

【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、

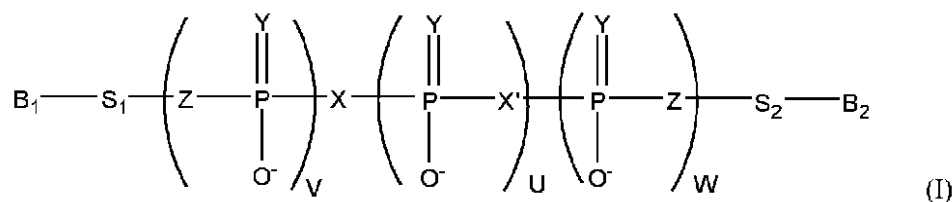
c) 高親和性脱感作 (H A D) 阻害機序を介して作用し、又は

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：

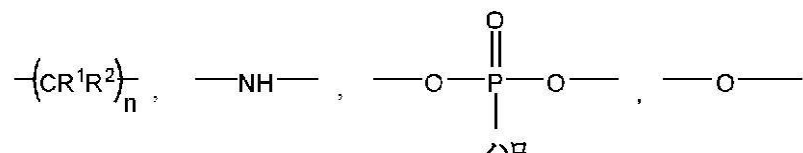
【化 1】



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】



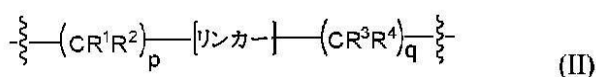
(式中、R¹ 及び R² は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、又は C₁ - 3 ハロアルキル、C₁ - 3 アルキル、C₁ - 4 アミノアルキル及び C₁ - 4 ヒドロキシアアルキルから選択される非置換基から独立に選択され、n は、1、2、3、4、5 及び 6 から選択される) から独立に選択され、

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 - 窒素ヘテロアリアル基に縮合していてもよい、5 員 ~ 7 員の炭素 - 窒素ヘテロアリア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 (I I) 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、 $C_2 \sim 4$ ハロアルケニル、 $C_1 \sim 4$ アミノアルキル、 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシア
 ルキル、 $C_1 \sim 4$ アシル及び $C_1 \sim 4$ アルキル - NR^5R^6 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、 R^5 及び R^6 は、同じ又は異なり
 、水素又は非置換 $C_1 \sim 2$ 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、

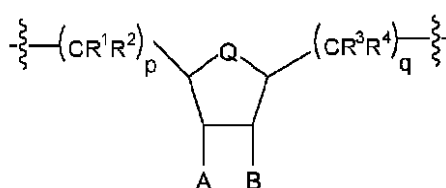
V + U + W は、2～7 の整数である、請求項 1 又は請求項 2 に記載の阻害剤。

【請求項 4】

B_1 及び B_2 が、プリン及びピリミジン核酸塩基から独立に選択され、

S_1 及び S_2 が、結合、 $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_2 \sim 6$ アルケニレン、 $C_2 \sim 6$ アルキ
 ニレン及び式 (III) 又は (IV) の部分

【化 4】



(III)

(式中、

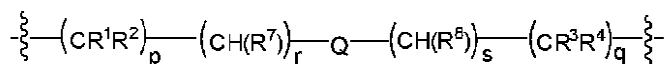
R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、又は
 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アミノアルキル及び $C_1 \sim 4$ ヒドロ
 キシアルキルから選択される非置換基を表し、

p 及び q は、独立に、0 又は 1 を表し、

Q は、-O-、-S-、-C=O-、-NH- 又は CH_2 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 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 C_1
 ~ 4 アミノアルキル、 $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 4$ アシル及び - NR^5R^6 基
 から選択される非置換基を表し、 R^5 及び R^6 は、同じ又は異なり、水素又は非置換 C_1
 ~ 2 アルキルを表す)、

【化 5】



(IV)

(式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、又は $C_1 \sim 3$ ハロア
 ルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アミノアルキル及び $C_1 \sim 4$ 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 CH_2 を表し、

R^7 及び R^8 は、独立に、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、- NR^5R^6 、又
 は $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_2 \sim 4$ アルケニルオ
 キシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 4$ ハロアルケニル、 $C_1 \sim 4$ アミノアルキル、 C_1
 ~ 4 ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 4$ アシル及び $C_1 \sim 4$ アルキル - NR^5R^6 基から選
 択される非置換基を表し、 R^5 及び R^6 は、同じ又は異なり、水素又は非置換 $C_1 \sim 2$ 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、R¹ 及び R² 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 = O であり、各 Z が - O - である、請求項 3 に記載の阻害剤。

