

【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 8 月 8 日 (2019.8.8)

【公開番号】特開 2019-89829 (P2019-89829A)

【公開日】令和 1 年 6 月 13 日 (2019.6.13)

【年通号数】公開・登録公報 2019-022

【出願番号】特願 2019-23946 (P2019-23946)

【国際特許分類】

C 0 7 D 477/20 (2006.01)

A 6 1 K 31/407 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 477/20 C S P

A 6 1 K 31/407

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 31/04

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 6 月 24 日 (2019.6.24)

【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

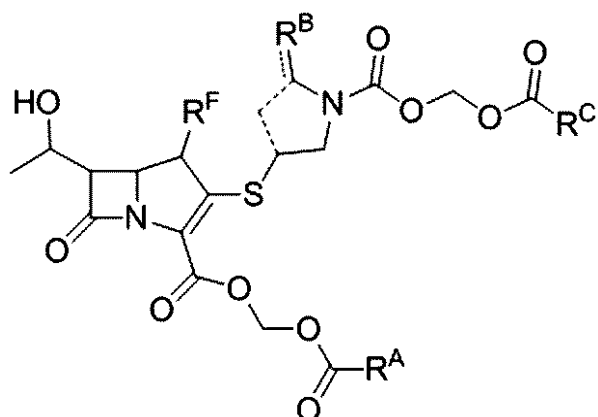
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (I)、

【化 1】



(I)

で示される化合物、又は、その、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形物、共結晶、互変異性体、立体異性体、若しくは同位体標識誘導体（但し、

【化 2】

は単結合又はなしであり、

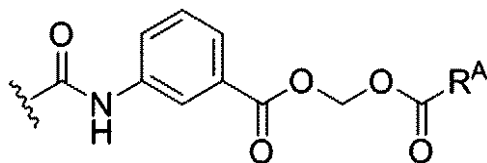
【化 3】

は単結合又は二重結合であり、

R^A は、置換若しくは非置換アリール、又は、置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

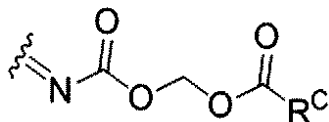
R^B は、 $-C(=O)-N(Me)_2$ 、 $-CH_2-NH-S(=O)_2-NH_2$ 、

【化 4】



、 $=NH$ 、又は

【化 5】



であり、

R^C は、置換若しくは非置換アリール、又は、置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、且つ、

R^F は水素又はメチルである)。

【請求項 2】

R^A は、置換若しくは非置換の 6 - 14 員アリール、又は、置換若しくは非置換フェニルである、請求項 1 に記載の化合物、又は、その、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形物、共結晶、互変異性体、立体異性体、若しくは同位体標識誘導体。

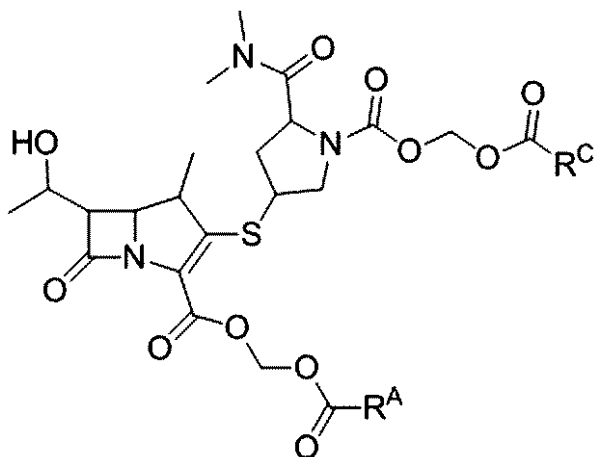
【請求項 3】

R^C は、置換若しくは非置換の 6 - 14 員アリール、又は、置換若しくは非置換フェニルである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又は、その、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形物、共結晶、互変異性体、立体異性体、若しくは同位体標識誘導体。

【請求項 4】

前記化合物は以下の式 (I - A)

