

【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30年6月28日(2018.6.28)

【公表番号】特表2017-522044(P2017-522044A)

【公表日】平成29年8月10日(2017.8.10)

【年通号数】公開・登録公報2017-030

【出願番号】特願2017-512874(P2017-512874)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/113	(2010.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/50	(2017.01)
A 6 1 K	47/42	(2017.01)
A 6 1 K	31/787	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 K	31/7125	(2006.01)
C 1 2 Q	1/68	(2018.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A G
C 1 2 N	1/21	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	47/42	
A 6 1 K	31/787	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 K	31/7125	
C 1 2 Q	1/68	A

【手続補正書】

【提出日】平成30年5月14日(2018.5.14)

【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】

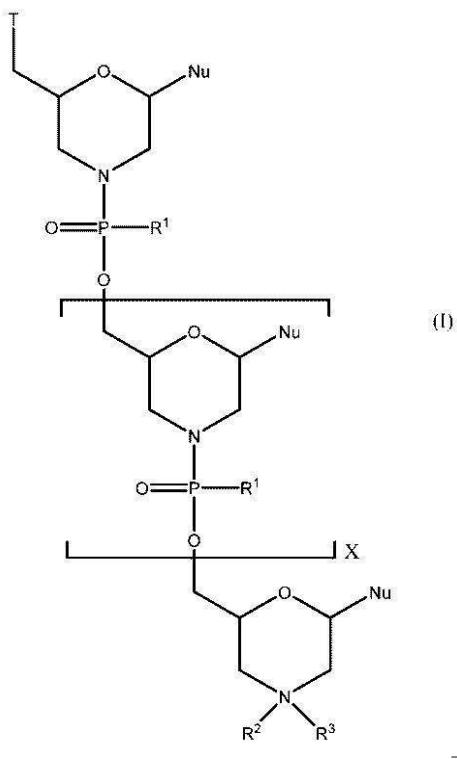
【請求項1】

モルホリノサブユニット、および1つのサブユニットのモルホリノ窒素を隣接するサブユニットの5'環外炭素に接合するリン含有サブユニット間連結から構成され、かつ( a )約10~40個のヌクレオチド塩基、および( b )病原性因子をコードする細菌mRNA標的配列と特異的にハイブリダイズするのに十分な長さおよび相補性の標的化配列を有し、細胞透過性ペプチド(CPP)にコンジュゲートしている、アンチセンスモルホリノオリゴマー。

【請求項2】

前記アンチセンスモルホリノオリゴマーが、式(I):

## 【化43】



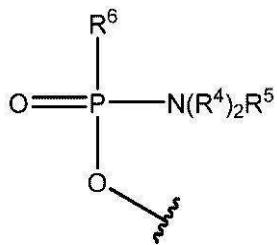
のものまたは薬学的に許容されるその塩であり、

式中、各  $\text{Nu}$  は、一緒にになって標的化配列を形成する核酸塩基であり、

$\text{X}$  は、9 ~ 38 の整数であり、

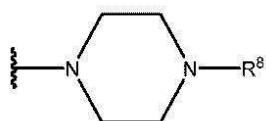
$\text{T}$  は、 $\text{OH}$  および式：

## 【化44】



の部分から選択され、式中、各  $\text{R}^4$  は、独立に、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルであり、 $\text{R}^5$  は、電子対および  $\text{H}$  から選択され、 $\text{R}^6$  は、 $\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、および式：

## 【化45】



の部分から選択され、式中、

$\text{R}^7$  は、 $\text{H}$  および  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルから選択され、

$\text{R}^8$  は、 $\text{G}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^9\text{OH}$ 、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、

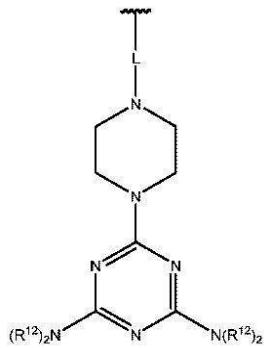
$\text{R}^9$  は、式  $-(\text{O}-\text{アルキル})_y-$  のものであり、式中、 $y$  は、3 ~ 10 の整数であり、 $y$  個のアルキル基のそれぞれは、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  アルキルから独立に選択され、

$R^{1-}$  の各実例は、 $-N(R^{1-0})_2R^{1-1}$  であり、式中、各  $R^{1-0}$  は、独立に、 $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

$R^{1-1}$  は、電子対および H から選択され、

$R^{2-}$  は、H、G、アシル、トリチル、4-メトキシトリチル、ベンゾイル、ステアロイル、および式：

【化 4 6】

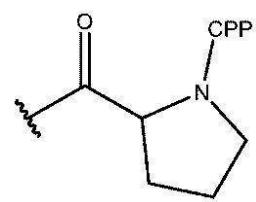


の部分から選択され、式中、L は、 $-C(O)(CH_2)_6C(O)$  および  $-C(O)(CH_2)_2S_2(CH_2)_2C(O)$  から選択され、各  $R^{1-2}$  は、式  $-C(CH_2)_2OC(O)N(R^{1-4})_2$  のものであり、式中、各  $R^{1-4}$  は、式  $-C(CH_2)_6NHCO(NH_2)NH_2$  のものであり、

$R^{3-}$  は、電子対、H、および  $C_1 \sim C_6$  アルキルから選択され、

G は、細胞透過性ペプチド（「CPP」）、ならびに  $-C(O)(CH_2)_5NH-CPP$ 、 $-C(O)(CH_2)_2NH-CPP$ 、 $-C(O)(CH_2)_2NHCO(NH_2)(CH_2)_5NH-CPP$ 、および  $-C(O)CH_2NH-CPP$  から選択されるリンカー部分であるか、または G は、式：

【化 4 7】

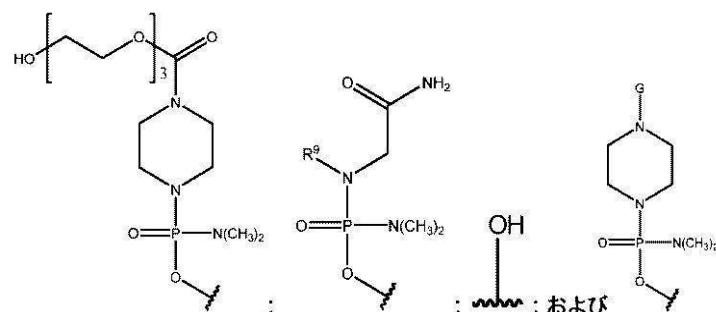


のものであり、式中、前記 CPP は、前記 CPP のカルボキシ末端においてアミド結合によって前記リンカー部分に付着しており、ただし、G の 1 つのみの実例が存在し、前記標的化配列が、前記病原性因子をコードする細菌 m RNA 標的配列と特異的にハイブリダイズする、請求項 1 に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

【請求項 3】

T が、

【化 4 8】

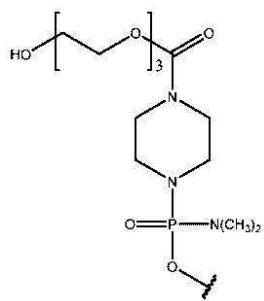


から選択される、請求項2に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

【請求項4】

Tが、式：

【化5-2】

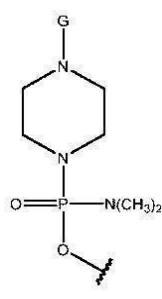


のものであり、そしてR<sup>2</sup>が、Gである、請求項2に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

【請求項5】

Tが、式：

【化5-3】



のものである、請求項2に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

【請求項6】

R<sup>1</sup>の少なくとも1つの実例が、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である、請求項2から5のいずれか一項に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

