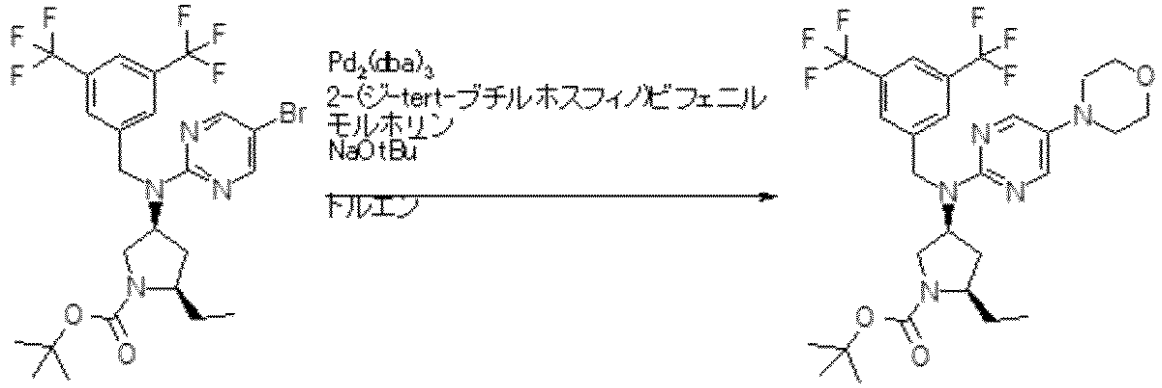
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成24年1月19日(2012.1.19)

【公表番号】特表2011-505405(P2011-505405A)
【公表日】平成23年2月24日(2011.2.24)
【年通号数】公開・登録公報2011-008
【出願番号】特願2010-536418(P2010-536418)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 207/14　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/40　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 403/12　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 403/14　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/506　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 401/14　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 405/14　(2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/5377　(2006.01)
Ｃ０７Ｄ 413/14　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 7/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/12　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/08　(2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 207/14　ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ 31/40
Ｃ０７Ｄ 403/12
Ｃ０７Ｄ 403/14
Ａ６１Ｋ 31/506
Ｃ０７Ｄ 401/14
Ｃ０７Ｄ 405/14
Ａ６１Ｋ 31/5377
Ｃ０７Ｄ 413/14
Ａ６１Ｐ 3/06
Ａ６１Ｐ 3/10
Ａ６１Ｐ 3/04
Ａ６１Ｐ 7/02
Ａ６１Ｐ 9/00
Ａ６１Ｐ 9/10
Ａ６１Ｐ 9/10　１０１
Ａ６１Ｐ 9/10　１０３
Ａ６１Ｐ 9/12
Ａ６１Ｐ 9/08
Ａ６１Ｐ 43/00　１１１

【手続補正書】

【提出日】平成23年11月22日(2011.11.22)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００７３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００７３】
担体プロドラッグは、例えば、作用部位への取り込みおよび／または局在化送達を改善する輸送部分を含む、医薬化合物である。かかる担体プロドラッグについて望ましいのは、薬物部分と輸送部分の間の連結が共有結合であり、該プロドラッグが不活性であるか、薬物化合物より活性が低く、そして全ての遊離される輸送部分が許容可能に非毒性であることである。輸送部分が取り込みを高めることを意図したプロドラッグについて、典型的に、輸送部分の遊離は急速でなければならない。他の場合において、遅延放出を提供する部分、例えば、ある種の重合体または他の部分、例えばシクロデキストリン類を利用することが望ましい。Cheng et al.、ＵＳ２００４００７７５９５、出願番号１０／６５６，８３８参照。かかる担体プロドラッグは、しばしば、経口投与薬物のために有利である。担体プロドラッグは、例えば、次の特性の一つ以上を改善するために使用できる：親油性増加、薬理学的有効期間延長、部位特異性増加、毒性および有害反応減少、および／または薬物製剤改善(例えば、安定性、水溶性、望ましくない感覚刺激性または物理化学的特性の抑制)。例えば、親油性は、ヒドロキシ基の親油性カルボン酸での、またはカルボン酸基のアルコール類、例えば、脂肪族アルコール類でのエステル化により増加できる。Wermuth, The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32, Ed. Werriuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００７４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００７４】
例示的プロドラッグは、例えば、遊離カルボン酸のエステル、およびチオール類、アルコール類またはフェノール類のＳ－アシルおよびＯ－アシル誘導体であり、ここで、アシルはここで定義した意味を有する。好ましいのは、生理学的条件下で加溶媒分解により親カルボン酸に変換可能な薬学的に許容されるエステル誘導体、例えば、当分野で慣用的に使用されている低級アルキルエステル類、シクロアルキルエステル類、低級アルケニルエステル類、ベンジルエステル類、一または二置換低級アルキルエステル類、例えばω－(アミノ、モノ－またはジ－低級アルキルアミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル)－低級アルキルエステル類、α－(低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニルまたはジ－低級アルキルアミノカルボニル)－低級アルキルエステル類、例えばピバロイルオキシメチルエステルなどである。加えて、アミン類はアリールカルボニルオキシメチル置換誘導体としてマスクされており、これは、エステラーゼによりインビボで開裂されて、遊離薬物およびホルムアルデヒドを遊離する(Bundgaard, J. Med. Chem. 2503(1989))。さらに、酸性ＮＨ基、例えばイミダゾール、イミド、インドールなどを含む薬物は、Ｎ－アシルオキシメチル基でマスクされている(Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985))。ヒドロキシ基はエステルおよびエーテルとしてマスクされている。ＥＰ０３９，０５１(Sloan and Little)は、Mannich塩基ヒドロキサム酸プロドラッグ、その製造および使用を記載する。
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２５３
【補正方法】変更

【補正の内容】
【０２５３】
実施例１２：(２Ｒ,４Ｓ)－４－[(３,５－ビス－トリフルオロメチル－ベンジル)－(５－モルホリン－４－イル－ピリミジン－２－イル)－アミノ]－２－エチル－ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの合成
【化４０】


(２Ｒ,４Ｓ)－４－[(３,５－ビス－トリフルオロメチル－ベンジル)－(５－ブロモ－ピリミジン－２－イル)－アミノ]－２－エチル－ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル(０.５０mmol；２９９mg)、モルホリン(１.０mmol；８７mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(０)(０.０２５mmol；２２.９mg)、２－(ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ)ビフェニル(０.０５mmol；１４.９mg)およびナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド(１.０mmol；９６mg)をトルエン(２.５mL)に溶解する。混合物を３時間、１００℃で撹拌し、次いで環境温度に冷却する。反応混合物を飽和水性塩化アンモニウム溶液でクエンチする。生成物をＥｔＯＡｃで３回抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤：ｎ－ヘキサン／ＥｔＯＡｃ)で精製して、(２Ｒ,４Ｓ)－４－[(３,５－ビス－トリフルオロメチル－ベンジル)－(５－モルホリン－４－イル－ピリミジン－２－イル)－アミノ]－２－エチル－ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル(２４７mg、８２％)を得る；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：６０４[Ｍ＋１]$^+$、保持時間４.９１分(条件Ｃ)。