

【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1年6月20日(2019.6.20)

【公表番号】特表2018-520104(P2018-520104A)

【公表日】平成30年7月26日(2018.7.26)

【年通号数】公開・登録公報2018-028

【出願番号】特願2017-560525(P2017-560525)

【国際特許分類】

C 07 D	405/06	(2006.01)
A 61 K	31/496	(2006.01)
A 61 K	45/00	(2006.01)
A 61 K	31/506	(2006.01)
A 61 K	38/12	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
A 61 P	31/10	(2006.01)

【F I】

C 07 D	405/06	C S P
A 61 K	31/496	
A 61 K	45/00	
A 61 K	31/506	
A 61 K	38/12	
A 61 P	43/00	1 2 1
A 61 P	31/10	
A 61 P	43/00	1 1 1

【手続補正書】

【提出日】令和1年5月13日(2019.5.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0115

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0115】

(参考文献)

## 【化16】

Agbetile, J., Fairs, A., Desai, D., Hargadon, B., Bourne, M., Mutualithas, K., Edwards, R., Morley, J.P., Monteiro, W.R., Kulkarni, N.S., Green, RH, Pavord, I.D., Bradding, P., Brightling, C.E., Wardlaw, A.J. and Pashley, C.H. Isolation of filamentous fungi from sputum in asthma is associated with reduced post-bronchodilator FEV1. *Clin. Exp. Allergy*, 2012, **42**, 782-91.

Bafadhel M., McKenna S., Aqbetile J., Fairs A., Desai D., Mistry V., Morley J.P., Pancholi M., Pavord I.D., Wardlaw A.J., Pashley C.H. and Brightling C.E. *Aspergillus fumigatus* during stable state and exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.*, 2014, **43**, 64-71.

Bowyer P. and Denning D.W. Environmental fungicides and triazole resistance in *Aspergillus*. *Pest Management Science*, 2014, **70**, 173-178.

Chishimba L., Niven R.M., Fom M., Cooley J. and Denning D.W. Voriconazole and Posaconazole Improve Asthma Severity in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis and Severe Asthma with Fungal Sensitization. *Pharmacotherapy*, 2012, **49**, 423-433.

Chotirmall S.H., O'Donoghue E., Bennett K., Gunaratnam C., O'Neill S.J. and McElvaney N.G. Sputum Candida albicans presages FEV<sub>1</sub> decline and hospital-treated exacerbations in cystic fibrosis. *Chest*, 2010, **138**, 1186-95.

CLSI M27-A2: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved standard, 2nd ed, NCCLS document M27-A2, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2002.

CLSI M38-A2: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi; Approved standard, 2nd ed, CLSI document M38-A2, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2008.

Denning D.W., Pleuvry A. and Cole D.C. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 2011a, **89**, 864-872.

Denning D.W., Park S., Lass-Flori C., Fraczek M.G., Kirwan M., Gore R., Smith J., Bueid A., Moore C.B., Bowyer P. and Perlin D.S. High frequency triazole resistance found in nonculturable *aspergillus fumigatus* from lungs of patients with chronic fungal disease. *Clin. Infect. Dis.*, 2011b, **52**, 1123-1129.

Dimopoulos G., Frantzeskaki F., Poulakou G. and Armaganidis A. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2012, **1272**, 31-39.

Geist M.J.P., Egerer G., Burhenne J., Riedel K-D. and Mikus G. Induction of voriconazole metabolism by rifampin in a patient with acute myeloid leukemia: importance of interdisciplinary communication to prevent treatment errors with complex medications. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2007, **51**, 3455-3456.

Hope W.W., Kruhlak M.J., Lyman C.A., Petraitene R., Petraitis V., Francesconi A., Kasai M., Mickiene D., Sein T., Peter J., Kelaher A.M., Hughes J.E., Cotton M.P., Cotten C.J., Bacher J., Tripathi S., Bermudez L., Maugel T.K., Zerfas P.M., Wingard J.R., Drusano G.L. and Walsh T.J. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* and the kinetics of galactomannan in an in vitro model of early invasive pulmonary aspergillosis: implications for antifungal therapy. *J. Infect. Dis.*, 2007, **195**(3), 455-466.