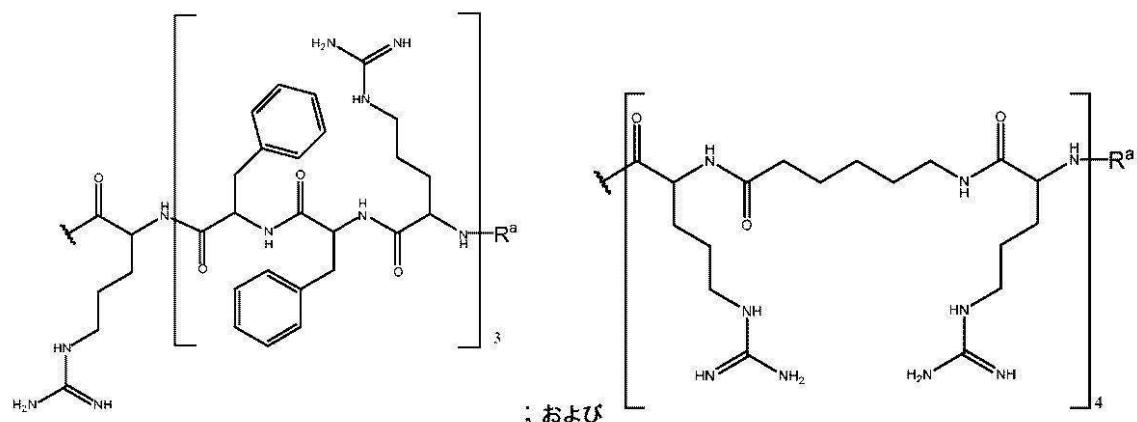
【請求項7】

各R<sup>1</sup>が、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である、請求項6に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

【請求項8】

前記CPPが、

【化5-4】

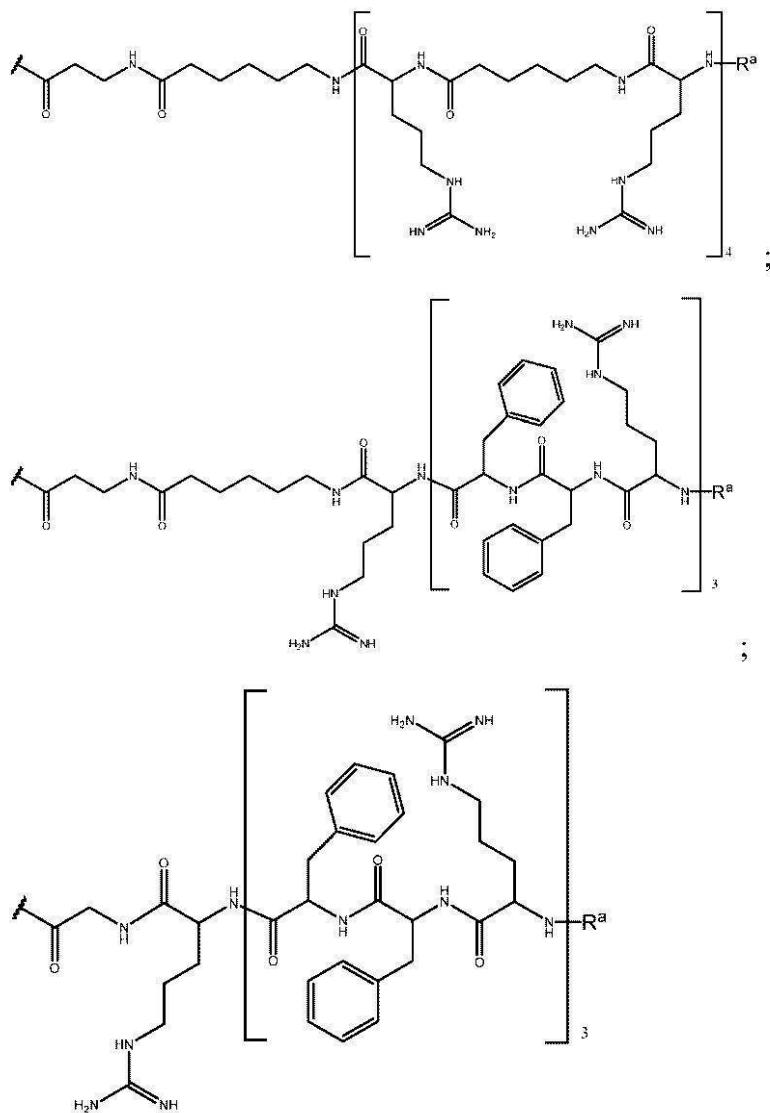


から選択され、式中、R<sup>a</sup>は、H、アセチル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択される、請求項2から7のいずれか一項に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

【請求項 9】

Gが、

【化 5 5】

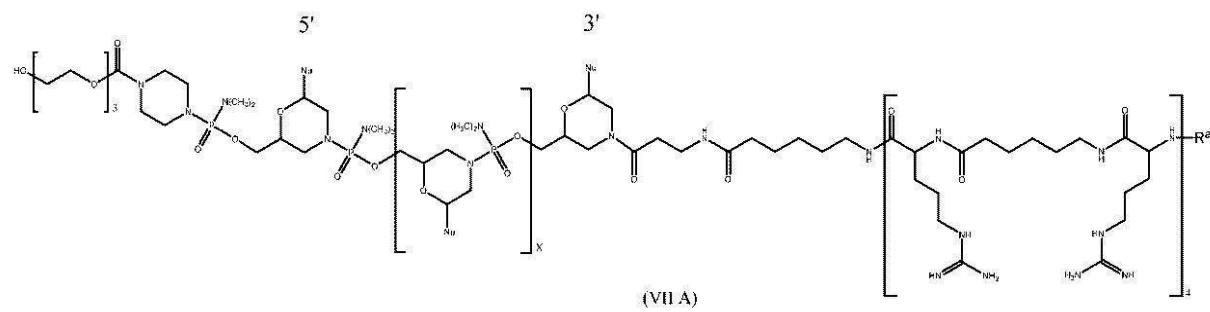


から選択され、式中、R<sup>a</sup>は、H、アセチル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択される、請求項2から7のいずれか一項に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