【化 6】



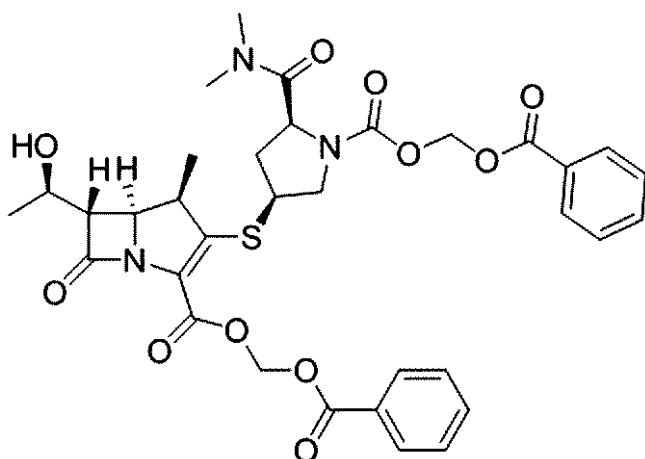
(I - A)

のもの、又は、その、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形物、共結晶、互変異性体、立体異性体、若しくは同位体標識誘導体である、請求項 1 に記載の化合物、又は、その、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形物、共結晶、互変異性体、立体異性体、若しくは同位体標識誘導体。

【請求項 5】

以下の式 (I - A - 1)、

【化 7】



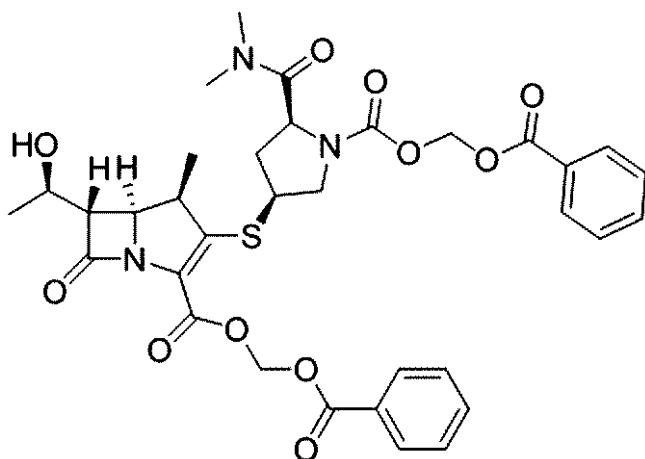
(I - A - 1)

の化合物、又は、その、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形物、共結晶、互変異性体、立体異性体、若しくは同位体標識誘導体。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の化合物、又は、その、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形物、共結晶、互変異性体、立体異性体、若しくは同位体標識誘導体のうち、以下の式

【化 8】

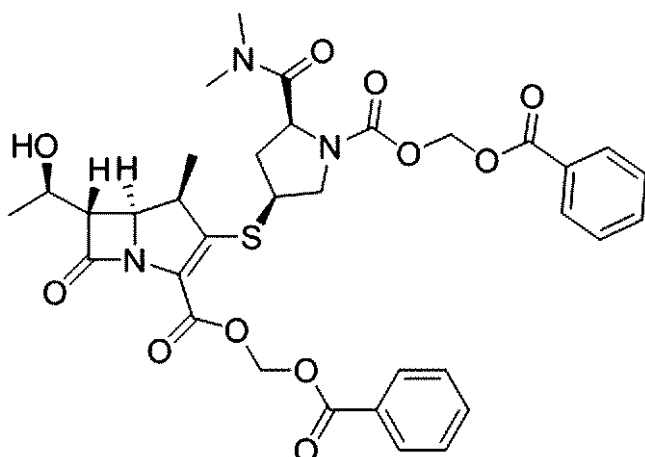


の化合物。

【請求項 7】

請求項 5 に記載の化合物、又は、その、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形物、共結晶、互変異性体、立体異性体、若しくは同位体標識誘導体のうち、以下の式

