

【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2年4月16日(2020.4.16)

【公表番号】特表2019-519561(P2019-519561A)

【公表日】令和1年7月11日(2019.7.11)

【年通号数】公開・登録公報2019-027

【出願番号】特願2018-567696(P2018-567696)

【国際特許分類】

C 07 D 409/14 (2006.01)

A 61 P 25/04 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 K 31/4436 (2006.01)

A 61 K 31/485 (2006.01)

A 61 K 45/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 409/14 C S P

A 61 P 25/04

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 43/00 1 2 1

A 61 K 31/4436

A 61 K 31/485

A 61 K 45/00

【誤訳訂正書】

【提出日】令和2年3月9日(2020.3.9)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

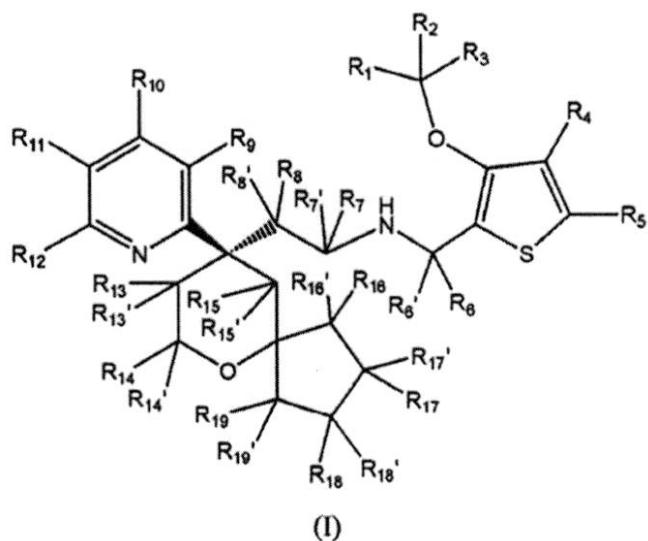
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の構造式を有する、化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、プロドラッグ、同位体標識誘導体であって、

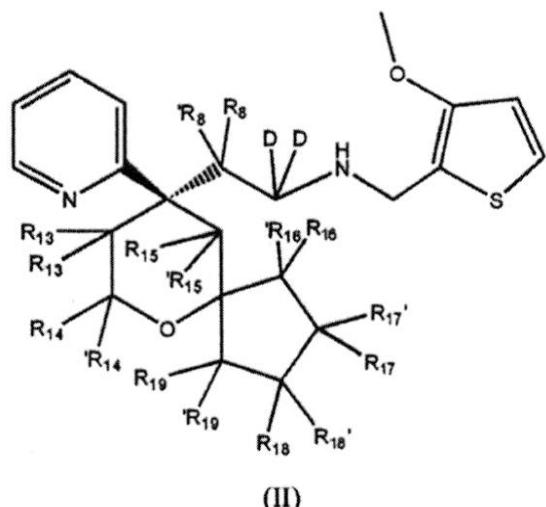
【化1】



(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₆′、R₇、R₇′、R₈、R₈′、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₃′、R₁₄、R₁₄′、R₁₅、R₁₅′、R₁₆、R₁₆′、R₁₇、R₁₇′、R₁₈、R₁₈′、R₁₉、R₁₉′、R₂₀及びR₂₀′は各々独立して、H及びDから選択されるものであり、且つ、R₄、R₅、R₆、R₆′、R₇、R₇′、R₈、R₈′、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₃′、R₁₄、R₁₄′、R₁₅、R₁₅′、R₁₆、R₁₆′、R₁₇、R₁₇′、R₁₈、R₁₈′、R₁₉、R₁₉′、R₂₀及びR₂₀′の少なくとも一つはDである。)

前記式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₉、R₁₀、R₁₁及びR₁₂がそれぞれHであり、R₇及びR₇′がそれぞれDである、下記の構造式を有する、

