【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30年3月29日(2018.3.29)

【公表番号】特表2017-505826(P2017-505826A)
【公表日】平成29年2月23日(2017.2.23)
【年通号数】公開・登録公報2017-008
【出願番号】特願2016-569581(P2016-569581)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/5375　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/28　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/50　(2017.01)
Ａ６１Ｋ　9/08　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　9/10　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/14　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/16　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/26　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 295/215　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｐ　43/00　１１１
Ａ６１Ｐ　43/00　１２３
Ａ６１Ｋ　31/5375
Ａ６１Ｐ　25/28
Ａ６１Ｋ　47/48
Ａ６１Ｋ　9/08
Ａ６１Ｋ　9/10
Ａ６１Ｋ　47/14
Ａ６１Ｋ　47/16
Ａ６１Ｋ　47/26
Ｃ０７Ｄ 295/215

【手続補正書】
【提出日】平成30年2月16日(2018.2.16)
【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】
β１－ＡＤＲアゴニストプロドラッグ化合物であって、前記プロドラッグ化合物は、対応するβ１－ＡＤＲアゴニスト化合物を放出するようにｉｎ　ｖｉｖｏで加水分解可能であり、そして前記対応するβ１－ＡＤＲアゴニスト化合物に比べてより大きな親油性およびＣＮＳバイオアベイラビリティを前記プロドラッグ化合物に付与する少なくとも１つの基を含有する、プロドラッグ化合物。
【請求項２】
βアレスチン経路よりもｃＡＭＰ経路を刺激する、請求項１に記載のプロドラッグ化合

物。
【請求項３】
１０$^{-4}$Ｍから１０$^{-10}$Ｍの範囲の同じ濃度でβアレスチン経路より少なくとも５０％多くｃＡＭＰシグナリングカスケードを刺激する、請求項１に記載のプロドラッグ化合物。
【請求項４】
ｃＡＭＰシグナリング経路のレベルの２０％を超えないレベルでβアレスチンを刺激する、請求項１に記載のプロドラッグ化合物。
【請求項５】
ｃｌｏｇＰ値＞＋１．０を有する、請求項１に記載のプロドラッグ化合物。
【請求項６】
前記β１－ＡＤＲアゴニスト化合物のｃｌｏｇＰ値より少なくとも＋１．５０高いｃｌｏｇＰ値を有する、請求項５に記載のプロドラッグ化合物。
【請求項７】
キサモテロールプロドラッグである、請求項５に記載のプロドラッグ化合物。
【請求項８】
ラセミ化合物である、請求項７に記載のプロドラッグ化合物。
【請求項９】
（Ｓ）－化合物である、請求項７に記載のプロドラッグ化合物。
【請求項１０】
（Ｒ）－化合物である、請求項７に記載のプロドラッグ。
【請求項１１】
下流のＣＲＥＢ経路をさらに活性化する、請求項１に記載のプロドラッグ化合物。
【請求項１２】
前記キサモテロールプロドラッグが、アシル基、カルバメート基、またはオキソアゾリジニル基に結合している末端のフェニルヒドロキシル基および／または２級ヒドロキシ基を有するキサモテロールを含み、前記アシル基、前記カルバメート基、または前記オキソアゾリジニル基はｉｎ　ｖｉｖｏで加水分解可能である、請求項７に記載のプロドラッグ化合物。
【請求項１３】
前記キサモテロールプロドラッグが、それぞれＲ１－（Ｃ＝Ｏ）－Ｏ－基および／またはＲ２－（Ｃ＝Ｏ）－Ｏ－基によってアシル化されている前記末端のフェニルヒドロキシル基および／またはその２級ヒドロキシ基を有するアシル化キサモテロールであり、式中、R_1およびR_2は同じでもよく、または異なっていてもよく、かつ直鎖状、分枝状、もしくは環状、またはこれらの組合せである各々炭素原子５から３０個の親油性基であり、これらは、非置換であるか、または１から４個の低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、もしくはハロ基により任意選択で置換されており、前記環状基はヘテロ原子０、１、または２個を含有する５員または６員環であり、前記ヘテロ原子は－Ｏ－もしくは－Ｎ－またはそれらの両方であり、前記環状基は飽和または不飽和である、請求項１２に記載のプロドラッグ。
【請求項１４】
Ｒ１および／またはＲ２における環状環が、ピロール、フラン、イミジゾリジン（ｉｍｉｄｉｚｏｌｉｄｉｎｅ）、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、またはピランを含み、これらは各々非置換であるか、または任意選択で置換されている、請求項１３に記載のプロドラッグ。
【請求項１５】
R_1および／R_2がアミノ酸ラジカルを含有する、請求項１３に記載のプロドラッグ。
【請求項１６】
前記ハロがフルオロである、請求項１３に記載のプロドラッグ。
【請求項１７】

