

【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28年8月4日 (2016.8.4)

【公表番号】特表2015-519389(P2015-519389A)

【公表日】平成27年7月9日 (2015.7.9)

【年通号数】公開・登録公報2015-044

【出願番号】特願2015-516640(P2015-516640)

【国際特許分類】

C 0 7 H 17/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/7048 (2006.01)

A 6 1 P 31/10 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 H 17/08 K

A 6 1 K 31/7048

A 6 1 P 31/10

【手続補正書】

【提出日】平成28年6月13日 (2016.6.13)

【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

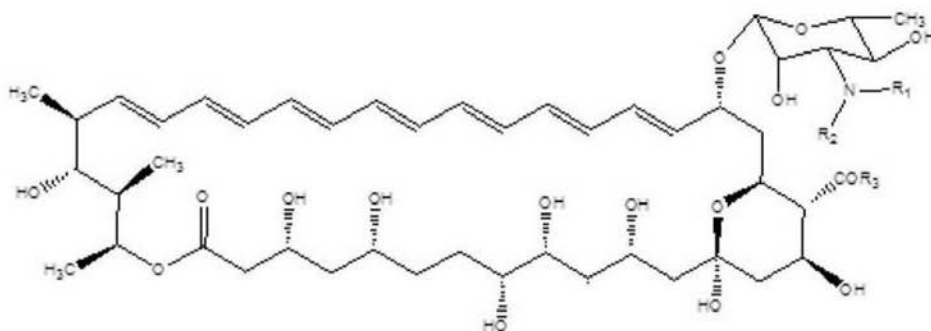
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 1 a :

【化 1】

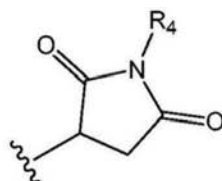


一般式 1 a

ただし、 $R_1$  は、

(a) 下記：

【化 2】



構造のスクシンイミジル誘導体であり；ただし  $R_4$  は、 $-X-Y$  であり、この際  $X$  は、置換されてもよいアルキルリンカーまたは単結合であり、および  $Y$  は、置換されてもよい炭素環もしくは複素環部分または  $-OH$ 、 $-OR^*$  である、または  $X$  は、分岐アルキルであり、および  $Y$  は、 $-NR^*_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^*$  であり、この際  $R^*$  は、置換されて

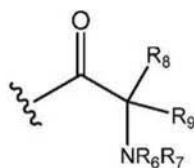
もよい脂肪族、置換されてもよい炭素環もしくは複素環部分であるまたは2つの $R^*$ が、それらを結合する窒素原子と共に、置換されてもよい複素環を形成する；

(b) 置換されてもよい炭素環もしくは複素環、分岐した炭素数3～6のアルキルまたはジアルキルアミノから選択された1以上の置換基で置換されたベンジル；

(c) グリコシル残基；

(d) 下記：

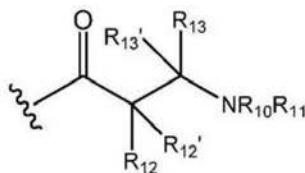
【化3】



構造のアミノアシル残基；ただし $R_6$ および $R_7$ は、独立して水素原子または置換されてもよいアルキルから選択され、または $R_6$ および $R_7$ は、それらを結合する原子と共に、置換されてもよい窒素含有環式部分を形成することができ； $R_8$ および $R_9$ の一方は、水素であり、 $R_8$ および $R_9$ の他方は、 $-U-V$ であり、この際 $U$ は、置換されてもよいアルキルリンカーまたは単結合であり、および $V$ は、置換されてもよい炭素環もしくは複素環、 $-OR^{9a}$ 、 $-SR^{9a}$ または $-C(O)OR^{9a}$ であり、この際 $R^{9a}$ は、分岐アルキルまたは置換されてもよい炭素環もしくは複素環である；

