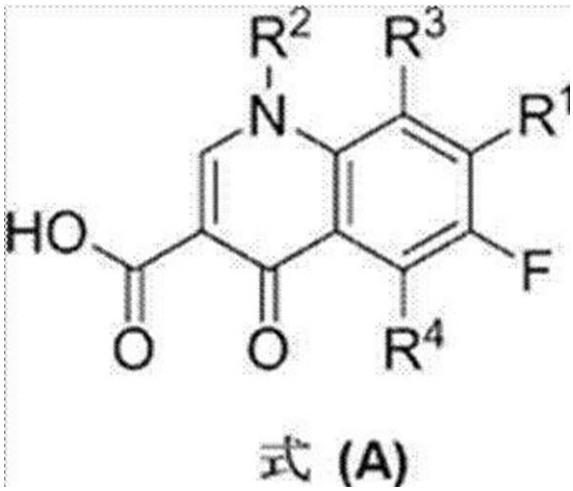
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和6年7月31日(2024.7.31)

【公開番号】特開2023-181185(P2023-181185A)
【公開日】令和5年12月21日(2023.12.21)
【年通号数】公開公報(特許)2023-240
【出願番号】特願2023-171669(P2023-171669)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｆ　9/6558(2006.01)
Ｃ０７Ｆ　9/6561(2006.01)
Ａ６１Ｋ31/663(2006.01)
Ａ６１Ｐ　1/02(2006.01)
Ａ６１Ｐ19/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ31/00(2006.01)
Ａ６１Ｐ31/04(2006.01)
Ａ６１Ｌ27/36(2006.01)
Ａ６１Ｌ27/32(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｆ　9/6558　　ＣＳＰ
Ｃ０７Ｆ　9/6561　　Ｚ
Ａ６１Ｋ31/663
Ａ６１Ｐ　1/02
Ａ６１Ｐ19/00
Ａ６１Ｐ31/00
Ａ６１Ｐ31/04
Ａ６１Ｌ27/36　１１０
Ａ６１Ｌ27/36　３１１
Ａ６１Ｌ27/32
Ａ６１Ｌ27/36　４１０

【手続補正書】
【提出日】令和6年7月23日(2024.7.23)
【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】
ビスホスホネート、及び
キノロン部分
を含み、
前記キノロン部分が、カルバメート、Ｏ－チオカルバメート、又はＳ－チオカルバメートを介して、前記ビスホスホネートに分離可能に結合しており、
前記カルバメート、前記Ｏ－チオカルバメート、又は前記Ｓ－チオカルバメートの酸素又は硫黄はアリール基に直接的に結合しており、前記酸素又は前記硫黄の前記アリール基への結合により前記キノロン部分の前記ビスホスホネートとのアリールカルバメート結合、Ｏ－チオアリールカルバメート結合、又はＳ－チオアリールカルバメート結合が形成されるように、前記アリール基は、直接的若しくは間接的に前記ビスホスホネートに結合し

