

【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6月6日(2013.6.6)

【公表番号】特表2013-503862(P2013-503862A)

【公表日】平成25年2月4日(2013.2.4)

【年通号数】公開・登録公報2013-006

【出願番号】特願2012-527871(P2012-527871)

【国際特許分類】

C 0 7 D 489/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/485 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/36 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 295/20 (2006.01)

C 0 7 D 211/62 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/495 (2006.01)

A 6 1 K 31/4465 (2006.01)

C 1 2 N 9/99 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 489/08 C S P

A 6 1 K 31/485

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/36

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 2 3

C 0 7 D 295/20 A

C 0 7 D 211/62

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 31/495

A 6 1 K 31/4465

C 1 2 N 9/99

【手続補正書】

【提出日】平成25年4月17日(2013.4.17)

【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】

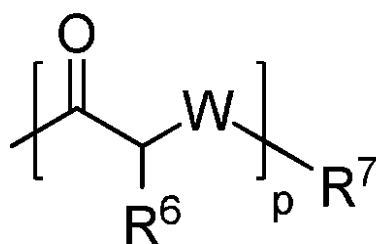
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 K C - (I I I a) :

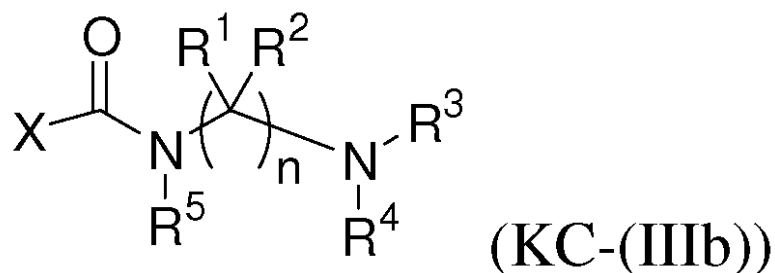
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{X}-\text{C}-\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)-\text{N}(\text{R}^4)-\text{R}^3 \\ \text{R}^5 \end{array} \quad (\text{KC}-(\text{IIIa}))$$

【化 2】



R⁷ は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、および置換アリールアルキルから選択される、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物、又は

式 KC - (IIIb) :
【化 3】



の化合物であって、式中：

Xはケトン含有オビオイドの残基を表し、ここで前記ケトンの対応するエノール基の水素原子は、 $-C(O)-NR^5-(C(R^1)(R^2))_n-NR^3R^4$ との共有結合に置換され；

R^5 は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択され；

各 R^1 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R^2 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；

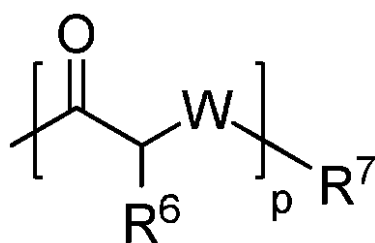
あるいは R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の2つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成し；

nは2～4の整数であり；

R^3 は水素であり；

R^4 は、

【化 4】



であり；

各 R^6 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択されるか、あるいは場合により、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

各Wが、独立して、 $-NR^8-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり；

各 R^8 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールから独立して選択されるか、あるいは場合により、各 R^6 および R^8 は独立して、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

pは1～100の整数であり；かつ

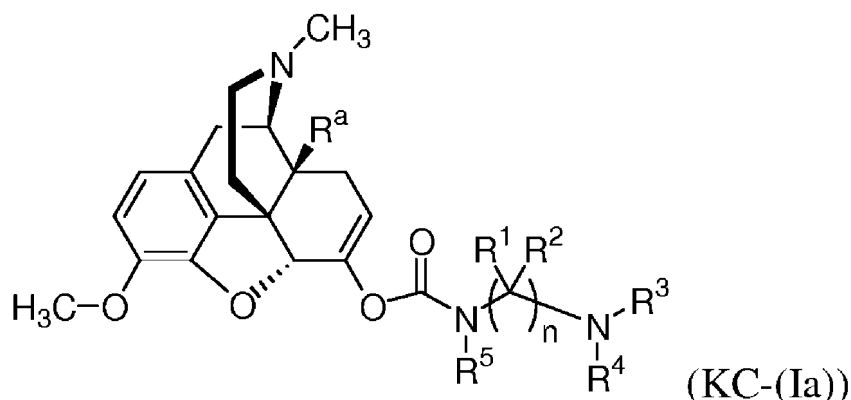
R^7 は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、および置換アリールアルキルから選択される、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

化合物が、

式 KC - (I a) :