Jeong S., Nguyen P.D. and Desta Z. Comprehensive in vitro analysis of voriconazole inhibition of eight cytochrome P450 (CYP) enzymes: major effect on CYPs 2B6, 2C9, 2C19, and 3A. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009, **53**, 541-551.

Kaur S. and Singh S. Biofilm formation by *Aspergillus fumigatus*. *Med. Mycol.*, 2014, **52**, 2-9.

Kimura G., Ueda K., Eto S., Watanabe Y., Masuko T., Kusama T., Barnes P.J., Ito K. and Kizawa Y. Toll-like receptor 3 stimulation causes corticosteroid-refractory airway neutrophilia and hyper-responsiveness in mice. *Chest*. 2013, **144**, 99-105.

Lat A. and Thompson G.R. Update on the optimal use of voriconazole for invasive fungal infections. *Infect. Drug Resist.*, 2011, **4**, 43-53.

Limper A.H., Knox K.S., Sarosi G.A., Ampel N.M., Bennett J.E., Catanzaro A., Davies S.F., Dismukes W.E., Hage C.A., Marr K.A., Mody C.H., Perfect J.R. and Stevens D.A. An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, **183**, 96-128.

Levin M-D., den Hollander J.G., van der Holt B., Rijnders B.J., van Vliet M., Sonneveld P. and van Schaik R.H. Hepatotoxicity of oral and intravenous voriconazole in relation to cytochrome P450 polymorphisms. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2007, **60**, 1104-1107.

Lin S-J, Scranz J and Teutsch S.M. Aspergillus case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, **32**, 358-366.

Monteiro M.C., de la Cruz M, Cantizani J., Moreno C., Tormo J.R., Mellado E, De Lucas J.R., Asensio F., Valiante V., Brakhage A.A., Latgé JP, Genilloud O., Vicente F. A new approach to drug discovery: high-throughput screening of microbial natural extracts against *Aspergillus fumigatus* using resazurin. *J. Biomol. Screen.* 2012, **17**, 542-549.

Pasqualotto A.C., Powell G., Niven R. and Denning D.W. The effects of antifungal therapy on severe asthma with fungal sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Respirology*, 2009, **14**, 1121-127.

Pierce C.G., Uppuluri P., Tristan A.R., Wormley F.L. Jr., Mowat E., Ramage G., Lopez-Ribot J.L. A simple and reproducible 96-well plate-based method for the formation of fungal biofilms and its application to antifungal susceptibility testing. *Nat. Protoc.*, 2008, **3**, 1494-500.

Rankin, N. Disseminated aspergillosis and moniliasis associated with granulocytosis and antibiotic therapy. *Br. Med. J.*, 1953, **183**, 918-9.

Rodriguez-Tudela J.L., Arendrup M.C., Arikan S., Barchiesi F., Bille J., Chyssanthou E., Cuenca-Estrella M., Dannaoui E., Denning D.W., Donnelly J.P., Fegeler W., Lass-Flörl C., Moore C., Richardson M., Gaustad P., Schmalreck A., Velegraki A. and Verweij P. Subcommittee of Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). EUCAST DEFINITIVE DOCUMENT E.DEF 9.1: Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia forming moulds. E.DEF 9.1 2008, 1-13.

Salmeron G., Porcher R., Bergeron A., Robin M., Peffault de Latour R., Ferry C., Rocha V., Petropoulou A., Xhaard A., Lacroix C., Sulahian A., Socié G., and Ribaud P. Persistent poor long-term prognosis of allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients surviving invasive aspergillosis. *Haematologica*, 2012, **97**, 1357-1363.

Shaus S.E., Larwo J.F. and Jacobsen E.N. Practical Synthesis of Enantiopure Cyclic 1,2-Amino Alcohols via Catalytic Asymmetric Ring Opening of Meso Epoxides. *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 4197-4199.

Thompson G.R. and Patterson T.F. Pulmonary aspergillosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 2008, **29**, 103-110.

