

【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】令和1年12月26日(2019.12.26)

【公表番号】特表2019-501877(P2019-501877A)

【公表日】平成31年1月24日(2019.1.24)

【年通号数】公開・登録公報2019-003

【出願番号】特願2018-526135(P2018-526135)

【国際特許分類】

C 07 D 277/82	(2006.01)
C 07 F 9/6541	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 K 31/428	(2006.01)
A 61 K 47/54	(2017.01)
A 61 K 47/59	(2017.01)
A 61 P 21/00	(2006.01)
A 61 P 25/02	(2006.01)
C 07 D 417/12	(2006.01)

【F I】

C 07 D 277/82	C S P
C 07 F 9/6541	
A 61 P 43/00	1 2 3
A 61 K 31/428	
A 61 K 47/54	
A 61 K 47/59	
A 61 P 21/00	
A 61 P 25/02	
A 61 P 43/00	1 1 1
C 07 D 417/12	

【手続補正書】

【提出日】令和1年11月15日(2019.11.15)

【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】

薬剤分子および少なくとも1以上のプロドラッグ付加部分を含む、次のとおり形成されるプロドラッグ。

【化1】



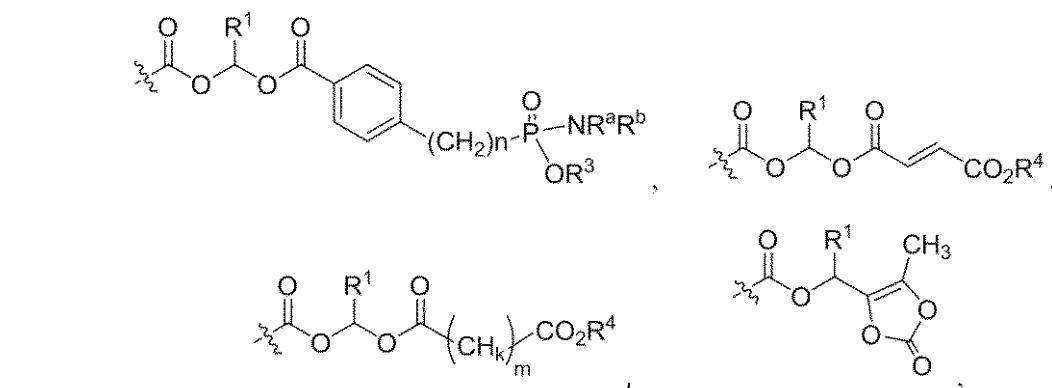
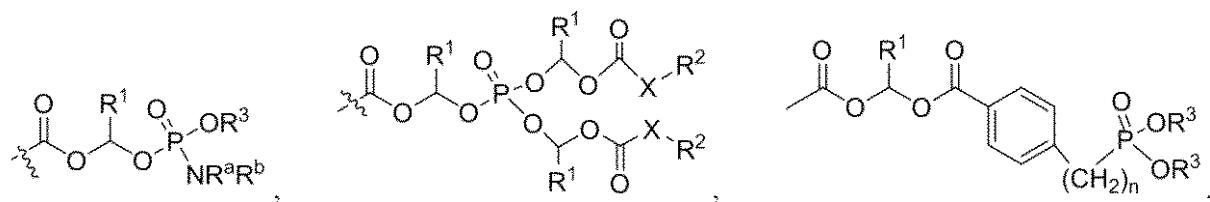
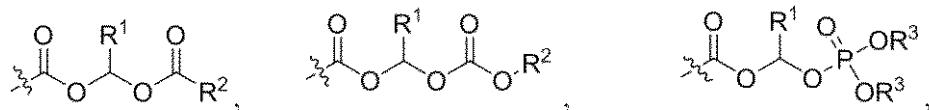
〔式中、