社会的記憶を含めた認知を改善するのに有効な量の、請求項１に記載の１つまたは複数のβ１－ＡＤＲアゴニストプロドラッグを含む、ヒトにおけるＤＳを処置するための組成物。
【請求項１８】
前記β$_1$－ＡＤＲアゴニストプロドラッグがキサモテロールプロドラッグである、請求項１５に記載の組成物。
【請求項１９】
前記組成物が皮下注射により投与されることを特徴とする、請求項１７に記載の組成物。
【請求項２０】
社会的記憶を含めた認知を改善するのに有効な量の、請求項１に記載の１つまたは複数のβ$_1$－ＡＤＲアゴニストプロドラッグを含む、ヒトにおけるＡＤを処置するための組成物。
【請求項２１】
前記β１－ＡＤＲアゴニストプロドラッグがキサモテロールプロドラッグである、請求項１７に記載の組成物。
【請求項２２】
前記組成物が皮下注射により投与されることを特徴とする、請求項２０に記載の組成物。
【請求項２３】
認知を改善し、そして多動性を低減するのに有効な量の、請求項１に記載の１つまたは複数のβ１－ＡＤＲアゴニストプロドラッグを含む、ヒトにおけるＡＤＤまたはＡＤＨＤを処置するための組成物。
【請求項２４】
前記β$_1$－ＡＤＲアゴニストプロドラッグがキサモテロールプロドラッグである、請求項１９に記載の組成物。
【請求項２５】
前記組成物が皮下注射により投与されることを特徴とする、請求項２３に記載の組成物。
【請求項２６】
社会的記憶を含めた認知を改善するのに有効な量の、請求項１に記載の１つまたは複数のβ$_1$－ＡＤＲアゴニストプロドラッグを含む、ヒトにおける自閉症を処置するための組成物。
【請求項２７】
前記β$_1$－ＡＤＲアゴニストプロドラッグがキサモテロールプロドラッグである、請求項２１に記載の組成物。
【請求項２８】
前記組成物が皮下注射により投与されることを特徴とする、請求項２６に記載の組成物。
【請求項２９】
治療的使用のための１つまたは複数のβ$_1$－ＡＤＲアゴニストプロドラッグを選択する方法であって：
ａ）対応するβ$_1$－ＡＤＲアゴニスト化合物に比べて増強されたｃｌｏｇＰ値を有する１つまたは複数のプロドラッグ化合物を選択するステップ、
ｂ）ステップａ）からの選択したプロドラッグ化合物を、一式のＡＤＭＥ試験に供し、前記プロドラッグ化合物についてのＳＰＲ値を決定するステップ、
ｃ）ステップｂ）からの１つまたは複数のプロドラッグ化合物を選択し、前記プロドラッグ化合物をｉｎ　ｖｉｖｏの生体分布および薬物動態学的評価に供するステップ、
ｄ）ステップｃ）からの１つまたは複数のプロドラッグ化合物を前臨床動物モデル研究のために選択するステップ、および