【請求項 5】

B₁ 及び B₂ 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】

B₁ 及び B₂ 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】

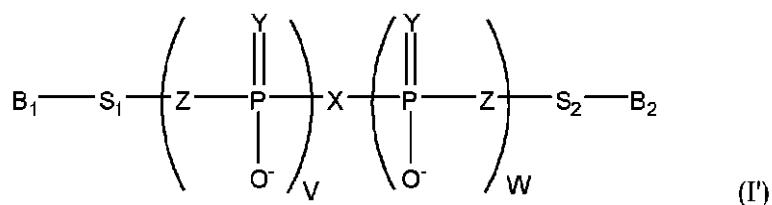
B₁ 及び B₂ が、両方ともアデニンであるか、或いは B₁ 及び B₂ の 1 つがアデニンで
あり、他方がグアニンであり、並びに / 或いは

S₁ 及び S₂ 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 - O - 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、

V が 2 であり、並びに / 或いは

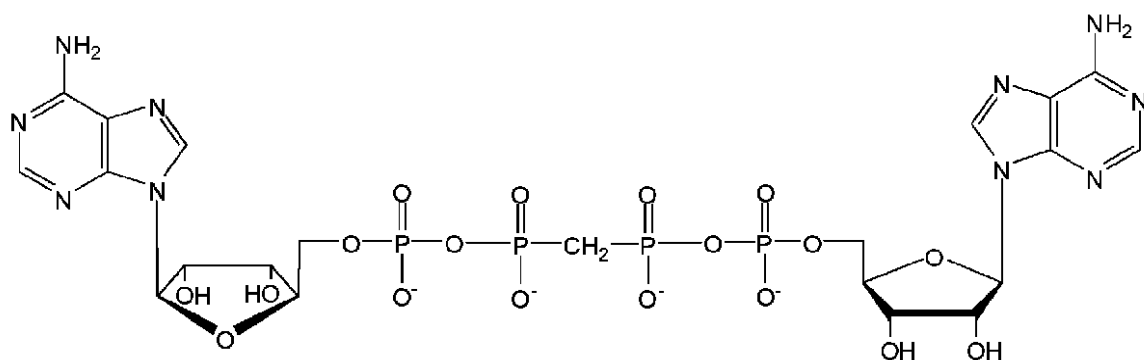
W が 2 である、請求項 3 ~ 7 までの何れか 1 項に記載の阻害剤。

【請求項 9】

前記ジヌクレオシドポリリン酸類似体が、A p p C H₂ p p A、A p p N H p p A、A
ジョール p p C H₂ p p A ジョール、A ジョール p p N H p p A ジョール、A ジョール p
p N H p p A ジョール、A p p C H₂ p p G、A p p N H p p G、A ジョール p p C H₂
p p G ジョール 及び A ジョール p p N H p p G ジョール からなる群から選択される A p₄
A 又は A p₄ G 類似体である、請求項 1 から 8 までのいずれか一項に記載の阻害剤。

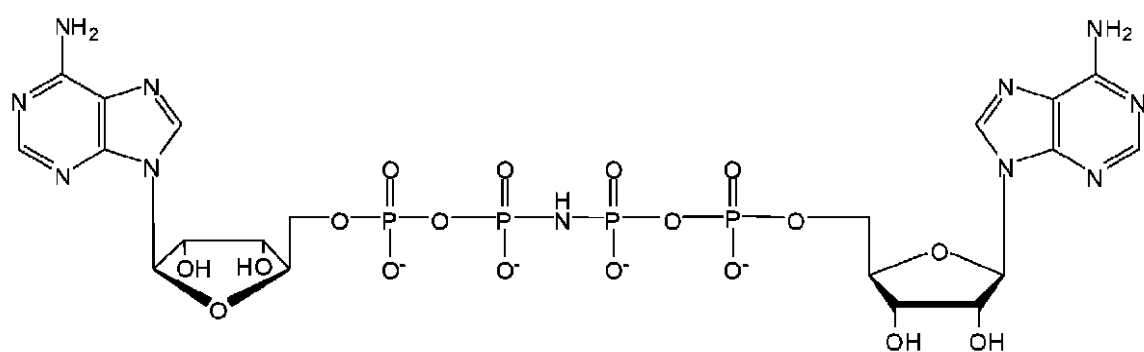
A p p C H₂ p p A :

