

【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26年7月17日 (2014.7.17)

【公表番号】特表2013-531627(P2013-531627A)

【公表日】平成25年8月8日 (2013.8.8)

【年通号数】公開・登録公報2013-042

【出願番号】特願2013-511491(P2013-511491)

【国際特許分類】

C 0 7 F 9/38 (2006.01)

A 6 1 K 31/675 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

【F I】

C 0 7 F 9/38 C S P H

A 6 1 K 31/675

A 6 1 P 43/00 1 2 3

A 6 1 P 19/00

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 1/02

【手続補正書】

【提出日】平成26年5月29日 (2014.5.29)

【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

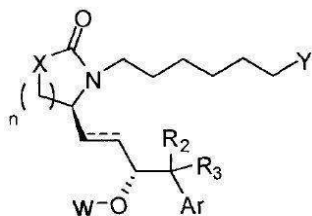
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩であって、

【化 4 6】



式 I

式中、

X は、 $-C-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、または $-NH-$ であり、

R_2 と R_3 は、それぞれ独立して、 $-H$ またはハロであり、

Ar は、必要に応じて置換されているアリールであり、

W は、 $-H$ 、 $-C(O)V$ 、または $-C(O)OV$ であり、

Yは、必要に応じて置換されているテトラゾール、 $-C(O)OR_1$ 、または $-C(O)NH SO_2 R'$ であり、

nは、1、2、または3であり、

Vは、必要に応じて置換されている低級アルキル、必要に応じて置換されているアリール、または必要に応じて置換されているヘテロアルキルであり、

R_1 は、Hまたは必要に応じて置換されている低級アルキルであり、

R' は、必要に応じて置換されている低級アルキルまたは必要に応じて置換されているアリールであり、そして

【化47】

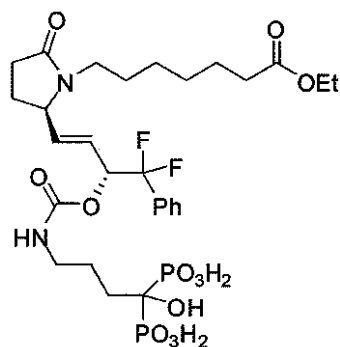


は、二重結合または単結合であり、

そして式中、YまたはWは、ビスホスホネート部分に結合しており、

該化合物は、

【化52】



ではない、式Iの化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項2】

前記ビスホスホネート部分がリンカーを介して結合している、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R_1 が、 $-(CR_5R_6)-O-C(O)-O-Ar$ であり、 Ar が必要に応じて置換されているアリールであり、 R_5 が低級アルキルであり、そして R_6 がHまたは低級アルキルである、

請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R_1 が、 $-(CR_5R_6)-O-C(O)-NH-(CH_2)_m-C(PO_3H_2)_2OH$ であり、 R_5 が低級アルキルであり、 R_6 がHまたは低級アルキルであり、そしてmが、1、2、3、4、5、または6である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

WがHである場合は、Yは必要に応じて置換されているテトラゾールであり、Xは CH_2 である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

Yが、 $-C(O)OR_1$ であり、

Wが

*C(=O)NCC(COP(=O)(O)OP(=O)(O)O)COP(=O)(O)O

請求項 1 に記載の化合物。

W が

The chemical structure shows a repeating unit of a poly(arylene ether amine). It consists of a benzene ring connected to an ether oxygen, which is linked to a carbonyl group. This carbonyl is part of an amide linkage to a methylene chain of length m . The methylene chain is terminated by a phosphate group, PO_3H_2 , which is shown in its protonated form with a hydroxyl group (OH) and a water molecule (H_2O) associated with the phosphorus atom. The polymer backbone is indicated by wavy lines and a subscript n .

請求項 1 に記載の化合物。

式 I I I、式 I Vもしくは式 Vのいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩

The chemical structure shows a dendritic polymer. It features a dendritic core (a benzene ring with two substituents, R₇ and R₈), a dendritic spacer (a chain of three carbons with substituents R₂, R₃, and Ar), and a dendritic end group (a chain of three carbons with substituents PO₃H₂ and OH). The dendritic core is connected to the dendritic spacer via an ester linkage, and the dendritic spacer is connected to the dendritic end group via an amide linkage. The dendritic end group is further substituted with a dendritic spacer (a chain of three carbons with substituents R₂, R₃, and Ar) and a dendritic end group (a chain of three carbons with substituents PO₃H₂ and OH).

