

【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18年9月28日(2006.9.28)

【公表番号】特表2002-522443(P2002-522443A)

【公表日】平成14年7月23日(2002.7.23)

【出願番号】特願2000-563666(P2000-563666)

【国際特許分類】

C 07 F	9/09	(2006.01)
A 61 K	31/10	(2006.01)
A 61 K	31/355	(2006.01)
A 61 K	31/437	(2006.01)
A 61 K	31/661	(2006.01)
A 61 K	31/665	(2006.01)
A 61 K	31/675	(2006.01)
A 61 K	31/7048	(2006.01)
A 61 P	25/00	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
C 07 C	319/14	(2006.01)
C 07 C	323/12	(2006.01)
C 07 D	311/72	(2006.01)
C 07 D	491/052	(2006.01)
C 07 F	9/6515	(2006.01)
C 07 F	9/655	(2006.01)
C 07 F	9/6561	(2006.01)
C 07 H	17/04	(2006.01)
A 61 K	38/00	(2006.01)

【F I】

C 07 F	9/09	K
A 61 K	31/10	
A 61 K	31/355	
A 61 K	31/437	
A 61 K	31/661	
A 61 K	31/665	
A 61 K	31/675	
A 61 K	31/7048	
A 61 P	25/00	1 0 1
A 61 P	35/00	
C 07 C	319/14	
C 07 C	323/12	
C 07 D	311/72	1 0 2
C 07 D	491/052	
C 07 F	9/6515	
C 07 F	9/655	
C 07 F	9/6561	Z
C 07 H	17/04	
A 61 K	37/02	

【手続補正書】

【提出日】平成18年8月7日(2006.8.7)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

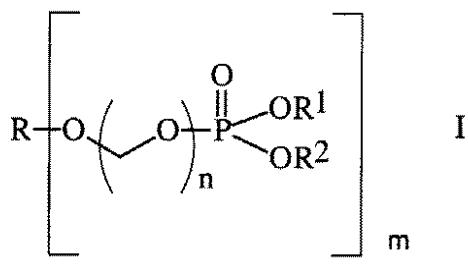
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式I:

【化1】



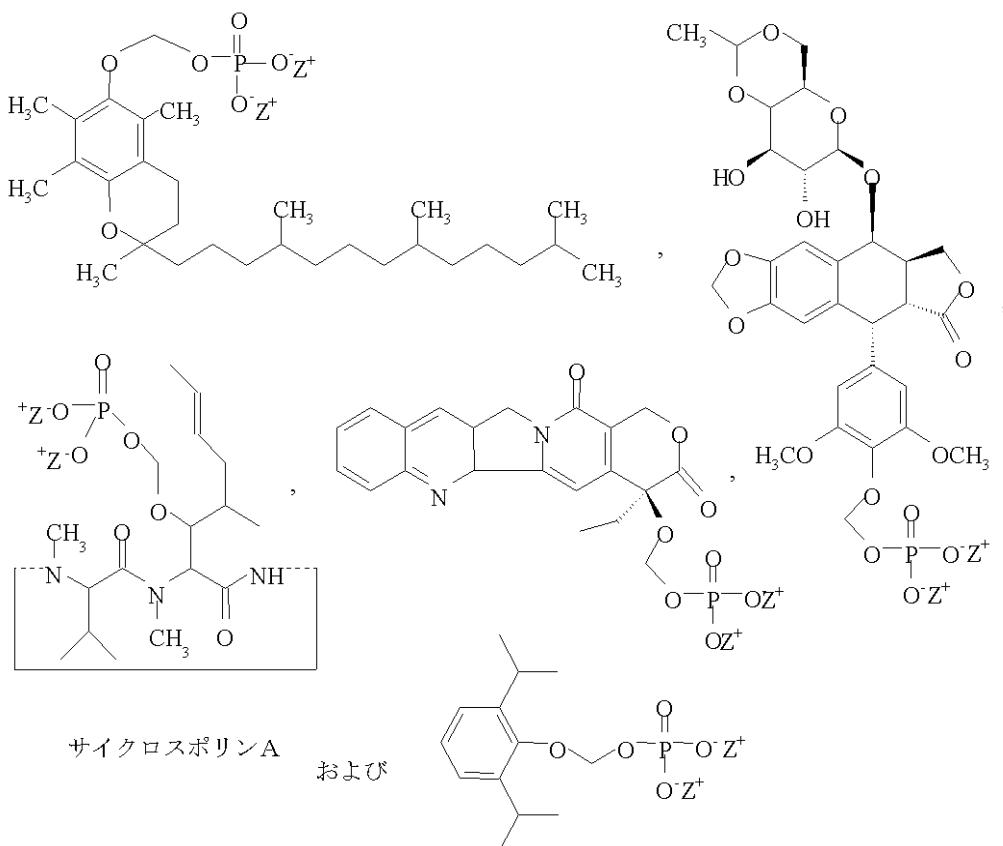
[式中、R-O-は、タキソール(taxol)およびタキソール誘導体を除くアルコール含有またはフェノール含有医薬化合物残基；R<sup>1</sup>は水素、アルカリ金属イオン、プロトン化アミンまたはプロトン化アミノ酸；R<sup>2</sup>は水素、アルカリ金属イオン、プロトン化アミンまたはプロトン化アミノ酸；nは1または2の整数；mは少なくとも1の整数を示す]で表される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項2】 アルコール含有またはフェノール含有化合物が、カンプトテシン(camptothecin)、カンプトテシン類似体、プロポフォール(propofol)、エトポシド(etoposide)、ビタミンEおよびサイクロスボリンAからなる群から選ばれる請求項1記載の化合物。

