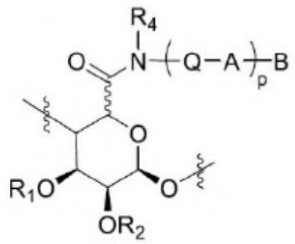
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第３区分
【発行日】令和2年12月24日(2020.12.24)

【公表番号】特表2020-504778(P2020-504778A)
【公表日】令和2年2月13日(2020.2.13)
【年通号数】公開・登録公報2020-006
【出願番号】特願2019-556425(P2019-556425)
【国際特許分類】
Ｃ０８Ｂ　37/04　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　33/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　 9/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　 7/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　37/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　29/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　17/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　 1/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　11/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　15/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/12　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　33/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/16　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/18　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/22　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　 1/16　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/14　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/20　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/06　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/43　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/7052　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/546　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/545　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/165　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/7048　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/7056　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/65　(2006.01)
Ａ６１Ｌ　29/08　(2006.01)
Ａ６１Ｌ　29/14　(2006.01)
Ａ６１Ｌ　29/16　(2006.01)
Ａ６１Ｌ　31/10　(2006.01)
Ａ６１Ｌ　31/14　(2006.01)
Ａ６１Ｌ　31/16　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０８Ｂ　37/04

Ａ６１Ｋ	33/00	
Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ	31/00	
Ａ６１Ｐ	7/02	
Ａ６１Ｐ	43/00	１０５
Ａ６１Ｐ	37/06	
Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｐ	17/02	
Ａ６１Ｐ	25/04	
Ａ６１Ｐ	1/00	
Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ	15/00	
Ａ６１Ｐ	31/12	
Ａ６１Ｐ	33/00	
Ａ６１Ｐ	31/16	
Ａ６１Ｐ	31/18	
Ａ６１Ｐ	31/22	
Ａ６１Ｐ	1/16	
Ａ６１Ｐ	31/14	
Ａ６１Ｐ	31/20	
Ａ６１Ｐ	31/10	
Ａ６１Ｐ	31/04	
Ａ６１Ｐ	31/06	
Ａ６１Ｐ	43/00	１２１
Ａ６１Ｋ	31/43	
Ａ６１Ｋ	31/7052	
Ａ６１Ｋ	31/546	
Ａ６１Ｋ	31/545	
Ａ６１Ｋ	31/165	
Ａ６１Ｋ	31/7048	
Ａ６１Ｋ	31/7056	
Ａ６１Ｋ	31/65	
Ａ６１Ｌ	29/08	１００
Ａ６１Ｌ	29/14	５００
Ａ６１Ｌ	29/16	
Ａ６１Ｌ	31/10	
Ａ６１Ｌ	31/14	５００
Ａ６１Ｌ	31/16	

【手続補正書】
【提出日】令和2年11月13日(2020.11.13)
【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の１つ以上の共有結合的に修飾されたモノマー、

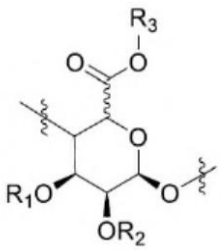
【化１】



I

および、場合により、式ＩＩの少なくとも１つのモノマー

【化２】



ＩＩ

を含む官能化アルギン酸塩であって、式中、

R_1およびR_2がそれぞれ独立して、水素、$C_{1\sim5}$アルキル（Ｃ＝Ｏ）－および$C_{1\sim5}$アルキルからなる群から選択され、

R_3が水素または$C_{1\sim5}$アルキルであり、

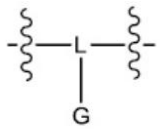
R_4が、それぞれの場合において、水素または$C_{1\sim5}$アルキルであり、

