

【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 07 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 07 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

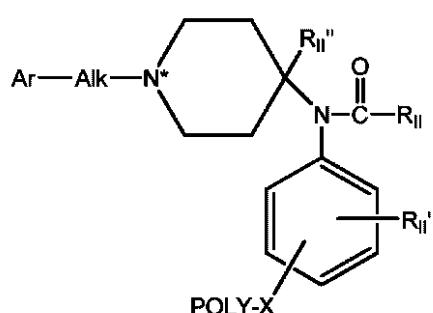
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I I - C a :

【化13】



(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、

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、

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、

R₁₂’は、水素、メチル、およびメトキシから成る群より選択され、

R₁₂”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-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】

A1k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】

R₁₂’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】

R₁₂”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】

A_r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。

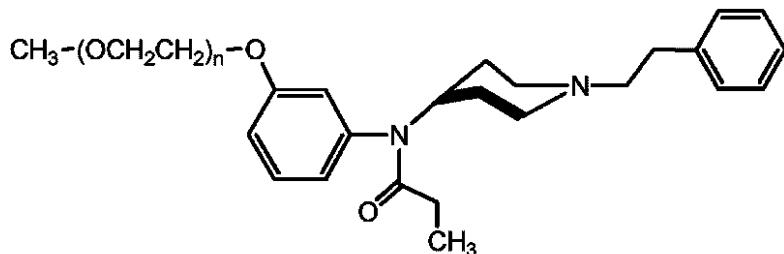
【請求項13】

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98】



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。

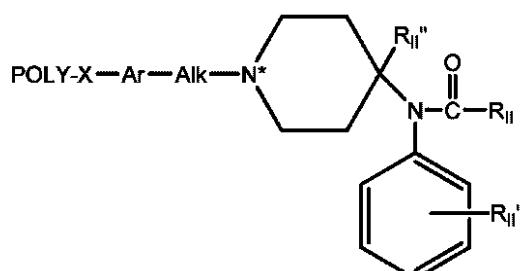
【請求項 15】

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、リンカーアリ、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 21】

R₁₁₁”が水素である、請求項16～請求項20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 22】

A_rがフェニルである、請求項16～請求項21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 23】

XがOである、請求項16～請求項22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 24】

POLYがポリ(アルキレンオキシド)である、請求項16～請求項23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 25】

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24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 26】

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25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 27】

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26に記載の化合物またはその薬剤として許容される塩。

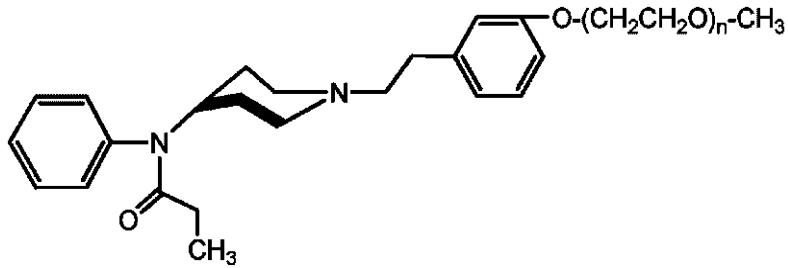
【請求項 28】

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27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 29】

前記化合物が式：

【化99】



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 30】

nが1～10の整数である、請求項29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 31】

請求項1～30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 32】

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1～30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】

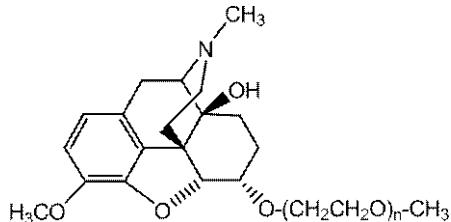
本発明の、これら、および他の目的、態様、実施形態、および特徴は、以下の発明を実施するための形態とともに読み取ることでさらに明らかになるであろう。

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96】



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。

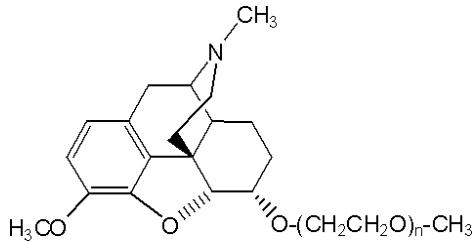
(項目10)

nは9である、項目1に記載の化合物。

(項目11)

式：

【化97】



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

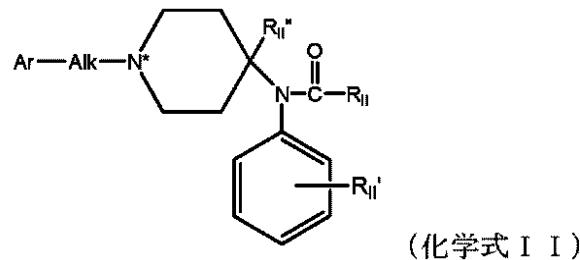
【補正方法】変更

【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】



によって包含される構造を有し、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、

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、

$R_{I\ I}$ 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（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、

$R_{I\ I}'$ 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

$R_{I\ I}''$ 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 について、条件に応じて、アミンのうちの1つまたは両方（しかしそれ典型的には、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】0109

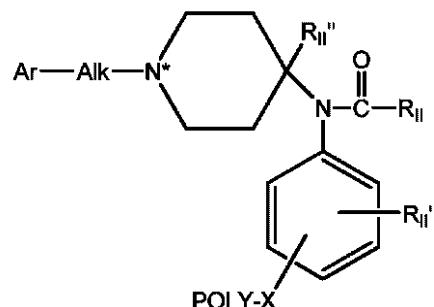
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0109】

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13】



化学式Ⅰ-I-Ca

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、

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（好ましくは、エチルなどの低級アルキル）、

R_{11'}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_{11''}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

POLYは、水溶性非ペプチドオリゴマーである。

式Ⅰ-I-Caについて、条件に応じてアミンのうちの1つまたは両方（しかしそれ典型的には、化学式Ⅰ-I-Ca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】0110

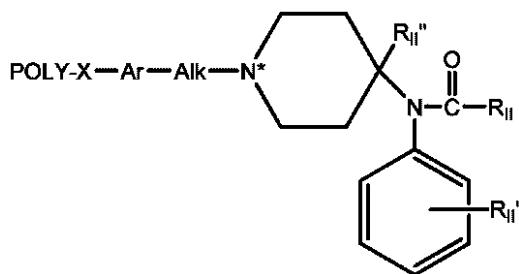
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0110】

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14】



化学式 II-Cb

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、

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（好ましくはエチルなどの低級アルキル）、

R_{11'}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_{11''}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

POLYは、水溶性非ペプチドオリゴマーである。

化学式II-Cbに関して、条件に応じて、アミンのうちの1つまたは両方（しかしそれに典型的には、化学式II-Cb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】0111

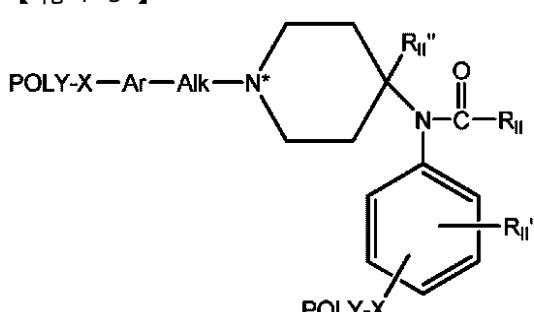
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0111】

化学式II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15】



化学式 II-Cc

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、

$R_{I\ I}$ 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）、

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（しかしそれに典型的には、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。