

【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19年10月11日(2007.10.11)

【公表番号】特表2007-504231(P2007-504231A)
 【公表日】平成19年3月1日(2007.3.1)
 【年通号数】公開・登録公報2007-008
 【出願番号】特願2006-525378(P2006-525378)
 【国際特許分類】

C 0 7 D 451/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/46 (2006.01)
A 6 1 P 31/00 (2006.01)
A 6 1 P 31/04 (2006.01)
A 6 1 K 47/06 (2006.01)
A 6 1 K 9/06 (2006.01)
 C 0 7 B 53/00 (2006.01)
 C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 451/04
 A 6 1 K 31/46
 A 6 1 P 31/00
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 K 47/06
 A 6 1 K 9/06
 C 0 7 B 53/00 G
 C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】
 【提出日】平成19年8月23日(2007.8.23)
 【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(IA)又は式(IB)：

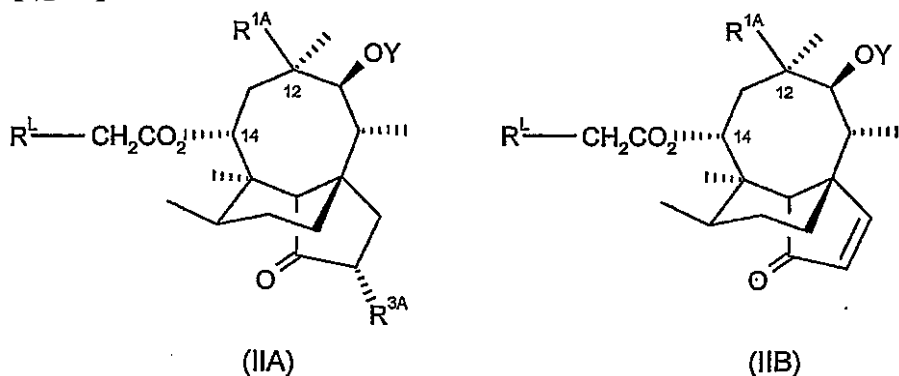
$$R^2-(CH_2)_m-S-CH_2CO_2 \cdots \cdots$$

 (IA)

$$R^2-(CH_2)_m-S-CH_2CO_2 \cdots \cdots$$

 (IB)

【化 2】


$$R^{2A} - (CH_2)_m - SH \quad (III)$$

並びにその後、必要な場合又は望ましい場合には、

Yを水素に変換すること、

R^{1A} 基、 R^{2A} 基又は R^{3A} 基を R^1 基、 R^2 基又は R^3 基に変換すること、及び/又は

R^1 基、 R^2 基又は R^3 基を別の R^1 基、 R^2 基又は R^3 基に変換すること

を含む、前記方法。

【請求項2】

mが、0又は1である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

R^2 が、場合によりアルキルで置換されていてもよいアザビシクロ[3.2.1]オクチルである、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

R^1 が、4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{O}$ (トシラート)、 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}$ (メシラート)、 $\text{F}_3\text{CSO}_2\text{O}$ 、I、Br及びClから選択される脱離基である、請求項1に記載の方法。

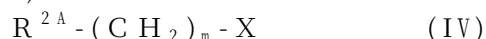
【請求項5】

前記相間移動触媒系が、式(IIA)又は式(IIB)で表される化合物と相間移動触媒を有機溶媒に加えた溶液、式(III)で表されるチオール化合物の酸性水溶液又は式(III)で表されるチオール化合物の酸付加塩の水溶液、及び無機塩基の水溶液を含んでいる、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

請求項1で定義されている式(III)で表される化合物を調製する方法であって、

式(IV)：



[式中、

R^{2A} は、請求項1で式(IA)及び式(IB)に関して定義した R^2 であるか、又は R^2 に変換可能な基であり；

mは、請求項1で式(IA)及び式(IB)に関して定義したとおりであり、

Xは、 $-\text{SCSO}(\text{C}_{1-6})$ アルキルである]