ｅ）さらなる開発および治療的使用のために、ステップａ）～ｄ）の全てにおいて選択された各化合物についてのＴＰＰを生成するステップ
を含む、方法。
【請求項３０】
選択される前記１つまたは複数のβ$_1$－ＡＤＲアゴニストプロドラッグが、キサモテロールプロドラッグである、請求項２９に記載の方法。
【請求項３１】
請求項１に記載の１つまたは複数のβ$_1$－ＡＤＲアゴニストプロドラッグ、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。
【請求項３２】
水性ベースの溶液の形態である、請求項３１に記載の医薬組成物。
【請求項３３】
懸濁物の形態である、請求項３１に記載の医薬組成物。
【請求項３４】
前記β１－ＡＤＲアゴニストプロドラッグがキサモテロールプロドラッグである、請求項３１に記載の医薬組成物。
【請求項３５】
前記キサモテロールプロドラッグが（Ｒ）－エナンチオマープロドラッグである、請求項３４に記載の医薬組成物。
【請求項３６】
前記キサモテロールプロドラッグが（Ｓ）－エナンチオマープロドラッグである、請求項３４に記載の医薬組成物。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０００９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０００９】
本発明は、アルツハイマー病、ダウン症候群、ＡＤＤ、ＡＤＨＤ、および／または自閉症を表すヒトにおける、社会的記憶および他の認知形質を改善するための方法も提供する。
本発明は、例えば、以下の項目を提供する。
（項目１）
β１－ＡＤＲアゴニストプロドラッグ化合物であって、前記プロドラッグ化合物は、対応するβ１－ＡＤＲアゴニスト化合物を放出するようにｉｎ　ｖｉｖｏで加水分解可能であり、そして前記対応するβ１－ＡＤＲアゴニスト化合物に比べてより大きな親油性およびＣＮＳバイオアベイラビリティを前記プロドラッグ化合物に付与する少なくとも１つの基を含有する、プロドラッグ化合物。
（項目２）
βアレスチン経路よりもｃＡＭＰ経路を刺激する、項目１に記載のプロドラッグ化合物。
（項目３）
10^{-4}Ｍから10^{-10}Ｍの範囲の同じ濃度でβアレスチン経路より少なくとも５０％多くｃＡＭＰシグナリングカスケードを刺激する、項目１に記載のプロドラッグ化合物。
（項目４）
ｃＡＭＰシグナリング経路のレベルの２０％を超えないレベルでβアレスチンを刺激する、項目１に記載のプロドラッグ化合物。

（項目５）
ｃｌｏｇＰ値＞＋１．０を有する、項目１に記載のプロドラッグ化合物。
（項目６）
前記β１－ＡＤＲアゴニスト化合物のｃｌｏｇＰ値より少なくとも＋１．５０高いｃｌｏｇＰ値を有する、項目５に記載のプロドラッグ化合物。
（項目７）
キサモテロールプロドラッグである、項目５に記載のプロドラッグ化合物。
（項目８）
ラセミ化合物である、項目７に記載のプロドラッグ化合物。
（項目９）
（Ｓ）－化合物である、項目７に記載のプロドラッグ化合物。
（項目１０）
（Ｒ）－化合物である、項目７に記載のプロドラッグ。
（項目１１）
下流のＣＲＥＢ経路をさらに活性化する、項目１に記載のプロドラッグ化合物。
（項目１２）
前記キサモテロールプロドラッグが、アシル基、カルバメート基、またはオキソアゾリジニル基に結合している末端のフェニルヒドロキシル基および／または２級ヒドロキシ基を有するキサモテロールを含み、前記アシル基、前記カルバメート基、または前記オキソアゾリジニル基はｉｎ　ｖｉｖｏで加水分解可能である、項目７に記載のプロドラッグ化合物。
（項目１３）
前記キサモテロールプロドラッグが、それぞれＲ１－（Ｃ＝Ｏ）－Ｏ－基および／またはＲ２－（Ｃ＝Ｏ）－Ｏ－基によってアシル化されている前記末端のフェニルヒドロキシル基および／またはその２級ヒドロキシ基を有するアシル化キサモテロールであり、式中、R_1およびR_2は同じでもよく、または異なっていてもよく、かつ直鎖状、分枝状、もしくは環状、またはこれらの組合せである各々炭素原子５から３０個の親油性基であり、これらは、非置換であるか、または１から４個の低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、もしくはハロ基により任意選択で置換されており、前記環状基はヘテロ原子０、１、または２個を含有する５員または６員環であり、前記ヘテロ原子は－Ｏ－もしくは－Ｎ－またはそれらの両方であり、前記環状基は飽和または不飽和である、項目１２に記載のプロドラッグ。
（項目１４）
Ｒ１および／またはＲ２における環状環が、ピロール、フラン、イミジゾリジン（ｉｍｉｄｉｚｏｌｉｄｉｎｅ）、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、またはピランを含み、これらは各々非置換であるか、または任意選択で置換されている、項目１３に記載のプロドラッグ。
（項目１５）
R_1および／R_2がアミノ酸ラジカルを含有する、項目１３に記載のプロドラッグ。
（項目１６）
前記ハロがフルオロである、項目１３に記載のプロドラッグ。
（項目１７）
社会的記憶を含めた認知を改善するのに有効な量の、項目１に記載の１つまたは複数のβ１－ＡＤＲアゴニストプロドラッグを投与するステップを伴う、ヒトにおけるＤＳを処置する方法。
（項目１８）
前記β_1－ＡＤＲアゴニストプロドラッグがキサモテロールプロドラッグである、項目１５に記載の方法。
（項目１９）
前記投与するステップが皮下注射による、項目１７に記載の方法。