ているか、又は前記ビスホスホネートの一部である、
化合物。
【請求項２】
前記ビスホスホネートが、置換されていても置換されていなくてもよい、ヒドロキシルフェニルアルキル（又はアリール）ビスホスホネート、ヒドロキシルフェニル（又はアリール）アルキルヒドロキシルビスホスホネート、アミノフェニル（又はアリール）アルキルビスホスホネート、アミノフェニル（又はアリール）アルキルヒドロキシルビスホスホネート、ヒドロキシルアルキルビスホスホネート、ヒドロキシルアルキルヒドロキシルビスホスホネート、ヒドロキシルアルキルフェニル（又はアリール）アルキルビスホスホネート、ヒドロキシピリジルアルキルビスホスホネート、ピリジルアルキルビスホスホネート、ヒドロキシルイマダゾイルアルキルビスホスホネート、イミダゾイルアルキルビスホスホネート、エチドロネート、パミドロネート、ネリドロネート、オルパドロネート、アレンドロネート、イバンドロネート、リセドロネート、ゾレドロネート、及びミノドロネートからなる群より選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
前記キノロン部分が、アラトロフロキサシン、アミフロキサシン、バロフロキサシン、ベシフロキサシン、カダゾリド、シプロフロキサシン、クリナフロキサシン、ダノフロキサシン、デラフロキサシン、ジフロキサシン、エノキサシン、エンロフロキサシン、フィナフロキサシン、フレロフロキサシン、フルメキン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、グレパフロキサシン、イバフロキサシン、ＪＮＪ－Ｑ２、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、マルボフロキサシン、モキシフロキサシン、ナジフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オルビフロキサシン、パズフロキサシン、ペフロキサシン、プラドフロキサシン、プルリフロキサシン、ルフロキサシン、サラフロキサシン、シタフロキサシン、スパルフロキサシン、テマフロキサシン、トスフロキサシン、トロバフロキサシン、ザボフロキサシン、及びネモノキサシンからなる群より選択される、請求項１又は請求項２に記載の化合物。
【請求項４】
前記キノロン部分が、前記アリールカルバメート結合、前記Ｓ－チオアリールカルバメート結合、又は前記Ｏ－チオアリールカルバメート結合の窒素を介して前記ビスホスホネートに結合しており、
前記窒素が、前記キノロン部分の二環式構造の７位に結合した置換基に直接的若しくは間接的に結合しているか、又は該置換基の構成要素であり、ここで、前記キノロン部分の前記二環式構造の１位は、前記キノロン部分の前記二環式構造のカルボニル含有環の窒素（Ｎ）の位置であり、前記キノロン部分の前記二環式構造の３位は、前記キノロン部分の前記二環式構造のカルボキシレートの位置である、
請求項１～請求項３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５】
前記キノロン部分が式Ａの構造を有する、請求項１又は請求項２に記載の化合物：

【化１】



式 (A)

（式中、Ｒ^{1}はアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、フェニル基、置換フェニル基、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基、ハロ基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、置換アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アロキシ基、置換アロキシ基、アルキルチオ基、置換アルキルチオ基、フェニルチオ基、置換フェニルチオ基、アリールチオ基、置換アリールチオ基、シアノ基、イソシアノ基、置換イソシアノ基、カルボニル基、置換カルボニル基、カルボキシル基、置換カルボキシル基、アミノ基、置換アミノ基、アミド基、置換アミド基、スルホニル基、置換スルホニル基、スルホン酸基、ホスホリル基、置換ホスホリル基、ホスホニル基、置換ホスホニル基、ポリアリール基、置換ポリアリール基、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{20}$環基、置換Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{20}$環基、複素環基、置換複素環基、アミノ酸基、ペプチド基、及びポリペプチド基からなる群より選択される１又は複数の置換基であり、

Ｒ^{2}はアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、フェニル基、置換フェニル基、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基、ハロ基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、置換アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アロキシ基、置換アロキシ基、アルキルチオ基、置換アルキルチオ基、フェニルチオ基、置換フェニルチオ基、アリールチオ基、置換アリールチオ基、シアノ基、イソシアノ基、置換イソシアノ基、カルボニル基、置換カルボニル基、カルボキシル基、置換カルボキシル基、アミノ基、置換アミノ基、アミド基、置換アミド基、スルホニル基、置換スルホニル基、スルホン酸基、ホスホリル基、置換ホスホリル基、ホスホニル基、置換ホスホニル基、ポリアリール基、置換ポリアリール基、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{20}$環基、置換Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{20}$環基、複素環基、置換複素環基、アミノ酸基、ペプチド基、及びポリペプチド基からなる群より選択され、

Ｒ^{3}はアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、フェニル基、置換フェニル基、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基、ハロ基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、置換アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アロキシ基、置換アロキシ基、アルキルチオ基、置換アルキルチオ基、フェニルチオ基、置換フェニルチオ基、アリールチオ基、置換アリールチオ基、シアノ基、イソシアノ基、置換イソシアノ基、カルボニル基、置換カルボニル基、カルボキシル基、置換カルボキシル基、アミノ基、置換アミノ基、アミド基、置換アミド基、スルホニル基、置換スルホニル基、スルホン酸基、ホスホリル基、置換ホスホリル基、ホスホニル基、置換ホスホニル基、ポリアリール基、置換ポリアリール基、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{20}$環基、置換Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{20}$環基、複素環基、置換複素環基、アミノ酸基、ペプチド基、及びポリペプチド基からなる群より選択され、且つ、