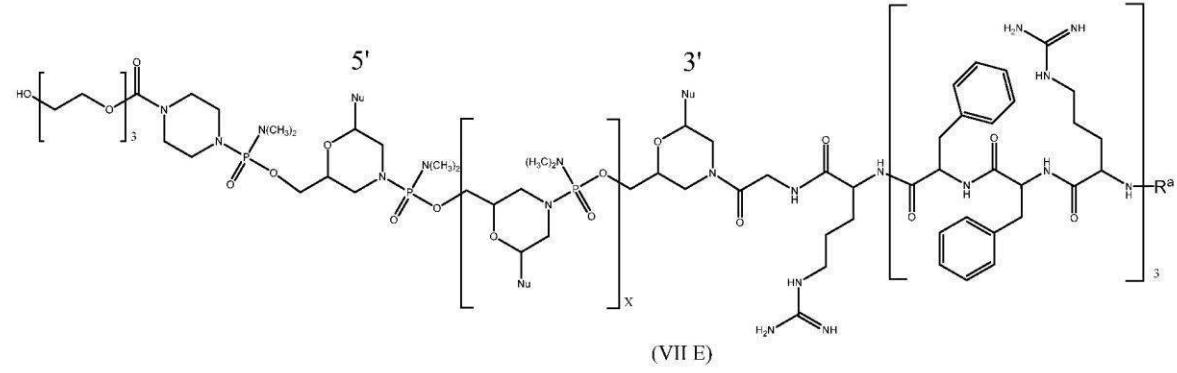
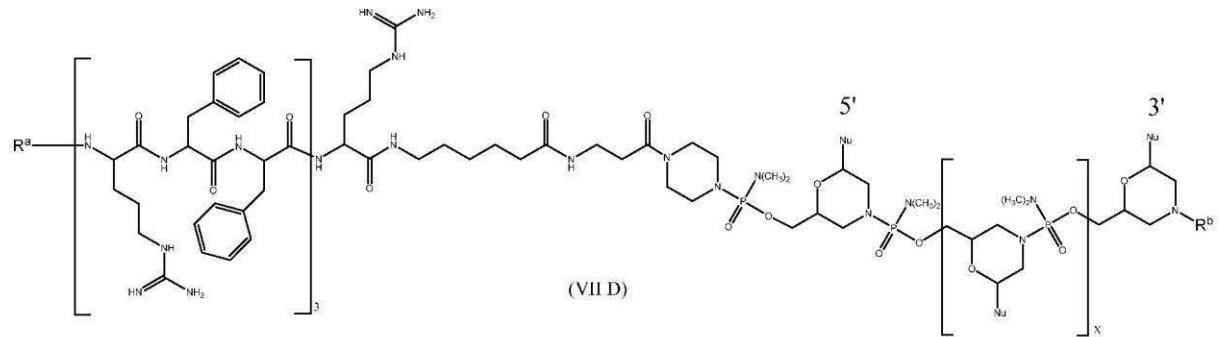
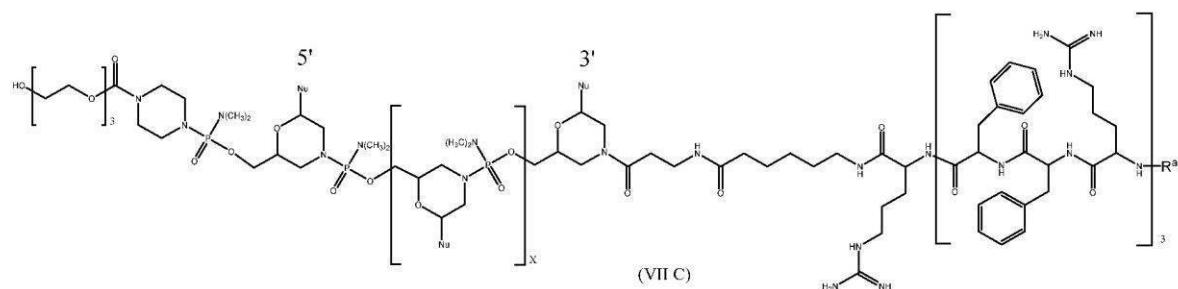
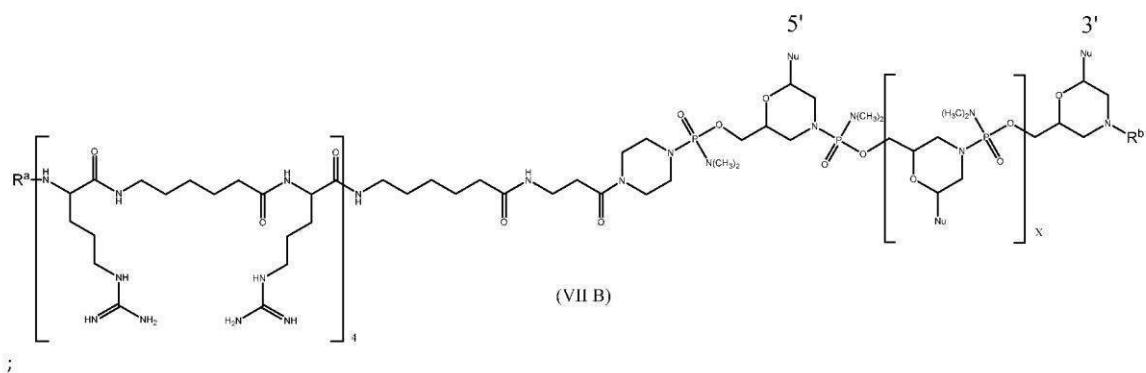
【請求項 10】

前記アンチセンスオリゴマーが、

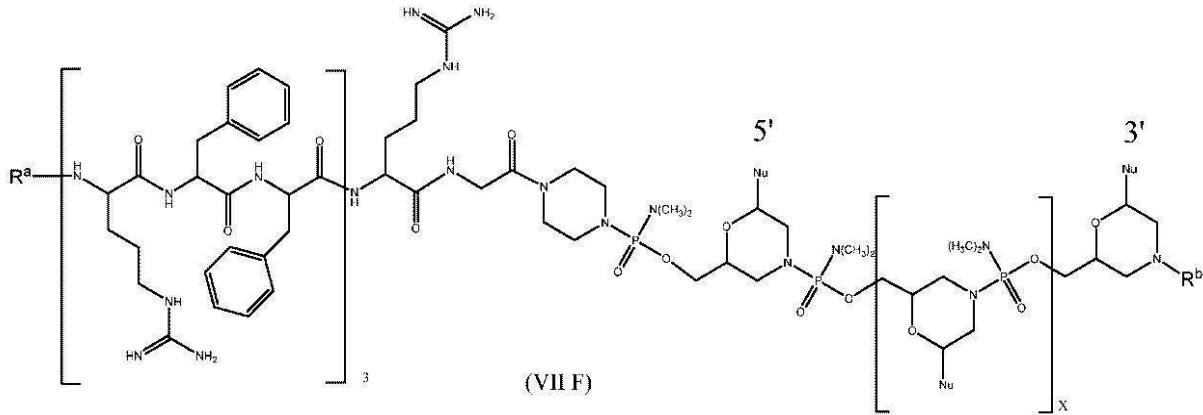
【化 5 6】



【化 5 7】



## 【化58】



から選択される式(VIII)のもの、または上記のいずれかの薬学的に許容される塩であり、

式中、R<sup>a</sup>は、H、アセチル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択され、R<sup>b</sup>は、H、アセチル、ベンゾイル、ステアロイル、トリチル、および4-メトキシトリチルから選択され、そしてXおよびNuは、請求項2で定義された通りである、請求項2に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

## 【請求項11】

前記標的化配列が、

- a) 配列番号11 (T C A A G T T T T C C) ;
- b) 配列番号12 (T C C T T T T A T T C) ;
- c) 配列番号13 (C C A T C A A G T T T) ;
- d) 配列番号14 (G G C A A T T C C A T) ;
- e) 配列番号15 (A T A C T G T C C A A) ;

から選択され、ここでXが、9であり、チミン塩基(T)が、ウラシル塩基(U)であり得る、請求項2から10のいずれか一項に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

## 【請求項12】

前記標的化配列が、

- a) 配列番号16 (A A G G T C T G C A T) ;
- b) 配列番号17 (T C G G A T C T G T G) ;
- c) 配列番号18 (C A T G G A T T G T C C) ;
- d) 配列番号19 (C G T G A A C G A A G) ;
- e) 配列番号20 (C G T G T G G C A A C) ;
- f) 配列番号21 (G C C C G A G A T C C) ;
- g) 配列番号22 (C T T T C T G T T C G C) ;
- h) 配列番号23 (A T G C A T G G A G C C) ; および
- i) 配列番号24 (G G A T G C A T G A G) ;

から選択され、ここでXが、9であり、チミン塩基(T)が、ウラシル塩基(U)であり得る、請求項2から10のいずれか一項に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

## 【請求項13】

前記標的化配列が、

- a) 配列番号25 (G T C C A T T A C C C) ;
- b) 配列番号26 (C A T T A C C C C T C) ;
- c) 配列番号27 (C C A T T A C C C C T) ;
- d) 配列番号28 (T C C A T T A C C C C) ;
- e) 配列番号29 (T G T C C A T T A C C) ;
- f) 配列番号30 (T T G T C C A T T A C) ;

g ) 配列番号 3 1 ( G T T G T C C A T T A ) ;  
h ) 配列番号 3 2 ( T G T T G T C C A T T ) ;  
i ) 配列番号 3 3 ( A T G T T G T C C A T ) ;  
j ) 配列番号 3 4 ( T T T A C A A G T G C ) ;  
k ) 配列番号 3 5 ( C C T C C G A G G G A ) ;  
l ) 配列番号 3 6 ( A C A C G T T G T T C ) ; および  
m ) 配列番号 3 7 ( A G T T C A G C G A C ) ,

から選択され、ここで x が、 9 であり、チミン塩基 ( T ) が、ウラシル塩基 ( U ) であり得る、請求項 2 から 10 のいずれか一項に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

【請求項 14】

薬学的に許容される担体およびアンチセンスモルホリノオリゴマーを含む医薬組成物であって、前記アンチセンスモルホリノオリゴマーが、請求項 2 で定義された通りである、医薬組成物。

