

【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】平成29年4月6日 (2017.4.6)

【公表番号】特表2016-514109(P2016-514109A)

【公表日】平成28年5月19日 (2016.5.19)

【年通号数】公開・登録公報2016-030

【出願番号】特願2015-560839(P2015-560839)

【国際特許分類】

C 0 7 C 217/58 (2006.01)

C 0 7 C 229/14 (2006.01)

C 0 7 C 229/12 (2006.01)

C 0 7 C 219/16 (2006.01)

C 0 7 C 237/08 (2006.01)

C 0 7 C 219/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 47/28 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/16 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

C 0 7 D 295/096 (2006.01)

C 0 7 D 205/04 (2006.01)

C 0 7 D 317/28 (2006.01)

C 0 7 D 213/79 (2006.01)

C 0 7 D 213/69 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 217/58

C 0 7 C 229/14

C 0 7 C 229/12

C 0 7 C 219/16

C 0 7 C 237/08

C 0 7 C 219/22

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/16

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/22

C 0 7 D 295/096

C 0 7 D 205/04

C 0 7 D 317/28

C 0 7 D 213/79

C 0 7 D 213/69

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 31/7105

【手続補正書】

【提出日】平成29年3月3日(2017.3.3)

【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

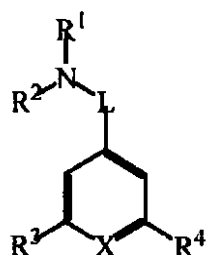
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】

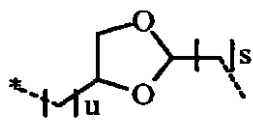


(I)

〔式中、

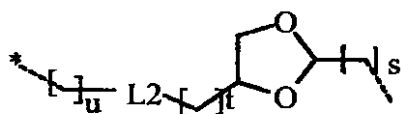
Lは、C₁₋₆アルキレン、C₂₋₆アルケニレン、C₂₋₆アルキニレン、-(CH₂)_r-C₃₋₇シクロアルキレン-(CH₂)_s-、-(CH₂)_s-C₃₋₇シクロアルケニレン-(CH₂)_s-、-(CH₂)_s-C₃₋₇シクロアルキニレン-(CH₂)_s-、*-C₁₋₄アルキレン-L2-、*-C₁₋₄アルキレン-L2-C₁₋₄アルキレン、

【化2】



または、

【化3】

(式中、*は、NR¹R²基への構成成分の結合であり；

いずれかの方向で結合したL2は、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-CONH-、S(O)₂NH-、NHCONH-、または-NHCSNH-であり；

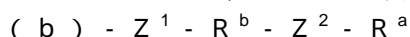
各 s は、独立に 0、1、または 2 であり；
 各 t は、独立に 0、1、2、3、または 4 であり；
 u は、0、1、2、3、4、5、または 6 である）

であり；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{2-6} アルケニル、任意に置換された C_{2-6} アルキニル、任意に置換された C_{3-7} シクロアルキル - $(CH_2)_s$ -、任意に置換された C_{3-7} のシクロアルケニル - $(CH_2)_s$ -、任意に置換された C_{3-7} シクロアルキニル - $(CH_2)_s$ -、または任意に置換されたフェニル - $(CH_2)_s$ - であり；ここで、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{3-7} シクロアルキニル、およびフェニルは、それぞれ独立に、OH、 C_{1-3} アルコキシ、COOH、および $COO - C_{1-4}$ アルキルからなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基により、任意に置換され；

R^1 および R^2 は、一緒に結合されて、任意に置換された 4 ~ 12 員の複素環を形成し、前記複素環は、OH、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、ジメチルアミノ、 $-COO - C_{1-4}$ アルキル、フェニル、ピペリジニル、およびモルホリニルからなる群から、それぞれ独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換され；

R^3 および R^4 は、それぞれ独立に鎖 (b)：



(式中、

いずれかの方向で結合した Z^1 および Z^2 は、それぞれ独立に、 $-O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、または $-CONH-$ であり；

R^a は、 C_{2-22} アルキル、 C_{2-22} アルケニル、または C_{2-22} アルキニルであり；

各 R^b は、独立に C_{1-20} アルキレン、 C_{2-20} アルケニレン、または C_{2-20} アルキニレンである）

であり；

ただし、鎖 (b) は 12 ~ 30 個の炭素原子を有し；

X は、 CR^6 または N であり；そして

R^6 は、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、または R^4 である]

