

【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 25 年 9 月 5 日 (2013.9.5)

【公表番号】特表 2013-500256 (P2013-500256A)

【公表日】平成 25 年 1 月 7 日 (2013.1.7)

【年通号数】公開・登録公報 2013-001

【出願番号】特願 2012-521761 (P2012-521761)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/485 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 489/02 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/485

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 47/34

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 489/02

【手続補正書】

【提出日】平成 25 年 7 月 19 日 (2013.7.19)

【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

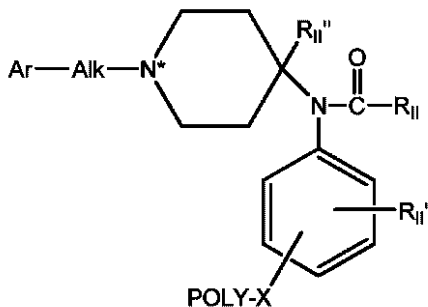
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I - C a :

【化 1 3】



(化学式 I I - C a)

の化合物から選択される化合物であって、式中、

N * は、窒素であり、

A r は、シクロヘキシル、フェニル、ハロフェニル、メトキシフェニル、アミノフェニル、ピリジル、フリル、およびチエニルから成る群より選択され、

A l k は、エチレンおよびプロピレンから成る群より選択され、

R₁₁ は、低級アルキル、低級アルコキシ、ジメチルアミノ、シクロプロピル、1 - ピロリジル、モルフォリノから成る群より選択され、

R₁₁' は、水素、メチル、およびメトキシから成る群より選択され、

R₁₁" は、水素および低級アルキルから成る群より選択され、

X は、リンカーであり、かつ

POLY は、水溶性非ペプチドオリゴマーである、化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 2】

Alk がエチレンである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 3】

R₁₁ が低級アルキルである、請求項 1 もしくは請求項 2 に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 4】

R₁₁ がエチルである、請求項 1 ~ 請求項 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 5】

R₁₁' が水素である、請求項 1 ~ 請求項 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 6】

R₁₁" が水素である、請求項 1 ~ 請求項 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 7】

Ar がフェニルである、請求項 1 ~ 請求項 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 8】

X が O である、請求項 1 ~ 請求項 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 9】

POLY がポリ（アルキレンオキシド）である、請求項 1 ~ 請求項 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 10】

前記ポリ（アルキレンオキシド）がポリ（エチレンオキシド）である、請求項 9 に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 11】

前記ポリ（エチレンオキシド）がアルコキシまたはヒドロキシ末端封止部分を含む、請求項 10 に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 12】

前記ポリ（エチレンオキシド）が 1 ~ 30 の間のモノマーから形成される、請求項 11 に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

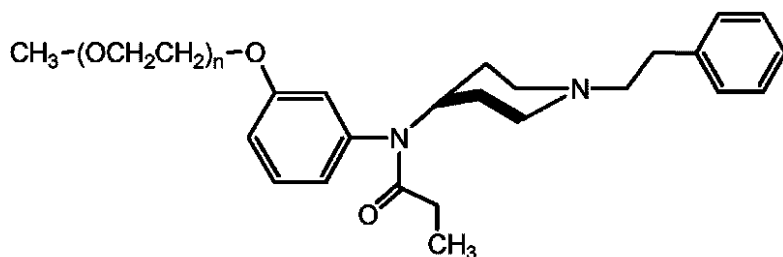
【請求項 13】

前記ポリ（エチレンオキシド）が 1 ~ 10 の間のモノマーから形成される、請求項 12 に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 14】

前記化合物が式：

【化 9 8】



の化合物から選択され、ここで n が 1 ~ 30 の整数である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

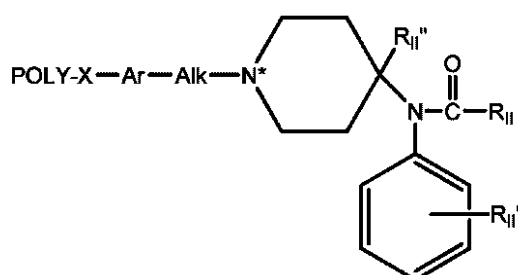
【請求項 15】

n が 1 ~ 10 の整数である、請求項 14 に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 16】

