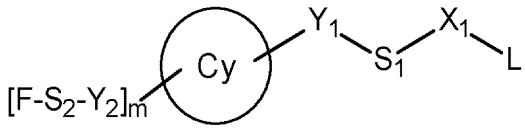
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和2年11月5日(2020.11.5)

【公表番号】特表2019-526614(P2019-526614A)
【公表日】令和1年9月19日(2019.9.19)
【年通号数】公開・登録公報2019-038
【出願番号】特願2019-513946(P2019-513946)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　47/61　　(2017.01)
Ａ６１Ｐ　31/00　　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　 7/62　　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　47/61
Ａ６１Ｐ　31/00
Ｃ０７Ｋ　 7/62　　ＺＮＡ

【手続補正書】
【提出日】令和2年9月11日(2020.9.11)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２２１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０２２１】
図3は、20 μMの実施例4（図3A）、実施例5（図3B）、実施例6（図3C）、実施例7（図3D）、及び実施例9（図3E）の存在下のヒト血清から大腸菌表面へのC3bの動員を示している。蛍光強度のシフト（PE）は血清から細菌表面へのC3bの動員によって起こる。
本件出願は、以下の態様の発明を提供する。
（態様１）
式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩：
（化１）



(I)

（式中：
Lは、アミンによってX_1と結合しているカチオン性抗微生物ペプチドから選択される結合部分であり；
S_1は、結合、又は-CH_2-基のうちの1～5個が-C(O)NH-又は-NHC(O)-基によって任意に置換されていてもよい、-$(CH_2)_a$-若しくは-$(CH_2)_b$-$(CH_2$-CH_2-O$)_c$-$(CH_2)_d$-基から選択されるスペーサーであり；
aは、1～40から選択される整数であり；
bは、0～25から選択される整数であり；
cは、1～20から選択される整数であり；
dは、1～15から選択される整数であり；
S_2は、-CH_2-基のうちの1～3個が-C(O)NH-又は-NHC(O)-基によって任意に置換されてい

てもよい、-$(CH_2)_e$-又は-$(CH_2)_f$-$(CH_2$-CH_2-$O)_g$-$(CH_2)_h$-基から選択されるスペーサーであり；
eは、1～20から選択される整数であり；
fは、1～10から選択される整数であり；
gは、1～15から選択される整数であり；
hは、1～5から選択される整数であり；
X_1は、結合、又は-C(O)-であり；
Y_1及びY_2は独立に、結合、-O-、-S-、-NH-、-C(O)-、-NHC(O)-、又は-C(O)NH-基であり；
Fは、ヒト抗α-ガラクトシル抗体と結合することができる糖質分子であり；
mは、1～5から選択される整数であり；かつ
Cyは、フェニル、ビフェニル、又はトリフェニルであり、Cyがビフェニル又はトリフェニルである場合、該-Y_1-S_1-X_1-L基はいずれの該フェニル環上に存在してもよく、かつ該[F-S_2-Y_2]$_m$-基（1又は複数）は、いずれの該フェニル環上に存在してもよい。）。
（態様２）
S_1が、結合、又は：
-CH_2-基のうちの1若しくは5個が-C(O)NH-基によって任意に置換されている、-$(CH_2)_a$-（例えば-$(CH_2)_5$-CONH-$(CH_2)_5$若しくは-$(CH_2)_5$-CONH-$(CH_2)_5$-CONH-$(CH_2)_5$- CONH-$(CH_2)_5$-CONH-$(CH_2)_5$-CONH-$(CH_2)_5$-）；若しくは
-CH_2-基のうちの2個が-C(O)NH-基によって任意に置換されている、-$(CH_2)_b$-$(CH_2$-CH_2-O$)_c$-$(CH_2)_d$-（例えば、-$(CH_2CH_2O)_8$-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2CH_2O)_8$-$(CH_2)_2$-CONH-$(CH_2)_5$-CONH-$(CH_2)_5$-、若しくは-$(CH_2)_5$-CONH-$(CH_2)_5$-CONH-$(CH_2)_5$-CONH-$(CH_2)_5$-CONH-$(CH_2CH_2O)_8$-$(CH_2)_2$-）、
から選択されるスペーサーであり；あるいは
S_1が：
-CH_2-基のうちの1個が-C(O)NH-基で置換されている、-$(CH_2)_a$-（例えば-$(CH_2)_5$-CONH-$(CH_2)_5$）；若しくは
-$(CH_2)_b$-$(CH_2$-CH_2-O$)_c$-$(CH_2)_d$-（例えば-$(CH_2CH_2O)_8$-$(CH_2)_2$-）、
から選択されるスペーサーであり；あるいは
S_1が、-CH_2-基のうちの1個が-C(O)NH-基で置換されている、-$(CH_2)_a$-（例えば-$(CH_2)_5$-CONH-$(CH_2)_5$）、
から選択されるスペーサーである、態様1記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
（態様３）
aが：1～35；又は10～35；又は11若しくは35；又は11から選択される整数である、態様1若しくは2記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
（態様４）
bが、0～24；又は0若しくは24；又は0から選択される整数である、態様1～3のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
（態様５）
cが、1～15；又は1～10；又は8から選択される整数である、態様1～4のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
（態様６）
dが、1～3；又は1若しくは2；又は2から選択される整数である、態様1～5のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
（態様７）
Y_1が、-C(O)NH-若しくは-C(O)-；又は-C(O)NH-である、態様1～6のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。
（態様８）
S_2が：