Ｒ^{4}はアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基

、置換アルキニル基、フェニル基、置換フェニル基、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基、ハロ基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、置換アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アロキシ基、置換アロキシ基、アルキルチオ基、置換アルキルチオ基、フェニルチオ基、置換フェニルチオ基、アリールチオ基、置換アリールチオ基、シアノ基、イソシアノ基、置換イソシアノ基、カルボニル基、置換カルボニル基、カルボキシル基、置換カルボキシル基、アミノ基、置換アミノ基、アミド基、置換アミド基、スルホニル基、置換スルホニル基、スルホン酸基、ホスホリル基、置換ホスホリル基、ホスホニル基、置換ホスホニル基、ポリアリール基、置換ポリアリール基、C_3～C_{20}環基、置換C_3～C_{20}環基、複素環基、置換複素環基、アミノ酸基、ペプチド基、及びポリペプチド基からなる群より選択される）。

【請求項６】

前記結合が式ＡのＲ^{1}基に結合している、請求項５に記載の化合物。

【請求項７】

前記ビスホスホネートは、２つのホスホニル基及び該ホスホニル基をつなぐ炭素を含み、

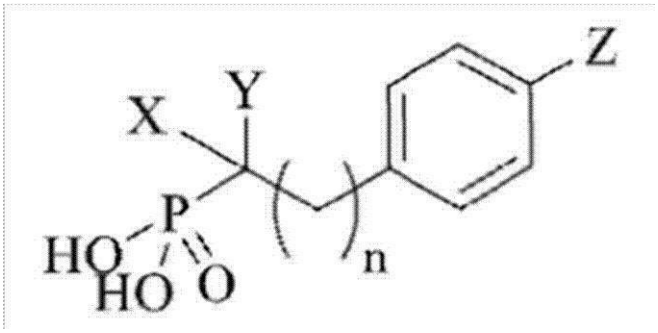
前記結合は、前記ビスホスホネートの前記ホスホニル基をつなぐ炭素に直接的に結合しているか、又はアルキル基を介して結合している、

請求項１～請求項６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８】

前記ビスホスホネートが以下の式で表される構造を有する、請求項１～請求項７のいずれか一項に記載の化合物：

【化２】

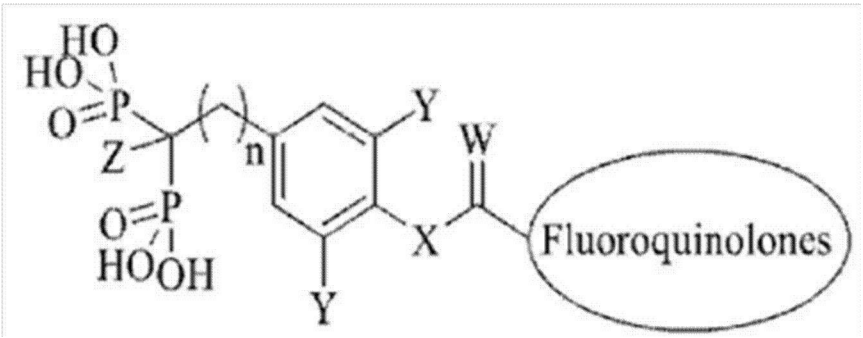


（式中、ＸはＨ又はＯＨであり、ＹはＰＯ$_3$Ｈ$_2$であり、ＺはＯＨ、ＮＨ$_2$、又はＳＨであり、ｎは１又は２であり、前記カルバメート、前記Ｏ－チオカルバメート、又は前記Ｓ－チオカルバメートの前記酸素又は前記硫黄は、前記アリール基に直接的に結合している場合、Ｚとなる）。