【請求項 15】

細菌中の病原性因子の発現および活性を低減させるのに使用するための、請求項 2 で定義された通りのアンチセンスモルホリノオリゴマーを含む組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

また含まれるのは、本明細書に記載されているアンチセンスオリゴマーおよび薬学的に許容される担体を含む医薬組成物である。ある特定の医薬組成物は、1種または複数の抗微生物剤をさらに含むことができる。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

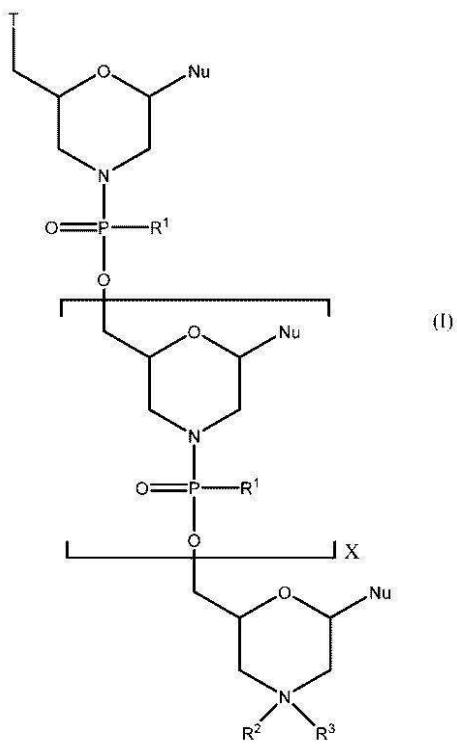
(項目 1)

モルホリノサブユニット、および1つのサブユニットのモルホリノ窒素を隣接するサブユニットの 5' 環外炭素に接合するリン含有サブユニット間連結から構成され、かつ ( a ) 約 10 ~ 40 個のヌクレオチド塩基、および ( b ) 病原性因子をコードする細菌 mRN A 標的配列と特異的にハイブリダイズするのに十分な長さおよび相補性の標的化配列を有し、細胞透過性ペプチド ( CPP ) にコンジュゲートしている、アンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目 2)

前記アンチセンスモルホリノオリゴマーが、式 ( I ) :

## 【化43】



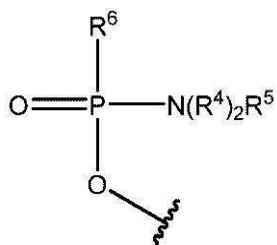
のものまたは薬学的に許容されるその塩であり、

式中、各 Nu は、一緒にになって標的化配列を形成する核酸塩基であり、

X は、9 ~ 38 の整数であり、

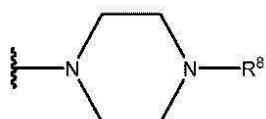
T は、OH および式：

## 【化44】



の部分から選択され、式中、各 R<sup>4</sup> は、独立に、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、R<sup>5</sup> は、電子対およびHから選択され、R<sup>6</sup> は、OH、-N(R<sup>7</sup>)CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、および式：

## 【化45】



の部分から選択され、式中、

R<sup>7</sup> は、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> は、G、-C(O)-R<sup>9</sup>OH、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、

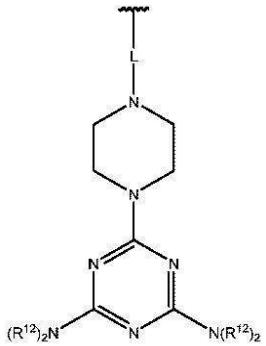
R<sup>9</sup> は、式 - (O-アルキル)<sub>y</sub> - のものであり、式中、y は、3 ~ 10 の整数であり、y 個のアルキル基のそれぞれは、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルから独立に選択され、

R<sup>1</sup> の各実例は、 - N ( R<sup>10</sup> )<sub>2</sub> R<sup>11</sup> であり、式中、各 R<sup>10</sup> は、独立に、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、

R<sup>11</sup> は、電子対および H から選択され、

R<sup>2</sup> は、H、G、アシル、トリチル、4-メトキシトリチル、ベンゾイル、ステアロイル、および式：

【化 4 6】

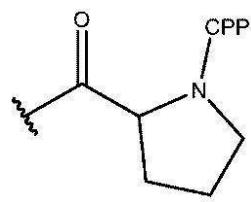


の部分から選択され、式中、L は、- C ( O ) ( C H<sub>2</sub> )<sub>6</sub> C ( O ) - および - C ( O ) ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> S<sub>2</sub> ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> C ( O ) - から選択され、各 R<sup>12</sup> は、式 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> O C ( O ) N ( R<sup>14</sup> )<sub>2</sub> のものであり、式中、各 R<sup>14</sup> は、式 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>6</sub> N H C ( = N H ) N H<sub>2</sub> のものであり、

R<sup>3</sup> は、電子対、H、および C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルから選択され、

G は、細胞透過性ペプチド ( 「 CPP 」 ) 、ならびに - C ( O ) ( C H<sub>2</sub> )<sub>5</sub> N H - C P P 、 - C ( O ) ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> N H - C P P 、 - C ( O ) ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> N H C ( O ) ( C H<sub>2</sub> )<sub>5</sub> N H - C P P 、および - C ( O ) C H<sub>2</sub> N H - C P P から選択されるリンカー部分であるか、または G は、式：

【化 4 7】



のものであり、式中、前記 CPP は、前記 CPP の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付着しており、ただし、G の 1 つのみの実例が存在し、

前記標的化配列が、病原性因子をコードする細菌 m R N A 標的配列と特異的にハイブリダイズする、項目 1 に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目 3)

前記標的配列が、前記細菌 m R N A の翻訳開始コドンおよび / または前記細菌 m R N A の前記翻訳開始コドンの上流または下流の約 30 塩基内の配列を含む、項目 2 に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目 4)

前記病原性因子が、ニューデリーメタロ - ベータ - ラクタマーゼ ( N D M - 1 ) および耐性 - 小結節形成 - 細胞分裂 ( R N D ) 型多剤排出ポンプサブユニット A d e A ( a d e A ) の少なくとも 1 つから選択される抗生物質耐性タンパク質であるか、または前記病原性因子が、バイオフィルム形成タンパク質である、項目 2 または 3 に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目 5)

前記標的配列が、配列番号 1 ~ 4 から選択され、ここでチミン塩基 ( T ) が任意選択で

、ウラシル塩基 (U) である、項目 4 に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目 6)

前記標的化配列が、配列番号 11 ~ 15 に記載されているか、配列番号 11 ~ 15 の少なくとも 10 の連続するヌクレオチドのフラグメントを含むか、または配列番号 11 ~ 15 と少なくとも 80 % の配列同一性を有する変異体を含み、ここでチミン塩基 (T) が、任意選択でウラシル塩基 (U) である、項目 4 に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目 7)

前記バイオフィルム形成タンパク質が、CepI または SuhB の少なくとも 1 つによってコードされる、項目 4 に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目 8)

前記標的配列が、配列番号 5 ~ 9 から選択され、ここでチミン塩基 (T) が任意選択で、ウラシル塩基 (U) である、項目 7 に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目 9)

前記標的化配列が、配列番号 16 ~ 24 に記載されているか、配列番号 16 ~ 24 の少なくとも 10 の連続するヌクレオチドのフラグメントを含むか、または配列番号 16 ~ 24 と少なくとも 80 % の配列同一性を有する変異体を含み、ここでチミン塩基 (T) が任意選択で、ウラシル塩基 (U) である、項目 7 に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目 10)

前記病原性因子が、脂肪酸合成と関連するタンパク質である、項目 2 または 3 に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目 11)

脂肪酸合成と関連する前記タンパク質が、アシルキャリアタンパク質である、項目 10 に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目 12)

前記アシルキャリアタンパク質が、AcpP である、項目 11 に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目 13)

前記標的配列が、配列番号 10 であり、ここでチミン塩基 (T) が任意選択で、ウラシル塩基 (U) である、項目 12 に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