【請求項3】 R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>のアルカリ金属イオンが、各々、独立してナトリウム、カリウムおよびリチウムからなる群から選ばれる請求項1記載の化合物。

【請求項4】 式:

【化2】



[式中、Zは、水素、アルカリ金属イオンおよびアミンからなる群から選ばれる基を示す]からなる群から選ばれる化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項5】 各Zが、独立して、ナトリウム、トロメタミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、アルギニン、リジン、エタノールアミンおよびN-メチルグルカミンからなる群から選ばれる基である請求項4記載の化合物。

【請求項6】 式III:

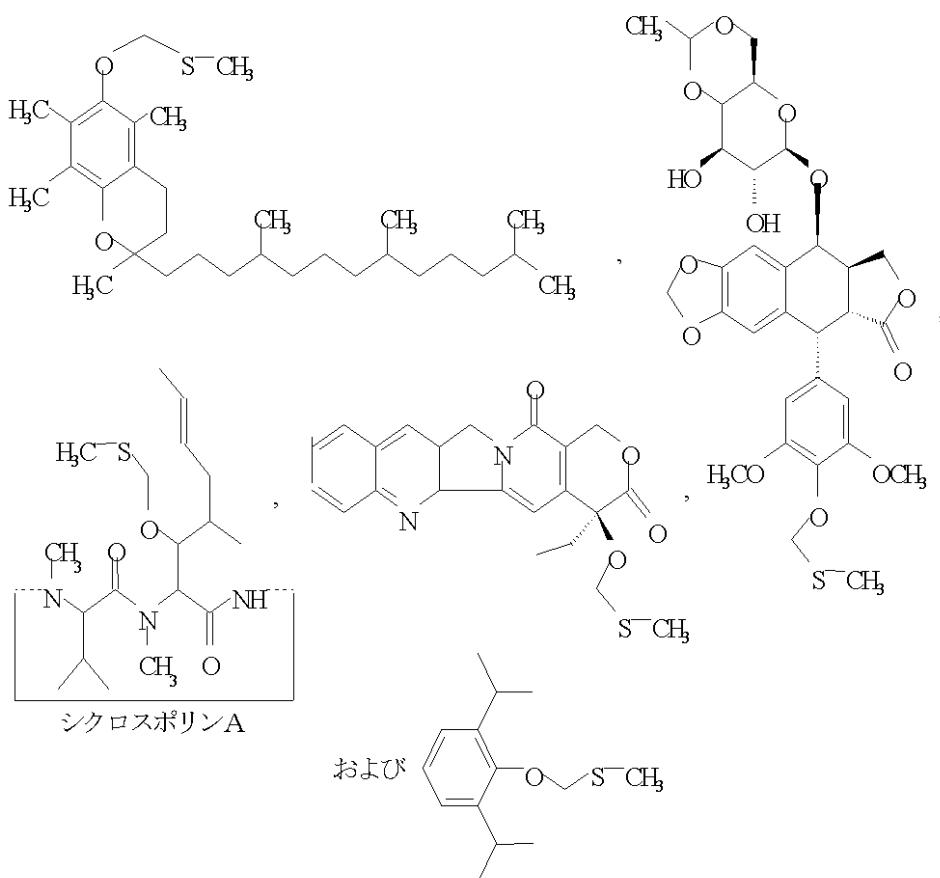
【化3】



[式中、R-O-は、タキソールおよびタキソール誘導体を除くアルコール含有またはフェノール含有医薬化合物残基を示す]で表される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項7】 式:

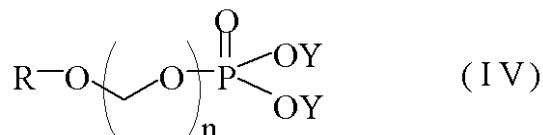
【化4】



からなる群から選ばれる化合物である請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】 式 I V :

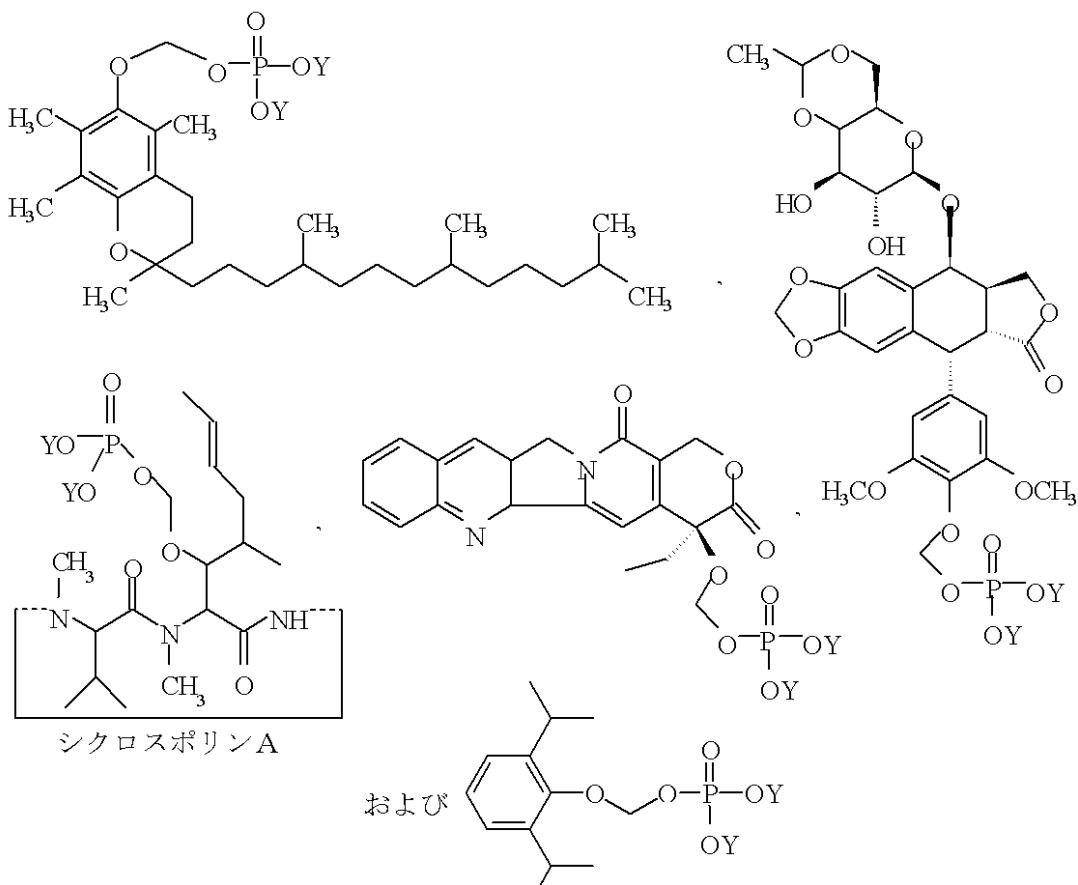
【化 5】



[式中、R - O - は、タキソールおよびタキソール誘導体を除くアルコール含有またはフェノール含有医薬化合物残基；Yはホスホノ保護基；nは1または2の整数を示す]で表される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 9】