式 I I - C b :

【化 14】



(化学式 I I - C b)

の化合物から選択される化合物であって、式中、

N^* は、窒素であり、

Ar は、シクロヘキシル、フェニル、ハロフェニル、メトキシフェニル、アミノフェニル、ピリジル、フリル、およびチエニルから成る群より選択され、

Alk は、エチレンおよびプロピレンから成る群より選択され、

R_{II} は、低級アルキル、低級アルコキシ、ジメチルアミノ、シクロプロピル、1-ピロリジル、モルフォリノから成る群より選択され、

R_{II}' は、水素、メチル、およびメトキシから成る群より選択され、

R_{II}'' は、水素および低級アルキルから成る群より選択され、

X は、リンカーであり、かつ

POLY は、水溶性非ペプチドオリゴマーである化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 17】

Alk がエチレンである、請求項 16 に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 18】

R_{II} が低級アルキルである、請求項 16 もしくは請求項 17 に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 19】

R_{II} がエチルである、請求項 16 ~ 請求項 18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 20】

R_{II}' が水素である、請求項 16 ~ 請求項 19 のいずれか 1 項に記載の化合物または

その薬剤として許容される塩。

【請求項 2 1】

R₁ が水素である、請求項 1 6 ~ 請求項 2 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 2 2】

A_r がフェニルである、請求項 1 6 ~ 請求項 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 2 3】

X が O である、請求項 1 6 ~ 請求項 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 2 4】

P O L Y がポリ（アルキレンオキシド）である、請求項 1 6 ~ 請求項 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 2 5】

前記ポリ（アルキレンオキシド）がポリ（エチレンオキシド）である、請求項 2 4 に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 2 6】

前記ポリ（エチレンオキシド）がアルコキシまたはヒドロキシ末端封止部分を含む、請求項 2 5 に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 2 7】

前記ポリ（エチレンオキシド）が 1 ~ 3 0 の間のモノマーから形成される、請求項 2 6 に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

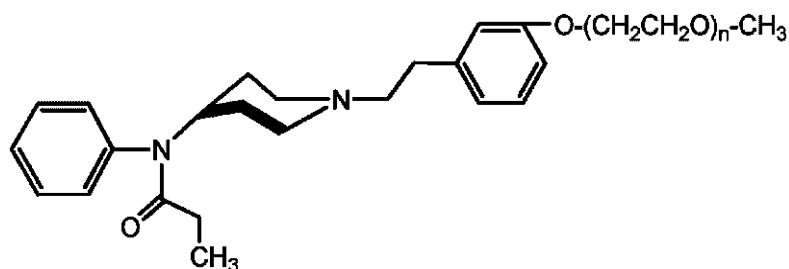
【請求項 2 8】

前記ポリ（エチレンオキシド）が 1 ~ 1 0 の間のモノマーから形成される、請求項 2 7 に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 2 9】

前記化合物が式：

【化 9 9】



の化合物から選択され、ここで n が 1 ~ 3 0 の整数である、請求項 1 6 に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 3 0】

n が 1 ~ 1 0 の整数である、請求項 2 9 に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

【請求項 3 1】

請求項 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩と、任意選択で、薬剤として許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項 3 2】

患者における疼痛を治療するための組成物であって、該組成物は、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩を含む、組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 1 8

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 1 8 】

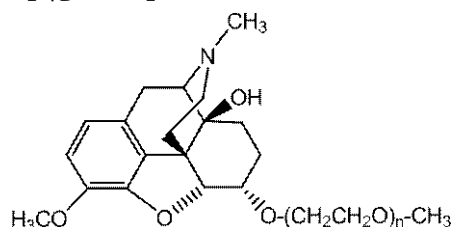
本発明の、これら、および他の目的、態様、実施形態、および特徴は、以下の発明を実施するための形態とともに読み取ることによってさらに明らかになるであろう。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