【請求項９】

以下の式で表される構造を有する、請求項１～請求項７のいずれか一項に記載の化合物：

【化３】



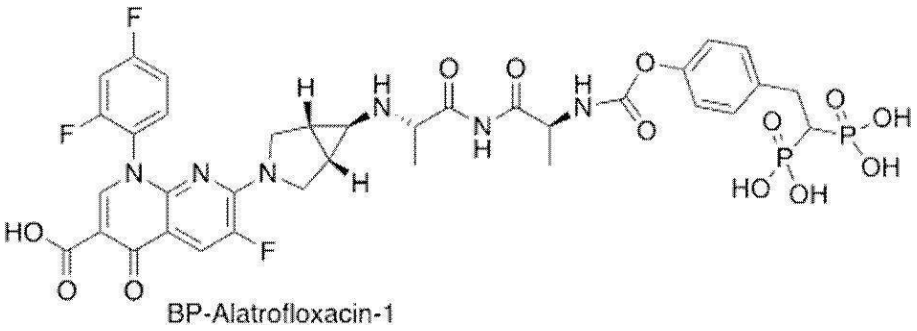
（式中、ＸはＯ又はＳであり、ＸがＯの場合ＷはＯ又はＳであってもよく、又は、ＸがＳ

の場合ＷはＯであり、ＺはＨ又はＯＨであり、ＹはＨ、ＣＨ$_3$、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、又はＣＯ$_2$Ｈであり、ｎは１～５である）。

