

【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28年7月14日(2016.7.14)

【公表番号】特表2015-517565(P2015-517565A)

【公表日】平成27年6月22日(2015.6.22)

【年通号数】公開・登録公報2015-040

【出願番号】特願2015-513277(P2015-513277)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7084 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 H 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 P 15/06 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/7084

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 H 21/00

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 15/06

A 6 1 P 15/00

【手続補正書】

【提出日】平成28年5月24日(2016.5.24)

【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】

ジヌクレオシドポリリン酸類似体又は薬学的に許容されるその塩を含む疼痛伝達A T P -開口型P 2 X 3受容体の阻害剤。

【請求項2】

a) (P 2 X ファミリーのうち) P 2 X 3受容体に対してのみ作用し、又はこれに対してのみ選択的であり、

b) P 2 X 4、P 2 X 7及び/又はP 2 X 2受容体(単数又は複数)のいずれに対しても又はいずれかに対して作用せず、

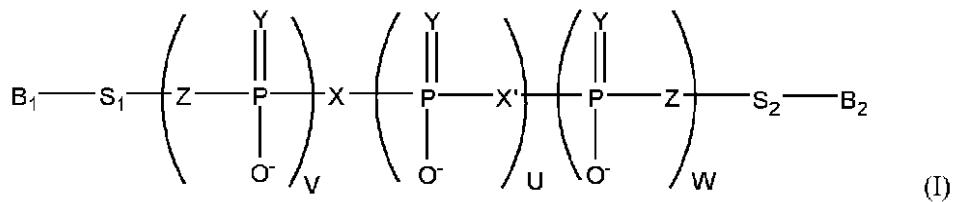
c) 高親和性脱感作(H A D)阻害機序を介して作用し、又は

d) 該P 2 X 3受容体の部分アゴニスト又はスーパーアゴニストである、請求項1に記載の阻害剤。

【請求項3】

式(I)の化合物:

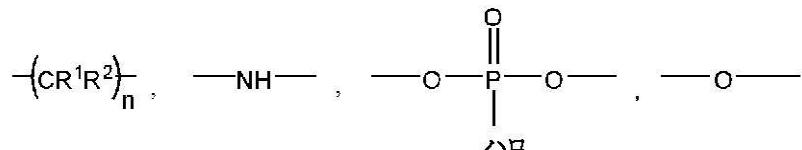
【化1】



又は薬学的に許容されるその塩であり、

式中、X、X'及びZは、

【化2】



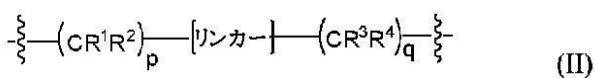
(式中、R¹及びR²は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、又はC₁～₃ハロアルキル、C₁～₃アルキル、C₁～₄アミノアルキル及びC₁～₄ヒドロキシアルキルから選択される非置換基から独立に選択され、nは、1、2、3、4、5及び6から選択される)から独立に選択され、

各Yは、=S及び=Oから独立に選択され、

B₁及びB₂は、縮合されていないか、又はさらなる5員～7員の炭素-窒素ヘテロアリール基に縮合していてもよい、5員～7員の炭素-窒素ヘテロアリール基から独立に選択され、

S₁及びS₂は、結合、C₁～₆アルキレン、C₂～₆アルケニレン、C₂～₆アルキニレン及び式(II)の部分

【化3】



(式中、

R¹、R²、R³及びR⁴は、独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ；又はC₁～₃ハロアルキル、C₁～₃アルキル、C₁～₄アミノアルキル及びC₁～₄ヒドロキシアルキルから選択される非置換基を表し、

p及びqは、独立に、0、1、2又は3を表し、好ましくは、0、1又は2を表し、

[リンカー]は、

(i) -O-、-S-、-C=O-又は-NH-；

(ii) エーテル(-O-)、チオエーテル(-S-)、カルボニル(-C=O-)又はアミノ(-NH-)連結を任意選択で含有し、又はこれらで終端しており、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、-NR⁵R⁶、又はC₁～₄アルキル、C₂～₄アルケニル、C₁～₄アルコキシ、C₂～₄アルケニルオキシ、C₁～₄ハロアルキル、C₂～₄ハロアルケニル、C₁～₄アミノアルキル、C₁～₄ヒドロキシアルキル、C₁～₄アシル及びC₁～₄アルキル-NR⁵R⁶基から選択される非置換基から選択される1つ又は複数の基で任意選択で置換され、R⁵及びR⁶は、同じ又は異なり、水素又は非置換C₁～₂アルキルを表す、C₁～₄アルキレン、C₂～₄アルケニレン又はC₂～₄アルキニレン；又は