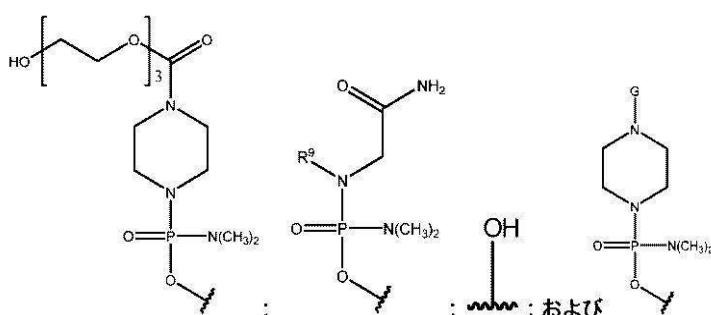
(項目 14)

前記標的化配列が配列番号 25 ~ 37 に記載されているか、配列番号 25 ~ 37 の少なくとも 10 の連続するヌクレオチドのフラグメントを含むか、または配列番号 25 ~ 37 と少なくとも 80 % の配列同一性を有する変異体を含み、ここでチミン塩基 (T) が任意選択で、ウラシル塩基 (U) である、項目 12 に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目 15)

T が、

【化 48】



から選択される、項目1に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

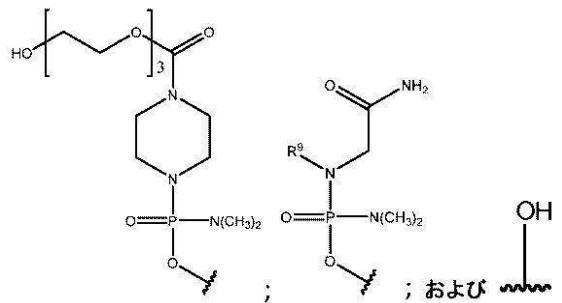
(項目16)

R<sup>2</sup>が、H、G、アシル、トリチル、4-メトキシトリチル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択される、項目1または15に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目17)

Tが、

【化49】



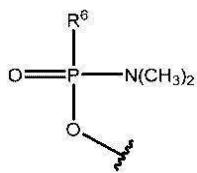
から選択され、そして

R<sup>2</sup>が、Gである、項目1に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目18)

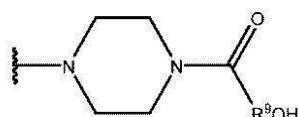
Tが、式：

【化50】



のものであり、R<sup>6</sup>が、式：

【化51】

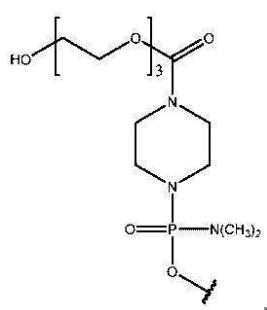


のものであり、そしてR<sup>2</sup>が、Gである、項目1に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目19)

Tが、式：

【化52】

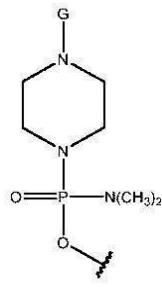


のものであり、そして  $R^2$  が、G である、項目 1 に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目 20)

T が、式：

【化 5 3】



のものである、項目 1 に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目 21)

$R^2$  が、H、アシル、トリチル、4-メトキシトリチル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択される、項目 1 または 20 に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目 22)

$R^1$  の少なくとも 1 つの実例が、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である、項目 1 または 15 から 21 のいずれか一項に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

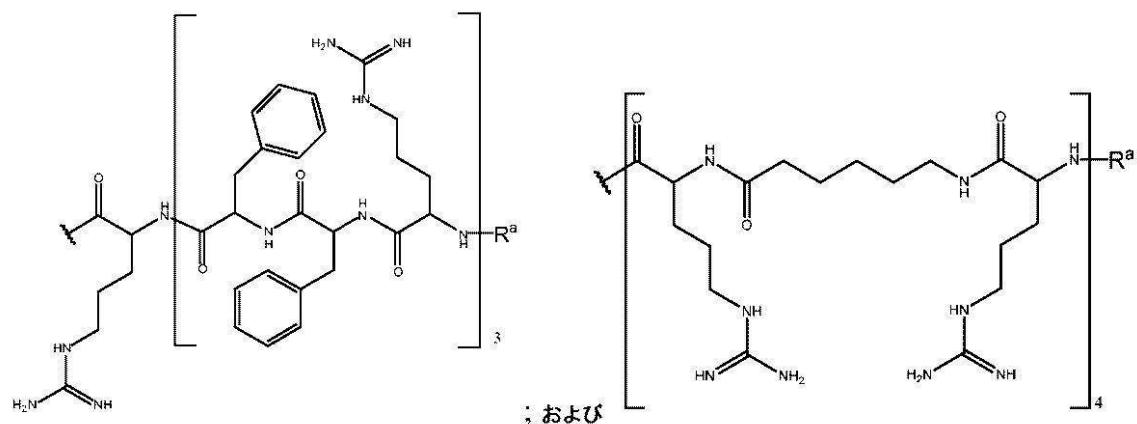
(項目 23)

各  $R^1$  が、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である、項目 22 に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目 24)

前記 CPP が、

【化 5 4】

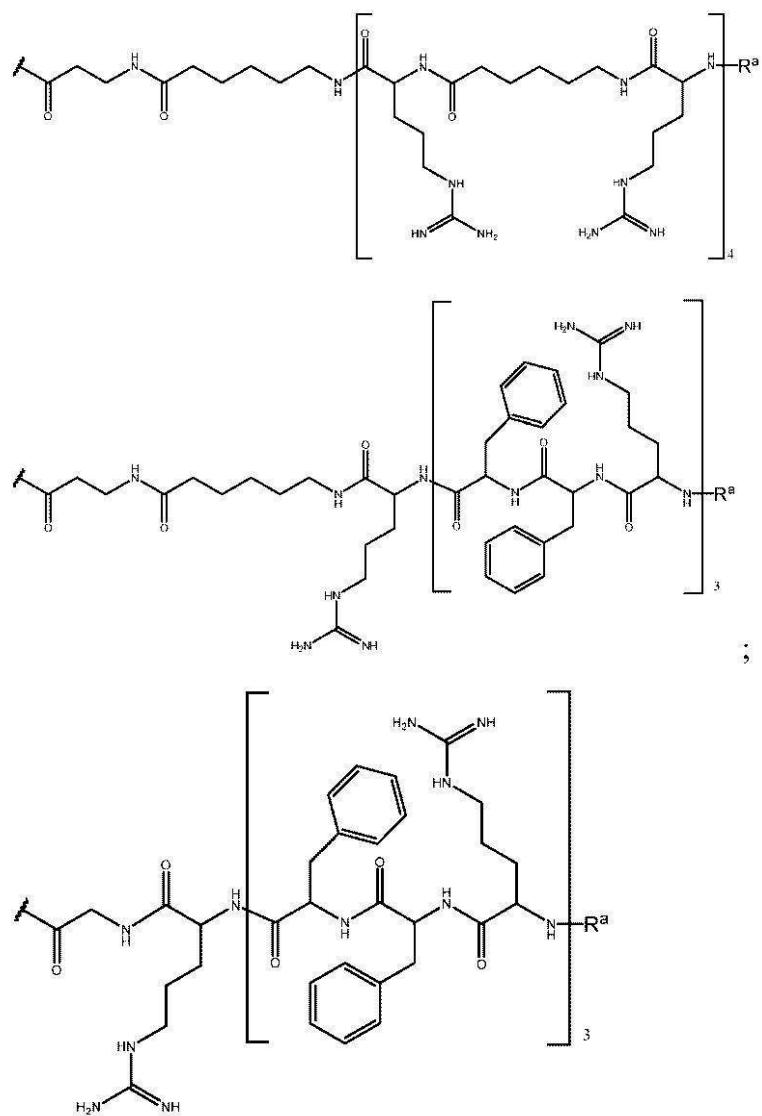


から選択され、式中、 $R^a$  は、H、アセチル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択される、項目 1 および 15 から 23 のいずれか一項に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目 25)