【化 6】



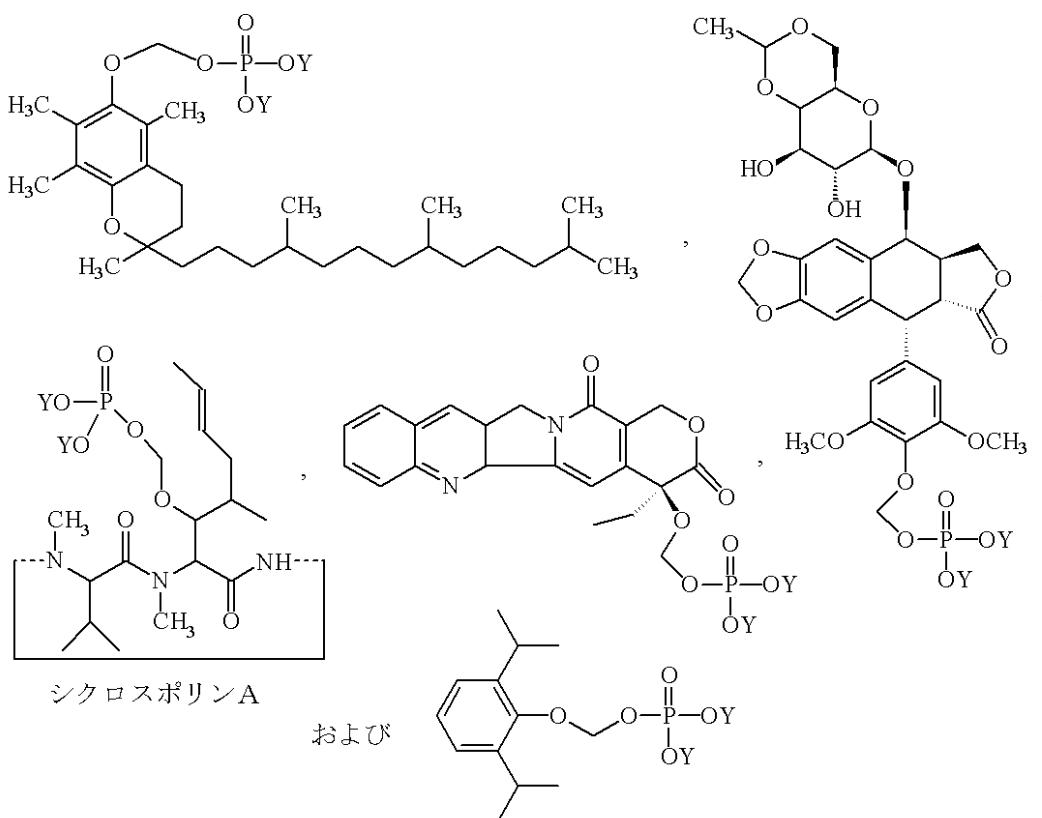
[式中、Yはホスホノ保護基を示す]からなる群から選ばれる化合物である請求項8記載の化合物。

【請求項10】ホスホノ保護基が、ベンジル基、*t*-ブチル基、アリル基および他の許容されるホスフェート保護基からなる群から選ばれる請求項8記載の化合物。

【請求項11】有効量の請求項1記載の化合物および医薬上許容される担体を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項12】式：

【化7】



〔式中、Yはホスホノ保護基を示す〕で表される化合物の1つから、ホスホノ保護基を除去し、生成物を回収することを特徴とする請求項4記載の化合物の製造法。

【請求項13】 式R-O-H

〔式中R-O-は、タキソールおよびタキソール誘導体を除くアルコール含有またはフェノール含有医薬化合物残基を示す〕で表される化合物またはその医薬上許容される塩を、無水酢酸および酢酸の存在下にジメチルスルホキシドと反応させ、生成物を回収することを特徴とする請求項6記載の化合物の製造法。

【請求項14】 式III:

【化8】



〔式中、R-O-は、タキソールおよびタキソール誘導体を除くアルコール含有またはフェノール含有医薬化合物残基〕で表される化合物またはその医薬上許容される塩を、N-ヨードスクシンアミドおよび式HOP[O][OY]<sub>2</sub>〔式中、Yはホスホノ保護基を示す〕で表される保護リン酸と反応させ、生成物を回収することを特徴とする請求項8記載の化合物の製造法。