(iii) 水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、-NR⁵R⁶、又はC₁～₄アルキル、C₂～₄アルケニル、C₁～₄アルコキシ、C₂～₄アルケニルオキシ、C₁～₄ハ

ロアルキル、C₂～₄ハロアルケニル、C₁～₄アミノアルキル、C₁～₄ヒドロキシアルキル、C₁～₄アシル及びC₁～₄アルキル-NR⁵R⁶基から選択される非置換基から選択される1つ又は複数の基で任意選択で置換され、R⁵及びR⁶は、同じ又は異なり、水素又は非置換C₁～₂アルキルを表す、5～7員のヘテロシクリル、カルボシクリル又はアリール基を表す)

から独立に選択され、

Vは、0、1、2、3、4及び5から選択され、

Uは、0、1、2、3、4及び5から選択され、

Wは、0、1、2、3、4及び5から選択され、

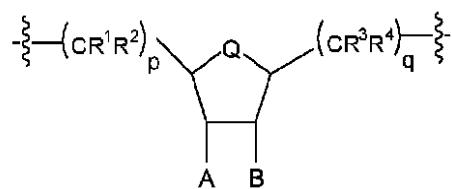
V+U+Wは、2～7の整数である、請求項1又は請求項2に記載の阻害剤。

【請求項4】

B₁及びB₂が、プリン及びピリミジン核酸塩基から独立に選択され、

S₁及びS₂が、結合、C₁～₆アルキレン、C₂～₆アルケニレン、C₂～₆アルキニレン及び式(III)又は(IV)の部分

【化4】



(III)

(式中、

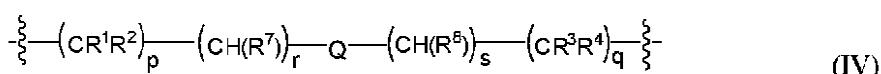
R¹、R²、R³及びR⁴は、独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、又はC₁～₃ハロアルキル、C₁～₃アルキル、C₁～₄アミノアルキル及びC₁～₄ヒドロキシアルキルから選択される非置換基を表し、

p及びqは、独立に、0又は1を表し、

Qは、-O-、-S-、-C=O-、-NH-又はCH₂を表し、

A及びBは、独立に、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、又はC₁～₄アルコキシ、C₁～₄アミノアルキル、C₁～₄ヒドロキシアルキル、C₁～₄アシル及び-NR⁵R⁶基から選択される非置換基を表し、R⁵及びR⁶は、同じ又は異なり、水素又は非置換C₁～₂アルキルを表す)、

【化5】



(式中、

R¹、R²、R³及びR⁴は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、又はC₁～₃ハロアルキル、C₁～₃アルキル、C₁～₄アミノアルキル及びC₁～₄ヒドロキシアルキルから選択される非置換基を表し、

Qは、-O-、-S-、-C=O-、-NH-又はCH₂を表し、

R⁷及びR⁸は、独立に、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、-NR⁵R⁶、又はC₁～₄アルキル、C₂～₄アルケニル、C₁～₄アルコキシ、C₂～₄アルケニルオキシ、C₁～₄ハロアルキル、C₂～₄ハロアルケニル、C₁～₄アミノアルキル、C₁～₄ヒドロキシアルキル、C₁～₄アシル及びC₁～₄アルキル-NR⁵R⁶基から選択される非置換基を表し、R⁵及びR⁶は、同じ又は異なり、水素又は非置換C₁～₂アルキルを表し、

p、q、r及びsは、独立に、0又は1を表す)

から独立に選択され、

少なくとも 1 つの X 又は X' 部分が、 - O - ではなく、

X 及び X' が、NH 及び

【化 6】



から独立に選択され、

式中、 R^1 及び R^2 は、両方とも H であり、 n は 1 又は 2 であり、並びに / 或いは

各 Y が = 0 であり、各 Z が - 0 - である、請求項 3 に記載の阻害剤。

【請求項 5】

B_1 及び B_2 が、アデニン、グアニン、チミン、シトシン、ウラシル、ヒポキサンチン、キサンチン、1-メチルアデニン、7-メチルグアニン、2-N,N-ジメチルグアニン、5-メチルシトシン及び5',6'-ジヒドロウラシルから独立に選択され、