G が、

## 【化 5 5】

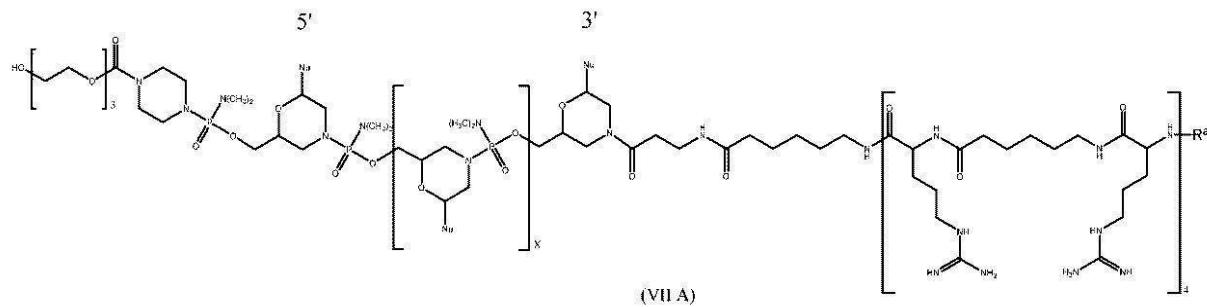


から選択され、式中、R<sup>a</sup>は、H、アセチル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択される、項目1または15から23のいずれか一項に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

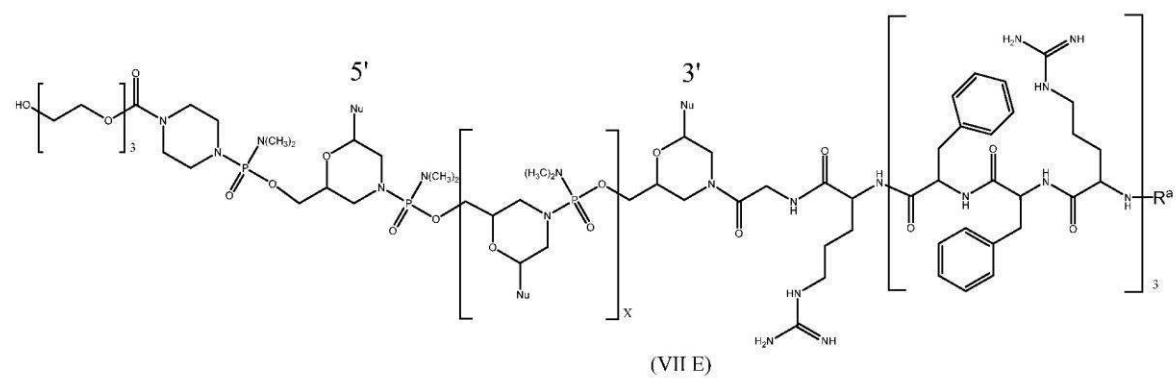
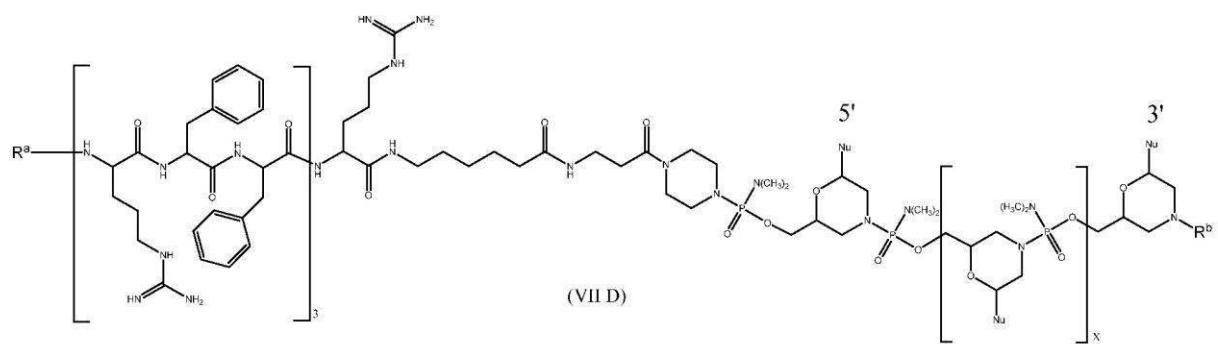
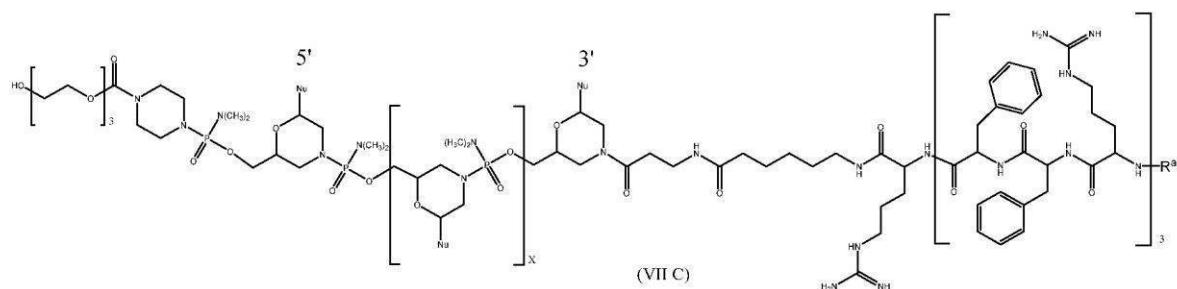
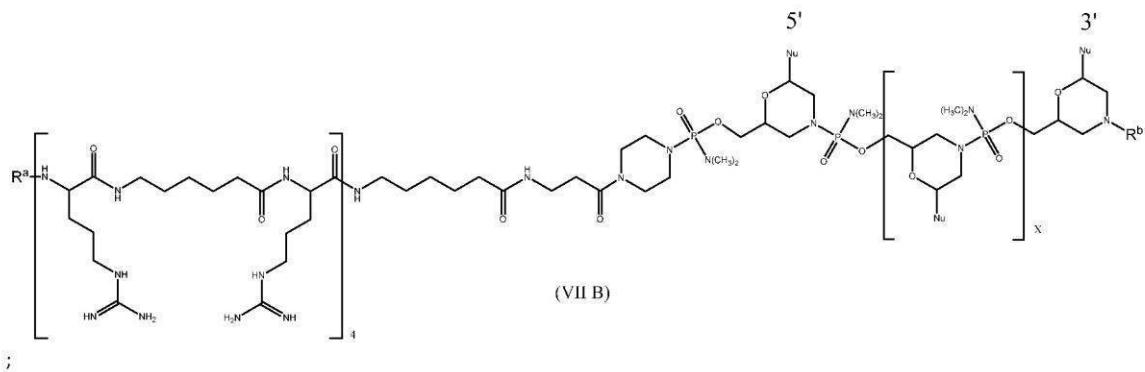
(項目26)

前記アンチセンスオリゴマーが、

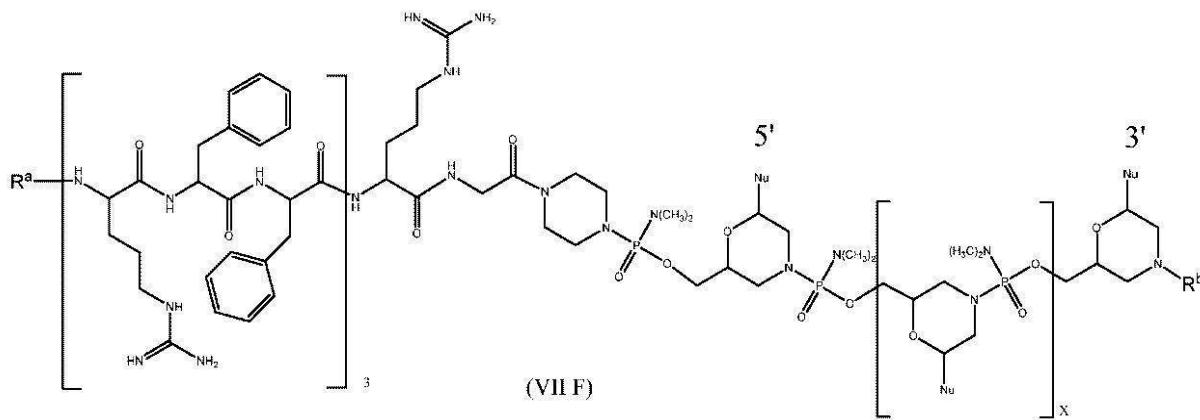
## 【化 5 6】



【化 5 7】



## 【化58】



から選択される式(VIII)のもの、または上記のいずれかの薬学的に許容される塩であり、

式中、R<sup>a</sup>は、H、アセチル、ベンゾイル、およびステアロイルから選択され、R<sup>b</sup>は、H、アセチル、ベンゾイル、ステアロイル、トリチル、および4-メトキシトリチルから選択され、そしてXおよびNuは、項目1で定義された通りである、項目1に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目27)

