

【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26年5月8日 (2014.5.8)

【公表番号】特表2013-525431 (P2013-525431A)

【公表日】平成25年6月20日 (2013.6.20)

【年通号数】公開・登録公報2013-032

【出願番号】特願2013-507951 (P2013-507951)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/685 (2006.01)

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 K 39/39 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/685

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 K 39/02

A 6 1 K 9/127

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/04

A 6 1 K 39/00 G

A 6 1 K 39/39

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/48

【手続補正書】

【提出日】平成26年3月19日 (2014.3.19)

【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

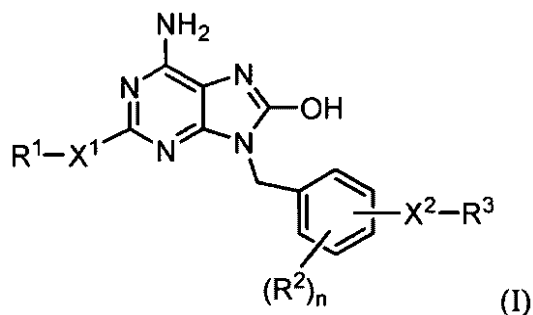
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

炭疽菌による感染に対して哺乳動物において免疫応答を増強するための組成物であって、該組成物は、有効量の有効成分を含み、該有効成分は、式（I）：

【化 18】



の化合物もしくはその互変異性体またはそれらの薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物からなり、式中、

X^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^c-$ であり；

R^1 は、水素、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、または置換 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_5 \sim 9$ 複素環、置換 $C_5 \sim 9$ 複素環であり；

R^c は、水素、 $C_1 \sim 10$ アルキル、もしくは置換 $C_1 \sim 10$ アルキルであるか；または R^c および R^1 は、それらが結合している窒素と一緒に、複素環式環もしくは置換複素環式環を形成し；

各 R^2 は、独立に、 $-OH$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル（アルカノイル）、置換 $-C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)-(C_6 \sim C_{10})$ アリール（アロイル）、置換 $-C(O)-(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-C(O)OH$ （カルボキシル）、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル（アルコキシカルボニル）、置換 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR^a R^b$ 、 $-C(O)NR^a R^b$ （カルバモイル）、ハロ、ニトロもしくはシアノであるか、または R^2 は不在であり；

各 R^a および R^b は、独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、置換 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイル、置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイル、アリール、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、Het、Het $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニルであり；ここで、

任意のアルキル基、アリール基または複素環式基上の置換基は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、アミノ、シアノ、ハロまたはアリールであり；

n は、0、1、2、3 または 4 であり；

X^2 は、結合または連結基であり；ならびに

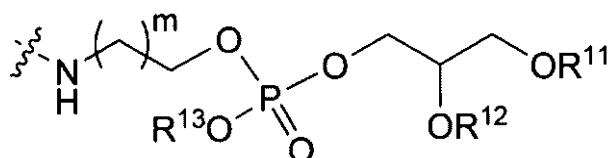
R^3 は、1 または 2 個のカルボン酸エステルを含むリン脂質である、

組成物。

【請求項 2】

R^3 が、式：

【化 19】



の基を含み、式中、 R^{11} および R^{12} は、各々独立に、水素またはアシル基であり、 R

1^3 は、負電荷または水素であり、ならびに m は、1 から 8 であり；波線は、結合の位置を示し； OR^{12} を保有する炭素原子での絶対配置は、 R 、 S またはそれらの任意の混合である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

m が、1 である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

R^{11} および R^{12} が、各々、オレオイル基である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

R^3 のリン脂質が、2 個のカルボン酸エステルを含み、および各カルボン酸エステルが、1、2、3 または 4 部位の不飽和、エポキシ化、水酸化またはそれらの組み合わせを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記リン脂質の各カルボン酸エステルが、 $C_9 - C_{10}$ に不飽和部位を有する C_{18} カルボン酸エステルである、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

X^2 が、結合であるか、または鎖内に 1 から約 10 個の原子を有する鎖であり、ここで、該鎖の原子は、炭素、窒素、硫黄および酸素からなる群より選択され、任意の炭素原子はオキシで置換されていることがあり、そして任意の硫黄原子が 1 または 2 個のオキシ基で置換されていることがある、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

R^3 が、1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミンであり、および X^2 が、 $C(O)$ である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

X^1 が、酸素である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

R^1 が、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヒドロキシ $C_1 - 4$ アルキレンまたは $C_1 - 4$ アルコキシ $C_1 - 4$ アルキレンである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