Ｑが、－（CR_aR_b）$_v$－であり、

式中、R_aおよびR_bが独立して、水素または$C_{1\sim5}$アルキルであり、ｖが２～６の整数であり、

Ａが

【化３】



であり、式中、ＬがＳ、Ｏ、またはＮであり、

Ｇが、それぞれの場合において、水素であるか、Ｌと一緒になって一酸化窒素供与体を形成するか、または存在せず、

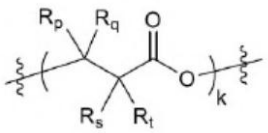
ｐが、１～１０の整数であり、

Ｂが、水素、－Ｙ－Ｚ、および$C_{1\sim5}$アルキルからなる群から選択され、前記$C_{1\sim5}$アルキルが、アミノ、ヒドロキシル、ニトリル、CO_2H、モノ（$C_{1\sim6}$）アルキルアミノ－、ジ（$C_{1\sim6}$）アルキルアミノ－、－（ＣＯ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}または－ＮＲ^c（ＣＯ）Ｒ^{d}で場合により置換されており、

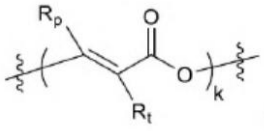
式中、Ｒ^{c}およびＲ^{d}がそれぞれ独立して、水素および$C_{1\sim6}$アルキルからなる群から選択され、

式中、Ｙが次の構造

【化４】

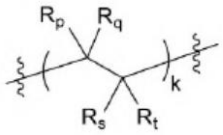


i



i i

または



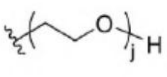
i i i

を有し、式中、R_p、R_q、R_sおよびR_tが、それぞれの場合において独立して、水素またはヒドロキシルであり、

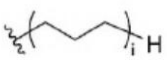
kが、１～２０の整数であり、

Zが、次の構造

【化５】



または



i v

v

を有し、式中、jが、それぞれの場合において、１～１００の整数であり、

式Ｉの少なくとも１つのモノマーが、一酸化窒素供与体を含有する、官能化アルギン酸塩。

【請求項２】

前記一酸化窒素供与体が、ジアゼニウムジオラート、ニトロソチオール、ニトロソアミン、ヒドロキシルニトロソアミン、ヒドロキシルアミン、ヒドロキシ尿素、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項１に記載の官能化アルギン酸塩。

【請求項３】

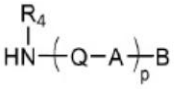
前記官能化アルギン酸塩が、前記官能化アルギン酸塩１ミリグラム当たり０．１～１．０μｍｏｌの範囲の一酸化窒素において放出可能な総一酸化窒素貯蔵量を有する、請求項１に記載の官能化アルギン酸塩。