【化 9】

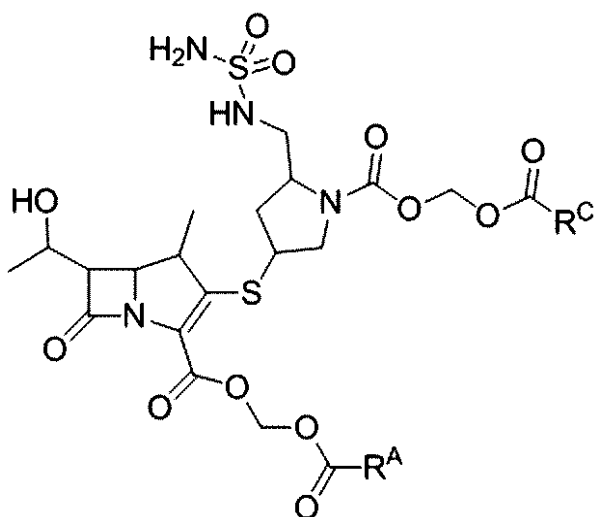


の薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

前記化合物は以下の式 (I - B)

【化 10】



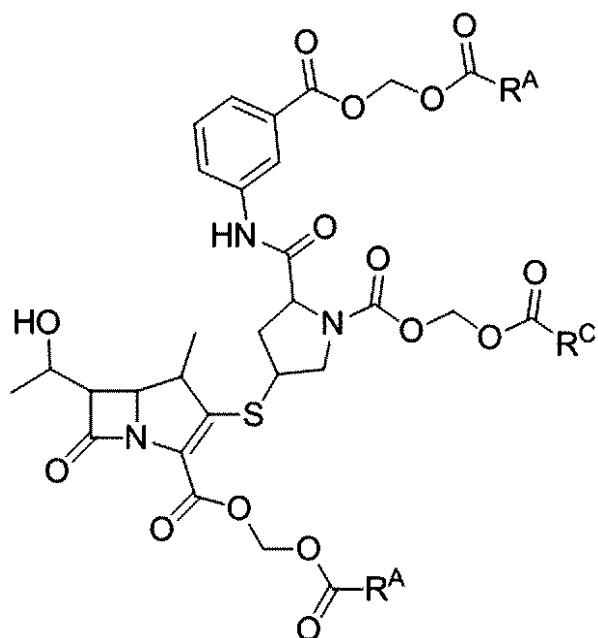
(I - B)

のもの、又は、その、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形物、共結晶、互変異性体、立体異性体、若しくは同位体標識誘導体である、請求項 1 に記載の化合物、又は、その、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形物、共結晶、互変異性体、立体異性体、若しくは同位体標識誘導体。

【請求項 9】

前記化合物は以下の式 (I - C)

【化 1 1】



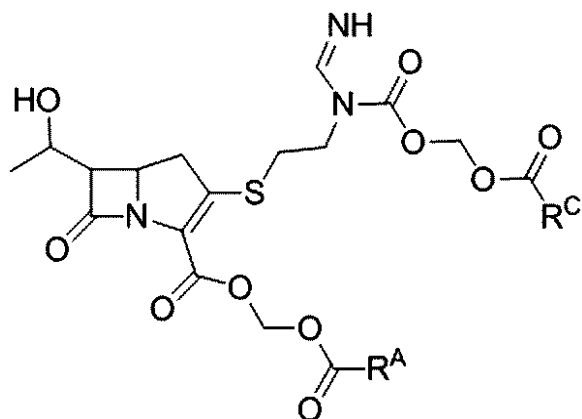
(I - C)

のもの、又は、その、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形物、共結晶、互変異性体、立体異性体、若しくは同位体標識誘導体である、請求項 1 に記載の化合物、又は、その、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形物、共結晶、互変異性体、立体異性体、若しくは同位体標識誘導体。

【請求項 1 0】

前記化合物は以下の式 (I - D)

【化 1 2】



(I - D)

のもの、又は、その、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形物、共結晶、互変異性体、立体異性体、若しくは同位体標識誘導体である、請求項 1 に記載の化合物、又は、その、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形物、共結晶、互変異性体、立体異性体、若しくは同位体標識誘導体。

【請求項 1 1】

請求項 1 から 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、又は、その、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形物、共結晶、互変異性体、立体異性体、若しくは同位体標識誘導体、及び、任意に、薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

前記化合物、又は、その、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形物、共結晶、互変異性体、立体異性体、若しくは同位体標識誘導体は、結晶質である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

吸引に適している、請求項 11 又は 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

エアロゾルである、請求項 11 又は 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 1 から 10 のいずれか 1 項に記載の化合物、又は、その、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形物、共結晶、互変異性体、立体異性体、若しくは同位体標識誘導体を含むコアと、