-CH_2-基のうちの1若しくは3個が-NHC(O)-基によって任意に置換されている、-$(CH_2)_e$-（例えば、-$(CH_2)_3$-NHCO-CH_2-若しくは-$(CH_2)_3$-NHCO-$(CH_2)_5$-NHCO-$(CH_2)_5$-NHCO-CH_2-）；又は
-CH_2-基のうちの2個が-NHC(O)-基によって任意に置換されている、-$(CH_2)_f$-$(CH_2$-CH_2-O$)_g$-$(CH_2)_h$-（例えば-$(CH_2)_3$-NHCO-$(CH_2CH_2O)_4$-$(CH_2)_2$-NHCO-CH_2-）、
から選択されるスペーサーであり；あるいは
S_2が、-CH_2-基のうちの3つが-NHC(O)-基によって任意に置換されている、-$(CH_2)_e$-（例えば-$(CH_2)_3$-NHCO-$(CH_2)_5$-NHCO-$(CH_2)_5$-NHCO-CH_2-）から選択されるスペーサーである、態様1～7のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

（態様９）
eが、1～17；又は5～17；又は5若しくは17；又は17から選択される整数である、態様1～8のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

（態様１０）
fが、1～8；又は2～6；又は4から選択される整数である、態様1～9のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

（態様１１）
gが、1～5；又は1～4；又は4から選択される整数である、態様1～10のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

（態様１２）
hが、1～4；又は4から選択される整数である、態様1～11のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

（態様１３）
X_1が、-C(O)-である、態様1～12のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

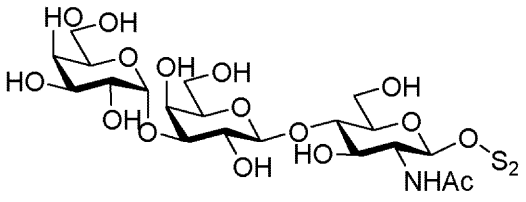
（態様１４）
Y_2が、-O-である、態様1～13のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

（態様１５）
mが、1～4；又は1、2、若しくは3；又は1若しくは2；又は1から選択される整数である、態様1～14のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

（態様１６）
Cyが、フェニル若しくはビフェニル；又はビフェニルである、態様1～15のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

（態様１７）
Fが、ガラクトシル-α-1,3-ガラクトシル-β-1,4-N-アセチルグルコサミン、α1-3ガラクトビオース、α1-3-β1-4-ガラクトトリオース、又はガリリペンタサッカリドから選択される、態様1～16のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

（態様１８）
Fが、以下の式に示される構造：
（化２）



（式中、S_2は、S_2基との結合点を指す）を有する、態様1～17のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