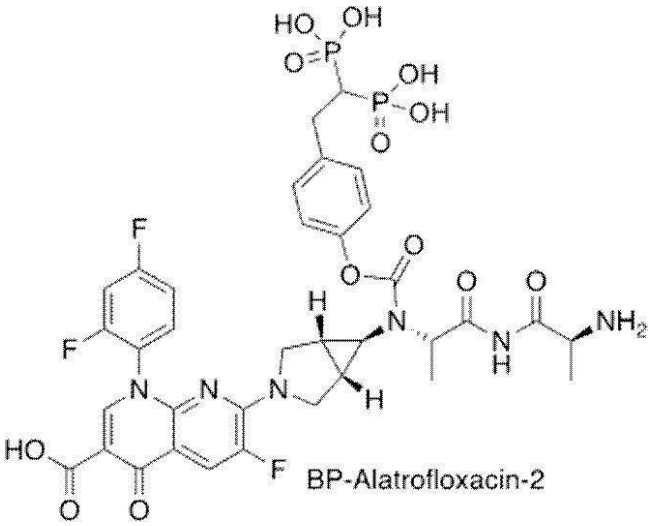
【請求項１０】

以下の式のいずれかで表される、請求項１に記載の化合物。

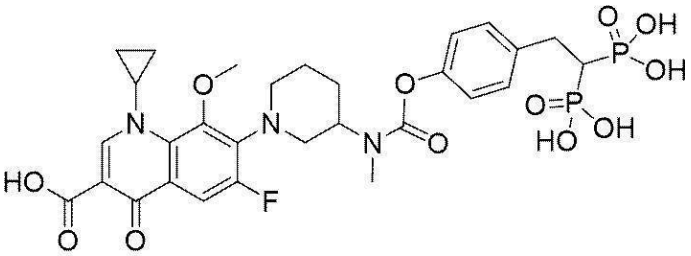
【化４】



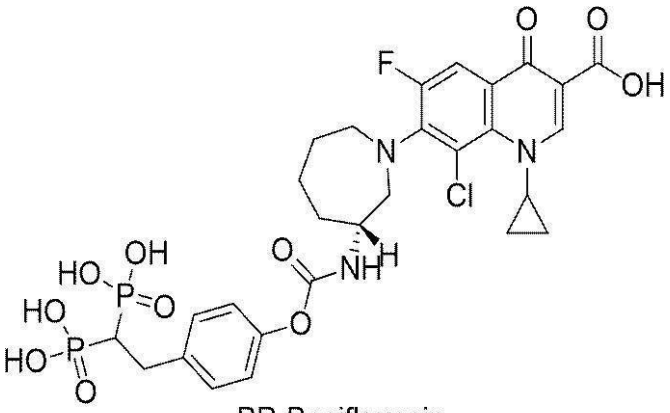
【化５】



【化６】

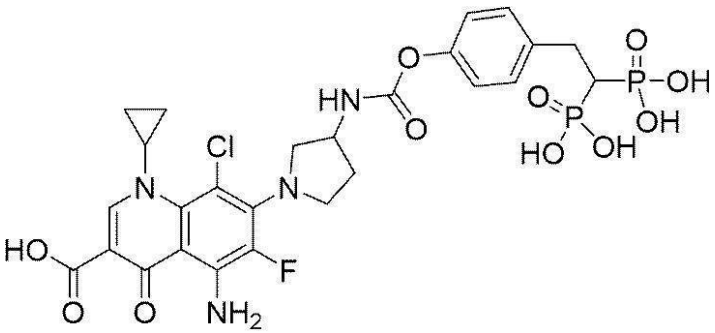


【化７】



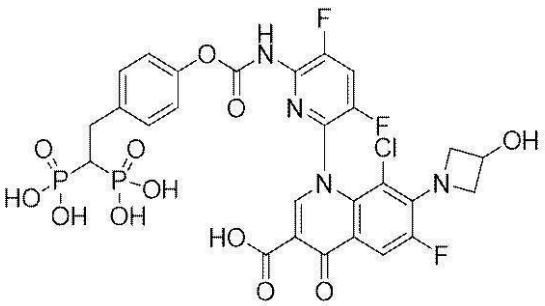
BP-Besifloxacin

【化８】

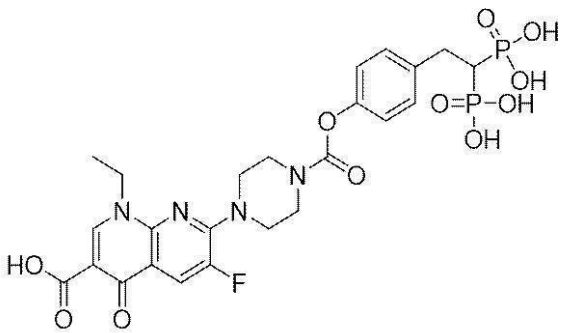


BP-Clinafloxacin-1

【化９】

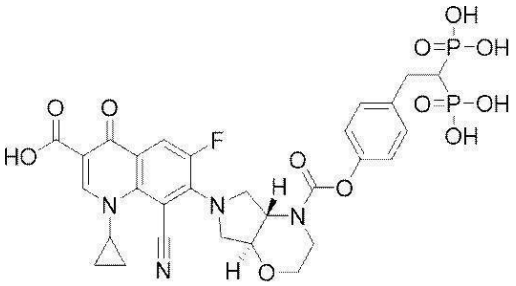


BP-Delafloxacin-3

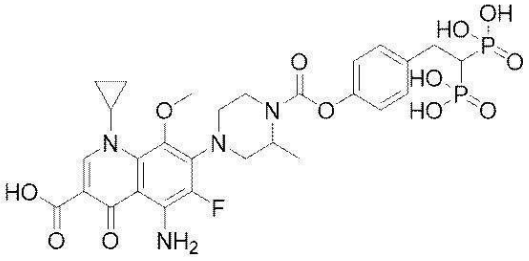


BP-Enoxacin

【化１０】

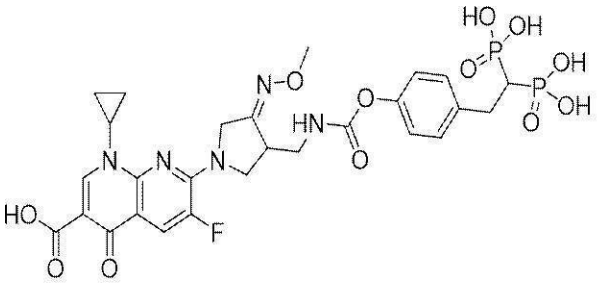


BP-Finafloxacin

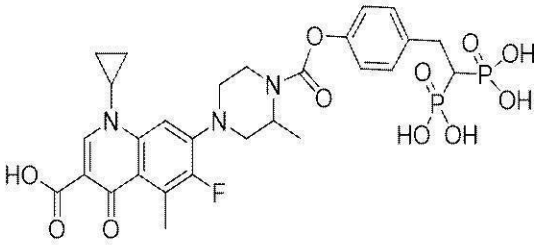


BP-Gatifloxacin-1

【化１１】

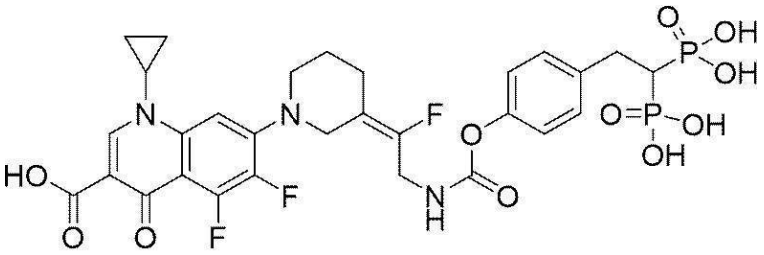