S₁ 及び S₂ が、 D - リボフラノース、 2' - デオキシ - D - リボフラノース、 3' - デオキシ - D - リボフラノース又は L - アラビノフラノースに対応する式 (I I I) の部分、 或いは D - リボフラノース、 2' - デオキシ - D - リボフラノース、 3' - デオキシ - D - リボフラノース又は L - アラビノフラノースの開環形態に対応する式 (I V) の部分から独立に選択される、請求項 4 に記載の阻害剤。

【請求項 6】

B_1 及び B_2 の少なくとも 1 つが、アデニンであり、

S₁ 及び S₂ が、同じである、請求項 5 に記載の阻害剤。

【請求項 7】

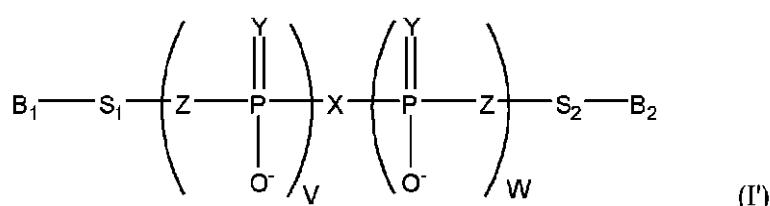
B_1 及び B_2 が、両方ともアデニンであるか、或いは B_1 及び B_2 の 1 つがアデニンであり、他方がグアニンであり、並びに / 或いは

S_1 及び S_2 が、D-リボフラノース又は開環D-リボフラノースである、請求項6に記載の阻害剤。

【請求項8】

前記ジヌクレオシドポリリン酸類似体が、式(Ⅰ')の化合物であり、

【化 7】



式中、 X は -0- ではなく、 $V + W$ が 2 ~ 7 の整数であり、

$V + W$ が 4 又は 5 であり、

▽ が 2 であり、並びに / 或いは

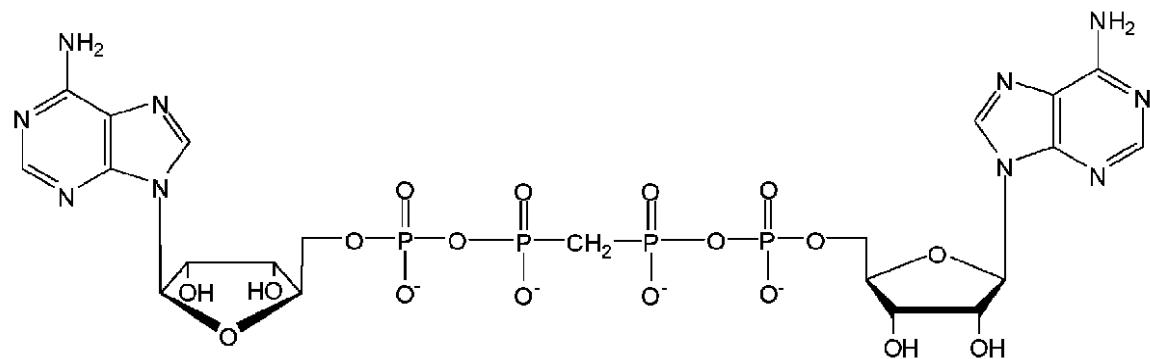
Wが2である、請求項3～7までの何れか1項に記載の阻害剤。

【 請求項 9 】

前記ジヌクレオシドポリリン酸類似体が、 $\text{A} \text{ p } \text{p} \text{C} \text{H}_2 \text{ p } \text{p} \text{A}$ 、 $\text{A} \text{ p } \text{p} \text{N} \text{H} \text{ p } \text{p} \text{A}$ 、 $\text{A} \text{ジオール} \text{ p } \text{p} \text{C} \text{H}_2 \text{ p } \text{p} \text{A}$ ジオール、 $\text{A} \text{ジオール} \text{ p } \text{p} \text{N} \text{H} \text{ p } \text{p} \text{A}$ ジオール、 $\text{A} \text{ジオール} \text{ p } \text{N} \text{H} \text{ p } \text{p} \text{A}$ ジオール、 $\text{A} \text{ p } \text{p} \text{C} \text{H}_2 \text{ p } \text{p} \text{G}$ 、 $\text{A} \text{ p } \text{p} \text{N} \text{H} \text{ p } \text{p} \text{G}$ 、 $\text{A} \text{ジオール} \text{ p } \text{p} \text{C} \text{H}_2 \text{ p } \text{p} \text{G}$ ジオール及び $\text{A} \text{ジオール} \text{ p } \text{p} \text{N} \text{H} \text{ p } \text{p} \text{G}$ ジオールからなる群から選択される $\text{A} \text{p}_4$ 又は $\text{A} \text{p}_5$ 類似体である。請求項1から8までのいづれか一項に記載の阻害剤