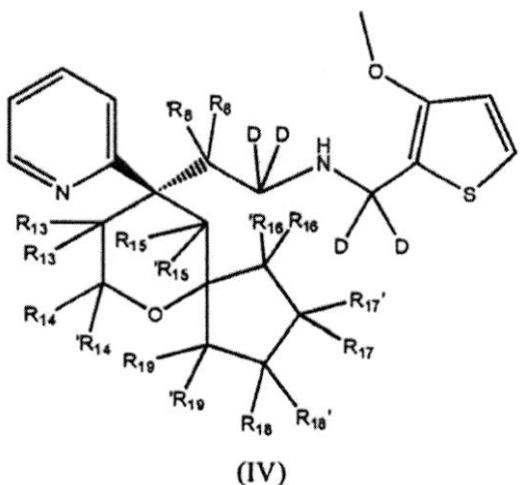
【化2】



または、

前記式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₉、R₁₀、R₁₁及びR₁₂がそれぞれHであり、R₆、R₆′、R₇及びR₇′がそれぞれDである、

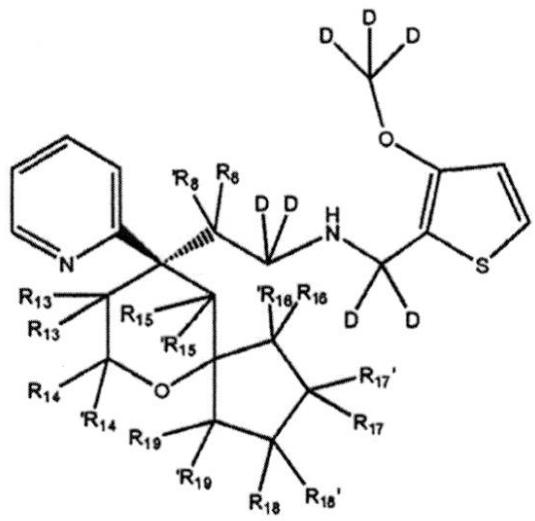
【化3】



または、

前記式中、R₄、R₅、R₉、R₁₀、R₁₁及びR₁₂がそれぞれHであり、R₁、R₂、R₃、R₆、R₆’、R₇及びR₇’がそれぞれDである、

【化4】

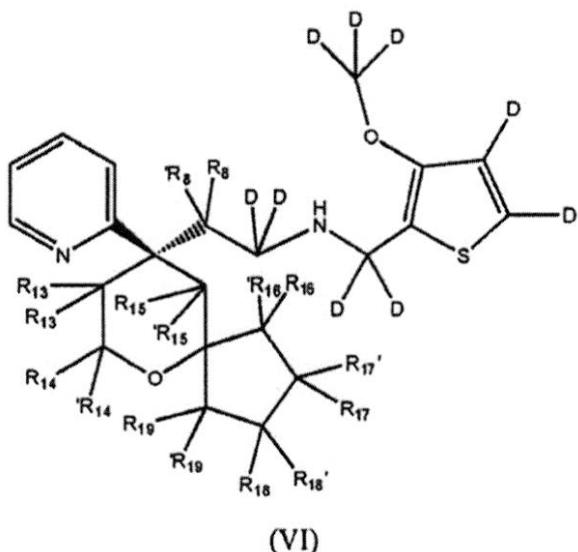


（V）

または、

前記式中、R₉、R₁₀、R₁₁及びR₁₂がそれぞれHであり、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₆’、R₇及びR₇’がそれぞれDである、