(e) 下記：

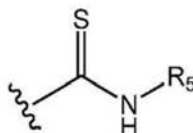
【化4】



構造のアミノアシル残基；ただし； $R_{10}$ および $R_{11}$ は、独立して水素原子または置換されてもよいアルキルから選択され、または $R_{10}$ および $R_{11}$ は、それらを結合する原子と共に、置換されてもよい窒素含有環式部分を形成することができ； $R_{12}$ および $R_{13}$ は、独立して、水素または $-U-V$ であり、この際 $U$ は、置換されてもよいアルキルリンカーまたは単結合であり、および $V$ は、水素原子、または置換されてもよい脂肪族、炭素環、複素環、アルコキシ、もしくはエステル部分であり；ならびに $R_{12'}$ および $R_{13'}$ は、独立して、水素またはアルキル（好ましくは低級アルキル）である；または

(f) 下記：

【化5】



構造のチオウレイジル残基；ただし、 $R_5$ は、 $-W-Z$ であり、この際 $W$ は、置換されてもよいアルキルリンカーまたは結合であり；および $Z$ は、置換されてもよいアリール、ヘテロアリールもしくは窒素含有ヘテロシクロ脂肪族、または $NR^*_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR^*$ であり、この際 $R^*$ は、置換されてもよい脂肪族、置換されてもよい炭素環もしくは複素環部分、または2つの $R^*$ が、それらを結合する窒素原子と共に、置換されてもよい複素環を形成し、 $Z$ は、非置換または1以上のアルキルもしくはハロで置換されている；

であり、

$R_2$ は、水素原子、非置換非分岐のアルキルもしくは置換されたアルキルまたは前記 $R_1$ に記載の置換基であり；

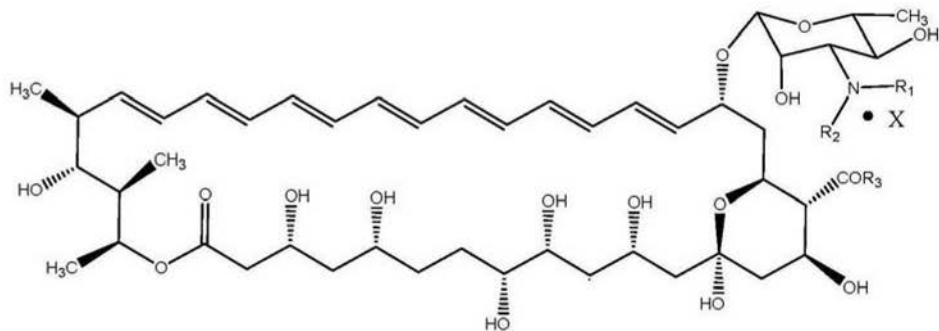
$R_3$ は、ヒドロキシル基、アルコキシル基またはアルキルアミノもしくはアミノアルキル誘導体である；

の化合物またはその塩、水和物もしくは複合体。

【請求項 2】

一般式 1 b :

【化 6】



一般式 1 b

ただし、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  は、請求項 1 に記載と同様の定義であり；

$X$  は、存在せずまたは存在し、存在する場合、 $X$  は、1 以上の分子の塩基もしくは酸、または錯化合物である、

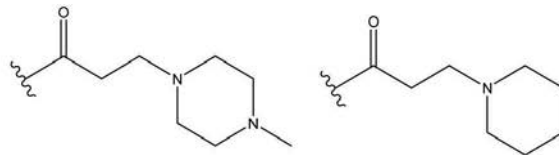
の請求項 1 に記載の化合物またはその塩もしくは複合体。

【請求項 3】

前記化合物が N - サクシニルアンフォテリシン B、またはその塩、水和物もしくは複合体、または下記：

( i )  $R_3$  は、メトキシであり、 $R_1$  または  $R_2$  の一方は、水素であり、 $R_1$  または  $R_2$  の他方は、下記：

【化 7】



であり；または

( i i )  $R_1$  または  $R_2$  の一方は、水素または非置換のアルキルであり、 $R_1$  または  $R_2$  の他方は、グリコシルである、