で表される化合物を加水分解することを含む、前記方法。

【請求項7】

Xが、 $-\text{SCSOCH}_2\text{CH}_3$ である、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

請求項6で定義されている式(IV)で表される化合物を調製する方法であって、式(IV)[式中、Xは脱離基である]で表される化合物をキサントゲン酸塩と反応させることを含む、前記方法。

【請求項9】

請求項6で定義されている式(IV)で表される化合物を調製する方法であって、式(IV)[式中、Xは脱離基である]で表される化合物をチオ酢酸塩と反応させることを含む、前記方法。

【請求項10】

請求項1で定義されている式(IA)又は式(IB)で表される化合物を調製する方法であって、初期段階として、式(IV)[式中、Xは、キサントゲン酸基である]で表される化合物から式(III)で表されるチオール化合物を調製することを含む、前記方法。

【請求項11】

請求項1で定義されている式(IA)又は式(IB)で表される化合物を調製する方法であって、初期段階として、式(IV)[式中、Xは、メシラートである]で表される化合物から式(IV)[式中、Xは、キサントゲン酸基である]で表される化合物を調製することを含む、前記方法。

【請求項12】

請求項1で定義されている式(IA)又は式(IB)で表される化合物を調製する方法であって、初期段階として、式(IV)[式中、Xは、ヒドロキシである]で表される化合物から式(IV)[式中、Xは、メシラート基である]で表される化合物を調製することを含む、前記方法。

【請求項 13】

ムチリン14-(エキソ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルスルファニル)アセテートを調製するための、請求項1に記載の調製方法。

【請求項 14】

請求項1で定義されている式(III)で表される化合物の酸付加塩。

【請求項 15】

式(IV)[式中、Xは、 $-\text{SCS}\text{OC}_{(1-6)}$ アルキルである]で表される化合物又はその酸付加塩。

【請求項 16】

(i) ATR(減衰全反射)で測定して、 3234cm^{-1} 、 1735cm^{-1} 及び 1725cm^{-1} にピークを含んでいる赤外スペクトル；

及び/又は

(ii) $125\sim 127^{\circ}\text{C}$ の温度で開始する吸熱を示すDSC(示差走査熱量測定)プロファイル；

及び/又は

(iii) 約9.6、約12.8、約13.9及び約19.6にピークを有するXRPD(X線粉末回折)パターン；

を示すことを特徴とする、結晶質ムチリン14-(エキソ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルスルファニル)アセテート。

【請求項 17】

酢酸塩、p-アミノ安息香酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、ビスメチレンサリチル酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、エデト酸カルシウム塩、カンシル酸塩、炭酸塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシラート塩、エストラート塩、エシラート塩、エタンジスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプタート塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロフマラート塩、リン酸水素塩、ヒドロヨージド塩、ヒドロマレアート塩、ヒドロスクシナート塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、イセチオン酸塩、イタコン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシラート塩、メチルプロミド塩、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、マレイン酸一カリウム塩、粘液酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミン塩、シュウ酸塩、オキサロ酢酸塩、パモ酸塩(エンボン酸塩)、パルマート塩、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/二リン酸塩、ピルビン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、糖酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシラート塩、トリエチオダイド塩、トリフルオロ酢酸塩及び吉草酸塩から選択される、ムチリン14-(エキソ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルスルファニル)アセテートの製薬上許容される塩又はその溶媒和物。

【請求項 18】

ヒドロスクシナート塩、ヒドロフマラート塩、ヒドロマレアート塩及びトシラート塩から選択される、請求項17に記載の塩。

【請求項 19】

ヒドロスクシナート塩である、請求項17に記載の塩。

【請求項 20】

結晶質形態にある、請求項17に記載の塩。

【請求項 21】

(i) ATR(減衰全反射)で測定して、 3470cm^{-1} 、 1731cm^{-1} 及び 1711cm^{-1} にピークを含んでいる赤外スペクトル；

及び/又は

(ii) $168\sim 170^{\circ}\text{C}$ の温度で開始する吸熱を示すDSC(示差走査熱量測定)プロファイル；

及び/又は

(iii) 約13.4、約14.4及び約20.7にピークを有するXRPD(X線粉末回折)パターン；
を示すことを特徴とする、ムチリン14-(エキソ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルスルファニル)アセテートの結晶質ヒドロスクシナート塩である、請求項18に記載の塩。

