

【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 07C 217/58 (2006.01)
C 07C 229/14 (2006.01)
C 07C 229/12 (2006.01)
C 07C 219/16 (2006.01)
C 07C 237/08 (2006.01)
C 07C 219/22 (2006.01)
A 61K 47/18 (2006.01)
A 61K 9/127 (2006.01)
A 61K 47/28 (2006.01)
A 61K 47/24 (2006.01)
A 61K 47/16 (2006.01)
A 61K 47/34 (2017.01)
A 61K 47/22 (2006.01)
C 07D 295/096 (2006.01)
C 07D 205/04 (2006.01)
C 07D 317/28 (2006.01)
C 07D 213/79 (2006.01)
C 07D 213/69 (2006.01)
A 61K 31/713 (2006.01)
A 61K 31/7105 (2006.01)

【F I】

C 07C 217/58
C 07C 229/14
C 07C 229/12
C 07C 219/16
C 07C 237/08
C 07C 219/22
A 61K 47/18
A 61K 9/127
A 61K 47/28
A 61K 47/24
A 61K 47/16
A 61K 47/34
A 61K 47/22
C 07D 295/096
C 07D 205/04
C 07D 317/28
C 07D 213/79
C 07D 213/69
A 61K 31/713
A 61K 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

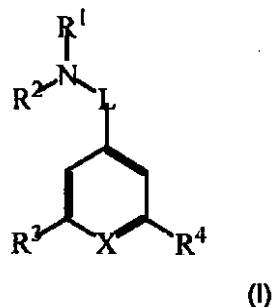
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

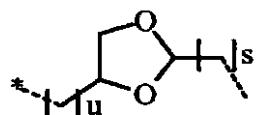
【化1】



[式中、

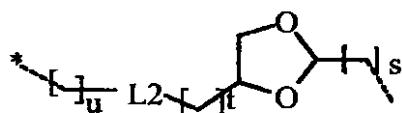
Lは、C₁₋₆アルキレン、C₂₋₆アルケニレン、C₂₋₆アルキニレン、-(CH₂)_r-C₃₋₇シクロアルキレン-(CH₂)_s-、-(CH₂)_s-C₃₋₇シクロアルケニレン-(CH₂)_s-、-(CH₂)_s-C₃₋₇シクロアルキニレン-(CH₂)_s-、*-C₁₋₄アルキレン-L2-、*-C₁₋₄アルキレン-L2-C₁₋₄アルキレン、

【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-NHC(SNH)-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；

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、任意に置換されたC₂₋₆アルケニル、任意に置換されたC₂₋₆アルキニル、任意に置換されたC₃₋₇シクロアルキル - (CH₂)_s - 、任意に置換されたC₃₋₇のシクロアルケニル - (CH₂)_s - 、任意に置換されたC₃₋₇シクロアルキニル - (CH₂)_s - 、または任意に置換されたフェニル - (CH₂)_s - であり；ここで、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルケニル、C₃₋₇シクロアルキニル、およびフェニルは、それぞれ独立に、OH、C₁₋₃アルコキシ、COOH、およびCOO-C₁₋₄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；

R¹およびR²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、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、ジメチルアミノ、-COO-C₁₋₄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；

R³およびR⁴は、それぞれ独立に鎖(b)：

(b) - Z¹ - R^b - Z² - R^a

(式中、

いずれかの方向で結合したZ¹およびZ²は、それぞれ独立に、-O-、-C(O)O-、-OC(O)O-、または-C(=O)N-であり；

R^aは、C₂₋₂₂アルキル、C₂₋₂₂アルケニル、またはC₂₋₂₂アルキニルであり；

各R^bは、独立にC₁₋₂₀アルキレン、C₂₋₂₀アルケニレン、またはC₂₋₂₀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、CR⁶またはNであり；そして

R⁶は、H、ハロ、C₁₋₆アルキル、またはR⁴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】

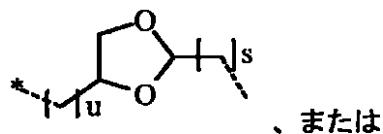
XはCR⁶であり、R⁶はH、クロロ、ブロモ、またはC₁₋₃アルキルである、請求項1に記載の化合物；またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

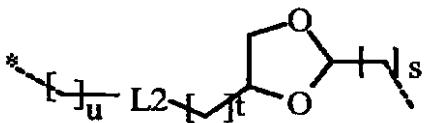
R⁶はHであり；

LはC₁₋₆アルキレン、*-C₁₋₄アルキレン-L₂-、*-C₁₋₄アルキレン-L₂-C₁₋₄アルキレン-、

【化4】



【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OC(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、