の化合物ではない、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

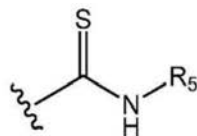
【請求項 4】

$R_1$  および  $R_2$  の一方または両方が、独立して、フルクトシル残基である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

$R_1$  および  $R_2$  の一方または両方は、下記：

【化 8】



構造のチオウレイジル残基であって；ただし、 $R_5$  は、- W - Z であり、この際 W は、置換されてもよいアルキルリンカーまたは結合であり；および Z は、置換されてもよいアリール、ヘテロアリールもしくは窒素含有ヘテロシクロ脂肪族、または  $NR^*_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHR^*$  であり、この際  $R^*$  は、置換されてもよい脂肪族、置換されてもよい炭素環もしくは複素環部分、または 2 つの  $R^*$  が、それらを結合する窒素原子と共に、置換されてもよい複素環を形成し、Z は、非置換または 1 以上のアルキルもしくはハロで置換されている、

である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 6】

$R_1$  および  $R_2$  の一方または両方が、置換されてもよい炭素環もしくは複素環、分岐した炭素数 3 ~ 6 のアルキルまたはジアルキルアミノから選択された 1 以上の置換基で置換されたベンジルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

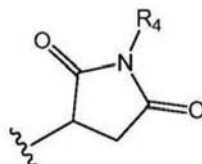
## 【請求項 7】

Y が、置換されてもよい炭素環もしくは複素環部分、ジアルキルアミノまたはヒドロキシアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

$R_1$  および  $R_2$  の一方または両方が、下記：

## 【化 9】

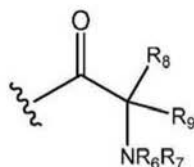


構造のスクシンイミジル誘導体であり；ただし  $R_4$  は、 $-X-Y$  であり、この際 X は、置換されてもよいアルキルリンカーまたは単結合であり、および Y は、置換されてもよい炭素環もしくは複素環部分または  $-OH$ 、 $-OR^*$  である、または X は、分岐アルキルであり、および Y は、 $-NR_2^*$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^*$  であり、この際  $R^*$  は、置換されてもよい脂肪族、置換されてもよい炭素環もしくは複素環部分であるまたは 2 つの  $R^*$  が、それらを結合する窒素原子と共に、置換されてもよい複素環を形成する、である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 9】

$R_1$  および  $R_2$  の一方または両方が、下記：

## 【化 10】



構造のアミノアシル残基であって；ただし  $R_6$  および  $R_7$  は、独立して水素原子または置換されてもよいアルキルから選択され、または  $R_6$  および  $R_7$  は、それらを結合する原子と共に、置換されてもよい窒素含有環式部分を形成することができ； $R_8$  および  $R_9$  の一方は、水素であり、 $R_8$  および  $R_9$  の他方は、 $-U-V$  であり、この際 U は、置換されてもよいアルキルリンカーまたは単結合であり、および V は、置換されてもよい炭素環もしくは複素環、 $-OR^{9a}$ 、 $-SR^{9a}$  または  $-C(O)OR^{9a}$  であり、この際  $R^{9a}$  は、分岐アルキルまたは置換されてもよい炭素環もしくは複素環である、である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 10】

$R_1$  または  $R_2$  の一方は、グリコシル残基であり、 $R_1$  または  $R_2$  の他方は、置換されてもよいアルキルアミノ（好ましくはジアルキルアミノ）または置換されてもよい N - 結句型ヘテロシクロアルキルで置換されたアルキルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 11】

$R_1$  および  $R_2$  の一方は、水素原子、非分岐のアルキルまたはアルキルアミノもしくは置換されてもよい炭素環もしくは N 含有複素環部分（好ましくは置換されてもよい N - 結句型ヘテロシクロアルキル）で置換されたアルキルであり； $R_1$  および  $R_2$  の他方は、請求項 5 ~ 11 のいずれか 1 項において記載の置換されたアルキル、スクシンイミジル誘導体、グリコシル残基、置換されてもよいアミノアシル残基または置換されてもよいチオウレイジル残基である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 12】