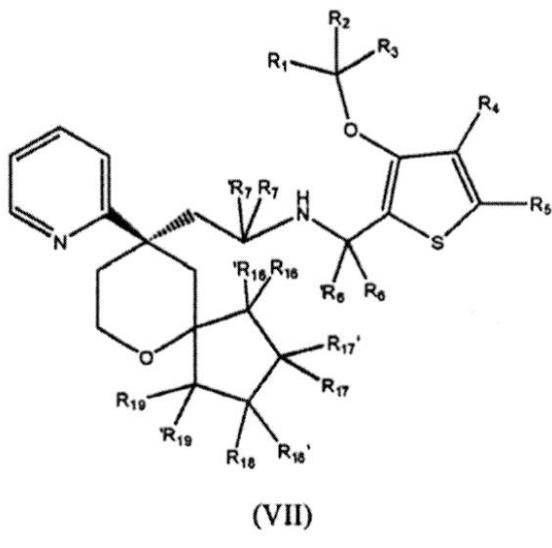
【化5】



または、

前記式中、R₈、R_{8'}、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R_{13'}、R₁₄、R_{14'}及びR₁₅がそれぞれHであり、R₄、R₅、R₆、R_{6'}、R₇、R_{7'}、R₁₆、R_{16'}、R₁₇、R_{17'}、R₁₈、R_{18'}、R₁₉及びR_{19'}の少なくとも一つがDである、

【化6】



化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、プロドラッグ、同位体標識誘導体。

【請求項2】

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、水和物、溶媒和物、立体異性体、プロドラッグ、同位体標識誘導体と、薬学的に許容される賦形剤、担体又は希釈剤とを含む、医薬組成物。

【請求項3】

請求項2に記載の医薬組成物を含む、単位剤形。

【請求項4】

疼痛又はその関連疾患若しくは病状の治療、予防又は緩和用の薬剤を製造するための、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、水和物、溶媒和物、立体異性体、プロドラッグ、同位体標識誘導体の使用。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0 0 4 3

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【0 0 4 3】

Oliceridine (a.k.a. TRV130) は、 μ -オピオイド受容体 (MOR) を標的とする静脈内 G タンパク質バイアスリガンドである。当該化合物は、機能上選択的な μ -オピオイド受容体アゴニストであり、且つ静脈内治療が好ましい中等度から重度の急性疼痛（例えば、急性術後痛、急性疼痛管理）の治療のために開発されている。Oliceridine はモルヒネと類似する効力と有効性を有する効果的な鎮痛薬でありながら、アヘンにおいて主要な精神活性アルカロイドであるモルヒネよりも顕著に少ない δ -アレスチン₂ の動員及び受容体インターナリゼーションを示すため、より少ない不良反応（呼吸抑制及び GI 機能障害 (GI dysfunction)）を示す。（Chenら. 2013 J. Med. Chem. 56 (20) : 8019-31; Dewireら. 2013 J. Pharmacol. Exp. Ther. 344 (3) : 708-17; Soergelら. 2013 J. Clin. Pharmacol. 54 (3) : 351-7.）

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 5 7

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【0 0 5 7】

いくつかの実施形態において、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₉、R₁₀、R₁₁ 及び R₁₂ がそれぞれ H であり、R₆ 及び R₆ が D であり、下記の構造式を有する。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 8 0

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【0 0 8 0】

いくつかの実施形態において、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₆、R₁₆、R₁₆、R₁₇、R₁₇、R₁₈、R₁₈、R₁₉ 及び R₁₉ は、それぞれ独立して、H と D から選択されるものであり、各 R₄、R₅、R₆、R₆、R₁₆、R₁₆、R₁₇、R₁₇、R₁₈、R₁₈、R₁₉ 及び R₁₉ の少なくとも一つが D であり、下記の構造式を有する。

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 1 1 3

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【0 1 1 3】

6 - オキサスピロ [4 . 5] デカ - 9 - オール (C) の調製

ブト - 3 - エン - 1 - オール (100 g, 1.38 mol) の溶液に、ジクロロメタン (DCM) (1,200 mL) 中のシクロペンタノン (232 g, 2.77 mol) を添加した。よく攪拌された懸濁液を 0 に冷却し、トリフルオロ酢酸 (TFA) (1,000 mL) の溶液を 60 min かけて添加した。溶液を室温下で 12 時間攪拌した。反応物溶液を濃縮した。余分を MeOH (2,000 mL) に溶解し、Na₂CO₃ (300 g) を添加し、室温下で 2 時間攪拌し、濾過して濃縮した。CH₂Cl₂ (2 × 500 mL) で粗生成物を抽出した。合併した有機層を Na₂SO₄ により乾燥し、濾過して濃縮し、化合物 6 - オキサスピロ [4 . 5] デカ - 9 - オール (20 g、粗生成物) を得た。