の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

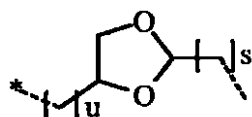
X は CR^6 であり、 R^6 は H、クロロ、ブロモ、または C_{1-3} アルキルである、請求項 1 に記載の化合物；またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R^6 は H であり；

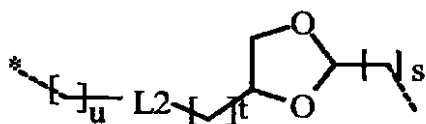
L は C_{1-6} アルキレン、 $^* - C_{1-4}$ アルキレン - $L_2 -$ 、 $^* - C_{1-4}$ アルキレン - $L_2 - C_{1-4}$ アルキレン -、

【化 4】



、または

【化 5】



であり；

R¹およびR²は、それぞれ独立に、任意に置換されたC₁₋₆アルキルであるか、R¹およびR²は、一緒に結合されて、任意に置換された4～7員の複素環を形成する、請求項2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

Lは、メチレン，エチレン，もしくはプロピレンであるか，または、

Lは、^{*}-C₁₋₃アルキレン-O-C(=O)-であるか、または

Lは、^{*}-C₁₋₄アルキレン-L2-C₁₋₂アルキレン-であり、ここで、いずれかの方向で結合したL2は、C(=O)OまたはO-C(=O)Oであり、そして

R¹およびR²は、それぞれ独立に、任意に置換されたメチルまたは任意に置換されたエチルである、

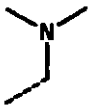

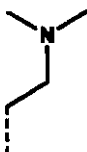
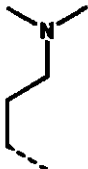
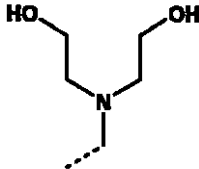
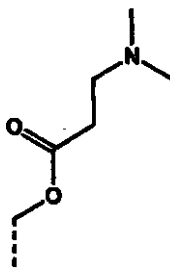
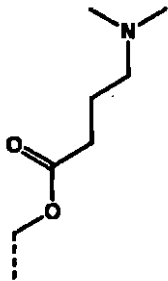
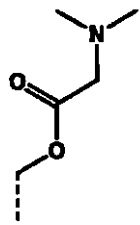
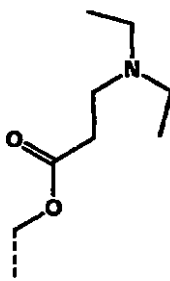
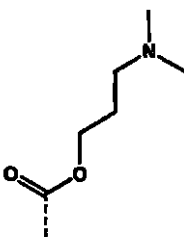
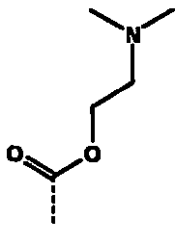
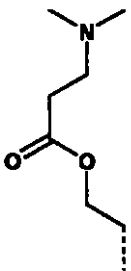
請求項3に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

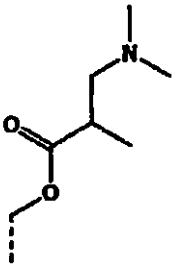
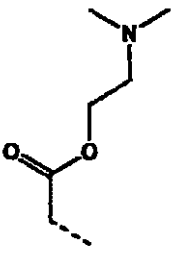
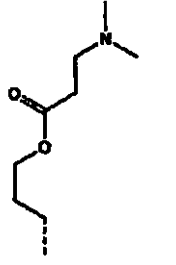
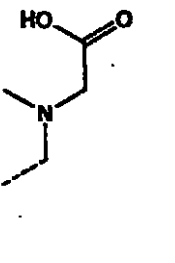
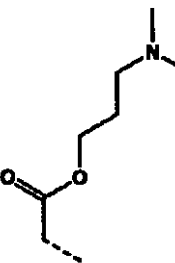
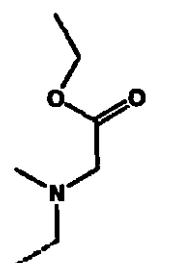
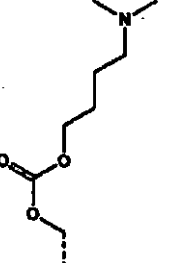
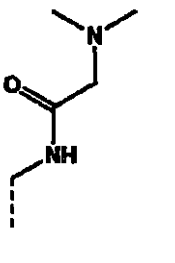
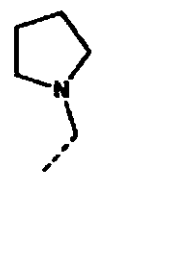
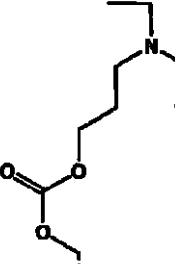
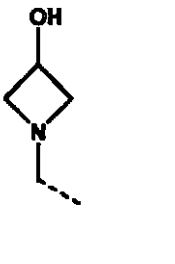
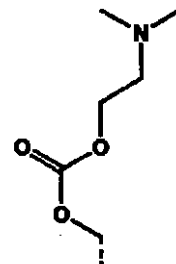
R⁶はHであり；