X^1 が、 O であり、 R^1 が、 $C_1 - 4$ アルコキシ - エチルであり、 n が、0 であり、 X^2 が、カルボニルであり、および R^3 が、1, 2 - ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン (D O P E) である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記組成物が、前記感染の予防、抑制または処置に有効であることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記感染は、炭疽菌の孢子による感染である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記哺乳動物が、ヒトである、請求項 1 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

さらに、本発明はまた、少なくとも 1 種の本発明のリン脂質結合体またはその薬学的に受容可能な塩を、薬学的に受容可能な希釈剤もしくは担体と組み合わせて、場合により、微生物の抗原などの選択された抗原の調製物、例えば、死滅した調製物もしくは抽出物、選択された微生物の単離されたタンパク質または選択された微生物の単離された炭水化物（多糖）と組み合わせて含む薬学的組成物を提供する。一実施形態では、薬学的組成物は

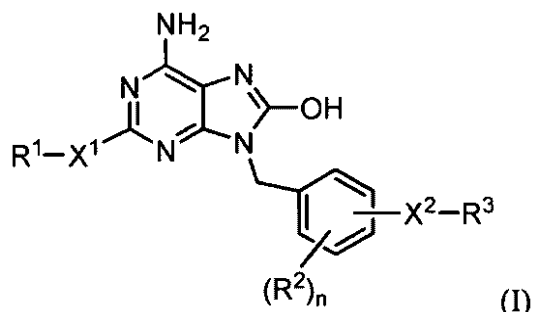
、少なくとも１種の本発明のリン脂質結合体またはその薬学的に受容可能な塩を水性溶媒、例えば、PBS中で合わせることによって、または少なくとも１種の本発明のリン脂質結合体またはその薬学的に受容可能な塩とリン脂質の調製物とを、例えば、水性溶媒中で合わせることによって形成されたナノ粒子を含む。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目１)

哺乳動物において免疫応答を増強するための方法であって、該方法は、該哺乳動物に、式(I)：

【化１８】



の化合物もしくはその互変異性体またはそれらの薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を含む、有効量の組成物を投与する工程を包含し、式中、

X^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^c-$ であり；

R^1 は、水素、 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_{10})$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim 9$ 複素環、置換 $C_5 \sim 9$ 複素環であり；

R^c は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、もしくは置換 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであるか；または R^c および R^1 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、複素環式環もしくは置換複素環式環を形成し；

各 R^2 は、独立に、 $-OH$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル (アルカノイル)、置換 $-C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)-(C_6 \sim C_{10})$ アリール (アロイル)、置換 $-C(O)-(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-C(O)OH$ (カルボキシル)、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル (アルコキシカルボニル)、置換 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ (カルバモイル)、ハロ、ニトロもしくはシアノであるか、または R^2 は不在であり；

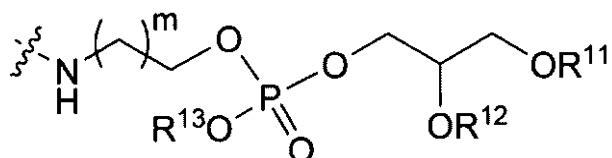
各 R^a および R^b は、独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、置換 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイル、置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルカノイル、アリール、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、Het、Het $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニルであり；ここで、

任意のアルキル基、アリール基または複素環式基上の置換基は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、アミノ、シアノ、ハロまたはアリールであり；

n は、0、1、2、3または4であり；

X^2 は、結合または連結基であり；ならびに

R^3 は、1または2個のカルボン酸エステルを含むリン脂質である、方法。

(項目 2)R³ が、式：【化 19】

の基を含み、式中、R¹¹ および R¹² は、各々独立に、水素またはアシル基であり、R¹³ は、負電荷または水素であり、ならびに m は、1 から 8 であり；波線は、結合の位置を示し；OR¹² を保有する炭素原子での絶対配置は、R、S またはそれらの任意の混合である、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)m が、1 である、項目 2 に記載の方法。(項目 4)R¹¹ および R¹² が、各々、オレオイル基である、項目 2 に記載の方法。(項目 5)

R³ のリン脂質が、2 個のカルボン酸エステルを含み、および各カルボン酸エステルが、1、2、3 または 4 部位の不飽和、エポキシ化、水酸化またはそれらの組み合わせを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 6)

R³ のリン脂質が、2 個のカルボン酸エステルを含み、それらのカルボン酸エステルが、同じである、または異なる、項目 1 に記載の方法。

(項目 7)

前記リン脂質の各カルボン酸エステルが、C 8 - C 9 に不飽和部位を有する C 17 カルボン酸エステルである、項目 6 に記載の方法。

(項目 8)