【請求項４】

請求項１に記載の官能化アルギン酸塩を調製するための方法であって、

ｉ．ペプチドカップリング試薬の存在下で、式ＩＩＩのアミン

【化６】

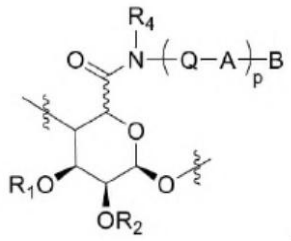


ＩＩＩ

をアルギン酸塩と接触させることであって、式中、

R_4、Ｑ、Ａ、ＢおよびｐがＩの共有結合的に修飾されたモノマーが調製され、

【化７】

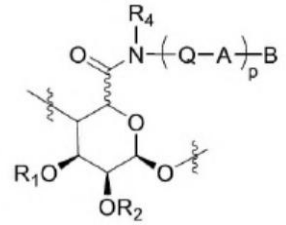


I

R_1、R_2、R_4、Q、A、BおよびpがＩＩ．先に説明したとおりである、接触させることと、

ｉｉ．式Ｉの共有結合的に修飾されたモノマー

【化８】



I

を含有する前記アルギン酸塩を一酸化窒素源と接触させることであって、

R_1、R_2、R_4、Q、A、BおよびpがＩＩ．先に説明したとおりであり、請求項１に記載の官能化アルギン酸塩が調製される、接触させることと、を含む、方法。

【請求項５】

一酸化窒素を対象に送達する方法であって、

有効量の請求項１に記載の官能化アルギン酸塩を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項６】

疾患状態を処置するための医薬であって、

前記疾患状態が、癌、心血管疾患、微生物感染症、医療機器への血液の曝露によって引き起こされる血小板凝集および血小板粘着、異常な細胞増殖から結果として生じる病理学的容態、移植拒絶反応、自己免疫疾患、炎症、血管疾患、瘢痕組織、創傷収縮、再狭窄、疼痛、発熱、消化管障害、呼吸器障害、性機能障害、ならびに性感染症からなる群から選択される、有効量の請求項１に記載の官能化アルギン酸塩を、これを必要とする対象に投与する、医薬。

【請求項７】

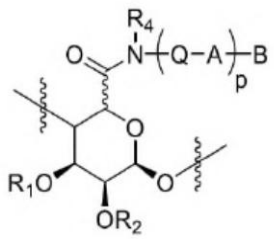
ｉ．請求項１に記載の官能化アルギン酸塩と、

ｉｉ．薬学的に許容される賦形剤と、を含む、医薬製剤。

【請求項８】

式Ｉの１つ以上の共有結合的に修飾されたモノマー、

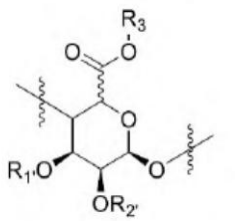
【化９】



I

および、場合により、式ＩＩ’の少なくとも１つのモノマー

【化１０】



ＩＩ’

を含む官能化アルギン酸塩であって、式中、

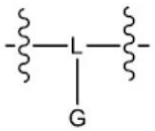
R_1、$R_{1'}$、R_2、$R_{2'}$、R_3、およびR_4がそれぞれ独立して、水素、－（（CH_2）$_n$Ｏ）$_m$－Ｈ、－（（（CH_2）$_n$Ｏ）$_m$－（CH_2）$_o$Ｈ、および$C_{1\sim5}$アルキルからなる群から選択され、ここで、ｍ、ｎ、およびｏは独立して０～６の整数であり、

Ｑが、－（CR_aR_b）$_v$－であり、

式中、R_aおよびR_bが独立して水素であり、ｖが２～６の整数であり、

Ａが、

【化１１】

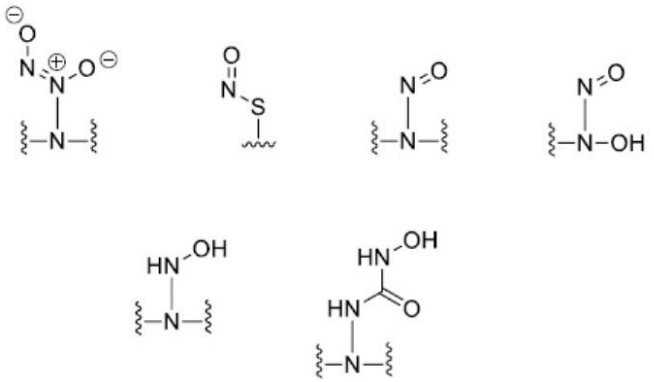


であり、式中、ＬがＳ、Ｏ、またはＮであり、

Ｇが、それぞれの場合において、水素であるか、Ｌと一緒になって一酸化窒素供与体を形成するか、または存在せず、

前記一酸化窒素供与体が、存在する場合、以下からなる群から選択され、

【化１２】



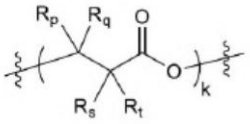
ｐが、１～１０の整数であり、

Ｂが、存在しないか、または水素、－Ｙ－Ｚ、および$C_{1\sim5}$アルキルからなる群から選択され、ここで前記$C_{1\sim5}$アルキルが場合により、アミノ、ヒドロキシル、ニトリル、CO_2H、モノ（$C_{1\sim6}$）アルキルアミノ－、ジ（$C_{1\sim6}$）アルキルアミノ－、－（ＣＯ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}または－ＮＲ^c（ＣＯ）Ｒ^{d}で置換されており、