【請求項15】 ホスホノ保護基が、ベンジル基、t-ブチル基およびアリル基からなる群から選ばれる請求項14記載の製造法。

【請求項16】 治療の必要な患者に有効量の請求項11記載の組成物を投与することを特徴とする治療法。

【請求項17】 化合物を経口投与する請求項16記載の方法。

【請求項18】 化合物を非経口投与する請求項16記載の方法。

【請求項19】 式Iの化合物の医薬としての使用。

【請求項20】 化合物がプロポフォール誘導体であり、医薬が麻酔効果を生じる請求項19記載の使用。

【請求項 21】 化合物がプロポフォール誘導体ではなく、医薬が抗腫瘍作用を有する請求項 19 記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

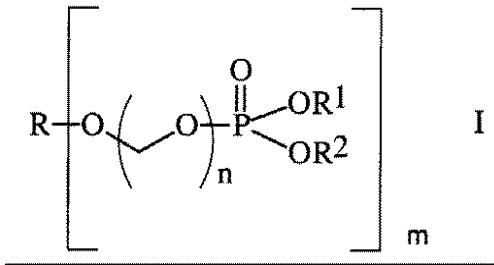
【補正の内容】

【0007】

#### 発明の概要

本明細書に記載の発明は、新規な composition of matter を包含する。本発明は、一般式 I :

【化12】



で表されるアルコールおよびフェノール含有医薬の水溶性ホスホノキシメチル誘導体に関する。

上記式 I は ROH の誘導体であり、式中、ROH は、カンプトテシン、プロポフォール、エトポシド、ビタミン E およびサイクロスボリン A のようなアルコール - またはフェノール - 含有薬剤を表す。上記式 I 中、m は少なくとも 1 の整数を示し、n は 1 または 2 の整数を示す。n が 2 の場合、ROH は、好ましくは、プロポフォールのようなフェノール含有医薬である。また、固有の貧水溶性のため、注射剤形が可能でない幾つかの薬剤も包含する。これらには、ダナゾール (danazol)、メチルテストステロン、インドキノールおよびアトバクオン (atovaquone) が包含される。R<sup>1</sup> は水素または、水素、ナトリウム、カリウムおよびリチウムを包含するアルカリ金属イオン、プロトン化アミン、プロトン化アミノ酸または他の医薬上許容されるカチオンである。R<sup>2</sup> は水素、ナトリウム、カリウムおよびリチウムを包含するアルカリ金属イオン、プロトン化アミン、プロトン化アミノ酸または他の医薬上許容されるカチオンである。静脈内または経口投与後、式 I の誘導体は、加水分解および / またはホスファターゼによって親薬剤に戻される。

したがって、本発明の 1 つの目的は、水不溶性薬剤の、優れた作用および水溶性を示す誘導体を開発することである。

本発明の他の目的は、ある量の式 I の化合物と医薬上許容される担体とを含んでなるこれらの水溶性化合物の医薬組成物を開発することである。

さらに本発明の他の目的は、医薬処方を作る際の pH レベルにおいて良好な安定性を有し、かつ、生理条件下で in vivo において速やかに分解してプロドラッグとして作用しうる薬剤誘導体を開発することである。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

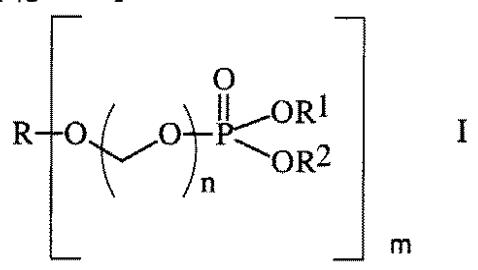
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

本発明の 1 つの態様は、式 I :

## 【化14】



で表されるアルコールおよびフェノール含有医薬の誘導体を提供するものである。

式Iの誘導体は、スキームIで示す反応シーケンスで製造できる。

## 【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0016】

第1工程において、カンプトテシンの遊離ヒドロキシ基を対応するメチルチオメチルエーテル(-OCH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>)基に変換する。この変換を、無水酢酸および酢酸の存在下でのジメチルスルホキシドとの反応によって達成してもよい。この方法(一般にPummer反応として知られている)は、タキソールのメチルチオメチル化に、Bristol-Meyers Squibbによって首尾良く適用された(EP 0604910A1, Bioorg. Med. Chem. Lett., 6, 1837, 1996; また、EP 0639577Aを参照のこと)。この反応を通常、室温で24~72時間実施して、メチルチオメチルエーテルを生成させる。