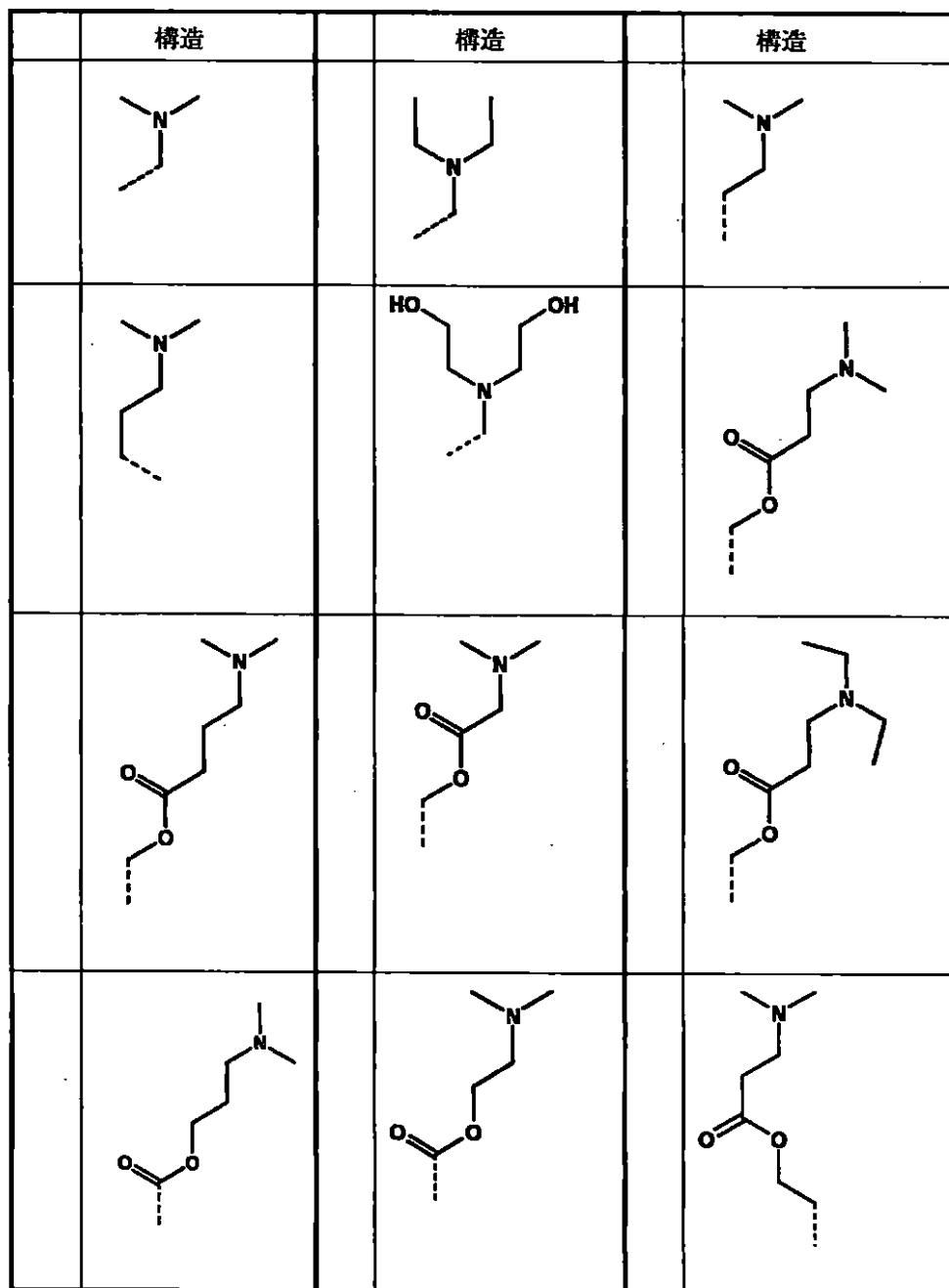
請求項3に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

