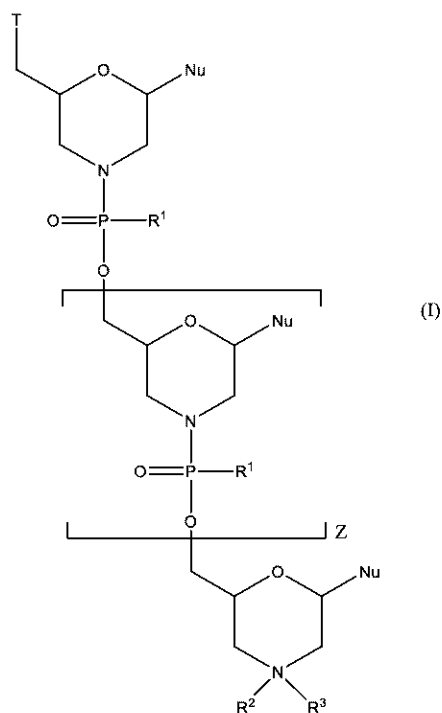
20

30

40

50

## 【化 4 2】

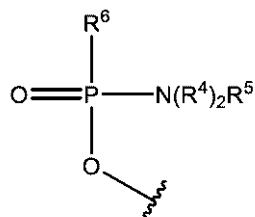


10

20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、  
 各 Nu が、一緒になって核酸塩基配列を形成する核酸塩基であり、  
 Z が、8 ~ 38 の整数であり、  
 T が、OH、および下記式、

## 【化 4 3】



30

の部分、から選択され、

式中、

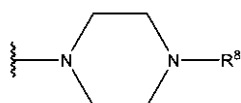
各 R<sup>4</sup> が独立して、H および C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルから選択され、

R<sup>5</sup> が、電子対および H から選択され、

R<sup>6</sup> が、-N(R<sup>7</sup>)CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、および下記式、

40

## 【化 4 4】



の部分、から選択され、

式中、

R<sup>7</sup> が、H および C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルから選択され、

R<sup>8</sup> が、G、-C(O)-R<sup>9</sup>、アシル、トリチル、および 4 - メトキシトリチル  
 から選択され、

50

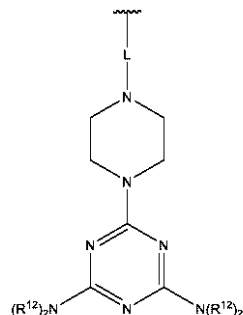
式中、

$R^9$  が、式 - (O - アルキル) $_y$  - OH のものであり、式中、 $y$  が、3 ~ 10 の整数であり、前記  $y$  個のアルキル基の各々が独立して、1 つ以上の介在する酸素ラジカルを任意で含有する C $_2$  - C $_6$  アルキルから選択され、

各  $R^{10}$  が、- N (R $^{10}$ ) $_2$  R $^{11}$  であり、式中、各  $R^{10}$  が独立して、C $_1$  - C $_6$  アルキルであり、 $R^{11}$  が、電子対および H から選択され、

$R^{12}$  が、H、G、アシル、トリチル、4 - メトキシトリチル、および下記式、

【化 4 5】



10

の部分、からなる群から選択され、

式中、

20

$L$  が、- C (O) (CH $_2$ ) $_6$  C (O) - および - C (O) (CH $_2$ ) $_2$  S $_2$  (CH $_2$ ) $_2$  C (O) - から選択され、

各  $R^{12}$  が、式 - (CH $_2$ ) $_2$  O C (O) N (R $^{12}$ ) $_2$  のものであり、式中、各  $R^{12}$  が、式 (CH $_2$ ) $_6$  N H C (= N H) N H $_2$  のものであり、

$R^3$  が、電子対、H、および C $_1$  - C $_6$  アルキルからなる群から選択され、

$G$  が、- C (O) (CH $_2$ ) $_5$  NH - C P P、- C (O) (CH $_2$ ) $_2$  NH - C P P、- C (O) (CH $_2$ ) $_2$  N H C (O) (CH $_2$ ) $_5$  NH - C P P、- C (O) CH $_2$  NH - C P P、および - C (O) CH (ピロリジン - 2 - イル) NH - C P P からなる群から選択される、細胞膜透過性ペプチド (「C P P」) およびリンカー部分であり、前記 C P P は、C P P カルボキシ末端においてアミド結合によって前記リンカー部分に結合されているが、但し、最大 1 つの  $G$  が存在することを条件とし、

30

前記核酸塩基配列が、5' から 3' に、C A T A C C T T G T T (配列番号 4)、G C A T T T G A C C T (配列番号 13) および C T C A T A C C T T G (配列番号 35) の配列から選択される標的化配列を含み、ここで、チミン塩基がウラシル塩基であってもよい、

化合物、またはその薬学的に許容される塩と、

薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

40

50