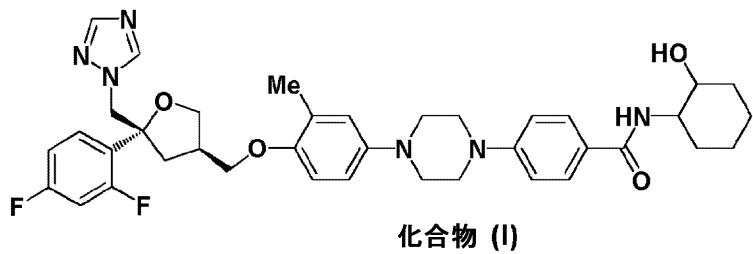
Wexler D., Courtney R., Richards W., Banfield C., Lim J. and Laughlin M. Effect of posaconazole on cytochrome P450 enzymes: a randomized, open-label two-way crossover study. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2004, **21**, 65-653.

本件出願は、以下の構成の発明を提供する。

(構成 1 )

式(1)の化合物、すなわち4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)-3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)-N-(2-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンズアミド、又はその医薬として許容し得る塩：

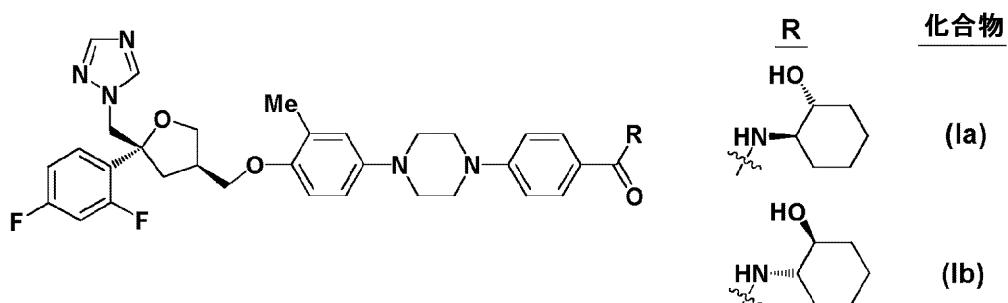
(化 1 )



（構成 2）

(構成 2) 化合物(Ia)及び(Ib)から選択される立体異性体、又はそれらのいずれか1つの医薬として許容し得る塩：

(化2)

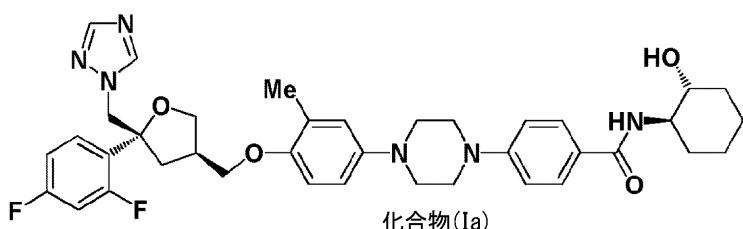


の形態の、構成1記載の化合物。

(構成3)

化合物(1a)、すなわち4-(4-((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)-3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル)-N-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシリ)ベンズアミド、又はその医薬として許容し得る塩：

(化 3 )



である、構成2記載の化合物。

(構成4)

単独の立体異性体として提供される、構成1~3のいずれか1項記載の化合物。

(構成5)

医薬としての使用のための、構成1～4のいずれか1項記載の化合物。

(構成6)

真菌症の治療における使用のための、又は真菌症に関連する疾患の予防若しくは治療における使用のための、構成1～4のいずれか1項記載の化合物。

## (構成7)

真菌症の治療のための、又は真菌症に関連する疾患の予防若しくは治療のための、医薬の製造における構成1～4のいずれか1項記載の化合物の使用。

(構成 8 )

前記真菌症がアスペルギルス・フミガーツ又はアスペルギルス・フラバスのようなアスペルギルス種、特にアスペルギルス・フミガーツによって引き起こされる、構成6又

は7記載の使用のための化合物又は使用。

(構成 9)

前記真菌症が、黒酵母菌、リゾpus・オリゼ、クリプトコッカス・ネオフォルマンス、ケトミウム・グロボスム、ペニシリウム・クリソゲナム、フザリウム・グラミネアラム、クラドスボリウム・ハーバルム、紅色白癬菌、又はカンジダ種、例えばカンジダ・アルビカンス、カンジダ・グラブレータ、若しくはカンジダ・クルーセイによって引き起こされる、構成6又は7記載の使用のための化合物又は使用。

(構成 10)

前記真菌症が、アゾール耐性真菌症である、構成6又は7記載の使用のための化合物又は使用。

(構成 11)

第二の又はさらなる活性成分と組合わせた医薬としての使用のための、構成1~4のいずれか1項記載の化合物。

(構成 12)