式(I)のL-NR¹R²基は、以下

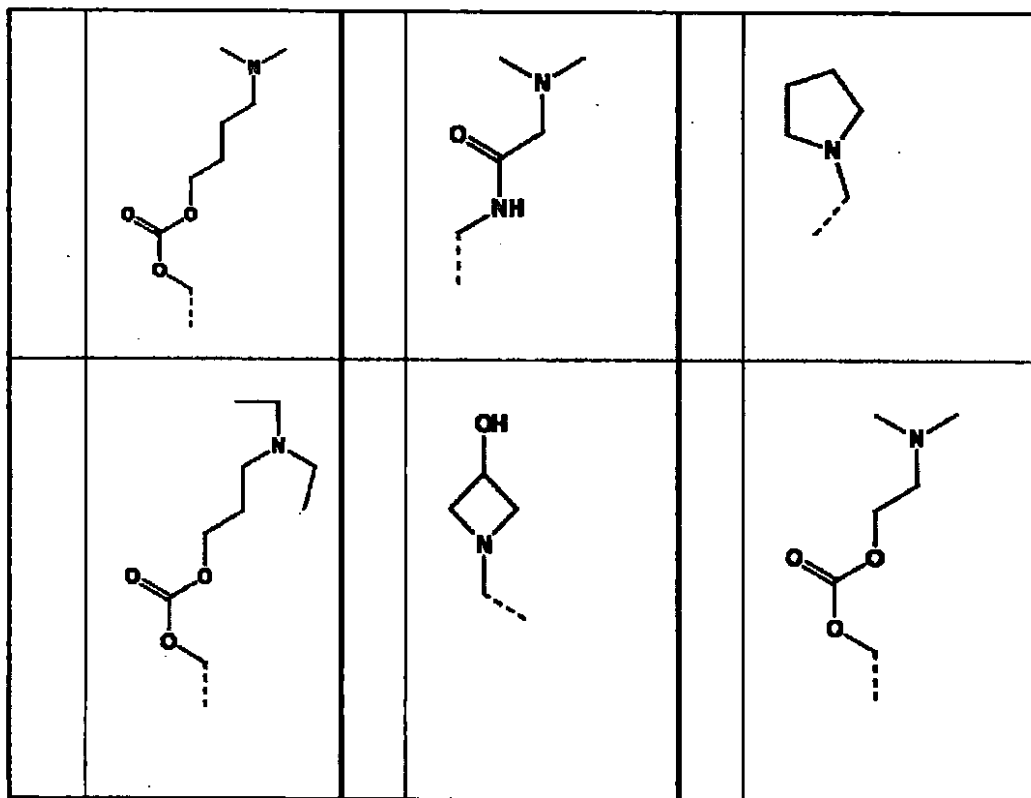
【化 6】

| | 構造 | | 構造 | | 構造 |
|--|---|--|---|--|--|
| |  | |  | |  |
| |  | |  | |  |
| |  | |  | |  |
| |  | |  | |  |