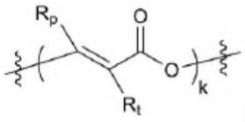
式中、Ｒ^{c}およびＲ^{d}がそれぞれ独立して、水素および$C_{1\sim6}$アルキルからなる群から選択され、

式中、Ｙが次の構造

【化１３】

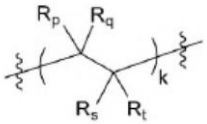


i



または

i i



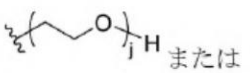
i i i

を有し、式中、Ｒｐ、Ｒｑ、Ｒｓおよびｔが、それぞれの場合において、独立して、水素またはヒドロキシルであり、

ｋが１～２０の整数であり、

Ｚが次の構造

【化１４】



または

i v



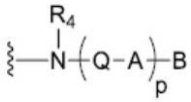
v

を有し、式中、ｊが、それぞれの場合において、１～１００の整数であり、

式Ｉの少なくとも１つのモノマーが一酸化窒素供与体を含有している、官能化アルギン酸塩。

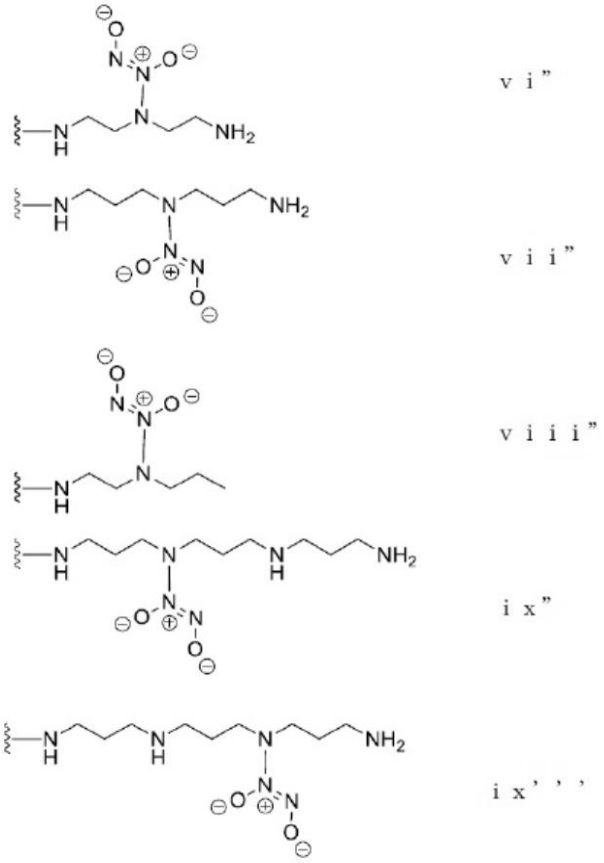
【請求項９】

【化１５】



が、次のうちの１つ以上から選択される構造を有する、請求項８に記載の官能化アルギン酸塩。

【化１６】



【請求項１０】
一酸化窒素放出性水溶性官能化アルギン酸塩であって、前記官能化アルギン酸塩が、前記アルギン酸塩の少なくとも繰り返し単位へ共有結合したアミン含有基を含む、一酸化窒素放出性水溶性官能化アルギン酸塩を含む、微生物低減のための化合物であって、
前記アミン含有基が一酸化窒素供与体を含み、
前記一酸化窒素供与体が一酸化窒素を生成し、微生物ＤＮＡおよび膜構造への酸化的損傷および／またはニトロソ化による損傷を誘発し、それにより微生物量を低減させる、化合物。
【請求項１１】
水溶性官能化アルギン酸塩の少なくとも１つの繰り返し単位へ結合したアミン含有基を含む前記アルギン酸塩を含む、微生物量の低下および粘液の粘弾性の低減のための二重作用化合物であって、
前記アミン含有基が、一酸化窒素を生成する一酸化窒素供与体を含み、
前記一酸化窒素が微生物ＤＮＡおよび膜構造への損傷を誘発し、それにより微生物量を低減させ、
前記一酸化窒素が、粘液層中のムチン間相互作用を破壊し、それにより粘液の粘弾性を低下させる、二重作用化合物。
【請求項１２】
水溶性官能化アルギン酸塩の少なくとも１つの繰り返し単位へ結合したアミン含有基を含む前記アルギン酸塩を含む化合物の、嚢胞性線維症の処置のための薬剤の調製における使用であって、
前記アミン含有基が、一酸化窒素を生成する一酸化窒素供与体を含み、
前記一酸化窒素が、微生物ＤＮＡおよび膜構造への損傷を誘発し、それにより微生物量を低減させ、