1以上の医薬として許容し得る希釈剤又は担体と任意に組合わせて、構成1~4のいずれか1項記載の化合物を含む医薬組成物。

(構成 13)

第二の又はさらなる活性成分を含む、構成12記載の医薬組成物。

(構成 14)

前記第二の又はさらなる活性成分が、アゾール系抗真菌剤（例えば、ボリコナゾール、ポサコナゾール、イトラコナゾール、又はイサブコナゾール）、アムホテリシンB、エキノカンディン（例えば、カスボファンギン）、及び3-ヒドロキシ-3-メチル-グルタリル-C<sub>6</sub>Aレダクターゼ阻害剤（例えば、ロバスタチン、プラバスタチン、又はフルバスタチン）を含む抗真菌剤から選択される、構成11記載の使用のための化合物、又は構成13記載の医薬組成物。

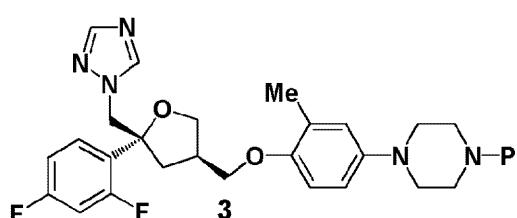
(構成 15)

前記第二の又はさらなる活性成分が、ボリコナゾール、ポサコナゾール、イトラコナゾール、及びカスボファンギンから選択される、構成11記載の使用のための化合物、又は構成13記載の医薬組成物。

(構成 16)

式(3)の化合物若しくはその塩：

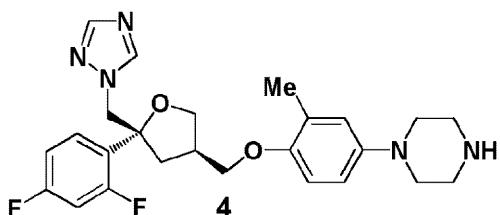
(化4)

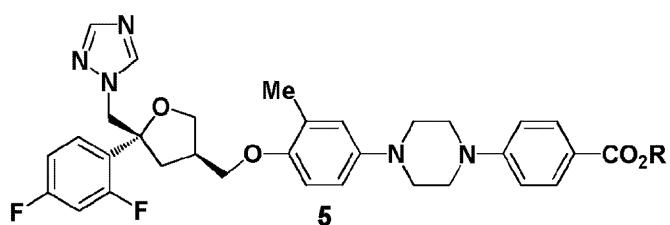
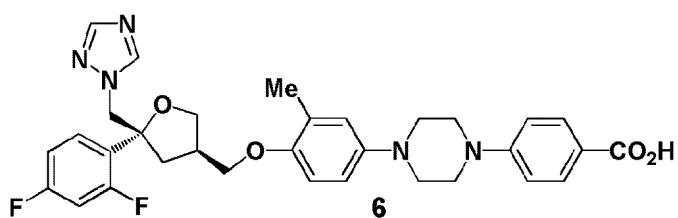


(式中、Pはアミン保護基を表す。)；又は

式(4)の化合物若しくはその塩：

(化5)



(構成 17)式(5)の化合物又はその塩：(化6)(式中、RはC<sub>1~5</sub>アルキルを表す。)。(構成 18)式(6)の化合物又はその塩：(化7)。  
(構成 19)真菌症を有する対象の治療方法であって、該対象に有効量の構成1~4のいずれか1項記載の化合物を投与することを含む、前記方法。(構成 20)前記真菌症が、アスペルギルス・フミガーツス又はアスペルギルス・フラバスのようなアスペルギルス種、特にアスペルギルス・フミガーツスによって引き起こされる、構成19記載の方法。(構成 21)前記真菌症が、黒酵母菌、リゾpus・オリゼ、クリプトコッカス・ネオフォルマンス、ケトミウム・グロボスマ、ペニシリウム・クリソゲナム、フザリウム・グラミネラム、クラドスボリウム・ハーバルム、紅色白癬菌、又はカンジダ種、例えばカンジダ・アルビカンス、カンジダ・グラブラー、若しくはカンジダ・クルーセイによって引き起こされる、構成19記載の方法。(構成 22)前記真菌症が、アゾール耐性真菌症である、構成19記載の方法。