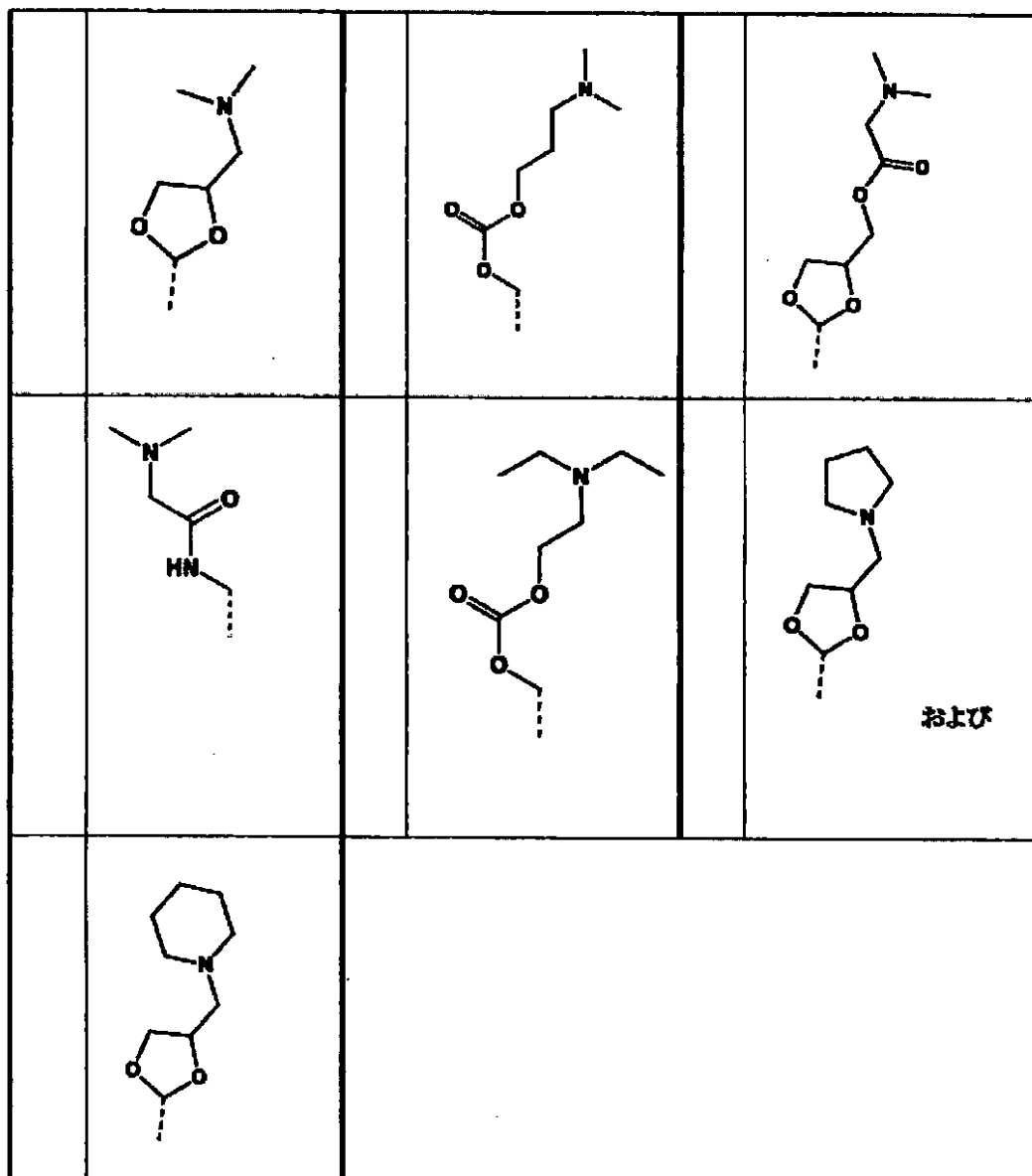
【化 7】

| | | | | | |
|--|---|--|---|--|--|
| |  | |  | |  |
| |  | |  | |  |
| |  | |  | |  |
| |  | |  | |  |

【化 8】



【化 9】



(式中、破線は式(I)への結合点を示す)

からなる群から選択される、請求項2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

Z^1 は - O - であり； R^b は C_{1-10} アルキレンであり； Z^2 は - OC(O) - であり；および、 R^a は C_{5-18} アルキルまたは1～3個の2重結合を有する C_{11-18} アルケニルである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R^1 および R^2 はいずれもメチルであり、Lはメチレンである、請求項6に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R^3 および R^4 は等しく； R^b は C_{3-9} アルキレンであり、 R^a は、2つの2重結合を有する C_{16-18} アルケニルである、請求項7に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R^3 および R^4 は等しく； R^b は C_{3-9} アルキレンであり、 R^a は C_{7-11} アルキルである、請求項 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

