

【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 0 7 D 489/02 (2006.01)

C 0 7 D 211/58 (2006.01)

A 6 1 K 31/4468 (2006.01)

A 6 1 K 31/485 (2006.01)

A 6 1 K 31/135 (2006.01)

A 6 1 P 25/36 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 489/02

C 0 7 D 211/58

A 6 1 K 31/4468

A 6 1 K 31/485

A 6 1 K 31/135

A 6 1 P 25/36

A 6 1 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 P E G 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 l o g P 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、O P の l o g P より約 0 . 5 単位負の l o g P を有する、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 9】

O P - X - P O L Y は、O P 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 O P 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】

O P のその標的受容体に対する親和性と比べて、O P - X - P O L Y の前記 O P 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】

O P - X - P O L Y の前記 O P 標的受容体に対する親和性における前記低減は、O P 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】

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】

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】

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、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 - P O L Y 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】

O P 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】

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、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 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、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 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、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】

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、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 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、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 24】

OP-X-POLYは、非コンジュゲートOPの生体活性の5%未満の生体活性を保持する、請求項21に記載の化合物。

【請求項 25】

OP-X-POLYは、非コンジュゲートOPの生体活性の2%未満の生体活性を保持する、請求項24に記載の化合物。

【請求項 26】

非コンジュゲートOPの同じOP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21に記載の化合物。

【請求項 27】

請求項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。

【請求項 28】

請求項1～26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 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、請求項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。

【請求項 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、請求項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。

【請求項 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。

【請求項 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。

【請求項 33】

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1～26のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 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請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 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 、 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。

【請求項 36】

請求項1～26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、OP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 、 ν 、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 、 ν 、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 、 ν 、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 1 4)

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、項目 3 に記載の化合物。

(項目 1 5)

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 1 6)

X - POLY 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 1 7)

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、項目 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 8)

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、項目 1 7 に記載の化合物。

(項目 1 9)

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、項目 1 7 に記載の化合物。

(項目 2 0)

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、項目 3 に記載の化合物。

(項目 2 1)

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 2 2)

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、項目 2 1 に記載の化合物。

(項目 2 3)

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、項目 2 1 に記載の化合物。

(項目 2 4)

OP - X - POLY は、非コンジュゲート OP の生体活性の 5 % 未満の生体活性を保持する、項目 2 1 に記載の化合物。

(項目 2 5)

OP - X - POLY は、非コンジュゲート OP の生体活性の 2 % 未満の生体活性を保持する、項目 2 4 に記載の化合物。

(項目 2 6)

非コンジュゲート OP の同じ OP 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 2 1 に記載の化合物。

(項目 2 7)

項目 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。

(項目 2 8)

項目 1 ~ 2 6 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 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、項目 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。

(項目 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、項目 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。

(項目 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。

(項目 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 、 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、哺乳動物の中樞神経系において、 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 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項目 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

(項目 3 4)

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 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

(項目 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樞神経系において、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。