BP-Gemifloxacin



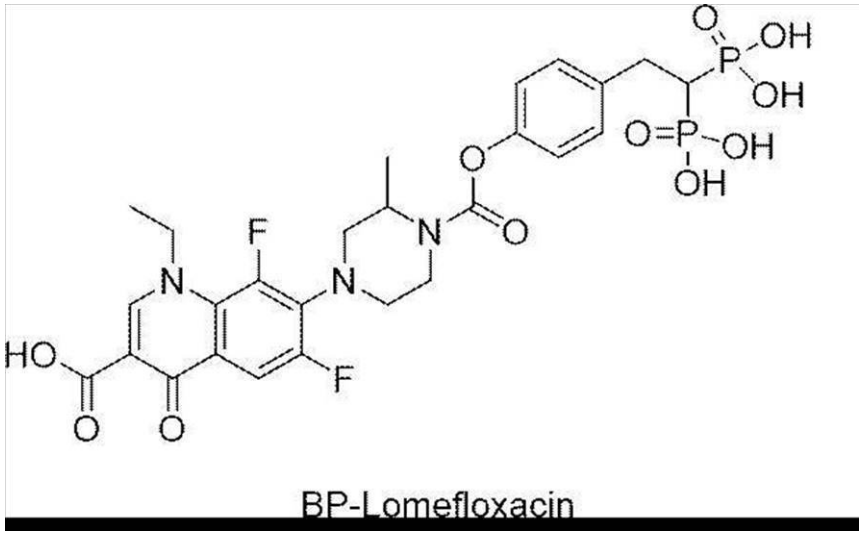
BP-Grepafloxacin

【化１２】



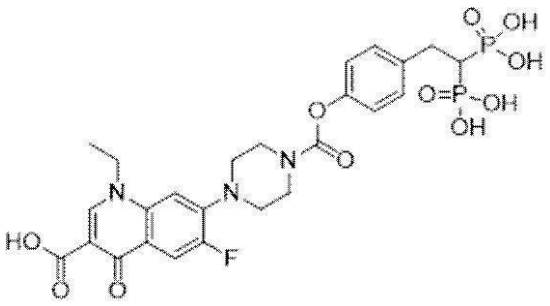
BP-JNJ-Q2

【化１３】

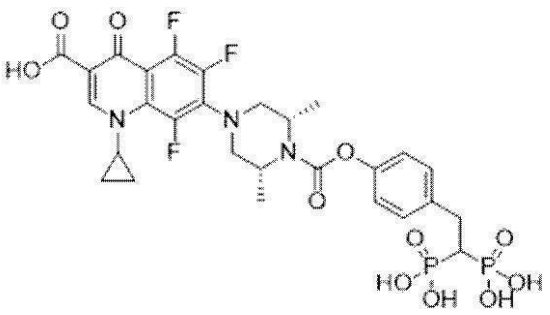


BP-Lomefloxacin

【化１４】

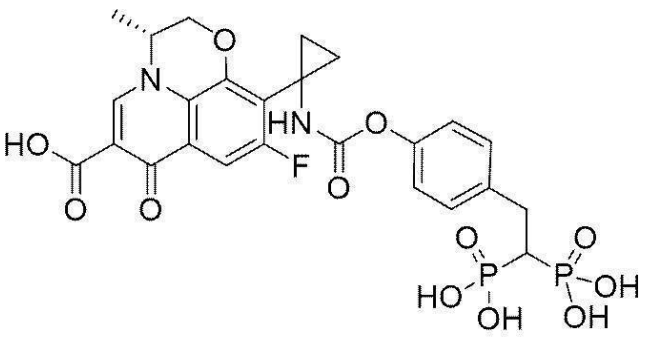


BP-Norfloxacin



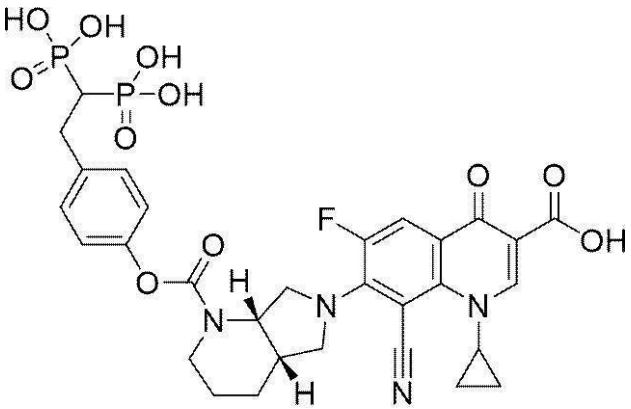
BP-Orbifloxacin

【化１５】



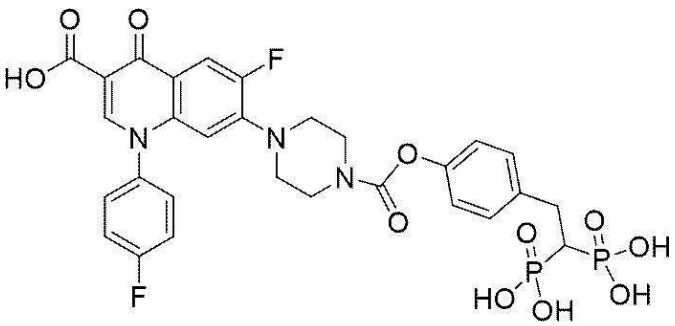
BP-Pazufloxacin

【化１６】



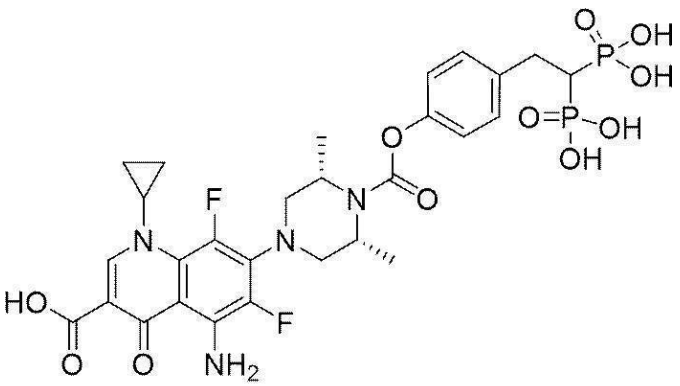
BP-Pradofloxacin

【化１７】



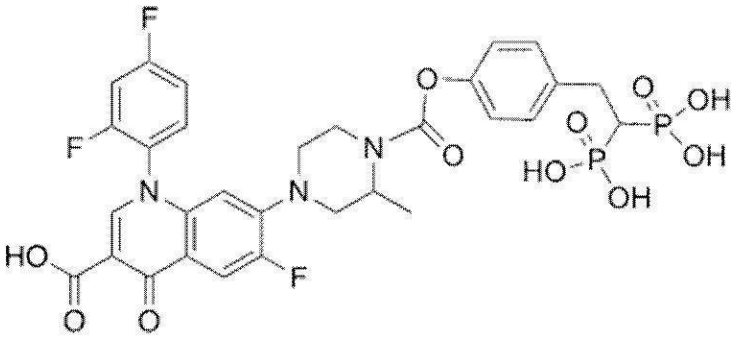
BP-Sarafloxacin

【化１８】



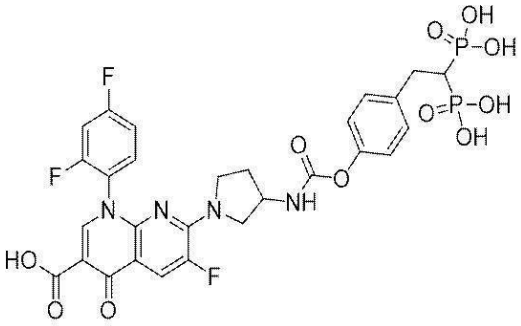
BP-Sparfloxacin-1

【化１９】

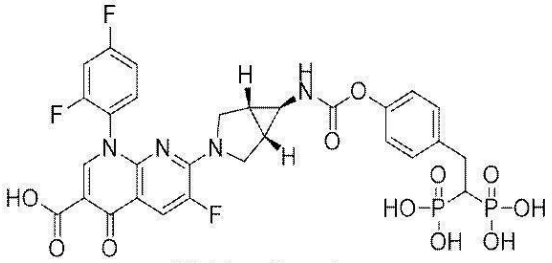


BP-Temafloxacin

【化２０】