（態様１９）

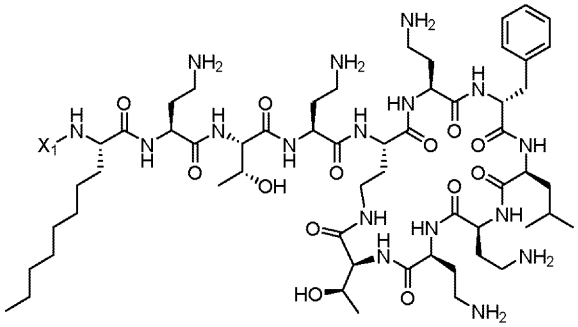
Lが、リポペプチド、例えばポリミキシンB、ポリミキシンB_2、ポリミキシンノナペプチド、コリスチンA、コリスチンB、CB-182,204（Cubist Pharmaceuticals）、5a（Pfizer）、5x（Pfizer）、CA 14（Cantab Anti-Infectives）、CA824（Cantab Anti-Infectives）、NAB739（Northern Antibiotics）、NAB741（Northern Antibiotics）、NAB7061（Northern Antibiotics）、38（University of Queensland）、FADDI-002（Monash University）、FADDI-100（Monash University）、又はそれらの誘導体から選択されるポリミキシンである、態様1～18のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

（態様２０）

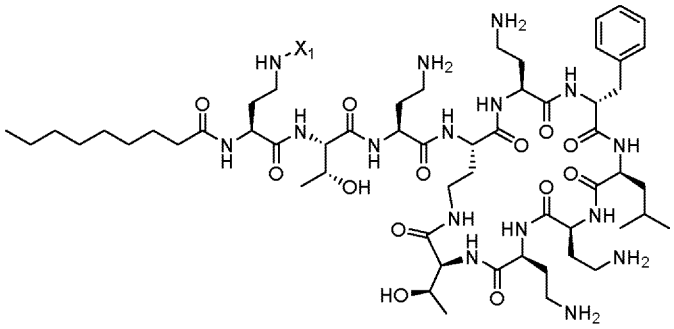
Lが、リポペプチド；又はポリミキシンB誘導体；又は以下の構造：

（化３）

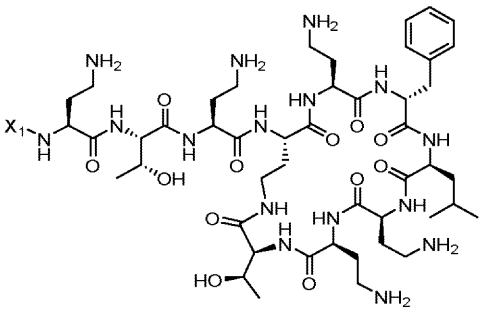
H_2N-[L-オクチルGly]-Dab-Thr-Dab-Dab*-Dab-[D-Phe]-Leu-Dab-Dab-Thr*



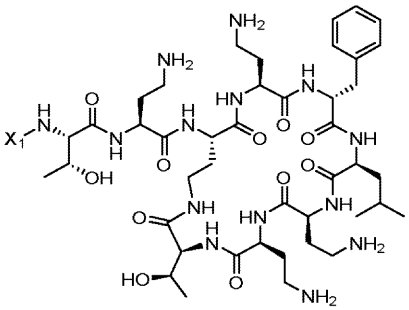
ノナンアミド-Dab(NH_2)-Thr-Dab-Dab*-Dab-[D-Phe]-Leu-Dab-Dab-Thr*



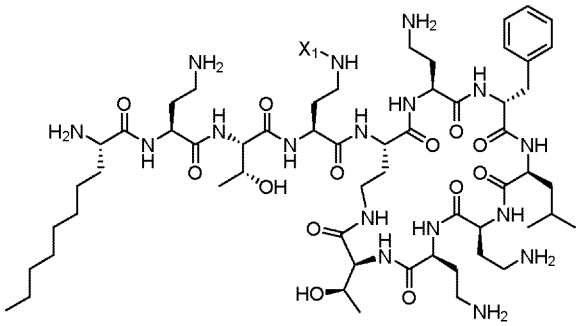
H_2N-Dab-Thr-Dab-Dab*-Dab-[D-Phe]-Leu-Dab-Dab-Thr*