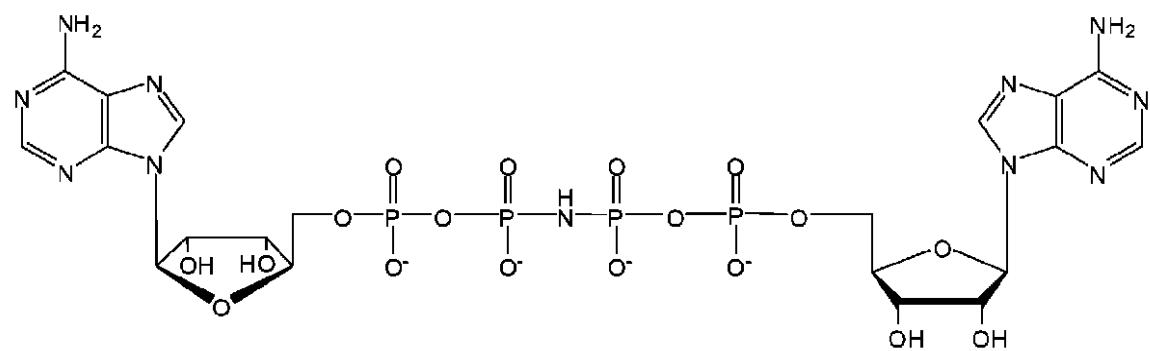
A 又は A p₄ G 類似体

【化 8】

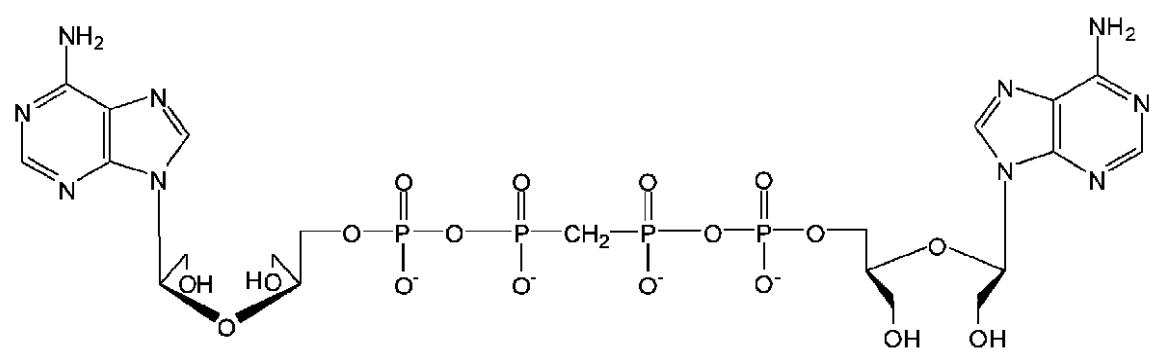


A p p N H p p A :

【化 9】

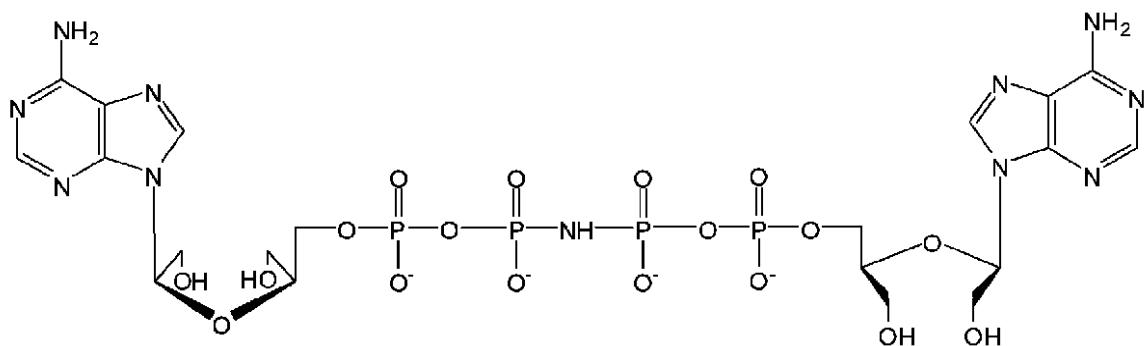
A ジ オ - ル p p C H ₂ p p A ジ オ - ル :