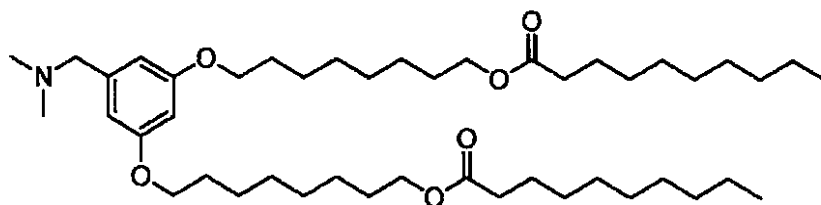
【請求項 10】

$R^4 = R^3$ である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

以下の式：

【化 10】

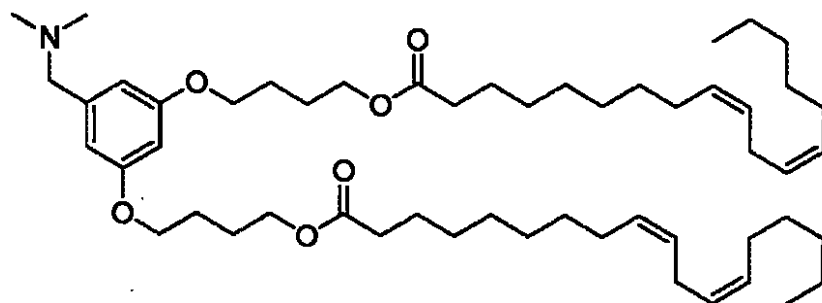


で表される、((5 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1,3 - フェニレン)ビス(オキシ))ビス(オクタン - 8,1 - ジイル)ビス(デカノエート)である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

以下の式：

【化 11】



で表される、(9Z,9'Z,12Z,12'Z) - ((5 - ((ジメチルアミノ)メチル)メチル) - 1,3 - フェニレン)ビス(オキシ))ビス(ブタン - 4,1 - ジイル)ビス(オクタデカ - 9,12 - ジエノエート)である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、を含む脂質組成物。

【請求項 14】

生物活性薬物をさらに含み、ここで前記生物活性薬物は siRNA である、請求項 13 に記載の脂質組成物。

【請求項 15】

ヘルパー脂質をさらに含む、請求項 14 に記載の脂質組成物。

【請求項 16】

中性脂質をさらに含む、請求項 15 に記載の脂質組成物。

【請求項 17】

ステルス脂質をさらに含む、請求項 16 に記載の脂質組成物。

【請求項 18】

ヘルパー脂質はコレステロールであり、中性脂質は DSPC であり、そしてステルス脂質は、PEG-DMG、SO10、または SO11 である、請求項 15 ~ 17 のいずれか 1 項 に記載の脂質組成物。

【請求項 19】

脂質ナノ粒子の形態である、請求項 18 に記載の脂質組成物。

【請求項 20】

約 44 / 約 45 / 約 9 / 約 2 のモル比の、式 (I) の化合物 / コレステロール / DSPC / SO10 または SO11 を有する、請求項 19 に記載の脂質組成物。

【請求項 21】

請求項 14 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の脂質組成物と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを、含む医薬組成物。

【請求項 22】

患者の疾患または状態の治療における使用のための、請求項 14 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の脂質組成物。

【請求項 23】

患者の疾患または状態の治療における使用のための、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

(9Z, 9'Z, 12Z, 12'Z) - ((5 - ((3 - (ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)メチル) - 1, 3 - フェニレン)ビス(オキシ))ビス(エタン - 2, 1 - ジイル)ビス(オクタデカ - 9, 12 - ジエノエート) ;

(9Z, 9'Z, 12Z, 12'Z) - ((5 - ((3 - (ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)メチル) - 1, 3 - フェニレン)ビス(オキシ))ビス(プロパン - 3, 1 - ジイル)ビス(オクタデカ - 9, 12 - ジエノエート) ;

(9Z, 9'Z, 12Z, 12'Z) - ((5 - ((2 - (ジメチルアミノ)アセトキシ)メチル) - 1, 3 - フェニレン)ビス(オキシ))ビス(プロパン - 3, 1 - ジイル)ビス(オクタデカ - 9, 12 - ジエノエート) ;

(9Z, 9'Z, 12Z, 12'Z) - ((5 - ((2 - (ジメチルアミノ)アセトキシ)メチル) - 1, 3 - フェニレン)ビス(オキシ))ビス(ブタン - 4, 1 - ジイル)ビス(オクタデカ - 9, 12 - ジエノエート) ;