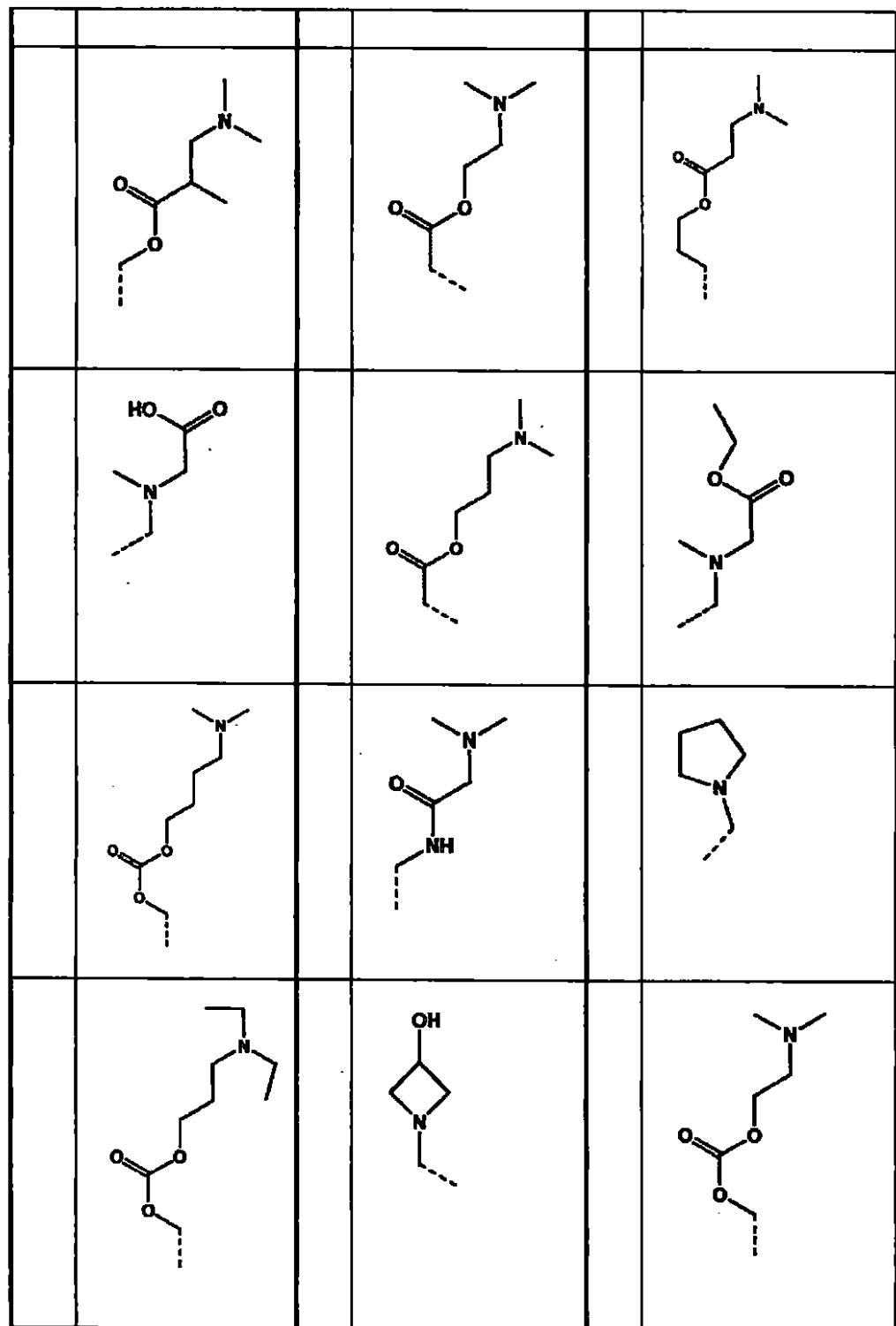
R⁶はHであり；

式(I)のL-NR¹R²基は、以下

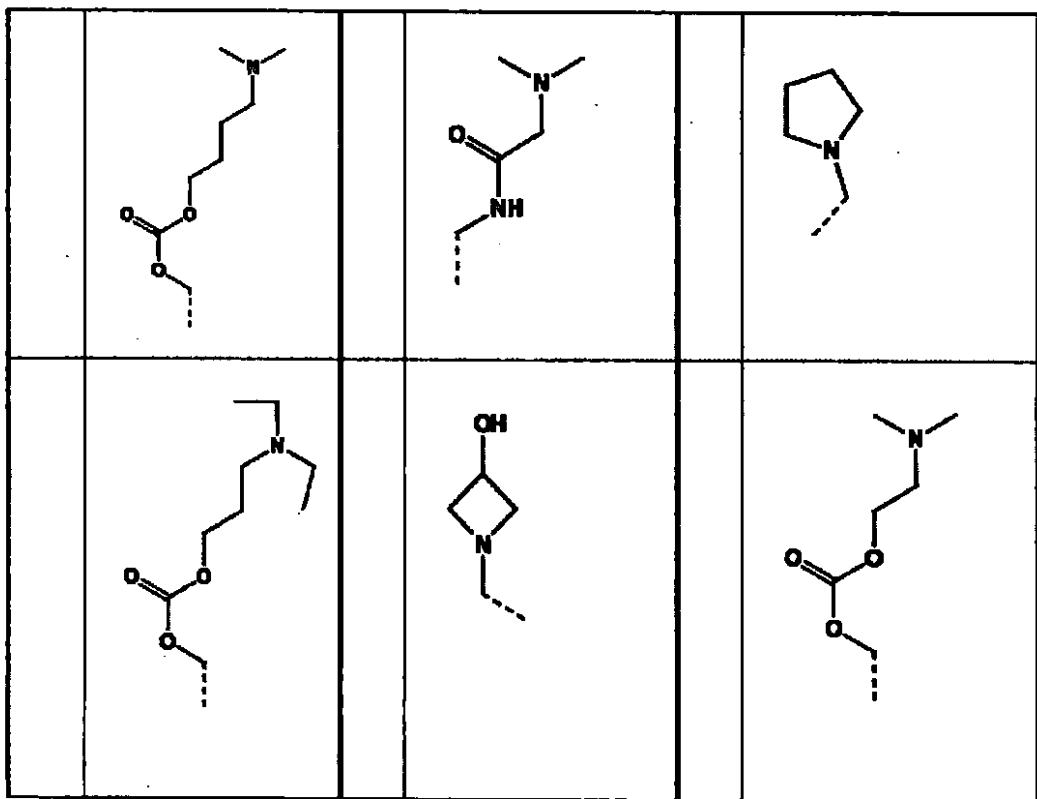
【化 6】



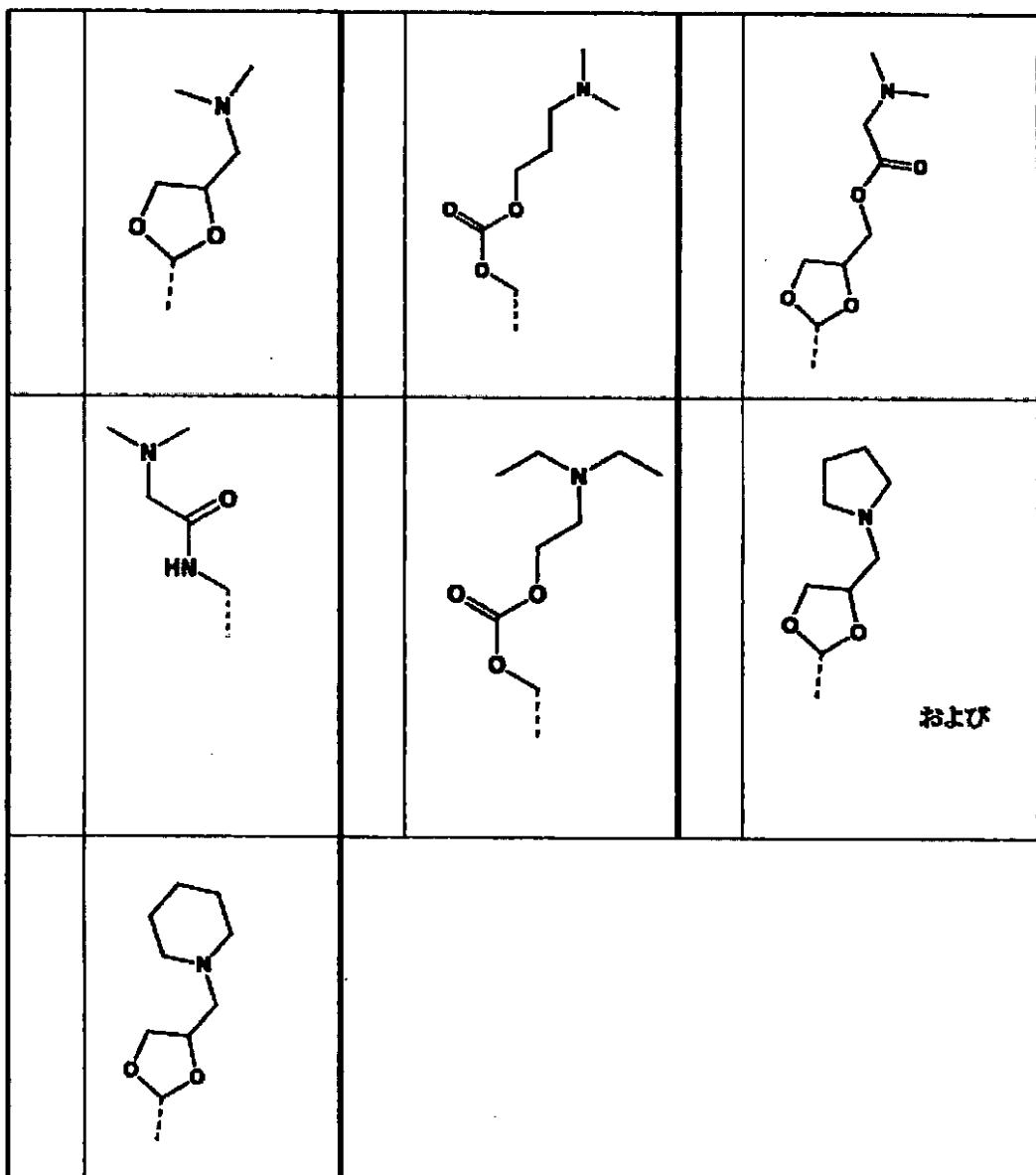
【化 7】



【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 $-O-C(O)-$ 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 $C_{3\sim 9}$ アルキレンであり、 R^a は $C_{7\sim 11}$ 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。

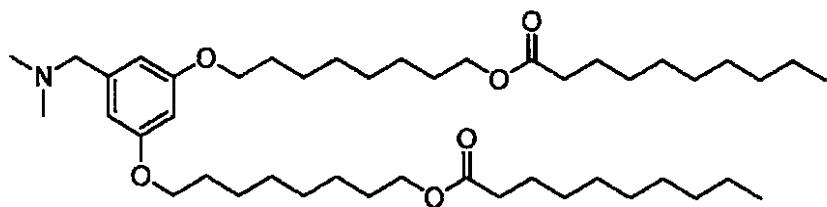
【請求項 10】

$R^4 = R^3$ 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】

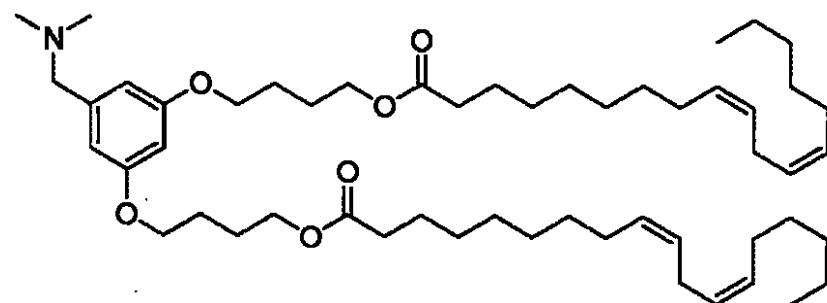


で表される、((5-((ジメチルアミノ)メチル)-1,3-フェニレン)ビス(オキシ))ビス(オクタン-8,1-ジイル)ビス(デカノエート)である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【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)-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s i R N A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D S P Cであり、そしてステルス脂質は、P E G - D M G、S 0 1 0、またはS 0 1 1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 / コレスチロール / D S P C / S 0 1 0 またはS 0 1 1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 ;
(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(ヘキサン - 6 , 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(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 ;
(9Z , 9'Z , 12Z , 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) ;
(8Z , 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) ;
(9Z , 9'Z , 12Z , 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 ;
(9Z , 9'Z , 12Z , 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 ;
(9Z , 9'Z , 12Z , 12'Z , 15Z , 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) ;
(9Z , 12Z) - 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 ;
(9Z , 12Z , 15Z) - 4 - (3 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 5 - (4 -
(9Z , 12Z) - 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((9Z , 12Z) - 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；

((9Z, 12Z) - 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)プロポキシ)フェノキシ)プロピルオクタデカ - 9, 12 - 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；

((9Z, 12Z) - 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；

((9Z, 12Z) - 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；

((9Z, 9'Z, 12Z, 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 - ペンチルテトラデカノエート)；

((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)；

((9Z, 9'Z, 12Z, 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)；

((9Z, 9'Z, 12Z, 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)；

((9Z, 9'Z, 12Z, 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。