

【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11月8日(2012.11.8)

【公表番号】特表2012-502904(P2012-502904A)

【公表日】平成24年2月2日(2012.2.2)

【年通号数】公開・登録公報2012-005

【出願番号】特願2011-526872(P2011-526872)

【国際特許分類】

C 07 D 489/02 (2006.01)

C 07 D 211/58 (2006.01)

A 61 K 31/4468 (2006.01)

A 61 K 31/485 (2006.01)

A 61 K 31/135 (2006.01)

A 61 P 25/36 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 489/02

C 07 D 211/58

A 61 K 31/4468

A 61 K 31/485

A 61 K 31/135

A 61 P 25/36

A 61 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成24年9月14日(2012.9.14)

【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：

O P - X - P O L Y

ここで、O Pはオピオイド化合物であり、Xはリンカーであり、そしてP O L Yは小さな水溶性オリゴマーである、の化合物。

【請求項2】

O Pは、フェンタニル、ヒドロモルホン、メタドン、モルヒネ、コデイン、オキシコドン、およびオキシモルホンからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Xは安定なリンカーである、請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

P O L Yは小さなP E G部分である、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

前記P E G部分は、1~5個のエチレングリコールサブユニットからなる、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

前記PEG部分は、1～3個のエチレングリコールサブユニットからなる、請求項4に記載の化合物。

【請求項7】

約1.0～約3.5のlogPを有する、請求項3に記載の化合物。

【請求項8】

前記化合物は、OPのlogPより約0.5単位負のlogPを有する、請求項3に記載の化合物。

【請求項9】

OP-X-POLYは、OPがその非コンジュゲート形態で結合するのと同じ標的受容体であるOP標的受容体に結合する、請求項3に記載の化合物。

【請求項10】

OPのその標的受容体に対する親和性と比べて、OP-X-POLYの前記OP標的受容体に対する親和性の約10倍未満の消失を示す、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

OP-X-POLYの前記OP標的受容体に対する親和性における前記低減は、OPのその標的受容体に対する前記親和性と比べて20%以下である、請求項9に記載の化合物。

【請求項12】

OP-X-POLYは、非コンジュゲートOPの生体活性と比べて少なくとも10%の生体活性を保持する、請求項3に記載の化合物。

【請求項13】

OP-X-POLYは、非コンジュゲートOPの生体活性と比べて少なくとも50%の生体活性を保持する、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

OP-X-POLYは、非コンジュゲートOPの生体活性と比べて、生体活性における約10倍未満の低減を示す、請求項3に記載の化合物。

【請求項15】

前記化合物の分子量は1000ダルトン未満である、請求項1に記載の化合物。

【請求項16】

X-POLYの分子量は1000ダルトン未満である、請求項1に記載の化合物。

【請求項17】

OP単独の血液脳関門横断の速度より血液脳関門横断速度が小さい、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

OP単独の前記速度より血液脳関門横断速度が少なくとも50%小さい、請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

OP単独の前記速度より血液脳関門横断速度が少なくとも75%小さい、請求項17に記載の化合物。

【請求項20】

OP単独の前記血液脳関門横断速度より血液脳関門横断速度が少なくとも10倍小さい、請求項3に記載の化合物。

【請求項21】

Xは生理学的に切断可能なリンカーである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項22】

POLY分は、少なくとも6個のポリエチレングリコールサブユニットからなる小さなPEG部分である、請求項21に記載の化合物。

【請求項23】

OP-X-POLYは、非コンジュゲートOPと比べて、生体活性における約10倍を超える低減を示す、請求項21に記載の化合物。

【請求項 2 4】

O P - X - P O L Y は、非コンジュゲート O P の生体活性の 5 % 未満の生体活性を保持する、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

O P - X - P O L Y は、非コンジュゲート O P の生体活性の 2 % 未満の生体活性を保持する、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

非コンジュゲート O P の同じ O P 標的受容体に対する親和性と比べて、その標的受容体に対する親和性の少なくとも約 10 倍の消失を有する、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

請求項 1 ~ 2 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賦形剤もしくはキャリアを含んでなる、組成物。

【請求項 2 8】

請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物を含む、オピオイド療法を必要とする患者を治療するための組成物。