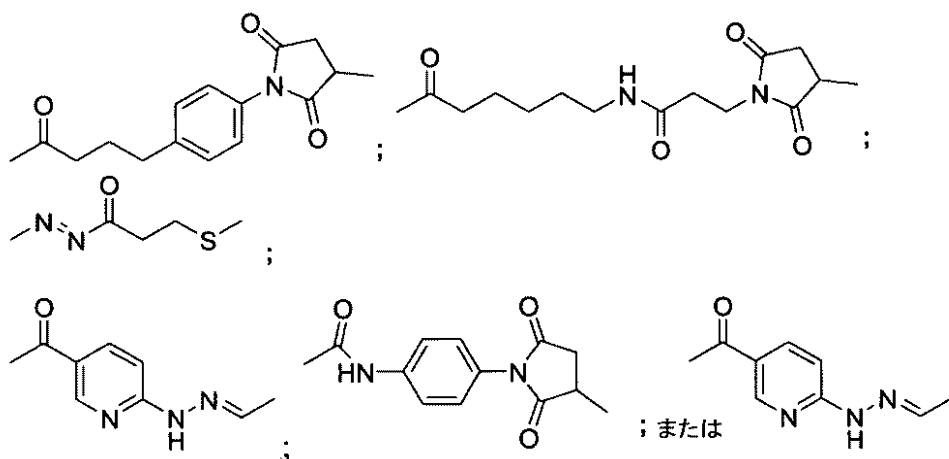
前記リン脂質の各カルボン酸エステルが、C 9 - C 10 に不飽和部位を有する C 18 カルボン酸エステルである、項目 6 に記載の方法。

(項目 9)

X² が、結合であるか、または鎖内に 1 から約 10 個の原子を有する鎖であり、ここで、該鎖の原子は、炭素、窒素、硫黄および酸素からなる群より選択され、任意の炭素原子はオキシで置換されていることがあり、そして任意の硫黄原子が 1 または 2 個のオキシ基で置換されていることがある、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 10)X² が、C (O)、

【化 20】



である、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 1)

R^3 が、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン (DOPE) を含む、項目 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2)

R^3 が、1, 2 - ジオレオイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミンであり、および X^2 が、C (O) である、項目 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3)

X^1 が、酸素である、項目 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4)

X^1 が、硫黄または -NR^c - であり、ここで、R^c は、水素、C₁ ~ 6 アルキルまたは置換 C₁ ~ 6 アルキルであり、該アルキルの置換基は、ヒドロキシ、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、アミノ、シアノまたはアリールである、項目 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5)

X^1 が、-NH- である、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 1 6)

R^1 および R^c が一緒になって、複素環式環または置換複素環式環を形成する、項目 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7)

R^1 および R^c が一緒になって、置換または非置換のモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノまたはピペラジノ環を形成する、項目 1 6 に記載の方法。

(項目 1 8)

R^1 が、C₁ ~ 6 アルコキシで置換された C₁ ~ C₁₀ アルキルである、項目 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 9)

R^1 が、水素、C₁ ~ 4 アルキルまたは置換 C₁ ~ 4 アルキルである、項目 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0)

R^1 が、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキレンまたは C₁ ~ 4 アルコキシ C₁ ~ 4 アルキレンである、項目 1 9 に記載の方法。

(項目 2 1)

R^1 が、水素、メチル、エチル、メトキシエチルまたはエトキシエチルである、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 2)

R² が、ハロゲンもしくは C₁ ~ ₄ アルキルであるか、または R² が、不在である、項目 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3)

R² が、クロロ、ブromo、メチルもしくはエチルであるか、または R² が、不在である
、項目 2.2 に記載の方法。

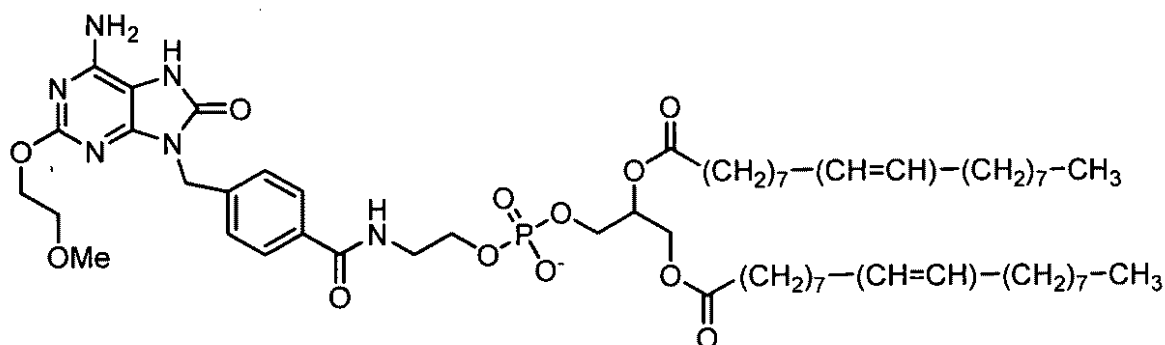
(項 目 2 4)