式 III

Xは、 $-\text{C}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、または $-\text{NH}-$ であり得、

R_2 と R_3 は、それぞれ独立して、 $-H$ または H であり得、

Ar は、必要に応じて置換されているアリールであり、

n は 1、2、または 3 であり得、

R_7 および R_8 は、それぞれ独立して、 H 、1～10 個の炭素原子を含むアルキル、シクロアルキル基、または CF_3 であり得、

m は、1、2、3、4、5、または 6 であり得、

o は、0、1、2、3、4、5、または 6 であり得、

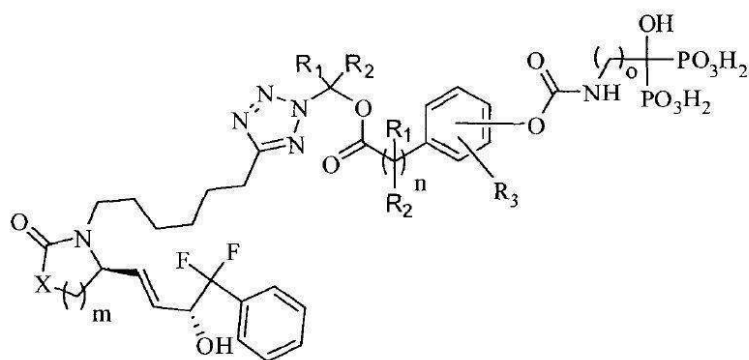
Z は、 $COOR_1$ 、テトラゾール、または N -トリチル-テトラゾールであり得、

R_1 は、 H 、または 1～10 個の炭素原子を含む必要に応じて置換されているアルキルであり得、そして

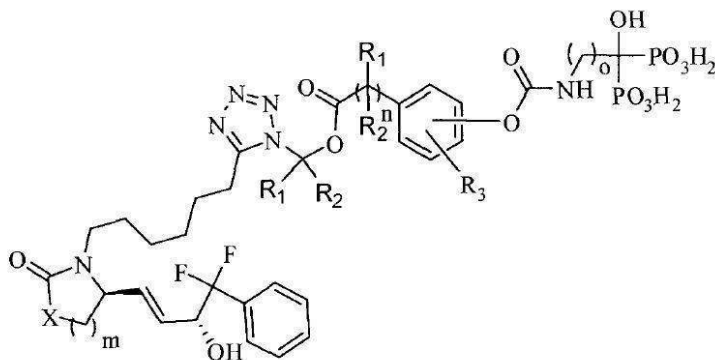
【化 15】

は、二重結合または単結合である]

【化 50】



式 IV



式 V

[式中、

X が、 $-C-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、または $-NH-$ であり、

R_1 と R_2 とがそれぞれ独立して、 H 、小さいアルキル、シクロアルキル基、または CF_3 であり、

R_3 が、電子供与基または電子求引基であり、

m が、1、2、または 3 であり、

n が、1、2、3、または 4 であり、そして

o が、1、2、3、または 4 である]。

【請求項 9】

前記化合物がインビボで加水分解性である、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物

。

【請求項 10】

前記化合物が加水分解前是不活性である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

前記化合物が加水分解後は活性である、請求項 9 または 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

担体と合わせて請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 13】

薬学的に許容され得る担体と合わせて請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 14】

骨または関連部位に化合物を選択的に送達することを必要とする被験体に対して、骨または関連部位に化合物を選択的に送達するための組成物であって、有効量の請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 13 に記載の医薬組成物を含む組成物。

【請求項 15】

前記関連部位に、処置が必要な骨に隣接する部位が含まれる、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記処置が必要な骨が、若木骨折、開放骨折、外側骨折、浸潤性腫瘍により生じる病的骨折、圧迫骨折、および骨の再編成のために外科的処置が必要な骨折からなる群より選択される、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 17】

処置または予防の必要がある被験体において、異常なもしくは過剰な骨量減少、または異常なもしくは低い骨吸収、または異常なカルシウム代謝と関係がある状態を処置あるいは予防するための組成物であって、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 13 に記載の医薬組成物を含む組成物。

【請求項 18】

前記状態が、骨粗鬆症、パジェット病、異常に増大した骨代謝回転、骨移植、歯周病、歯槽の骨量減少、歯牙欠損、骨折、人工関節周囲骨溶解、骨形成不全症、および転移性骨疾患からなる群より選択される、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記骨粗鬆症がグルココルチコイド誘導性骨粗鬆症である、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記被験体がヒトである、請求項 14 ～ 19 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 21】

以下の、

a) C-1 カルボキシル基またはテトラゾイル部分を有している EP4 アゴニストを提供する工程、

b) 遊離の第一級アミノ部分または第二級アミノ部分を持つビスホスホネートを提供する工程、および

c) 前記 EP4 アゴニストと前記ビスホスホネートとを結合させる工程を含む、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物を作製する方法。

【請求項 22】

請求項 21 に記載の方法により調製された化合物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

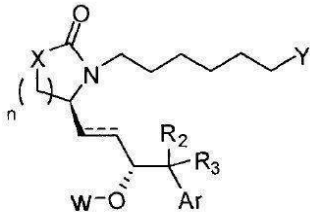
別の態様において、本発明は、被験体における、異常もしくは過剰な骨量減少、または異常もしくは低い骨吸収、または異常なカルシウム代謝と関係がある状態を処置あるいは予防するための、有効量の本発明結合体化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用を提供する。