R<sub>3</sub> が、ヒドロキシル、メトキシまたは -NR<sub>14</sub> - (炭素数 1 ~ 6 のアルキル) - NR<sub>15</sub> R<sub>16</sub> であり、この際 R<sub>14</sub> は、水素原子またはメチルであり、R<sub>15</sub> および R<sub>16</sub> は、独立して水素または置換されてもよい脂肪族から選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 13】

N - [ N - ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) スクシンイミジル ] アンフォテリシン B、N - ( N - ベンジルスクシンイミジル ) アンフォテリシン B、N - [ N - ( 4 - ブロモフェニル ) スクシンイミジル ] アンフォテリシン B、N - [ N - ( 2 - tert - ブチルフェニル ) スクシンイミジル ] アンフォテリシン B、N - [ N - ( 4 - ニトロフェニル ) スクシンイミジル ] アンフォテリシン B、N - [ N - ( 2 - ピペリジン - 1 - イルエチル ) スクシンイミジル ] アンフォテリシン B、N - { N - [ 3 - ( N , N - ジメチルアミノ ) - 2 , 2 - ジメチルプロピル ] スクシンイミジル } アンフォテリシン B、もしくは N - [ N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) スクシンイミジル ] アンフォテリシン B ;

N - [ 3 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イルエチル ) - チオウレイジル ] アンフォテリシン B、N - [ ( 3 - フェニル ) チオウレイジル ] アンフォテリシン B、N - [ 3 - ( 2 - モルホリン - 1 - イルエチル ) チオウレイジル ] アンフォテリシン B、N - { 3 - [ 2 - ( N , N - ジエチルアミノ ) エチル ] チオウレイジル } アンフォテリシン B、N - [ 3 - ( ピリジン - 3 - イル ) チオウレイジル ] アンフォテリシン B、N - [ 3 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イルエチル ) チオウレイジル ] アンフォテリシン B、N - { 3 - [ 2 - ( N , N - ジメチルアミノ ) エチル ] チオウレイジル } - アンフォテリシン B、もしくは N - [ 3 - ( ピリジン - 4 - イルメチル ) チオウレイジル ] アンフォテリシン B ;

( N , N - ジアルキルアミノベンジル ) アンフォテリシン B、N - ( 4 - N , N - ジエチルアミノベンジル ) アンフォテリシン B、N - [ ( 4 - ピフェニル ) - メチル ] アンフォテリシン B、もしくは N - ( 4 - tert - ブチルベンジル ) アンフォテリシン B ;

N - フルクトシル - N - メチルアンフォテリシン B、N - エチル - N - フルクトシルアンフォテリシン B、N - フルクトシル - N - n - プロピルアンフォテリシン B、N - フルクトシル - N - ( N , N - ジメチル - 3 - アミノプロピル ) - アンフォテリシン B、もしくは N - フルクトシル - N - [ 3 - ( ピペリジン - 1 - イル ) アミノプロピル ] アンフォテリシン B ;

N - L - フェニルアラニロアンフォテリシン B、N - L - p - ヨードフェニルアラニルアンフォテリシン B、N - D - - ナフチルアラニルアンフォテリシン B、N - L - p - ニトロフェニルアラニルアンフォテリシン B、N - メチル - L - ( O - tert - ブチル ) グルタミルアンフォテリシン B、N - D - ( O - tert - ブチル ) アスパラギルアンフォテリシン B、N - D - - ( ピリジン - 3 - イル ) アラニルアンフォテリシン B、N - L - ( S - tert - ブチル ) シスチルアンフォテリシン B、N - o - フルオロフェニルアラニルアンフォテリシン B、N - D - ( O - tert - ブチル ) グルタミルアンフォテリシン B、N - D - ( O - tert - ブチル ) セリルアンフォテリシン B、N - D - フェニルグリシルアンフォテリシン B、N - ( L - N , N - ジエチルフェニルアラニル ) アンフォテリシン B、もしくは N - ( L - N , N - ジメチルフェニルアラニル ) アンフォテリシン B ;