【化 10】

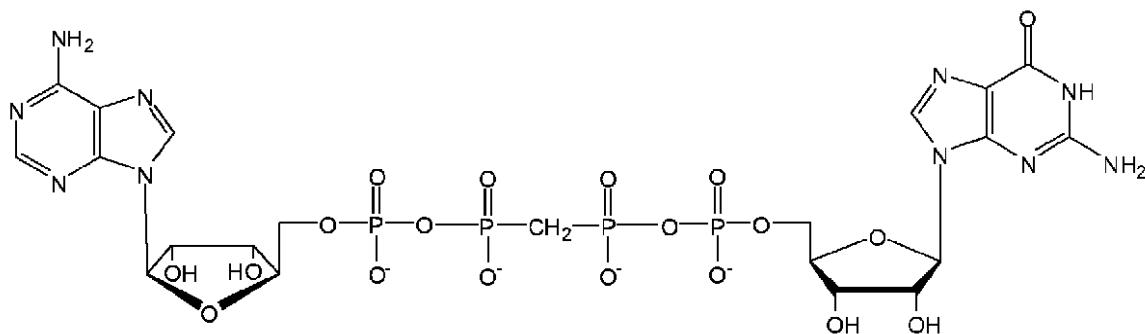


A ジ オ - ル p p N H p p A ジ オ - ル :

【化11】

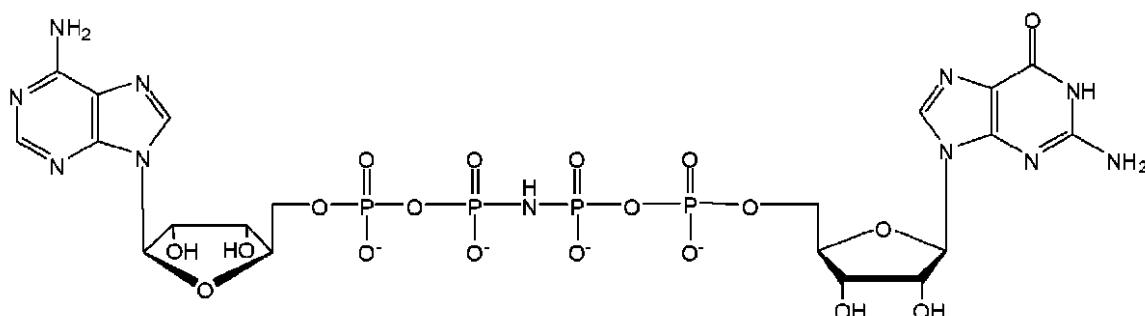
A p p C H₂ p p G :

【化12】

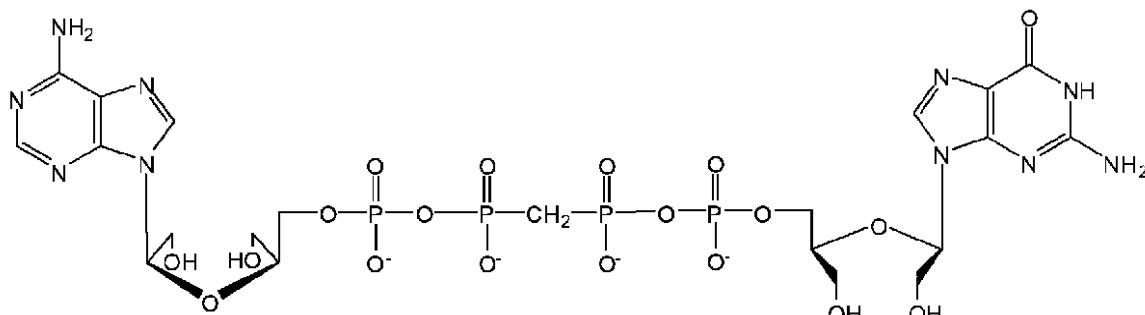


A p p N H p p G :