(9Z, 9'Z, 12Z, 12'Z) - ((5 - ((3 - (ジメチルアミノ)プロパノイル)オキシ)メチル) - 1, 3 - フェニレン)ビス(オキシ))ビス(ブタン - 4, 1 - ジイル)ビス(オクタデカ - 9, 12 - ジエノエート) ;

(9Z, 9'Z, 12Z, 12'Z) - ((5 - ((4 - (ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)メチル) - 1, 3 - フェニレン)ビス(オキシ))ビス(エタン - 2, 1 - ジイル)ビス(オクタデカ - 9, 12 - ジエノエート) ;

(9Z, 9'Z, 12Z, 12'Z) - ((5 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1, 3 - フェニレン)ビス(オキシ))ビス(ブタン - 4, 1 - ジイル(オクタデカ - 9, 12 - ジエノエート) ;

(9Z, 9'Z, 12Z, 12'Z) - ((5 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1, 3 - フェニレン)ビス(オキシ))ビス(プロパン - 3, 1 - ジイル(オクタデカ - 9, 12 - ジエノエート) ;

(9Z, 9'Z, 12Z, 12'Z) - ((5 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1, 3 - フェニレン)ビス(オキシ))ビス(エタン - 2, 1 - ジイル)ビス(オクタデカ - 9, 12 - ジエノエート) ;

((5 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1, 3 - フェニレン)ビス(オキシ))ビス(オクタン - 8, 1 - ジイル)ジヘキサノエート ;

((5 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1, 3 - フェニレン)ビス(オキシ))ビス

(オクタン - 8, 1 - ジイル) ジオクタノエート ;
 ((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス (オキシ)) ビス
 (デカン - 10, 1 - ジイル) ジオクタノエート ;
 ((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス (オキシ)) ビス
 (デカン - 10, 1 - ジイル) ジヘキサノエート ;
 (9 Z, 9' Z, 12 Z, 12' Z) - ((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス (オキシ)) ビス (ヘキサン - 6, 1 - ジイル) ビス (オクタデカ
 - 9, 12 - ジエノエート) ;
 (9 Z, 9' Z, 12 Z, 12' Z) - ((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス (オキシ)) ビス (オクタン - 8, 1 - ジイル) ビス (オクタデカ
 - 9, 12 - ジエノエート) ;
 ((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス (オキシ)) ビス
 (ヘキサン - 6, 1 - ジイル) ビス (デカノエート) ;
 ((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス (オキシ)) ビス
 (ヘキサン - 6, 1 - ジイル) ジオクタノエート ;
 (9 Z, 9' Z, 12 Z, 12' Z) - ((5 - ((3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 -
 イル) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス (オキシ)) ビス (ブタン - 4, 1 - ジイル
) ビス (オクタデカ - 9, 12 - ジエノエート) ;
 (8 Z, 8' Z) - ((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビ
 ス (オキシ)) ビス (ヘキサン - 6, 1 - ジイル) ビス (ドデカ - 8 - エノエート) ;
 (9 Z, 9' Z, 12 Z, 12' Z) - ((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 2 -
 メチル - 1, 3 - フェニレン) ビス (オキシ)) ビス (ブタン - 4, 1 - ジイル) ビス (オ
 クタデカ - 9, 12 - ジエノエート) ;
 ((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス (オキシ)) ビス
 (オクタン - 8, 1 - ジイル) ビス (デカノエート) ;
 ((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス (オキシ)) ビス
 (オクタン - 8, 1 - ジイル) ジドデカノエート ;
 (9 Z, 9' Z, 12 Z, 12' Z) - ((5 - ((ジエチルアミノ) メチル) - 2 -
 メチル - 1, 3 - フェニレン) ビス (オキシ)) ビス (ブタン - 4, 1 - ジイル) ビス (オ
 クタデカ - 9, 12 - ジエノエート) ;
 ((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス (オキシ)) ビス
 (プロパン - 3, 1 - ジイル) ビス (3 - オクチルウンデカノエート) ;
 ジデシル 8, 8' - ((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビ
 ス (オキシ)) ジオクタノエート ;
 ((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス (オキシ)) ビス
 (ヘキサン - 6, 1 - ジイル) ジドデカノエート ;
 (Z) - ((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス (オキシ
)) ビス (ブタン - 4, 1 - ジイル) ジオレエート ;
 ((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス (オキシ)) ビス
 (ブタン - 4, 1 - ジイル) ジテトラデカノエート ;
 (9 Z, 9' Z, 12 Z, 12' Z, 15 Z, 15' Z) - ((5 - ((ジメチルアミ
 ノ) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス (オキシ)) ビス (ブタン - 4, 1 - ジイル)
 ビス (オクタデカ - 9, 12, 15 - トリエノエート) ;
 (9 Z, 12 Z) - 4 - (3 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 5 - (4 - (オレオイ
 ルオキシ) ブトキシ) フェノキシ) ブチルオクタデカ - 9, 12 - ジエノエート ;
 (9 Z, 12 Z, 15 Z) - 4 - (3 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 5 - (4 - ((9 Z, 12 Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエノイルオキシ) ブトキシ) フェノキシ)
 ブチルオクタデカ - 9, 12, 15 - トリエノエート ;
 ジ ((9 Z, 12 Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエン - 1 - イル) 5, 5' - ((5
 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス (オキシ)) ジペンタノエ