【化 8】



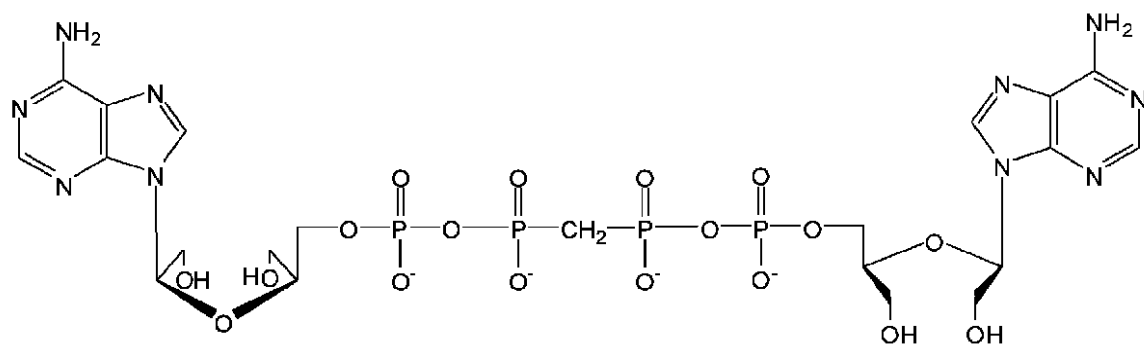
A p p N H p p A :

【化 9】



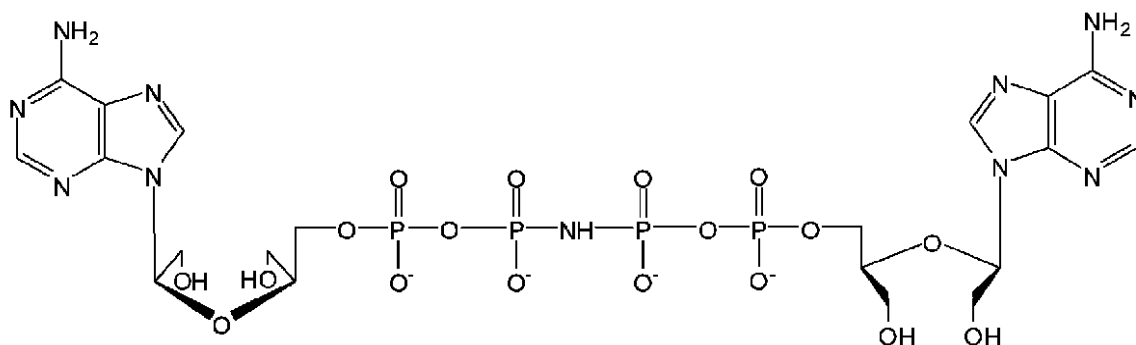
A ジョール p p C H 2 p p A ジョール :

【化 10】

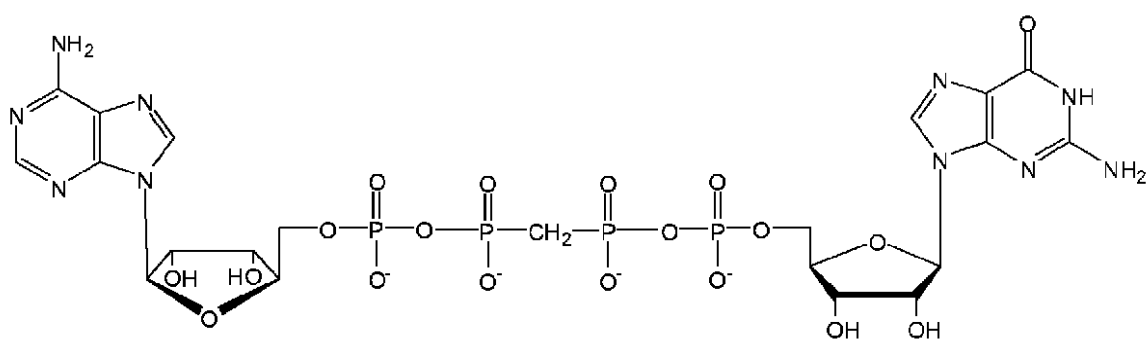


A ジョール p p N H p p A ジョール :