【請求項 2 9】

オピオイド化合物を小さな水溶性オリゴマーにコンジュゲートして、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物を形成する工程を含んでなる、オピオイド化合物の乱用の可能性を低減する方法。

【請求項 3 0】

オピオイドアゴニストを小さな水溶性オリゴマーにコンジュゲートして、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物を形成する工程を含んでなる、オピオイドアゴニストの常習性を低減する方法。

【請求項 3 1】

オピオイド化合物を小さな水溶性オリゴマーにコンジュゲートする工程を含んでなる、オピオイド化合物の血液脳関門を横断する速度を低減するが、実質的に排除しない方法。

【請求項 3 2】

放出可能な部分への共有結合を介して可逆的に結合した μ 、 、または オピオイドアゴニストを含んでなるプロドラッグであって、ここで、患者に投与される所与のモル量の前記プロドラッグは、哺乳動物の中枢神経系において、 μ 、 、または オピオイドアゴニストがプロドラッグの部分として投与されなかった場合の等モル量の μ 、 、または オピオイドアゴニストの蓄積速度および $C_{m a x}$ より小さい蓄積速度および $C_{m a x}$ を示す、プロドラッグ。

【請求項 3 3】

オピオイド療法を必要とする患者を治療するための医薬品の製造における、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 3 4】

前記オピオイド化合物、 O P の前記乱用の可能性を低減するための医薬品の製造のための請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 3 5】

所与のモル量のプロドラッグが投与された哺乳動物の中枢神経系において、非プロドラッグ形態で哺乳動物に投与される場合の等モル量の μ 、 、または オピオイドアゴニストの蓄積速度および $C_{m a x}$ より小さい蓄積速度および $C_{m a x}$ を達成するための医薬品の製造のための、放出可能な部分への共有結合を介して可逆的に結合した μ 、 、または オピオイドアゴニストを含んでなるプロドラッグの使用。

【請求項 3 6】

請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物を含む、前記オピオイド化合物、 O P の乱用の可能性を低減するための組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 1 5

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 0 1 5】

なおもう1つの態様では、放出可能な水溶性のオリゴマー性部分への共有結合を介して可逆的に結合したμ、α、またはオピオイドアゴニストを含んでなるプロドラッグであって、ここで、患者に投与される所与のモル量の前記プロドラッグは、哺乳動物の中樞神経系において、μ、α、またはオピオイドアゴニストがプロドラッグの部分として投与されなかった場合の等モル量のμ、α、またはオピオイドアゴニストの蓄積速度およびC_{m a x}より小さい蓄積速度およびC_{m a x}を示す、プロドラッグが提供される。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

式：

OP - X - POLY

ここで、OPはオピオイド化合物であり、Xはリンカーであり、そしてPOLYは小さな水溶性オリゴマーである、の化合物。

(項目2)

OPは、フェンタニル、ヒドロモルホン、メタドン、モルヒネ、コデイン、オキシコドン、およびオキシモルホンからなる群から選択される、項目1に記載の化合物。

(項目3)

Xは安定なリンカーである、項目1または項目2に記載の化合物。

(項目4)

POLYは小さなPEG部分である、項目3に記載の化合物。

(項目5)

前記PEG部分は、1～5個のエチレングリコールサブユニットからなる、項目4に記載の化合物。

(項目6)

前記PEG部分は、1～3個のエチレングリコールサブユニットからなる、項目4に記載の化合物。

(項目7)

約1.0～約3.5のlogPを有する、項目3に記載の化合物。

(項目8)

前記化合物は、OPのlogPより約0.5単位負のlogPを有する、項目3に記載の化合物。

(項目9)

OP-X-POLYは、OPがその非コンジュゲート形態で結合するのと同じ標的受容体であるOP標的受容体に結合する、項目3に記載の化合物。

(項目10)

OPのその標的受容体に対する親和性と比べて、OP-X-POLYの前記OP標的受容体に対する親和性の約10倍未満の消失を示す、項目9に記載の化合物。

(項目11)

OP-X-POLYの前記OP標的受容体に対する親和性における前記低減は、OPのその標的受容体に対する前記親和性と比べて20%以下である、項目9に記載の化合物。

(項目12)

OP-X-POLYは、非コンジュゲートOPの生体活性と比べて少なくとも10%の生体活性を保持する、項目3に記載の化合物。

(項目13)