X¹ が、O であり、R¹ が、C₁ ~ 4 アルコキシ - エチルであり、n が、0 であり、X² が、カルボニルであり、および R³ が、1, 2 - ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン (DOPE) である、項目 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5)

式（Ⅰ）の化合物が、

【化 2 1】

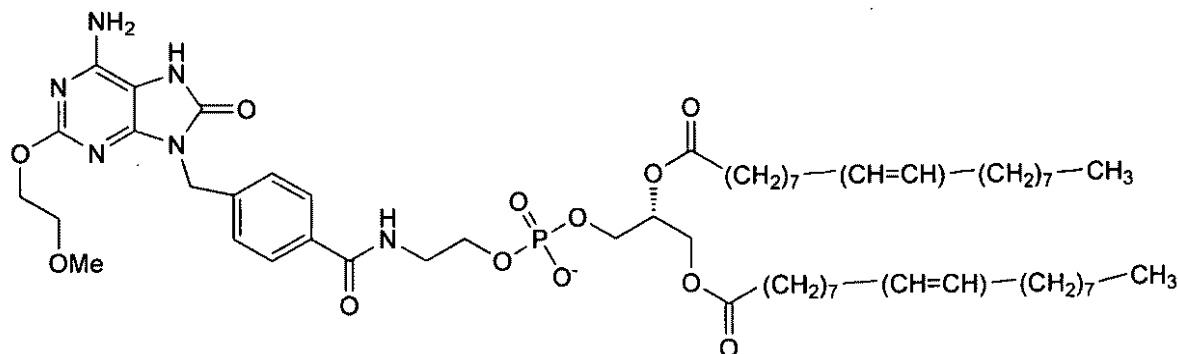


である、項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6)

式（Ⅰ）の化合物が、

【化 2 2】



である、項目 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7)

前記組成物が、一定量の抗原をさらに含む、項目 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法

(項目 2 8)

前記抗原が、微生物、タンパク質または孢子である、項目 27 に記載の方法。

(項目 2 9)

抗原を投与する工程をさらに包含する、項目 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 0)

前記抗原が、前記組成物と同時に投与される、項目 29 に記載の方法。

(項目 3 1)

前記抗原が、前記組成物より前または後に投与される、項目 29 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記抗原が、微生物、タンパク質または孢子である、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記投与が、微生物感染の予防、抑制または処置に有効である、項目 2 8 または 2 9 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記微生物が、細菌である、項目 2 8、3 2 または 3 3 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記抗原が、細菌孢子を含む、項目 2 7 または 2 9 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記哺乳動物が、ヒトである、項目 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 7)

前記組成物が、鼻腔内投与される、項目 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 8)

前記組成物が、皮膚に投与される、項目 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 9)

投与される前記量が、感染の予防に有効である、項目 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 0)

投与される前記量が、膀胱状態の予防、抑制または処置に有効である、項目 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 1)

投与される前記量が、皮膚状態の予防、抑制または処置に有効である、項目 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 2)

投与される前記量が、食欲不振または低体温症をもたらす結果とならない、項目 1 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 3)

投与される前記量が、Th 2 免疫応答を誘導するが、有意な Th 1 免疫応答を誘導しない、項目 1 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 4)

前記組成物が、脂質二重層を形成するナノ粒子と前記化合物とを含む、項目 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 5)

抗原または腫瘍関連抗原と、一定量の、項目 1 に記載の式 (I) を有する化合物もしくはその互変異性体；またはそれらの薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物とを含む組成物を含むワクチン。

(項目 4 6)

脂質二重層の形成を含むナノ粒子と項目 1 に記載の式 (1) の化合物とを含む調製物。

(項目 4 7)

水性媒体に分散された、項目 1 ~ 2 6 のいずれかに記載の化合物と脂質とを含むナノ粒子を含む、ナノ粒子分散物であって、該ナノ粒子が少なくとも 5 0 nm から約 3 0 0 nm の平均値粒子直径を有する、ナノ粒子分散物。

(項目 4 8)

前記脂質が、リン脂質である、項目 4 7 に記載のナノ粒子分散物。