【化 5】



の化合物であって、式中：

R^a は水素またはヒドロキシルであり；

R^5 は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択され；

各 R^1 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R^2 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；

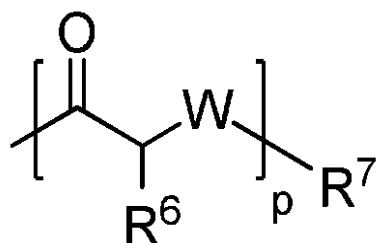
あるいは R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の 2 つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、アリール基、または置換アリール基を形成し；

n は 2 ～ 4 の整数であり；

R^3 は水素であり；

R^4 は、

【化 6】



であり；

各 R^6 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択されるか、あるいは場合により、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

各 W が、独立して、 $-NR^8-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり；

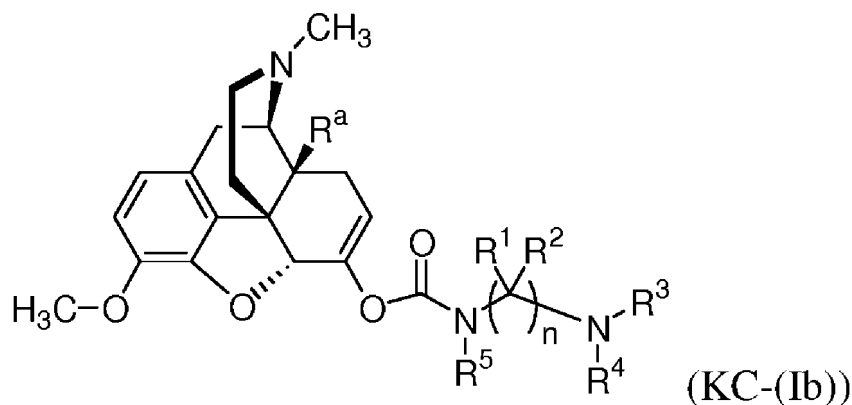
各 R^8 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールから独立して選択されるか、あるいは場合により、各 R^6 および R^8 は独立して、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

p は 1 ～ 100 の整数であり；かつ

R^7 は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、および置換アリールアルキルから選択される、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物であるか、又は、

式 KC - (Ib)：

【化 7】



の化合物であって、式中：

R^a は水素またはヒドロキシルであり；

R^5 は、アルキル、置換アルキル、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールおよび置換アリールから選択され；

各 R^1 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R^2 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；

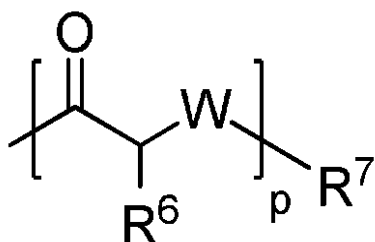
あるいは R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の 2 つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成し；

n は 2 ～ 4 の整数であり；

R^3 は水素であり；

R^4 は、

【化 8】



であり；

各 R^6 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置

換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、および置換ヘテロアリールアルキルから独立して選択されるか、あるいは場合により、 R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

各Wが、独立して、 $-NR^8-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり；

各 R^8 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールから独立して選択されるか、あるいは場合により、各 R^6 および R^8 は独立して、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環または置換ヘテロシクロアルキル環を形成し；

pは1～100の整数であり；かつ

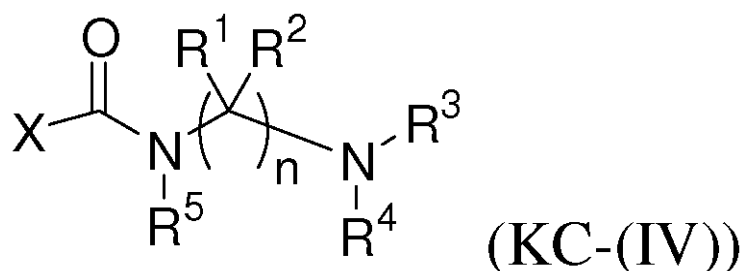
R^7 は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、および置換アリールアルキルから選択される、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

化合物が、

式KC－(IV)：

【化9】



の化合物であって、式中：

Xはケトン含有オピオイドの残基を表し、ここで前記ケトンの対応するエノール基の水素原子は、 $-C(O)-NR^5-(C(R^1)(R^2))_n-NR^3R^4$ との共有結合に置換され；

R^5 は、 $(1-6C)$ アルキル、 $(1-6C)$ 置換アルキル、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOH$ 、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_3$ 、および $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_2CH_3$ から選択され、ここでqは1～10の整数であり；

各 R^1 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R^2 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；

