

【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

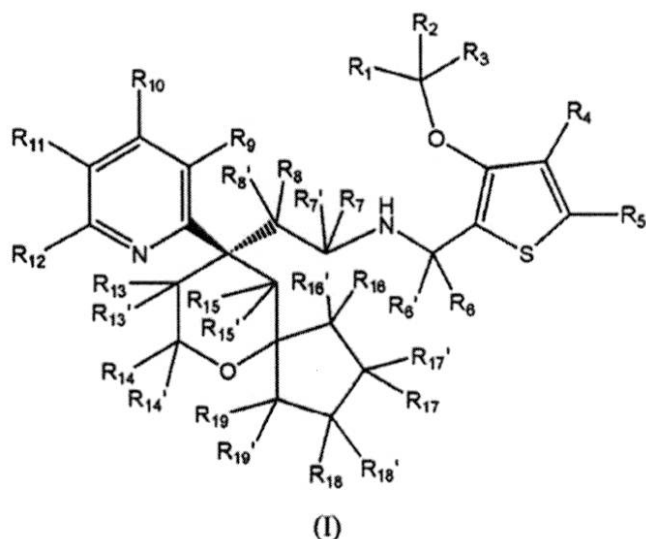
【訂正の内容】

【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、

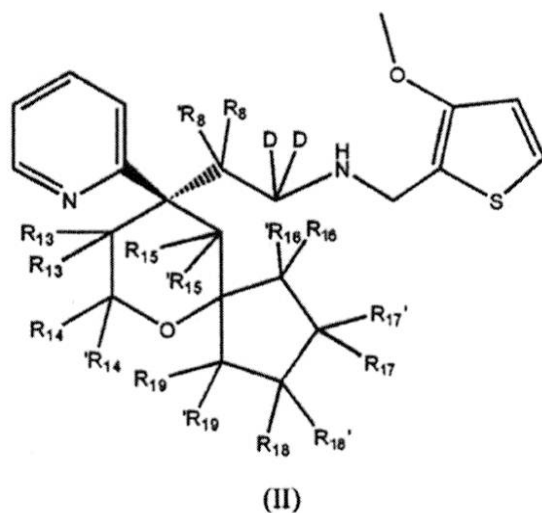
【化 1】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_7' 、 R_8 、 R_8' 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{13}' 、 R_{14} 、 R_{14}' 、 R_{15} 、 R_{15}' 、 R_{16} 、 R_{16}' 、 R_{17} 、 R_{17}' 、 R_{18} 、 R_{18}' 、 R_{19} 及び R_{19}' 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、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_7' 、 R_8 、 R_8' 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{13}' 、 R_{14} 、 R_{14}' 、 R_{15} 、 R_{15}' 、 R_{16} 、 R_{16}' 、 R_{17} 、 R_{17}' 、 R_{18} 、 R_{18}' 、 R_{19} 及び R_{19}' の少なくとも一つは D である。)

前記式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 及び R_{12} がそれぞれ H であり、 R_7 及び R_7' がそれぞれ D である、下記の構造式を有する、

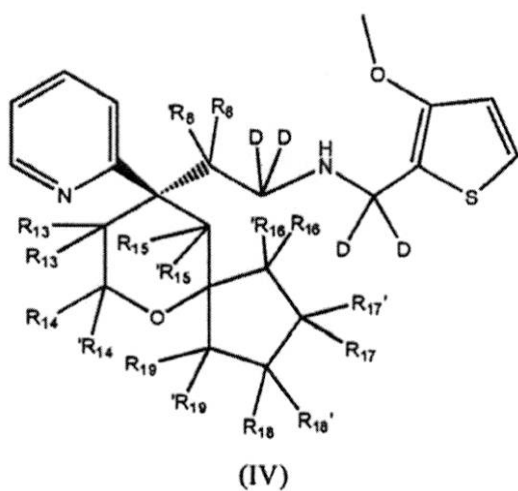
【化 2】



または、

前記式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 及び R_{12} がそれぞれ H であり、 R_6 、 R_6' 、 R_7 及び R_7' がそれぞれ D である、

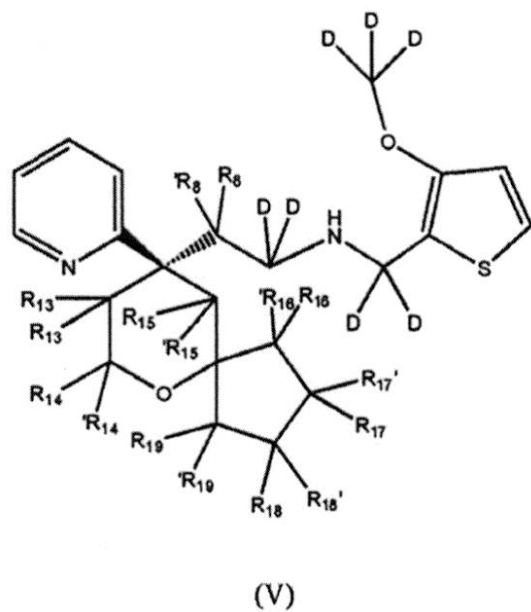
【化 3】



または、

前記式中、 R_4 、 R_5 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 及び R_{12} がそれぞれ H であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 及び R_7' がそれぞれ D である、