前記コア上の表面改変剤を含む被膜であって、前記表面改変剤は（親水性ブロック） - （疎水性ブロック） - （親水性ブロック）の構成を有するトリブロックコポリマーである、被膜と、

を含む複数の粒子、及び

任意で、薬学的に許容される賦形剤、

を含む医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 1 から 10 のいずれか 1 項に記載の化合物、又は、その、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形物、共結晶、互変異性体、立体異性体、若しくは同位体標識誘導体を含むコアと、

前記コア上の表面改変剤を含む被膜であって、前記表面改変剤は少なくとも約 1 kDa 且つ約 1000 kDa 以下の分子量を有し、少なくとも約 30% 且つ約 95% 未満が加水分解されている、ポリマー骨格上にペンダント水酸基を有する合成ポリマーである、被膜と、

を含む複数の粒子、及び

任意で、薬学的に許容される賦形剤、

を含む医薬組成物。

【請求項 17】

被覆された前記粒子の平均サイズが約 50 nm から約 1 μ m の範囲にある、請求項 15 又は 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

被覆された前記複数の粒子の平均最小横断寸法が約 50 nm から約 1 μ m の範囲にある、請求項 15 又は 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

被覆された前記粒子の多分散性指数は約 0.2 未満である、請求項 15 又は 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記化合物、又は、その薬学的に許容される塩は、前記コアの少なくとも約 50 重量%、少なくとも約 60 重量%、少なくとも約 70 重量%、少なくとも約 80 重量%、少なくとも約 90 重量%、少なくとも約 95 重量%、又は少なくとも約 99 重量%を構成する、請求項 15 又は 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記表面改変剤は、前記医薬組成物の約 0.05 重量% から約 5 重量% の間の量で前記医薬組成物中に存在する、請求項 15 又は 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記コアは、前記化合物、又は、その、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形物、共結晶、互変異性体、立体異性体、若しくは同位体標識誘導体の結晶質固体である、請求項 15 又は 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記表面改変剤は前記コアに共有結合的に結合している、請求項 15 又は 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記表面改変剤は前記コアに非共有結合的に吸収されている、請求項 15 又は 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記表面改変剤は、 nm^2 毎に少なくとも約 0.01、少なくとも約 0.03、少なくとも約 0.1、少なくとも約 0.3、少なくとも約 1、少なくとも約 3、少なくとも約 10、又は少なくとも約 30 の密度で、前記コアの外表面上に存在する、請求項 15 又は 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記ポリマーはトリブロックコポリマーの骨格上にペンダント水酸基を含む、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記トリブロックコポリマーの少なくとも 1 つの親水性ブロックはポリ(エチレングリコール)を含む、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記トリブロックコポリマーの疎水性ブロックはポリ(プロピレンオキシド)である、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記トリブロックコポリマーはポリ(エチレングリコール) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレングリコール)である、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記ポリマーは、少なくとも約 40%、少なくとも約 50%、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、又は少なくとも約 90% が加水分解されている、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

前記ポリマーは、約 95% 未満、約 90% 未満、又は約 80% 未満が加水分解されている、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

前記トリブロックコポリマーの 2 つの前記親水性ブロックが、前記トリブロックコポリマーの少なくとも約 20 重量%、少なくとも約 30 重量%、少なくとも約 40 重量%、少なくとも約 50 重量%、又は少なくとも約 60 重量%、及び / 又は、前記トリブロックコポリマーの約 80 重量% 未満を構成する、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

前記トリブロックコポリマーの分子量は、約 200 kDa 未満、約 180 kDa 未満、約 150 kDa 未満、約 130 kDa 未満、約 100 kDa 未満、約 80 kDa 未満、約 50 kDa 未満、又は約 30 kDa 未満である、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

前記疎水性ブロックの分子量は少なくとも約 2 kDa であり、2 つの前記親水性ブロックは前記トリブロックコポリマーの少なくとも約 15 重量% を構成する、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

前記トリブロックコポリマーはポロキサマーである、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

前記トリブロックコポリマーは PLURONICS (登録商標) F127 である、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