（項目２０）
社会的記憶を含めた認知を改善するのに有効な量の、項目１に記載の１つまたは複数のβ$_1$－ＡＤＲアゴニストプロドラッグを投与するステップを伴う、ヒトにおけるＡＤを処置する方法。
（項目２１）
前記β１－ＡＤＲアゴニストプロドラッグがキサモテロールプロドラッグである、項目１７に記載の方法。
（項目２２）
前記投与するステップが皮下注射による、項目２０に記載の方法。
（項目２３）
認知を改善し、そして多動性を低減するのに有効な量の、項目１に記載の１つまたは複数のβ１－ＡＤＲアゴニストプロドラッグを投与するステップを伴う、ヒトにおけるＡＤＤまたはＡＤＨＤを処置する方法。
（項目２４）
前記β$_1$－ＡＤＲアゴニストプロドラッグがキサモテロールプロドラッグである、項目１９に記載の方法。
（項目２５）
前記投与するステップが皮下注射による、項目２３に記載の方法。
（項目２６）
社会的記憶を含めた認知を改善するのに有効な量の、項目１に記載の１つまたは複数のβ$_1$－ＡＤＲアゴニストプロドラッグを投与するステップを伴う、ヒトにおける自閉症を処置する方法。
（項目２７）
前記β$_1$－ＡＤＲアゴニストプロドラッグがキサモテロールプロドラッグである、項目２１に記載の方法。
（項目２８）
前記投与するステップが皮下注射による、項目２６に記載の方法。
（項目２９）
治療的使用のための１つまたは複数のβ$_1$－ＡＤＲアゴニストプロドラッグを選択する方法であって：
ａ）対応するβ$_1$－ＡＤＲアゴニスト化合物に比べて増強されたｃｌｏｇＰ値を有する１つまたは複数のプロドラッグ化合物を選択するステップ、
ｂ）ステップａ）からの選択したプロドラッグ化合物を、一式のＡＤＭＥ試験に供し、前記プロドラッグ化合物についてのＳＰＲ値を決定するステップ、
ｃ）ステップｂ）からの１つまたは複数のプロドラッグ化合物を選択し、前記プロドラッグ化合物をｉｎ　ｖｉｖｏの生体分布および薬物動態学的評価に供するステップ、
ｄ）ステップｃ）からの１つまたは複数のプロドラッグ化合物を前臨床動物モデル研究のために選択するステップ、および
ｅ）さらなる開発および治療的使用のために、ステップａ）～ｄ）の全てにおいて選択された各化合物についてのＴＰＰを生成するステップ
を含む、方法。
（項目３０）
選択される前記１つまたは複数のβ$_1$－ＡＤＲアゴニストプロドラッグが、キサモテロールプロドラッグである、項目２９に記載の方法。
（項目３１）
項目１に記載の１つまたは複数のβ$_1$－ＡＤＲアゴニストプロドラッグ、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。
（項目３２）
水性ベースの溶液の形態である、項目３１に記載の医薬組成物。
（項目３３）

懸濁物の形態である、項目３１に記載の医薬組成物。
（項目３４）
前記β１－ＡＤＲアゴニストプロドラッグがキサモテロールプロドラッグである、項目３１に記載の医薬組成物。
（項目３５）
前記キサモテロールプロドラッグが（Ｒ）－エナンチオマープロドラッグである、項目３４に記載の医薬組成物。
（項目３６）
前記キサモテロールプロドラッグが（Ｓ）－エナンチオマープロドラッグである、項目３４に記載の医薬組成物。