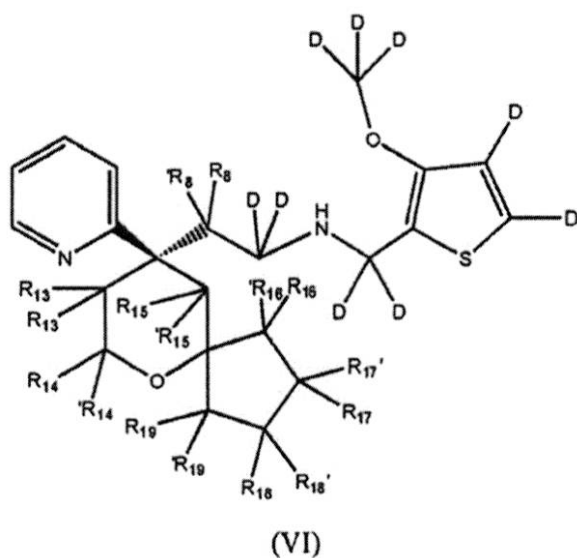
【化 4】



または、

前記式中、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 及び R_{12} がそれぞれ H であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 及び R_7' がそれぞれ D である、

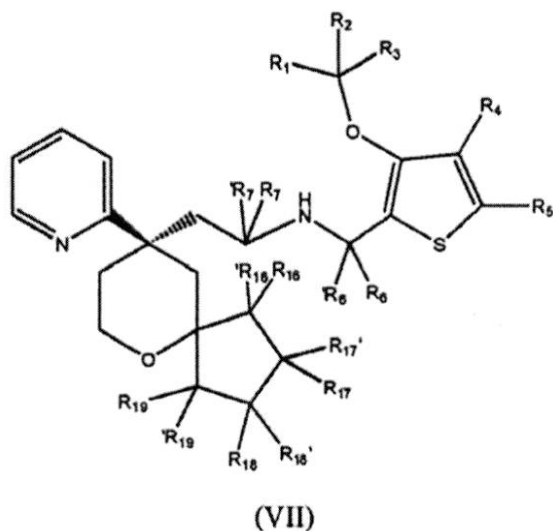
【化 5】



または、

前記式中、 R_8 、 R_8' 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{13}' 、 R_{14} 、 R_{14}' 、 R_{15} 及び R_{15}' がそれぞれ H であり、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_7' 、 R_{16} 、 R_{16}' 、 R_{17} 、 R_{17}' 、 R_{18} 、 R_{18}' 、 R_{19} 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】 0043

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【0043】

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 - 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】 0057

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【0057】

いくつかの実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 及び R_{12} がそれぞれ H であり、 R_6 及び R_6' 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】 0080

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【0080】

いくつかの実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_6' 、 R_{16} 、 R_{16}' 、 R_{17} 、 R_{17}' 、 R_{18} 、 R_{18}' 、 R_{19} 及び R_{19}' 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 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_6' 、 R_{16} 、 R_{16}' 、 R_{17} 、 R_{17}' 、 R_{18} 、 R_{18}' 、 R_{19} 及び R_{19}' 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】 0113

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【0113】

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、 Na_2CO_3 (300 g) を添加し、室温下で 2 時間攪拌し、濾過して濃縮した。 CH_2Cl_2 (2 x 500 mL) で粗生成物を抽出した。合併した有機層を Na_2SO_4 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】0 1 1 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 1 8】

(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(6.5 g)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(3 g、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】0 1 1 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 1 9】

(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(100 mL)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(2.9 g、11.3 mmol)の溶液を添加し、これにLiAlH(1.3 g、33.9 mmol)を添加した。溶液を室温下で14時間撹拌した。反応混合物を水(20 mL)で徐々にクエンチし、EtOAc(2 × 50 mL)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(2.9 g、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】0 1 4 7

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 4 7】

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(10 g、64.8 mmol)の溶液に、トルエン(100 mL)中の2 - シアノ酢酸メチル(9.6 g、97.2 mmol)、AcOH(0.8 g、14 mmol)及びNH₄OAc(1.2 g、16.2 mmol)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時間撹拌した。反応混合物を水(100 mL)で徐々にクエンチし、EtOAc(2 × 100 mL)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(8 g、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】0 1 7 9

【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575 ng/mLのカルブタミド、100 ng/mLのロキサピン及び10 ng/mLのlongdaysin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 Acquity 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ける比較に用いた。

【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0 min、2 min、5 min、10 min、20 min、30 min、1時間、2時間、3時間、4時間、24時間でIVポータスで各化合物を2 mg/kg投与した。各時点で各ラットから血液試料を150~175 µL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。