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0118

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0118】

(R)-2-(9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカ-9-イル)アセトニトリル(6)の調製

2-(9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカ-9-イル)アセトニトリル(6.5g)の溶液をキラル分離によって精製し、白色固体である(R)-2-(9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカ-9-イル)アセトニトリル(3g、45%収率、¹H NMR確認)を得た。

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0119

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0119】

(R)-2-(9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカ-9-イル)エチルアミン(7)の調製

0下でTHF(100mL)に(R)-2-(9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカ-9-イル)アセトニトリル(2.9g、11.3mmol)の溶液を添加し、これにLiAlH(1.3g、33.9mmol)を添加した。溶液を室温下で14時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)で徐々にクエンチし、EtOAc(2×50mL)で混合物を抽出した。合併した有機層をNa₂SO₄により乾燥し、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂; 2:1ヘキサン:EtOAc)により精製し、白色固体である(R)-2-(9-(ピリジン-2-イル)-6-オキサスピロ[4.5]デカ-9-イル)エチルアミン(2.9g、粗生成物、¹H NMR確認)を得た。

【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0147

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0147】

メチル2-シアノ-2-(6-オキサスピロ[4.5]デカ-9-イリデン)アセテート(3)の調製

6-オキサスピロ[4.5]デカ-9-オン(10g、64.8mmol)の溶液に、トルエン(100mL)中の2-シアノ酢酸メチル(9.6g、97.2mmol)、AcOH(0.8g、14mmol)及びNH₄OAc(1.2g、16.2mmol)を添加した。溶液をディーンスタークで水がそれ以上収集されなくなるまで還流下で4時間攪拌した。反応混合物を水(100mL)で徐々にクエンチし、EtOAc(2×100mL)で混合物を抽出した。合併した有機層をNa₂SO₄により乾燥し、濾過して濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂; 20:1ヘキサン:EtOAc)により精製し、無色透明液体であるメチル2-シアノ-2-(6-オキサスピロ[4.5]デカ-9-イリデン)アセテート(8g、55%収率、¹H NMR確認)を得た。

【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0179

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0179】

酸化生成物及び反応性代謝産物の形成の評価

D6-oliceridine-a及びoliceridineの酸化生成物及び反応性代謝産物の形成に関するインビトロ評価を、CYP3A4及びCYP-2D6において実施した。安定性経時変化試料を調製し、且つ内部標準（IS）として575ng/mLのカルブタミド、100ng/mLのロキサピン及び10ng/mLのlong days inを含有するアセトニトリルを用いたタンパク質沈殿法により直ちに抽出した。試料を、質量分析計と組み合わせたWaters Acuity UPLCシステムで分析した。抽出した各イオンクロマトグラムのピーク面積をかかる比較に用いた。

【誤訳訂正10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0190

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0190】

インビボ薬物代謝及び薬物動態評価

重水素化合物の薬物動態学（PK）試験を、雄Sprague Dawleyラットで実施した。5%Solutol HS及び90%滅菌生理食塩水（0.9%塩）に、5%DMSO中の試験化合物を配合し、投与後、各規定時間ごとに0min、2min、5min、10min、20min、30min、1時間、2時間、3時間、4時間、24時間でIVボーラスで各化合物を2mg/kg投与した。各時点で各ラットから血液試料を150~175μL採取した。血液を採血管に採取し、遠心分離して血清を得るまで湿った氷上に置いた。血清を標識エッペンドルフチューブに入れ、-20で保存した。血液採取の4時間後に流体置換（fluid replacement）として食塩水を投与した。生物学的分析をLC-MS / MSシステムで実施した。