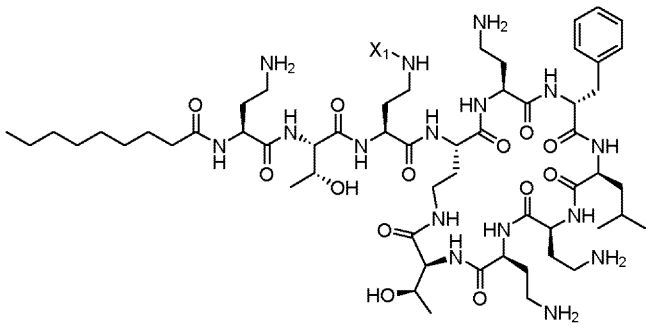
H_2N-Thr-Dab-Dab*-Dab-[D-Phe]-Leu-Dab-Dab-Thr*



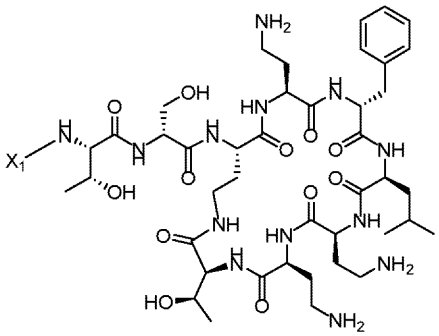
H_2N-[L-オクチルGly]-Dab-Thr-Dab(NH_2)-Dab*-Dab-[D-Phe]-Leu-Dab-Dab-Thr*



ノナンアミド-Dab-Thr-Dab(NH_2)-Dab*-Dab-[D-Phe]-Leu-Dab-Dab-Thr*



H_2N-Thr-[D-Ser]-Dab*-Dab-[D-Phe]-Leu-Dab-Dab-Thr*



（式中、X_1は、X_1基との結合点を指す）のうちの1つから選択されるポリミキシンB誘導体である、態様1～18のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

（態様２１）

実施例1～25のうちのいずれか1つから選択される、態様1記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

（態様２２）

態様1～21のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩、を含む医薬組成物。

（態様２３）

治療における使用のための、態様1～21のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

（態様２４）

感染性病原体によって媒介され、かつ/又は引き起こされる疾患若しくは障害の治療における使用のための、態様1～21のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

（態様２５）

感染性病原体によって媒介され、かつ/又は引き起こされる疾患若しくは障害の治療における使用のための医薬の製造における、態様1～21のいずれか1項記載の式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩の使用。

（態様２６）

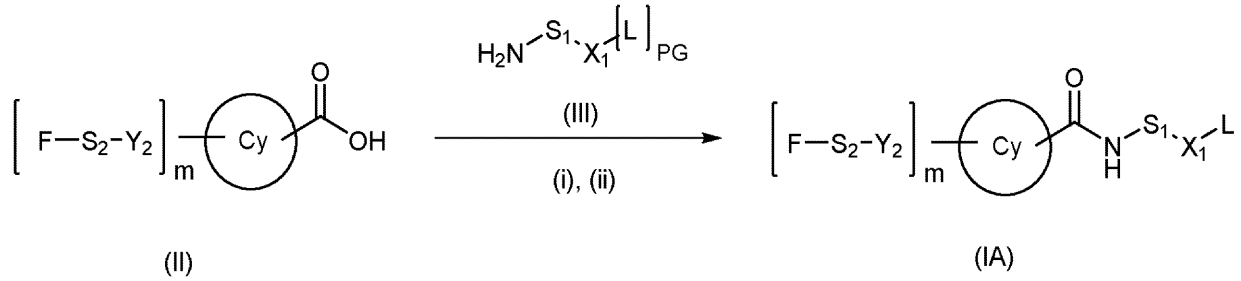
感染性病原体によって媒介され、かつ/又は引き起こされる疾患若しくは障害の治療方法であって、それを必要とする個体に態様1～21のいずれか1項記載の式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩を投与することを含む、前記方法。

（態様２７）

態様1記載の式(I)の化合物の製造方法であって：

(a) 式(II)の化合物を式(III)の化合物と反応させ、続いて好適な脱保護工程を行うことにより、式(I)の化合物（式中、Y_1は-CONH-である（すなわち、式（IA）の化合物））を製造すること：