前記被膜なしのコアとして投与した時の前記化合物、又は、その、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形物、共結晶、互変異性体、立体異性体、若しくは同位体標識誘導体の暴露量と比べて、前記医薬組成物として投与された時に、前記化合物又はその薬学的に許容される塩の暴露量を少なくとも 10% だけ増加させるのに十分な量で、前記コア上の前記被膜は存在する、請求項 15 又は 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

請求項 1 から 10 のいずれか 1 項に記載の化合物、若しくは、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形物、共結晶、互変異性体、立体異性体、若しくは同位体標識誘導体を含む医薬組成物、又は請求項 11 から 37 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であり、治療有効量で対象に投与される気道疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 39】

前記気道疾患は気道感染症である、請求項 38 に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

前記気道感染症は細菌感染症である、請求項 39 に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

前記気道感染症は、扁桃腺炎、咽頭炎、喉頭炎、副鼻腔炎、中耳炎、気管支炎、肺炎、若しくは、結核である、又は、シュードモナス種、マイコバクテリウム種、ストレプトコッカス種、ヘモフィルス種、クラミドフィラ種、マイコプラズマ種、スタフィロコッカス種、モラクセラ種、レジオネラ種、若しくはボルデテラ種により引き起こされる、請求項 39 に記載の医薬組成物。

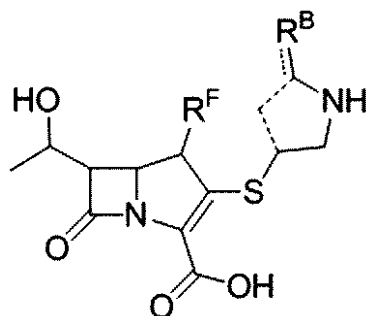
【請求項 42】

吸引により投与される、請求項 38 から 41 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 43】

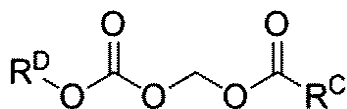
請求項 1 に記載の化合物、又は、その、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形物、共結晶、互変異性体、立体異性体、若しくは同位体標識誘導体の製造法であって、式 (i - A) の化合物又はその塩を、式 (i - B) の化合物と反応させ、式 (i - C) の化合物又はその塩を得る工程と、

【化 13】



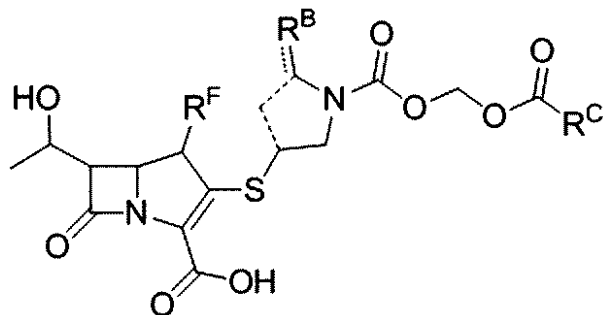
(i - A)

【化 14】



(i - B)

【化 15】

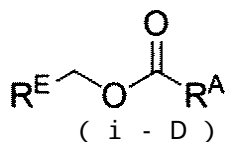


(i - C)

前記式 (i - C) の化合物又はその塩を、塩基及び式 (i - D) の化合物と反応させて

、前記式 (I) の化合物、又は、その、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形物、共結晶、互変異性体、立体異性体、若しくは同位体標識誘導体を得る工程と、

【化 1 6】

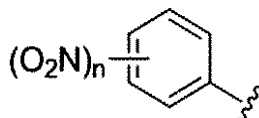


(但し、 R^{D} は電子求引基であり、 R^{E} は脱離基である) を含む製造法。

【請求項 4 4】

R^{D} は、

【化 1 7】



であり、

n は 1 又は 2 である、請求項 4 3 に記載の製造法。

【請求項 4 5】

R^{E} は、 Cl 、 Br 、 I 、又は $-\text{OS}(=\text{O})_w \text{R}^{\text{E}1}$ であり、

w は 1 又は 2 であり、

$\text{R}^{\text{E}1}$ は、置換若しくは非置換脂肪族、置換若しくは非置換カルボシクリル、置換若しくは非置換ヘテロシクリル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、請求項 4 3 に記載の製造法。