本発明の好ましい実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

式Iの化合物、またはその薬学的に許容され得る塩であって、

【化46】



式I

式中、

Xは、 $-C-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、または $-NH-$ であり、

R_2 と R_3 は、それぞれ独立して、 $-H$ またはハロであり、

Arは、アリールであり、

Wは、 $-H$ 、 $-C(O)V$ 、または $-C(O)OV$ であり、

Yは、必要に応じて置換されているテトラゾール、 $-C(O)OR_1$ 、または $-C(O)NH SO_2 R'$ であり、

nは、1、2、または3であり、

Vは、必要に応じて置換されている低級アルキル、必要に応じて置換されているアリール、または必要に応じて置換されているヘテロアルキルであり、

R_1 は、Hまたは必要に応じて置換されている低級アルキルであり、

R' は、必要に応じて置換されている低級アルキルまたは必要に応じて置換されているアリールであり、そして

【化47】



は、二重結合または単結合であり、

そして式中、YまたはWは、ビスホスホネート部分に結合している、

式Iの化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目2)

前記ビスホスホネート部分がリンカーを介して結合している、項目1に記載の化合物。

(項目3)

R_1 が、 $-(CR_5R_6)-O-C(O)-O-Ar$ であり、Arが必要に応じて置換されているアリールであり、 R_5 が低級アルキルであり、そして R_6 がHまたは低級アルキルである、

項目1に記載の化合物。

(項目4)

R_1 が、 $-(CR_5R_6)-O-C(O)-NH-(CH_2)_m-C(PO_3H_2)_2OH$ であり、 R_5 が低級アルキルであり、 R_6 がHまたは低級アルキルであり、そしてmが、1、2、3、4、5、または6である、

項目 1 に記載の化合物。

(項目 5)

W が H である場合は、Y は必要に応じて置換されているテトラゾールであり、X は CH_2 である、

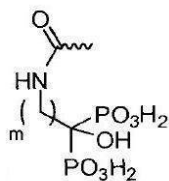
項目 1 に記載の化合物。

(項目 6)

Y が、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_1$ であり、

W が

【化 48】



であり、

m が、1、2、3、4、5、または 6 であり、そして

R_1 が低級アルキルである、

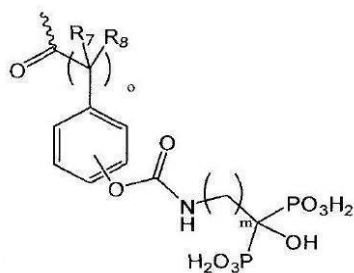
項目 1 に記載の化合物

(項目 7)

Y が、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_1$ 、テトラゾール、または N-トリチルーテトラゾールであり、

W が

【化 49】



であり、

R_7 と R_8 が、それぞれ独立して、H、小さいアルキル、シクロアルキル基、または CF_3 であり、

m が、1、2、3、4、5、または 6 であり、そして

o が、0、1、2、3、4、5、または 6 である、

項目 1 に記載の化合物。

(項目 8)

式 I V もしくは V に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩であって、

式 V

1000 1000 1000

(項 目 1 3)

薬学的に許容され得る担体と合わせて項目 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

(項目 1 4)

有効量の項目 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物または項目 1 3 に記載の医薬組成物をそれが必要な被験体に投与することを含む、骨または関連部位に化合物を選択的に送達する方法。

(項目 1 5)

前記関連部位に、処置が必要な骨に隣接する部位が含まれる、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記処置が必要な骨が、若木骨折、開放骨折、外側骨折、浸潤性腫瘍により生じる病的骨折、圧迫骨折、および骨の再編成のために外科的処置が必要な骨折からなる群より選択される、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 1 7)

異常なもしくは過剰な骨量減少、または異常なもしくは低い骨吸収、または異常なカルシウム代謝と関係がある状態を処置あるいは予防する方法であって、有効量の項目 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物または項目 1 3 に記載の医薬組成物を、それが必要な被験体に投与することを含む、方法。

(項目 1 8)

処置または予防の必要がある被験体において、異常なもしくは過剰な骨量減少、または異常なもしくは低い骨吸収、または異常なカルシウム代謝と関係がある状態を処置あるいは予防するための、項目 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物または項目 1 3 に記載の医薬組成物の使用。

(項目 1 8)

前記状態が、骨粗鬆症、パジェット病、異常に増大した骨代謝回転、骨移植、歯周病、歯槽の骨量減少、歯牙欠損、骨折、人工関節周囲骨溶解、骨形成不全症、および転移性骨疾患からなる群より選択される、項目 1 7 に記載の方法または項目 1 8 に記載の使用。

(項目 2 0)

骨粗鬆症がグルココルチコイド誘導性骨粗鬆症である、項目 1 9 に記載の方法または使用。

(項目 2 1)

被験体がヒトである、項目 1 4 ～ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法または使用。

(項目 2 2)

以下の、

a) C-1 カルボキシル基またはテトラゾイル部分を有している EP 4 アゴニストを提供する工程、

b) 遊離の第一級アミノ部分または第二級アミノ部分を持つビスホスホネートを提供する工程、および

c) 前記 EP 4 アゴニストと前記ビスホスホネートを結合させる工程を含む、項目 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物を作製する方法。

(項目 2 3)

項目 2 2 に記載の方法により調製された化合物。