N - D - - ( ピリジン - 3 - イル ) アラニルアンフォテリシン B メチルエステル、N - [ 3 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル ) エチル ] チオウレイジル } アンフォテリシン B メチルエステル、もしくは N - ( 4 - N , N - ジエチルアミノベンジル ) アンフォテリシン B メチルエステル ; もしくは、

N - D - - ( ピリジン - 3 - イル ) アラニルアンフォテリシン B 3 - ( N , N - ジメチルアミノ ) プロピルアミド、N - { [ 3 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル ) エチル ] チオウレイジル } アンフォテリシン B 3 - ( N , N - ジメチルアミノ ) プロピルアミド、N - ( 4 - N , N - ジエチルアミノベンジル ) アンフォテリシン B 3 - ( N , N - ジメチルアミノ ) プロピルアミド ;

またはその塩、水和物もしくは複合体：からなる群より選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

N, N - ジメチルアンフォテリシン B、N, N - ジエチルアンフォテリシン B、N, N - ジ - n - プロピルアンフォテリシン B、N, N - ジ [ 3 - ( N - ピペリジン - 1 - イル ) プロピル ] アンフォテリシン B、N, N - ジ [ 3 - ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) プロピル ] - アンフォテリシン B、またはその塩、水和物もしくは複合体：からなる群より選択される、化合物。

【請求項 1 5】

a) 無機もしくは有機塩基との塩の形 (例えば水溶性塩)、好ましくは N - メチルグルカミンとの塩；

b) 無機もしくは有機錯化合物、好ましくはカルシウム塩、コハク酸、デオキシコール酸ナトリウムまたはステロールとの複合体 (例えば水溶性複合体)；または

c) 無機または有機酸、好ましくはアスパラギン酸との塩 (例えば水溶性塩)；  
の形であることを特徴とする、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 1 7】

真菌感染症の制御もしくは治療、または獣医学での真菌感染症の治療を含む、真菌感染症に起因する病気の治療で用いられる、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 8】

真菌感染症の制御または治療、獣医学での真菌感染症の制御または治療を含む、真菌感染症に起因する病気の治療のための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 9】

患者がヒトまたは動物である、治療上有効量の請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物を患者へ投与することを含む患者の真菌感染症の治療方法。

【請求項 2 0】

植物の真菌感染症を治療するための請求項 1 ~ 1 5 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む植物保護生成物。

【請求項 2 2】

請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物を植物へ投与することを含む、植物の真菌感染症を治療する方法。

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む抗真菌建物処理生成物。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 2 3 に記載の生成物を建物へ塗布することを含む建物を処理する方法。

【請求項 2 5】

前記真菌感染症は、酵母菌群および糸状菌またはカンジダ ( C a n d i d a ) 属菌株の病原性真菌に起因し、前記酵母菌もしくは真菌またはカンジダ ( C a n d i d a ) 属菌株は、多剤耐性 ( M D R ) を有していてもよく、C d r 1 p および C d r 2 p としてタンパク質輸送体 M D R 1 p が過剰発現してもよい、請求項 1 7 に記載の化合物または請求項 1 8 もしくは 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 6】

前記真菌感染症は、酵母菌群および糸状菌またはカンジダ ( C a n d i d a ) 属菌株の病原性真菌に起因し、前記酵母菌もしくは真菌またはカンジダ ( C a n d i d a ) 属菌株は、多剤耐性 ( M D R ) を有していてもよく、C d r 1 p および C d r 2 p としてタンパク質輸送体 M D R 1 p が過剰発現してもよい、請求項 1 9、2 2 および 2 4 のいずれか 1

項に記載の治療方法。