前記一酸化窒素が、粘液層中のムチン間相互作用を破壊し、それにより粘液の粘弾性を

低下させ、
前記粘液の粘弾性の低下が、微生物の肺クリアランスの改善を可能にする、使用。
【請求項１３】
複数の微生物で汚染された表面へ化合物を適用することを含む、表面上の微生物量を低減させる方法であって、
前記化合物が、一酸化窒素放出性水溶性官能化アルギン酸塩を含み、前記官能化アルギン酸塩が前記アルギン酸塩の少なくとも繰り返し単位へ共有結合したアミン含有基を含み、前記アミン含有基が一酸化窒素供与体を含み、
前記一酸化窒素供与体が一酸化窒素を生成し、微生物ＤＮＡおよび膜構造への酸化的損傷および／またはニトロソ化による損傷を誘発し、それにより微生物量を低減させ、前記複数の微生物が、次のもの、すなわち、グラム陽性菌、グラム陰性菌、真菌、酵母、ウイルスのうちの２つ以上を含む、方法。
【請求項１４】
複数の微生物で汚染された表面を、一酸化窒素放出性水溶性官能化アルギン酸塩を含む化合物と接触させることを含む、微生物感染症を処置するための医薬であって、
前記一酸化窒素放出性水溶性官能化アルギン酸塩が、前記アルギン酸塩の少なくとも繰り返し単位に共有結合したアミン含有基を含み、前記アミン含有基が一酸化窒素供与体を含み、
前記一酸化窒素供与体が一酸化窒素を生成し、微生物の膜および／またはＤＮＡへの損傷を誘発し、それにより生存可能な微生物の数を低減させ、感染を処置し、
前記複数の微生物が、ウイルス、グラム陽性菌、グラム陰性菌、薬剤耐性菌、カビ、酵母、真菌、およびこれらの組み合わせのうちの１つ以上を含む、医薬。
【請求項１５】
粘液層を含む表面を、一酸化窒素放出性水溶性官能化アルギン酸塩を含む化合物と接触させることを含む、粘液層の粘弾性を低減させる方法であって、
前記官能化アルギン酸塩が前記アルギン酸塩の少なくとも繰り返し単位へ共有結合したアミン含有基を含み、前記アミン含有基が一酸化窒素供与体を含み、
前記一酸化窒素供与体が一酸化窒素を生成し、前記一酸化窒素が前記粘液層中のムチン間相互作用を破壊し、それにより粘液の粘弾性を減少させる、方法。
【請求項１６】
少なくとも１～１５時間の時間にわたって抗菌濃度で標的部位に一酸化窒素を送達するための方法であって、
微生物量で汚染された標的部位を、一酸化窒素放出性水溶性官能化アルギン酸塩を含む化合物と接触させることであって、
前記官能化アルギン酸塩が、前記アルギン酸塩の少なくとも繰り返し単位へ共有結合したアミン含有基を含む、接触させることを含み、前記アミン含有基が一酸化窒素供与体を含み、
前記一酸化窒素供与体が、前記標的部位における生存可能な微生物の数を低減させるのに十分な濃度で一酸化窒素を生成する、方法。