Rはプロドラッグ付加部分であり、

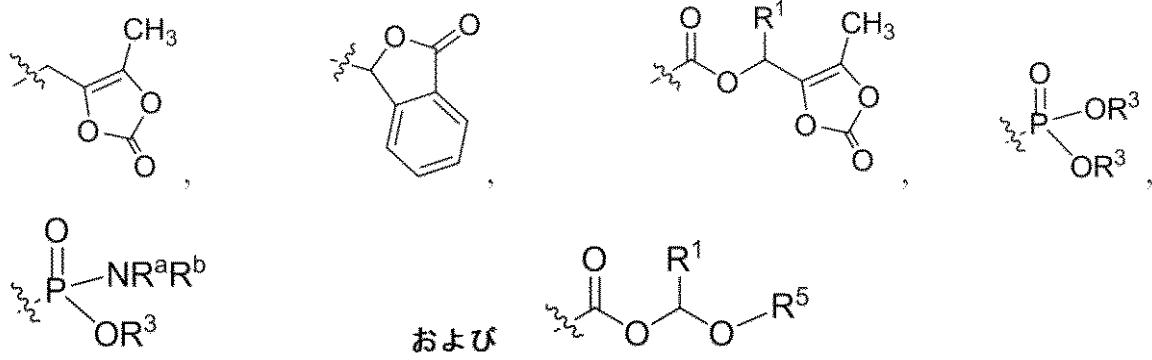
iは1または2であり、jは0または1であり、

プロドラッグ付加部分は薬剤分子のアミンと結合し、独立して、

【化2】



【化3】



(式中、

R¹ は H またはアルキルであり；

R² は置換または非置換であるアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり、

R³ は H、金属、R² または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンであり；

R⁴ は H、金属、アンモニウム塩またはアルキルであり；

R⁵ は置換または非置換天然アミノ酸であり；

R^a または R^b は H、アルキルまたはアリールである；または N R^a または N R^b はアミノ酸であり；

X は C または O であり；

k は 1 または 2 であり、m は 2 ~ 2 2 であり、または (C H_k)_m は飽和、不飽和もしくは共役炭化水素であり；

n は 0 ~ 2 であり；そして

金属はNa、K、Li、Ca、Mg、AgまたはZnであり、
 ここで、「置換」とは水素原子をそれぞれ置換する同一または異なる1以上の置換基をいい、ここで1以上の置換基は、F、Cl、Br、I、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ジアルキルアミノ、ジアリールアミノ、シアノ、ニトロ、メルカプト、オキソ、チオ、イミノ、ホルミル、カルバミド、カルバミル、カルボキシル、チオウレイド、チオシアナト、スルホアミド、スルホニルアルキル、スルホニルアリール、アルキル、アルケニル、アルコキシ、メルカプトアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、シクリル、ヘテロシクリルから選択され、ここでアルキル、アルケニル、アルキルオキシ、アリール、ヘテロアリール、シクリルおよびヘテロシクリルは、場合により、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、メルカプト、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソまたはイミノにより置換されていてよい)
 から成る群から選択される】