【請求項22】

請求項18に記載の塩又はその溶媒和物、及び製薬上許容される賦形剤、希釈剤又は担体を含んでいる、医薬組成物。

【請求項23】

治療で使用するための、請求項18に記載の塩又はその溶媒和物。

【請求項24】

微生物感染の治療において使用するための薬剤の製造における、請求項18に記載の塩又はその溶媒和物の使用。

【請求項25】

前記微生物感染が皮膚感染又は軟組織感染である、請求項24に記載の使用。

【請求項26】

動物における微生物感染、特に、ヒトにおける微生物感染及び家畜哺乳動物における微生物感染治療用の請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項27】

ヒトにおける皮膚感染及び軟組織感染治療用の請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項28】

請求項18に記載の塩又はその溶媒和物を調製する方法であって、該酸の溶液又は懸濁液をムチリン14-(エキソ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルスルファニル)アセテートの溶液と混合することを含む、前記方法。

【請求項29】

ムチリン14-(エキソ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルスルファニル)アセテート又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物、及び製薬上許容される賦形剤、希釈剤又は担体を含んでいる、局所投与用医薬組成物。

【請求項30】

動物における微生物感染、特に、ヒトにおける微生物感染及び家畜哺乳動物における微生物感染治療用の請求項29に記載の医薬組成物。

【請求項31】

微生物感染の治療において使用するための、局所投与される薬剤の製造における、ムチリン14-(エキソ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルスルファニル)アセテート又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物の使用。

【請求項32】

局所投与するための医薬組成物であって、

(a) D_{90} が15～40 μm である粒子形態にあるムチリン14-(エキソ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルスルファニル)アセテート又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物、

及び

(b) 軟膏基剤

を含んでいる、前記医薬組成物。

【請求項33】

ムチリン14-(エキソ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルスルファニル)アセテート、又はムチリン14-(エキソ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルスルファニル)アセテートのヒドロスクシナート塩、又はそれらの溶媒和物を含んでいる、請求項32に記載の組成物。

【請求項34】

D₅₀が5～15 μmである、請求項32に記載の組成物。

【請求項35】

D₉₀が15～25 μmである、請求項32に記載の組成物。

【請求項36】

前記軟膏基剤がペトロラタムである、請求項32に記載の組成物。

【請求項37】

軟膏基剤中に0.5～2%w/wの粒子を含んでいる、請求項32に記載の組成物。

【請求項38】

治療で使用するための、請求項32に記載の組成物。

【請求項39】

微生物感染の治療で使用するための薬剤の製造における、請求項32に記載の組成物の使用。

【請求項40】

前記微生物感染が皮膚感染又は軟組織感染である、請求項39に記載の使用。

【請求項41】

動物における微生物感染、特に、ヒトにおける微生物感染及び家畜哺乳動物における微生物感染治療用の請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項42】

ヒトにおける皮膚感染及び軟組織感染治療用の請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項43】

請求項29に記載の組成物を調製する方法であって、前記粒子を軟膏基剤と混合することを含む、前記方法。

【請求項44】

微生物感染の治療で使用するための、1日に2回投与される薬剤の製造における、ムチリン14-(エキソ-8-メチル-8-アザピシクロ[3.2.1]オクト-3-イルスルファニル)アセテート又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物の使用。

【請求項45】

1日に2回投与される、請求項30に記載の医薬組成物。

【請求項46】

5～7日間投与される、請求項30に記載の医薬組成物。

【請求項47】

微生物感染の治療で使用するための、5～7日間投与される薬剤の製造における、ムチリン14-(エキソ-8-メチル-8-アザピシクロ[3.2.1]オクト-3-イルスルファニル)アセテート又はその製薬上許容される塩若しくは溶媒和物の使用。