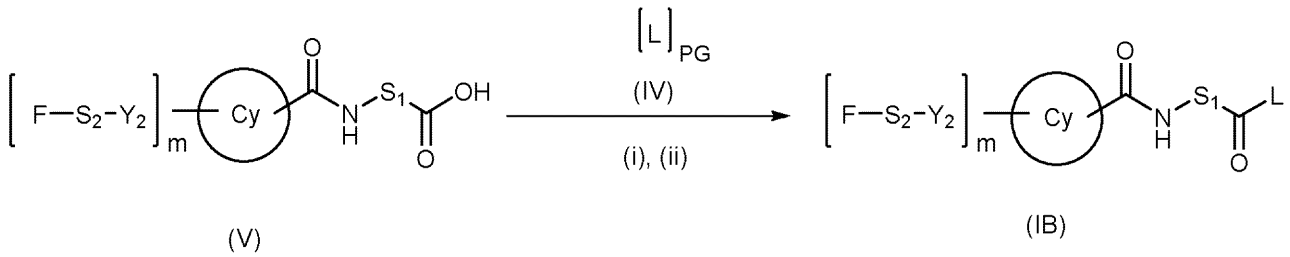
（化４）



（ここで、S_2、Y_2、m、Cy、S_1、X_1、L、及びFは態様1記載の通りであり、PGは好適なペプチド保護基、例えばDdeである）；又は

(b) 式(IV)の化合物を式(V)の化合物と反応させ、続いて好適な脱保護工程を行うことにより、式(I)の化合物（式中、Y_1は-CONH-であり、かつX_1は-C(O)-である（すなわち、式(IB)の化合物））を製造すること：

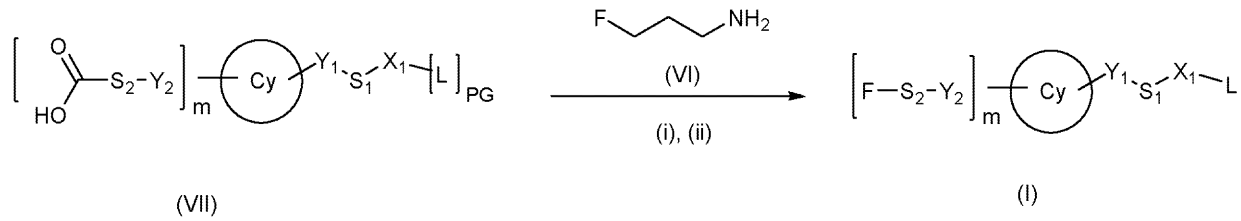
（化５）



（ここで、S_2、Y_2、m、Cy、S_1、L、及びFは態様1記載の通りであり、PGは好適なペプチド保護基、例えばDdeである）；又は

(c) 式(VI)の化合物を式(VII)の化合物と反応させ、続いて好適な脱保護工程を行うことにより、式(I)の化合物を製造すること：

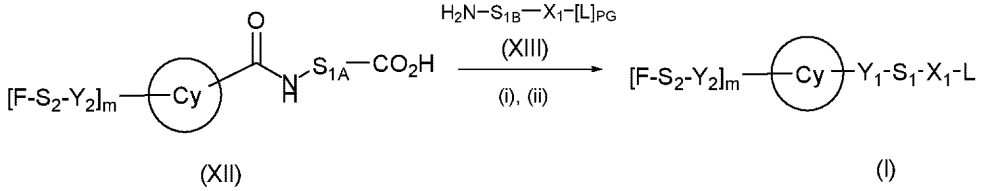
（化６）



（ここで、S_2、Y_2、m、Cy、S_1、X_1、L、及びFは態様1記載の通りであり、PGは好適なペプチド保護基、例えばDdeである）；又は

(d) 式(XII)の化合物を式(XIII)の化合物と反応させ、続いて好適な脱保護工程を行うことにより、式(I)の化合物（式中、Y_1は-CONH-基である）を製造すること：

（化７）



（ここで、S_2、Y_2、m、Cy、X_1、L、及びFは先に記載の通りであり、S_{1A}及びS_{1B}は一緒になってS_1基を形成し、PGは好適なペプチド保護基、例えばDdeである）；又は

(e) 式(I)の化合物又はその保護誘導体の、さらなる式(I)の化合物又はその保護誘導体への相互変換、

を含む、前記製造方法。