OP-X-POLYは、非コンジュゲートOPの生体活性と比べて少なくとも50%の生体活性を保持する、項目12に記載の化合物。

(項目14)

O P - X - P O L Yは、非コンジュゲートO Pの生体活性と比べて、生体活性における約10倍未満の低減を示す、項目3に記載の化合物。

(項目15)

前記化合物の分子量は1000ダルトン未満である、項目1に記載の化合物。

(項目16)

X - P O L Yの分子量は1000ダルトン未満である、項目1に記載の化合物。

(項目17)

O P単独の血液脳関門横断速度より血液脳関門横断速度が小さい、項目1～16のいずれか一項に記載の化合物。

(項目18)

O P単独の前記速度より血液脳関門横断速度が少なくとも50%小さい、項目17に記載の化合物。

(項目19)

O P単独の前記速度より血液脳関門横断速度が少なくとも75%小さい、項目17に記載の化合物。

(項目20)

O P単独の前記血液脳関門横断速度より血液脳関門横断速度が少なくとも10倍小さい、項目3に記載の化合物。

(項目21)

Xは生理学的に切断可能なリンカーである、項目1または2に記載の化合物。

(項目22)

P O L Y分は、少なくとも6個のポリエチレングリコールサブユニットからなる小さなP E G部分である、項目21に記載の化合物。

(項目23)

O P - X - P O L Yは、非コンジュゲートO Pと比べて、生体活性における約10倍を超える低減を示す、項目21に記載の化合物。

(項目24)

O P - X - P O L Yは、非コンジュゲートO Pの生体活性の5%未満の生体活性を保持する、項目21に記載の化合物。

(項目25)

O P - X - P O L Yは、非コンジュゲートO Pの生体活性の2%未満の生体活性を保持する、項目24に記載の化合物。

(項目26)

非コンジュゲートO Pの同じO P標的受容体に対する親和性と比べて、その標的受容体に対する親和性の少なくとも約10倍の消失を有する、項目21に記載の化合物。

(項目27)

項目1～26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賦形剤もしくはキャリアを含んでなる、組成物。

(項目28)

項目1～26のいずれか一項に記載の化合物の有効量を投与する工程を含んでなる、オピオイド療法を必要とする患者を治療する方法。

(項目29)

オピオイド化合物を小さな水溶性オリゴマーにコンジュゲートして、項目1～26のいずれか一項に記載の化合物を形成する工程を含んでなる、オピオイド化合物の乱用の可能性を低減する方法。

(項目30)

オピオイドアゴニストを小さな水溶性オリゴマーにコンジュゲートして、項目1～26のいずれか一項に記載の化合物を形成する工程を含んでなる、オピオイドアゴニストの常習性を低減する方法。

(項目31)

オピオイド化合物を小さな水溶性オリゴマーにコンジュゲートする工程を含んでなる、オピオイド化合物の血液脳関門を横断する速度を低減するが、実質的に排除しない方法。

(項目32)

放出可能な部分への共有結合を介して可逆的に結合した μ 、 κ 、またはオピオイドアゴニストを含んでなるプロドラッグであって、ここで、患者に投与される所与のモル量の前記プロドラッグは、哺乳動物の中枢神経系において、 μ 、 κ 、またはオピオイドアゴニストがプロドラッグの部分として投与されなかった場合の等モル量の μ 、 κ 、またはオピオイドアゴニストの蓄積速度および C_{max} より小さい蓄積速度および C_{max} を示す、プロドラッグ。

(項目33)

オピオイド療法を必要とする患者を治療するための項目1～26のいずれか一項に記載の化合物の使用。

(項目34)

前記オピオイド化合物、OPの前記乱用の可能性を低減するための医薬品の製造のための項目1～26のいずれか一項に記載の化合物の使用。

(項目35)

所与のモル量のプロドラッグが投与された哺乳動物の中枢神経系において、非プロドラッグ形態で哺乳動物に投与される場合の等モル量の μ 、 κ 、またはオピオイドアゴニストの蓄積速度および C_{max} より小さい蓄積速度および C_{max} を達成するための、放出可能な部分への共有結合を介して可逆的に結合した μ 、 κ 、またはオピオイドアゴニストを含んでなるプロドラッグの使用。