R<sup>a</sup>が、アセチルであり、そしてR<sup>b</sup>が、Hである、項目26に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目28)

前記標的化配列が、

- a) 配列番号11 (T C A A G T T T T C C) ;
- b) 配列番号12 (T C C T T T T A T T C) ;
- c) 配列番号13 (C C A T C A A G T T T) ;
- d) 配列番号14 (G G C A A T T C C A T) ;
- e) 配列番号15 (A T A C T G T C C A A) ;

から選択され、ここでXが、9であり、チミン塩基(T)が、ウラシル塩基(U)であり得る、項目15から27のいずれか一項に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目29)

前記標的化配列が、

- a) 配列番号16 (A A G G T C T G C A T) ;
- b) 配列番号17 (T C G G A T C T G T G) ;
- c) 配列番号18 (C A T G G A T G T C C) ;
- d) 配列番号19 (C G T G A A C G A A G) ;
- e) 配列番号20 (C G T G T G G C A A C) ;
- f) 配列番号21 (G C C C G A G A T C C) ;
- g) 配列番号22 (C T T T C T G T T C G C) ;
- h) 配列番号23 (A T G C A T G A G C C) ; および
- i) 配列番号24 (G G A T G C A T G A G) ;

から選択され、ここでXが、9であり、チミン塩基(T)が、ウラシル塩基(U)であり得る、項目15から27のいずれか一項に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

(項目30)

前記標的化配列が、

- a) 配列番号25 (G T C C A T T A C C C) ;
- b) 配列番号26 (C A T T A C C C C T C) ;
- c) 配列番号27 (C C A T T A C C C C T) ;

- d ) 配列番号 2 8 ( T C C A T T A C C C C ) ;  
 e ) 配列番号 2 9 ( T G T C C A T T A C C ) ;  
 f ) 配列番号 3 0 ( T T G T C C A T T A C ) ;  
 g ) 配列番号 3 1 ( G T T G T C C A T T A ) ;  
 h ) 配列番号 3 2 ( T G T T G T C C A T T ) ;  
 i ) 配列番号 3 3 ( A T G T T G T C C A T ) ;  
 j ) 配列番号 3 4 ( T T T A C A A G T G C ) ;  
 k ) 配列番号 3 5 ( C C T C C G A G G G A ) ;  
 l ) 配列番号 3 6 ( A C A C G T T G T T C ) ; および  
 m ) 配列番号 3 7 ( A G T T C A G C G A C ) .

から選択され、ここで  $\times$  が、9 であり、チミン塩基 (T) が、ウラシル塩基 (U) であり得る、項目 15 から 27 のいずれか一項に記載のアンチセンスモルホリノオリゴマー。

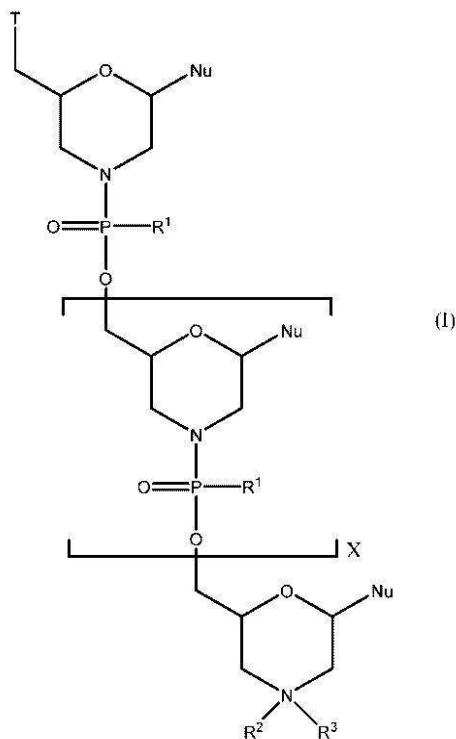
(項目 31)

薬学的に許容される担体およびアンチセンスモルホリノオリゴマーを含む医薬組成物であって、前記アンチセンスモルホリノオリゴマーが、モルホリノサブユニット、および 1 つのサブユニットのモルホリノ窒素を隣接するサブユニットの 5' 環外炭素に接合するリン含有サブユニット間連結から構成され、かつ (a) 約 10 ~ 40 個のヌクレオチド塩基、および (b) 病原性因子をコードする細菌 m R N A 標的配列と特異的にハイブリダイズするのに十分な長さおよび相補性の標的化配列を有し、前記オリゴマーが、細胞透過性ペプチド (C P P) にコンジュゲートしている、医薬組成物。

(項目 32)

前記アンチセンスモルホリノオリゴマーが、式 (I) :

【化 59】



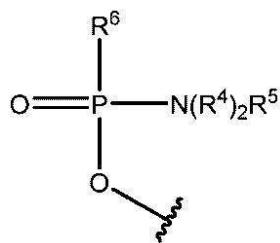
のものは薬学的に許容されるその塩であり、

式中、各 Nu は、一緒にになって標的化配列を形成する核酸塩基であり、

X は、9 ~ 38 の整数であり、

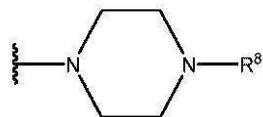
T は、O H および式 :

## 【化60】



の部分から選択され、式中、各R<sup>4</sup>は、独立に、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり、R<sup>5</sup>は、電子対およびHから選択され、R<sup>6</sup>は、OH、-N(R<sup>7</sup>)CH<sub>2</sub>、C(O)NH<sub>2</sub>、および式：

## 【化61】



の部分から選択され、式中、

R<sup>7</sup>は、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>は、G、-C(O)-R<sup>9</sup>OH、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、

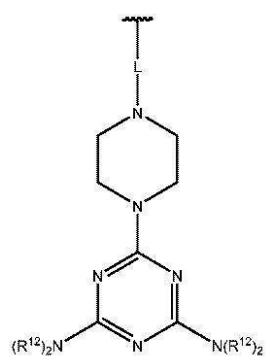
R<sup>9</sup>は、式-(O-アルキル)<sub>y</sub>-のものであり、式中、yは、3～10の整数であり、y個のアルキル基のそれぞれは、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキルから独立に選択され、

R<sup>1</sup>の各実例は、-N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>、R<sup>11</sup>であり、式中、各R<sup>10</sup>は、独立に、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり、

R<sup>11</sup>は、電子対およびHから選択され、

R<sup>2</sup>は、H、G、アシル、トリチル、4-メトキシトリチル、ベンゾイル、ステアロイル、および式：

## 【化62】

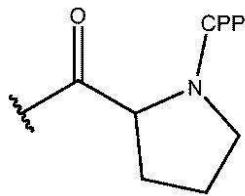


の部分から選択され、式中、Lは、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>C(O)-および-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)-から選択され、各R<sup>12</sup>は、式-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OC(O)N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>のものであり、式中、各R<sup>14</sup>は、式-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>のものであり、

R<sup>3</sup>は、電子対、H、およびC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルから選択され、

Gは、細胞透過性ペプチド(「CPP」)、ならびに-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>NH-CPP、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-CPP、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>NH-CPP、および-C(O)CH<sub>2</sub>NH-CPPから選択されるリンカー部分であるか、またはGは、式：