【化13】

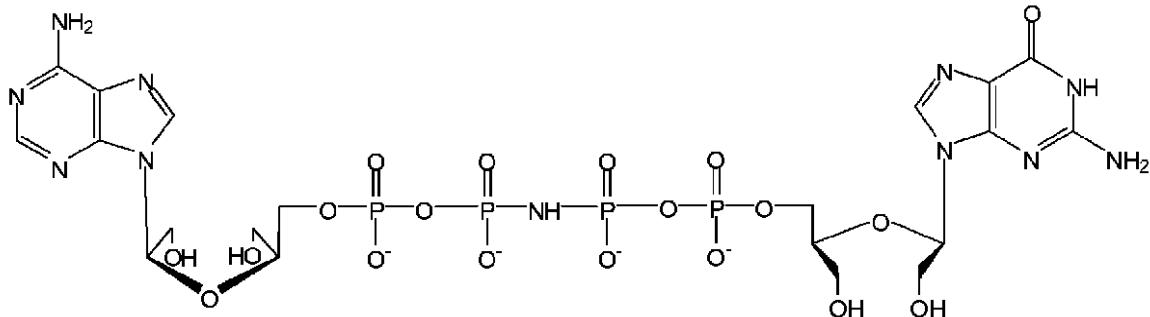
A ジオール p p C H₂ p p G ジオール :

【化14】



A ジオール p p N H p p G ジオール :

【化15】



【請求項10】

疼痛の治療のための、

ホモマー P2X3受容体の阻害又はダウンレギュレーションによる疼痛の治療のための、或いは

炎症、背痛、圧迫神経(trapped nerve)、関節痛、がん関連疼痛、歯痛、子宮内膜症、出産に関連する疼痛、手術後疼痛又は外傷の1つ又は複数と関連する疼痛の治療のための、請求項1から9までのいずれか一項に記載の阻害剤。

【請求項11】

前記疼痛が、

(a) 中等度から慢性の疼痛、

(b) 炎症、背痛、関節痛、がん関連疼痛、歯痛、子宮内膜症及び手術後疼痛からなる群から選択される症状の少なくとも1つと関連する中等度から慢性の侵害受容性疼痛、又は

(c) 急性疼痛又は亜急性疼痛である、

請求項10に記載の阻害剤。

【請求項12】

前記ジヌクレオシドポリリン酸類似体が0.01～10μg/kgの量で投与される、請求項10に記載の阻害剤、

(a) 又は(b)において、前記ジヌクレオシドポリリン酸類似体が0.01～10μg/kgの量で投与される、請求項11に記載の阻害剤、或いは

(c)において、前記ジヌクレオシドポリリン酸類似体が10～500μg/kgの量で投与される、請求項11に記載の阻害剤。

【請求項13】

別の医薬活性剤と組み合わせて投与される、請求項1から12までのいずれか一項に記載の阻害剤。

【請求項14】

活性成分として、ジヌクレオシドポリリン酸類似体又は薬学的に許容されるその塩、或いは

活性成分として、請求項3から9までのいずれか一項に記載するジヌクレオシドポリリン酸類似体

を含む、中等度から慢性の疼痛又は背痛の治療剤。

【請求項15】

疼痛伝達ATP-開口型P2X3受容体の阻害のための医薬の製造における、又は中等度から慢性の疼痛の処置のための医薬の製造における、

請求項1から9まで、又は14のいずれか一項に記載のジヌクレオシドポリリン酸類似体又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項16】

a) (P2Xファミリーのうち) P2X3受容体に対してのみ作用し、又はこれに対してのみ選択的であり、

b) P2X4、P2X2及び/又はP2X7受容体(単数又は複数)のいずれに対しても又はいずれかに対して作用せず、

c) 高親和性脱感作 (H A D) 阻害機序を介して作用し、又は

d) 該 P 2 X 3 受容体の部分アゴニスト又はスーパーアゴニストであり、並びに / 或い
は

式 N P _n N (式中、Nは、ヌクレオシド部分を表し、Pは、リン酸基を表し、nは、2
~7である)を有する、ジヌクレオシドホスフェート類似体などの化合物。

【請求項 17】

0.01 ~ 3500 μg の量のジヌクレオシドポリリン酸類似体又は薬学的に許容され
るその塩、及び薬学的に許容される添加剤を含む組成物。

【請求項 18】

前記ジヌクレオシドポリリン酸類似体の量が、0.5 ~ 500 μg であり、

前記ジヌクレオシドポリリン酸類似体が、請求項 3 から 9 までのいずれか一項に記載さ
れている類似体であり、並びに / 或いは

皮下注射用に製剤化されている、請求項 17 に記載の組成物。