ート；

ジドデシル 6, 6' - ((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1, 3 - フェニレン)
ビス (オキシ)) ジヘキサノエート；

(9 Z, 12 Z) - 3 - (3 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 5 - (3 - ((3 - オ
クチルウンデカノイル) オキシ) プロボキシ) フェノキシ) プロピルオクタデカ - 9, 1
2 - ジエノエート；

((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) ベンゼン - 1, 2, 3 - トリイル) トリス (オ
キシ)) トリス (デカン - 10, 1 - ジイル) トリオクタノエート；

((5 - ((ジエチルアミノ) メチル) ベンゼン - 1, 2, 3 - トリイル) トリス (オ
キシ)) トリス (デカン - 10, 1 - ジイル) トリオクタノエート；

(9 Z, 12 Z) - 4 - (3 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 5 - (4 - ((Z) -
ドデカ - 8 - エノイルオキシ) ブトキシ) フェノキシ) ブチルオクタデカ - 9, 12 - ジ
エノエート；

(9 Z, 12 Z) - 4 - (3 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 5 - (4 - ((3 - オ
クチルウンデカノイル) オキシ) ブトキシ) フェノキシ) ブチルオクタデカ - 9, 12 -
ジエノエート；

(9 Z, 9' Z, 12 Z, 12' Z) - ((5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1
, 3 - フェニレン) ビス (オキシ)) ビス (ブタン - 4, 1 - ジイル) ビス (オクタデカ
- 9, 12 - ジエノエート)；

((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス (オキシ)) ビス
(ブタン - 4, 1 - ジイル) ビス (7 - ヘキシルトリデカノエート)；

((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス (オキシ)) ビス
(ブタン - 4, 1 - ジイル) ビス (9 - ペンチルトトラデカノエート)；

((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス (オキシ)) ビス
(ブタン - 4, 1 - ジイル) ビス (5 - ヘプチルドデカノエート)；

((5 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1, 3 - フェニレン) ビス (オキシ)) ビス
(ブタン - 4, 1 - ジイル) ビス (3 - オクチルウンデカノエート)；

(9 Z, 9' Z, 12 Z, 12' Z) - ((5 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロ
ピル) - 1, 3 - フェニレン) ビス (オキシ)) ビス (ブタン - 4, 1 - ジイル) ビス (オ
クタデカ - 9, 12 - ジエノエート)；

(9 Z, 9' Z, 12 Z, 12' Z) - ((5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル)
- 1, 3 - フェニレン) ビス (オキシ)) ビス (ブタン - 4, 1 - ジイル) ビス (オクタ
デカ - 9, 12 - ジエノエート)；

(9 Z, 9' Z, 12 Z, 12' Z) - ((5 - (3 - モルホリノプロピル) - 1, 3
- フェニレン) ビス (オキシ)) ビス (ブタン - 4, 1 - ジイル) ビス (オクタデカ - 9
, 12 - ジエノエート)；

((5 - (((3 - (ジメチルアミノ) プロパノイル) オキシ) メチル) - 1, 3 - フ
ェニレン) ビス (オキシ)) ビス (オクタン - 8, 1 - ジイル) ビス (デカノエート)；

および

((5 - (((4 - (ジメチルアミノ) ブタノイル) オキシ) メチル) - 1, 3 - フェ
ニレン) ビス (オキシ)) ビス (オクタン - 8, 1 - ジイル) ビス (デカノエート))

である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。