## 【化63】



のものであり、式中、前記 CPP は、前記 CPP の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付着しており、ただし、G の 1 つのみの実例が存在し、前記標的化配列が、病原性因子をコードする細菌 mRNA 標的配列と特異的にハイブリダイズする、項目 31 に記載の医薬組成物。

## (項目33)

前記標的配列が、前記細菌 mRNA の翻訳開始コドンおよび / または前記細菌 mRNA の前記翻訳開始コドンの上流もしくは下流の約 30 塩基内の配列を含む、項目 32 に記載の医薬組成物。

## (項目34)

前記標的化配列が、配列番号 11 ~ 15 に記載されているか、配列番号 11 ~ 15 の少なくとも 10 の連続するヌクレオチドのフラグメントを含むか、または配列番号 11 ~ 15 と少なくとも 80 % の配列同一性を有する変異体を含み、ここでチミン塩基 (T) が任意選択で、ウラシル塩基 (U) である、項目 32 に記載の医薬組成物。

## (項目35)

前記標的化配列が、配列番号 16 ~ 24 に記載されているか、配列番号 16 ~ 24 の少なくとも 10 の連続するヌクレオチドのフラグメントを含むか、または配列番号 16 ~ 24 と少なくとも 80 % の配列同一性を有する変異体を含み、ここでチミン塩基 (T) が任意選択で、ウラシル塩基 (U) である、項目 32 に記載の医薬組成物。

## (項目36)

前記標的化配列が、配列番号 25 ~ 37 に記載されているか、配列番号 25 ~ 37 の少なくとも 10 の連続するヌクレオチドのフラグメントを含むか、または配列番号 25 ~ 37 と少なくとも 80 % の配列同一性を有する変異体を含み、ここでチミン塩基 (T) が任意選択で、ウラシル塩基 (U) である、項目 32 に記載の医薬組成物。

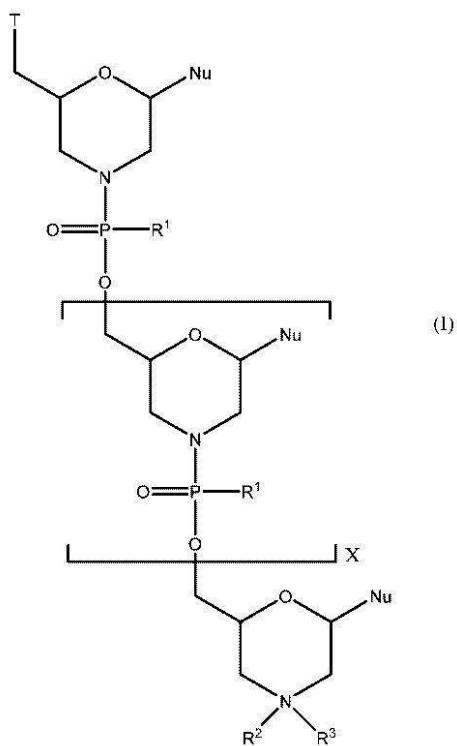
## (項目37)

細菌中の病原性因子の発現および活性を低減させる方法であって、前記方法は、前記細菌とアンチセンスモルホリノオリゴマーとを接触させるステップを含み、前記アンチセンスモルホリノオリゴマーは、モルホリノサブユニット、および 1 つのサブユニットのモルホリノ基を隣接するサブユニットの 5' 環外炭素に接合するリン含有サブユニット間連結から構成され、かつ (a) 約 10 ~ 40 個のヌクレオチド塩基、および (b) 病原性因子をコードする細菌 mRNA 標的配列と特異的にハイブリダイズするのに十分な長さおよび相補性の標的化配列を有し、前記オリゴマーは、細胞透過性ペプチド (CPP) にコンジュゲートしている、方法。

## (項目38)

前記アンチセンスモルホリノオリゴマーが、式 (I) :

## 【化64】



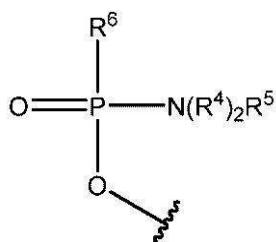
のものはまたは薬学的に許容されるその塩であり、

式中、各Nuは、一緒にになって標的化配列を形成する核酸塩基であり、

Xは、9～38の整数であり、

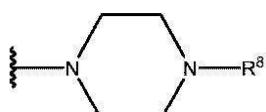
Tは、OHおよび式：

## 【化65】



の部分から選択され、式中、各R4は、独立に、C1～C6アルキルであり、R5は、電子対およびHから選択され、R6は、OH、-N(R7)CH2C(O)NH2、および式：

## 【化66】



の部分から選択され、式中、

R7は、HおよびC1～C6アルキルから選択され、

R8は、G、-C(O)-R9OH、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、

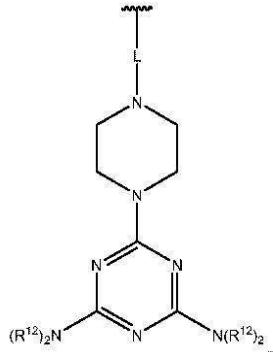
R9は、式-(O-アルキル)y-のものであり、式中、yは、3～10の整数であり、y個のアルキル基のそれぞれは、C2～C6アルキルから独立に選択され、

R<sup>1</sup> の各実例は、 - N ( R<sup>1 0</sup> )<sub>2</sub> R<sup>1 1</sup> であり、式中、各 R<sup>1 0</sup> は、独立に、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、

R<sup>1 1</sup> は、電子対および H から選択され、

R<sup>2</sup> は、H、G、アシル、トリチル、4-メトキシトリチル、ベンゾイル、ステアロイル、および式：

【化 6 7】

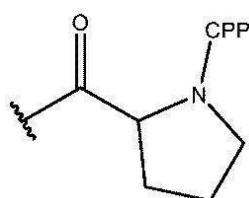


の部分から選択され、式中、L は、 - C ( O ) ( C H<sub>2</sub> )<sub>6</sub> C ( O ) - および - C ( O ) ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> S<sub>2</sub> ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> C ( O ) - から選択され、各 R<sup>1 2</sup> は、式 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> O C ( O ) N ( R<sup>1 4</sup> )<sub>2</sub> のものであり、式中、各 R<sup>1 4</sup> は、式 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>6</sub> N H C ( = N H ) N H<sub>2</sub> のものであり、

R<sup>3</sup> は、電子対、H、および C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルから選択され、

G は、細胞透過性ペプチド (「CPP」)、ならびに - C ( O ) ( C H<sub>2</sub> )<sub>5</sub> N H - C P P、 - C ( O ) ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> N H - C P P、 - C ( O ) ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> N H C ( O ) ( C H<sub>2</sub> )<sub>5</sub> N H - C P P、および - C ( O ) C H<sub>2</sub> N H - C P P から選択されるリンカー部分であるか、または G は、式：

【化 6 8】



のものであり、式中、前記 CPP は、前記 CPP の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付着しており、ただし、G の 1 つのみの実例が存在し、

前記標的化配列が、前記病原性因子をコードする細菌 m R N A 標的配列と特異的にハイブリダイズする、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記細菌が、被験体中にあり、前記方法が、前記アンチセンスモルホリノオリゴマーを前記被験体に投与するステップを含む、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記細菌が、Escherichia、Acinetobacter、Klebsiella、および Burkholderia の属から選択される、項目 3 7 または 3 9 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記細菌が、Escherichia coli、Acinetobacter baumannii、Klebsiella pneumoniae、または Burkholderia cepacia (種群) である、項目 4 0 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記細菌が、Escherichia coli、Acinetobacter baumannii、またはKlebsiella pneumoniaeであり、前記病原性因子が、NDM-1およびadeAの1つまたは複数から選択される抗生物質耐性タンパク質である、項目37に記載の方法。

(項目43)

前記細菌が、Burkholderia cepacia(種群)であり、前記病原性因子が、cepIおよびsuhBの1つまたは複数によってコードされるバイオフィルム形成タンパク質である、項目37に記載の方法。

(項目44)

前記細菌が、Burkholderia cepacia(種群)であり、前記病原性因子が、acpPによってコードされるアシルキャリアタンパク質である、項目37に記載の方法。