【化 1 1】

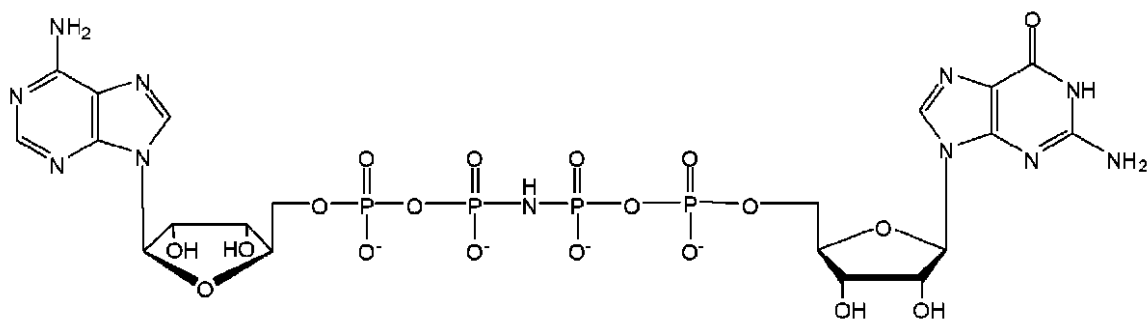
A p p C H₂ p p G :

【化 1 2】

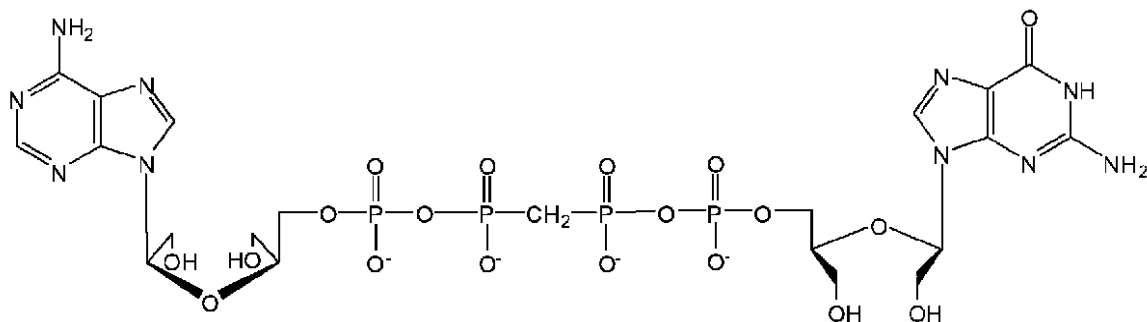


A p p N H p p G :

【化 1 3】

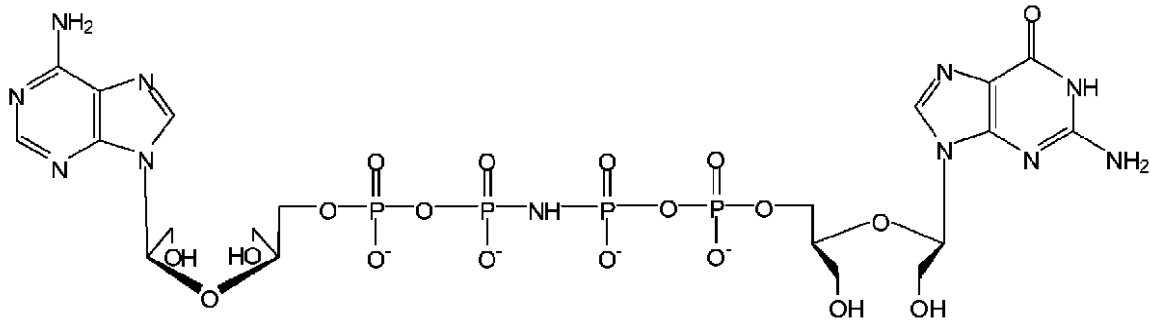
A ジョール p p C H₂ p p G ジョール :

【化 1 4】



A ジョール p p N H p p G ジョール :

【化 1 5】



【請求項 1 0】

疼痛の治療のための、
 ホモマー P 2 X 3 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 1 1】

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 1 0 に記載の阻害剤。

【請求項 1 2】

前記ジヌクレオシドポリリン酸類似体が 0 . 0 1 ~ 1 0 μ g / k g の量で投与される、
 請求項 1 0 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 . 0 1 ~ 1 0 μ
 g / k g の量で投与される、請求項 1 1 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 1 0 ~ 5 0 0 μ g / k g の量
 で投与される、請求項 1 1 に記載の阻害剤。

【請求項 1 3】

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 1 2 までのいずれか一項に記
 載の阻害剤。

【請求項 1 4】

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 1 5】

疼痛伝達 A T P - 開口型 P 2 X 3 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 1 4 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 1 6】

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 2 及び / 又は P 2 X 7 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 (HAD) 阻害機序を介して作用し、又は

d) 該 P2X3 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 NP_nN (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 μ g 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 μ g 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。