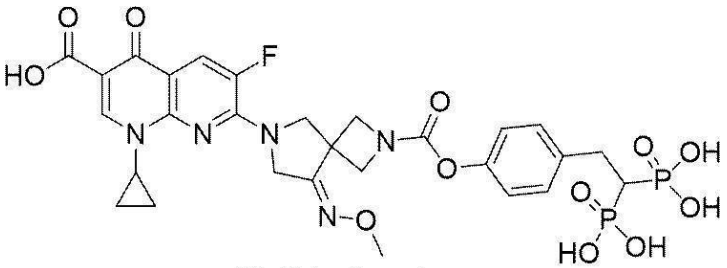


BP-Tosufloxacin



BP-Trovafloxacin

【化２１】



BP-Zabofloxacin

【請求項１１】
特定量の請求項１～請求項１０のいずれか一項に記載の化合物、及び
医薬的に許容可能なキャリア
を含む医薬組成物。
【請求項１２】
前記化合物の前記特定量が骨髄炎、骨壊死、インプラント周囲炎、又は歯周炎の治療又は予防に有効な量であるか、又は、細菌の殺菌又は抑制に有効な量である、請求項１１に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
特定量の請求項１～請求項１０のいずれか一項に記載の化合物、又は
請求項１１に記載の医薬組成物
を含む、骨感染症の治療用又は予防用の医薬。
【請求項１４】
特定量の請求項１～請求項１０のいずれか一項に記載の化合物、又は
請求項１１に記載の医薬組成物
を含む、骨髄炎の治療用又は予防用の医薬。
【請求項１５】

特定量の請求項１～請求項１０のいずれか一項に記載の化合物、又は
請求項１１に記載の医薬組成物
を含む糖尿病足の治療用又は予防用の医薬。
【請求項１６】
特定量の請求項１～請求項１０のいずれか一項に記載の化合物、又は
請求項１１に記載の医薬組成物
を含む、骨手術部位又はインプラント手術部位、又は骨移植が実施されている手術部位における細菌感染又はバイオフィルム感染の治療用又は予防用の医薬。
【請求項１７】