あるいは R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の2つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成し；

nは2または3であり；

R^3 は水素であり；

R^4 は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから選択されるL-アミノ酸の残基、もしくは前記アミノ酸のいずれかのN-アシル誘導体の残基；または、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから独立して選択される少なくとも2つのL-アミノ酸残

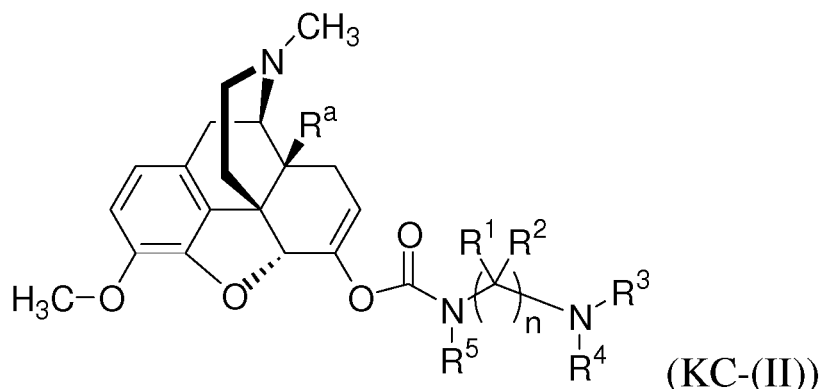
基から構成されるペプチドの残基、もしくはそのN-アシル誘導体の残基である、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

化合物が、

式KC-(II)：

【化10】



の化合物であって、式中：

R^a は水素またはヒドロキシルであり；

R^5 は、(1-6C)アルキル、(1-6C)置換アルキル、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOH$ 、 $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_3$ 、および $-(CH_2)_q(C_6H_4)-COOCH_2CH_3$ から選択され、ここで q は1~10の整数であり；

各 R^1 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択され；

各 R^2 が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アシル、およびアミノアシルから独立して選択されるか；

あるいは R^1 および R^2 は、それらが結合する炭素と共に、シクロアルキル基および置換シクロアルキル基を形成するか、あるいは隣接する炭素原子上の2つの R^1 基または R^2 基は、それらが結合する炭素原子と共に、シクロアルキル基または置換シクロアルキル基を形成し；

n は2または3であり；

R^3 は水素であり；

R^4 は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから選択されるL-アミノ酸の残基、もしくは前記アミノ酸のいずれかのN-アシル誘導体の残基；または、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンから独立して選択される少なくとも2つのL-アミノ酸残基から構成されるペプチドの残基、もしくはそのN-アシル誘導体の残基である、化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物である、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

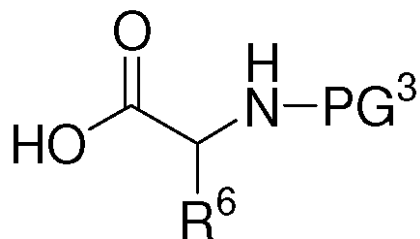
化合物が、

式KC-(V)：

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{X}-\text{C}-\text{N} \begin{array}{c} \text{R}^1 \text{ R}^2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}^5 \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^4 \end{array} \\ \text{R}^5 \end{array} \quad (\text{KC-(V)})$$
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{X}-\text{C}-\text{N}-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)-\text{C}(\text{R}^5)_n-\text{NH}_2 \end{array}$$

の化合物を式：

【化 1 3】

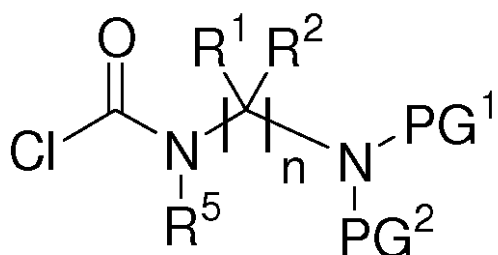


の化合物と接触させる工程であって、式中 PG^3 はアミノ保護基であり、式中 X はケトン含有オピオイドである、工程を含んでなる方法。

【請求項 8】

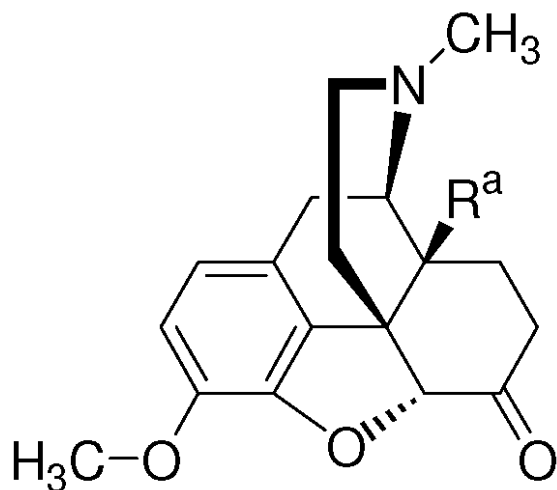
請求項 2 に記載の化合物を調製する方法であって、式：

【化 1 4】



の化合物を式：

【化 1 5】



の化合物と接触させる工程であって、式中 PG^1 および PG^2 はアミノ保護基である、工程を含んでなる方法。

【請求項 9】

請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物；および薬学的に許容できるキャリアを含んでなる薬学的組成物。