式：

【化 9 6 】



を有する化合物（式中、 n は、1 ~ 9 の値を有する整数である。）およびその薬剤として許容される塩。

(項目 2)

n は 1 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

n は 2 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

n は 3 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5)

n は 4 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 6)

n は 5 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7)

n は 6 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 8)

n は 7 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 9)

n は 8 である、項目 1 に記載の化合物。

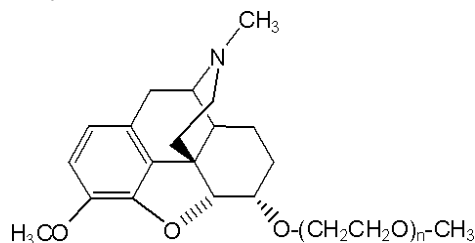
(項目 1 0)

n は 9 である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 1)

式：

【化 9 7 】



を有する化合物（式中、 n は、1～9の値を有する整数である。）およびその薬剤として許容される塩。

（項目12）

n は1である、項目11に記載の化合物。

（項目13）

n は2である、項目11に記載の化合物。

（項目14）

n は3である、項目11に記載の化合物。

（項目15）

n は4である、項目11に記載の化合物。

（項目16）

n は5である、項目11に記載の化合物。

（項目17）

n は6である、項目11に記載の化合物。

（項目18）

n は7である、項目11に記載の化合物。

（項目19）

n は8である、項目11に記載の化合物。

（項目20）

n は9である、項目11に記載の化合物。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0060

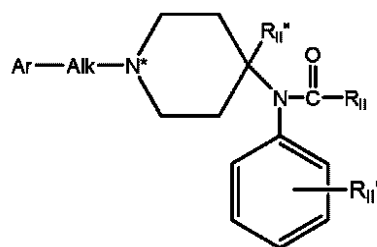
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0060】

本発明の1つ以上の実施形態において、化合物が提供され、該化合物は、安定した又は分解性の結合を介して水溶性非ペプチドオリゴマーに共有結合したオピオイドアゴニストの残基を含み、ここで、該オピオイドアゴニストは、以下の式：

【化6】



（化学式 I I）

によって包含される構造を有し、式中、

N^* は、窒素であり、

Ar は、シクロヘキシル、フェニル、ハロフェニル、メトキシフェニル、アミノフェニル、ピリジル、フリル、およびチエニルから成る群より選択され、

Alk は、エチレンおよびプロピレンから成る群より選択され、

R_{II} は、低級アルキル、低級アルコキシ、ジメチルアミノ、シクロプロピル、1-ピロリジル、モルフォリノ（好ましくは、エチルなどの低級アルキル）から成る群より選択され、

R_{II}' は、水素、メチル、およびメトキシからなる群より選択され、かつ

R_{II}'' は、水素および有機ラジカル（好ましくは低級アルキル）からなる群より選択される。

化学式 I I に関して、条件に応じて、アミンのうちの 1 つまたは両方（しかしより典型的には、化学式 I I において星印で標識されたアミン（「N *」））をプロトン化することができる。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 0 9

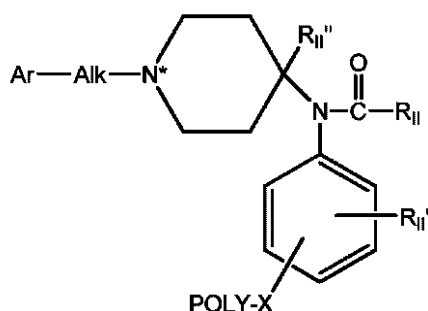
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 0 9】

式 I I のオピオイドアゴニストの例示的な抱合体には、以下の構造を有するものを含み、

【化 1 3】



化学式 I I - C a

式中、

N * は、窒素であり、

A r は、シクロヘキシル、フェニル、ハロフェニル、メトキシフェニル、アミノフェニル、ピリジル、フリル、およびチエニルから成る群より選択され、

A l k は、エチレンおよびプロピレンから成る群より選択され、

R_{I I} は、低級アルキル、低級アルコキシ、ジメチルアミノ、シクロプロピル、1 - ピロリジル、モルフォリノから成る群より選択され（好ましくは、エチルなどの低級アルキル）、