骨感染症の治療用又は予防用の医薬の調製における請求項１～請求項１０のいずれか一項に記載の化合物又は請求項１１に記載の医薬組成物の使用。
【請求項１８】
骨髄炎の治療用又は予防用の医薬の調製における請求項１～請求項１０のいずれか一項に記載の化合物又は請求項１１に記載の医薬組成物の使用。
【請求項１９】
糖尿病足の治療用又は予防用の医薬の調製における請求項１～請求項１０のいずれか一項に記載の化合物又は請求項１１に記載の医薬組成物の使用。
【請求項２０】
骨手術部位又はインプラント手術部位、又は骨移植が実施されている手術部位における細菌感染又はバイオフィルム感染の治療用又は予防用の医薬の調製における請求項１～請求項１０のいずれか一項に記載の化合物又は請求項１１に記載の医薬組成物の使用。
【請求項２１】
骨移植材料と、
請求項１～請求項１０のいずれか一項に記載の化合物又は請求項１１に記載の医薬組成物とを含み、
前記化合物又は前記医薬組成物が、前記骨移植材料に付着しているか、前記骨移植材料と一体化しているか、前記骨移植材料に化学吸着されているか、又は前記骨移植材料と混合されている、骨移植組成物。
【請求項２２】
前記骨移植材料が自家移植骨材料、同種移植骨材料、異種移植骨材料、合成骨移植材料、又はそれらの組み合わせである、請求項２１に記載の骨移植組成物。
【請求項２３】
骨手術部位又はインプラント手術部位、又は骨移植が実施されている手術部位における細菌感染又はバイオフィルム感染を治療又は予防するための、請求項２１又は請求項２２の骨移植組成物を含む医薬製品。