【請求項 10】

ケトン含有オピオイドの酵素制御放出を提供するケトン修飾オピオイドプロドラッグと、前記プロドラッグからの前記ケトン含有オピオイドの前記酵素制御放出を仲介する1つ以上の酵素と相互作用することにより前記プロドラッグの酵素切断を減弱させる酵素インヒビターとを含んでなる、組成物。

【請求項 1 1】

トリプシン切断可能部分を含んでなるプロモイエティに共有結合したケトン含有オピオイドを含んでなるケトン修飾オピオイドプロドラッグであって、トリプシンによる前記トリプシン切断可能部分の切断が前記ケトン含有オピオイドの放出を仲介する、ケトン修飾オピオイドプロドラッグ；および

組成物の摂取後に前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグからの前記ケトン含有オピオイドの酵素制御放出を仲介する前記トリプシンと相互作用するトリプシンインヒビターを含んでなる組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 1 に記載の組成物を含んでなる用量単位であって、

前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグおよび前記トリプシンインヒビターが、摂取後に予め選択された薬物動態（P K）プロファイルをもたらすのに有効な量で存在する、用量単位。

【請求項 1 3】

前記用量単位が、少なくとも2用量単位を摂取した後に予め選択されたP Kプロファイルをもたらす、請求項 1 2 に記載の用量単位。

【請求項 1 4】

ケトン修飾オピオイドプロドラッグと、トリプシンインヒビターを組み合わせる工程を含んでなる、請求項 1 2 に記載の用量単位の作製方法であって、

前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグおよび前記トリプシンインヒビターは、患者が複数の用量単位を摂取しても比例したケトン含有オピオイド放出をもたらさないように、前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグからの前記ケトン含有オピオイドの放出を減弱させるのに有効な量で前記用量単位中に存在する、方法。

【請求項 1 5】

ケトン修飾オピオイドプロドラッグとトリプシンインヒビターとトリプシンとを反応混合物に組み合わせる工程；

ケトン修飾オピオイドプロドラッグおよびトリプシンインヒビターを動物又は動物組織に投与する工程であって、前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグが、トリプシン切断可能部分を含んでなるプロモイエティに共有結合したケトン含有オピオイドを含んでなり、トリプシンによる前記トリプシン切断可能部分の切断が前記ケトン含有オピオイドの放出を仲介する、工程；および

ケトン修飾オピオイドプロドラッグ変換を検出する工程を含んでなる、用量単位に製剤化するのに好適なケトン修飾オピオイドプロドラッグおよびトリプシンインヒビターを同定する方法であって、前記トリプシンインヒビターの非存在下でのケトン修飾オピオイドプロドラッグ変換と比較したときの前記トリプシンインヒビターの存在下でのケトン修飾オピオイドプロドラッグ変換の減少は、前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグおよびトリプシンインヒビターが用量単位に製剤化するのに好適であることを示す、方法。

【請求項 1 6】

ケトン修飾オピオイドプロドラッグが請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物である、請求項 1 1 に記載の組成物、又は請求項 1 2 又は 1 3 に記載の用量単位、又は請求項 1 4 又は 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

必要とする患者の疼痛を治療するための医薬の製造のための、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項 9 から 1 1 のいずれか一項に記載の組成物、又は請求項 1 2 又は 1 3 に記載の用量単位の使用。

【請求項 18】

必要とする患者の疼痛を治療するための医薬の製造のための、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項 9 から 11 のいずれか一項に記載の組成物、又は請求項 12 又は 13 に記載の用量単位の使用。

【請求項 19】

ケトン修飾オピオイドプロドラッグを含有する組成物の薬物乱用の可能性を低減する方法であって、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物をトリプシンインヒビターと組み合わせる工程であって、前記トリプシンインヒビターが、トリプシンを添加することによって前記ケトン修飾オピオイドプロドラッグから前記ケトン修飾オピオイドを放出させる使用者の能力を低減する工程を含んでなる、方法。