R_{I I} ' は、水素、メチル、およびメトキシから成る群より選択され、

R_{I I} '' は、水素および有機ラジカルから成る群より選択され（好ましくは低級アルキル）、

X は、リンカーであり（例えば、共有結合「-」または 1 つ以上の原子）、かつ

P O L Y は、水溶性非ペプチドオリゴマーである。

式 I I - C a に関して、条件に応じてアミンのうちの 1 つまたは両方（しかしより典型的には、化学式 I I - C a において星印で標識されたアミン（「N *」））をプロトン化することができる。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 1 0

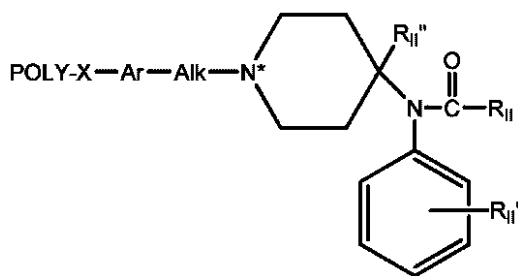
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 1 0】

化学式 I I のオピオイドアゴニストの追加的の例示的な抱合体には、以下の構造を有するものを含み、

【化 1 4】



化学式 I I - C b

式中、

N * は、窒素であり、

A r は、シクロヘキシル、フェニル、ハロフェニル、メトキシフェニル、アミノフェニル、ピリジル、フリル、およびチエニルから成る群より選択され、

A l k は、エチレンおよびプロピレンから成る群より選択され、

R_{II} は、低級アルキル、低級アルコキシ、ジメチルアミノ、シクロプロピル、1 - ピロリジル、モルフォリノから成る群より選択され（好ましくはエチルなどの低級アルキル）、

R_{II}' は、水素、メチル、およびメトキシから成る群より選択され、

R_{II}'' は、水素および有機ラジカルから成る群より選択され（好ましくは低級アルキル）、

X は、リンカーであり（例えば、共有結合「 - 」または1つ以上の原子）、かつ

P O L Y は、水溶性非ペプチドオリゴマーである。

化学式 I I - C b に関して、条件に応じて、アミンのうちの1つまたは両方（しかしより典型的には、化学式 I I - C b において星印で標識されたアミン（「 N * 」））をプロトン化することができる。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 1 1

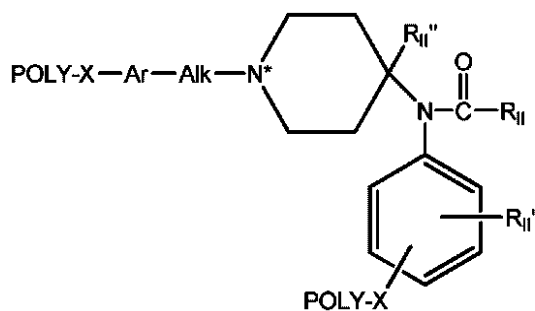
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 1 1】

化学式 I I のオピオイドアゴニストの追加の例示的な抱合体には、以下の構造を有するものを含み、

【化 1 5】



化学式 I I - C c

式中、

N * は、窒素であり、

A r は、シクロヘキシル、フェニル、ハロフェニル、メトキシフェニル、アミノフェニル、ピリジル、フリル、およびチエニルから成る群より選択され、

A l k は、エチレンおよびプロピレンから成る群より選択され、

R_{II} は、低級アルキル、低級アルコキシ、ジメチルアミノ、シクロプロピル、1 - ピロリジル、モルフォリノから成る群より選択され（好ましくはエチルなどの低級アルキル）、

R_{II}' は、水素、メチル、およびメトキシから成る群より選択され、

R_{II}'' は、水素および有機ラジカルから成る群より選択され（好ましくは低級アルキル）、

各 X は独立して、リンカーであり（例えば、共有結合「-」または1つ以上の原子）、かつ

各 POLY は独立して、水溶性非ペプチドオリゴマーである。

化学式 $II - Cc$ に関して、条件に応じて、アミンのうちの1つまたは両方（しかしより典型的には、化学式 $II - Cc$ において星印で標識されたアミン（「 N^* 」））をプロトン化することができる。