【請求項2】

iが1であり、jが1である、請求項1に記載のプロドラッグ。

【請求項3】

iが2であり、jが0である、請求項1に記載のプロドラッグ。

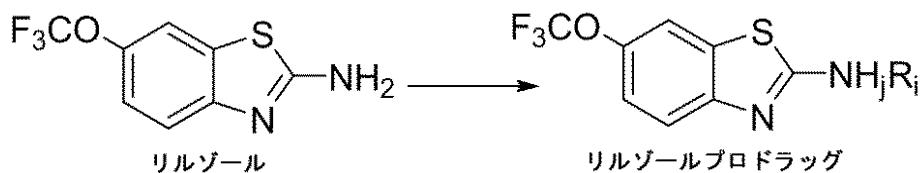
【請求項4】

薬剤分子がリルゾールである、請求項1～3のいずれか一項に記載のプロドラッグ。

【請求項5】

1以上のプロドラッグ付加部分をリルゾール分子に結合する工程を含む、リルゾールプロドラッグの製造法。

【化4】



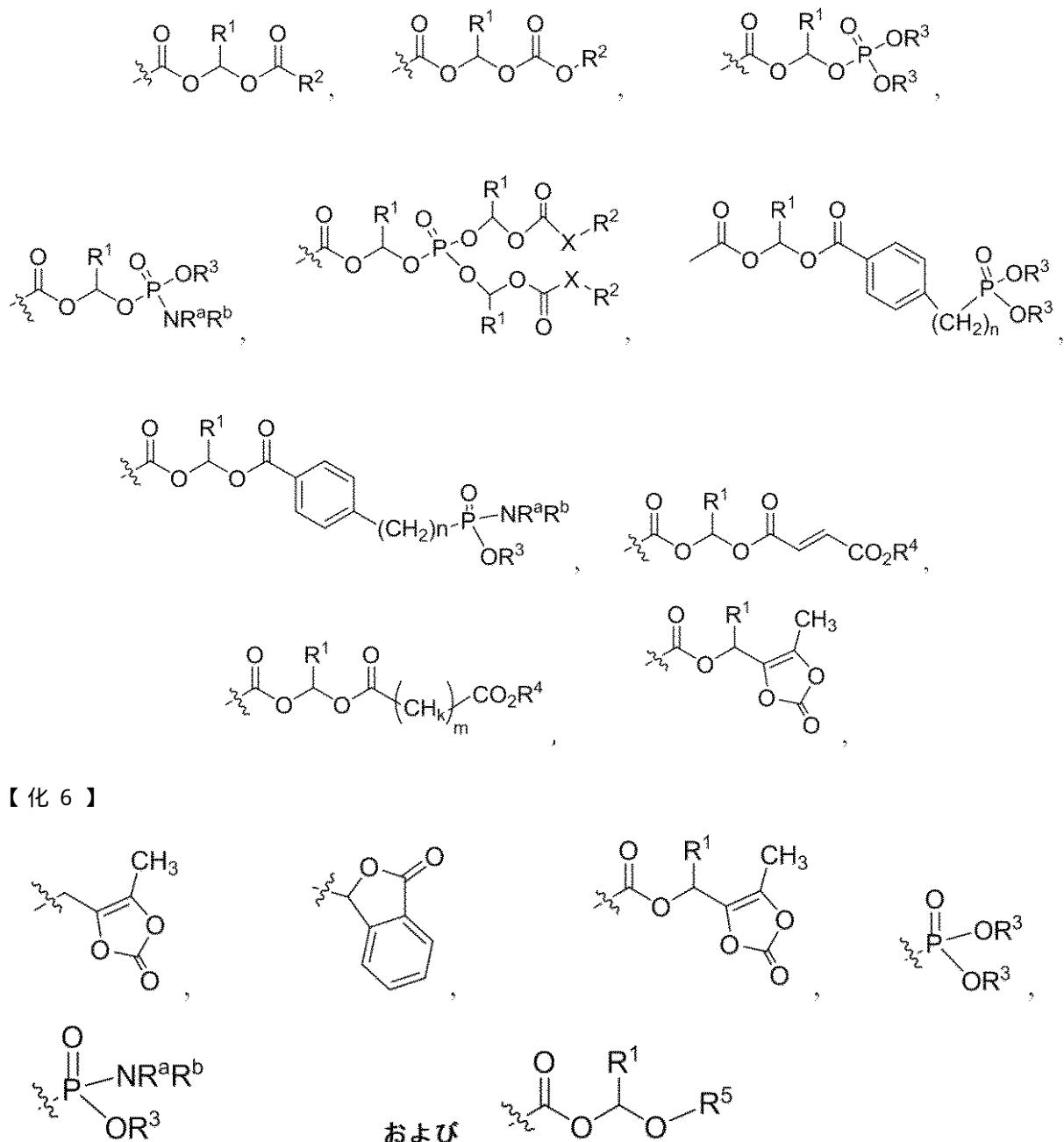
〔式中、

Rはプロドラッグ付加部分であり、

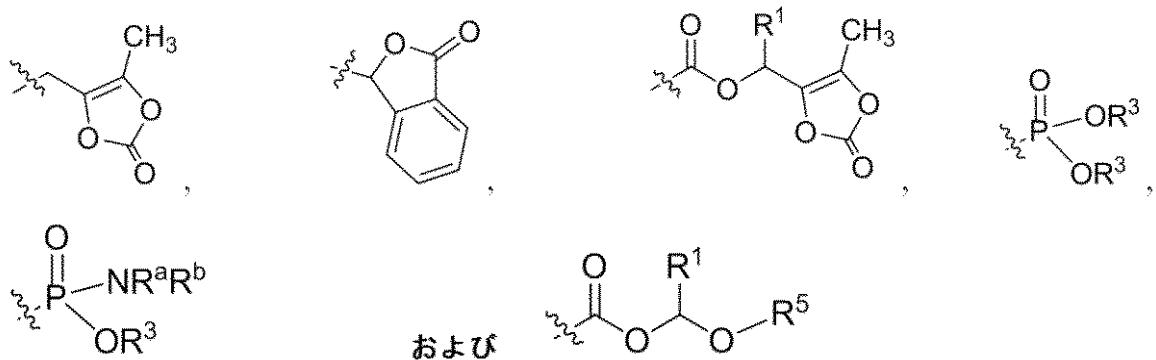
iは1または2であり、jは0または1であり、

プロドラッグ付加部分はリルゾール分子のアミン部分に結合し、独立して、

【化5】



【化6】

(式中、R¹ は H またはアルキルであり；R² は置換または非置換であるアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；R³ は H、金属、R² または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンであり；R⁴ は H、金属、アンモニウム塩またはアルキルであり；R⁵ は置換または非置換天然アミノ酸であり；R^a または R^b は H、アルキルまたはアリールである；または N R^a または N R^b はアミノ酸であり；X は C または O であり；k は 1 または 2 であり、m は 2 ~ 2 2 であり、または (C H_k)_m は飽和、不飽和もしくは共役炭化水素であり；n は 0 ~ 2 であり；m は 2 ~ 1 2 であり；そして

金属はNa、K、Li、Ca、Mg、AgまたはZnであり、
 ここで、「置換」とは水素原子をそれぞれ置換する同一または異なる1以上の置換基をいい、ここで1以上の置換基は、F、Cl、Br、I、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ジアルキルアミノ、ジアリールアミノ、シアノ、ニトロ、メルカプト、オキソ、チオ、イミノ、ホルミル、カルバミド、カルバミル、カルボキシル、チオウレイド、チオシアナト、スルホアミド、スルホニルアルキル、スルホニルアリール、アルキル、アルケニル、アルコキシ、メルカプトアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、シクリル、ヘテロシクリルから選択され、ここでアルキル、アルケニル、アルキルオキシ、アリール、ヘテロアリール、シクリルおよびヘテロシクリルは、場合により、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、メルカプト、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソまたはイミノにより置換されていてよい)
 から成る群から選択される】

【請求項6】

iが1であり、jが1である、請求項5に記載の方法。

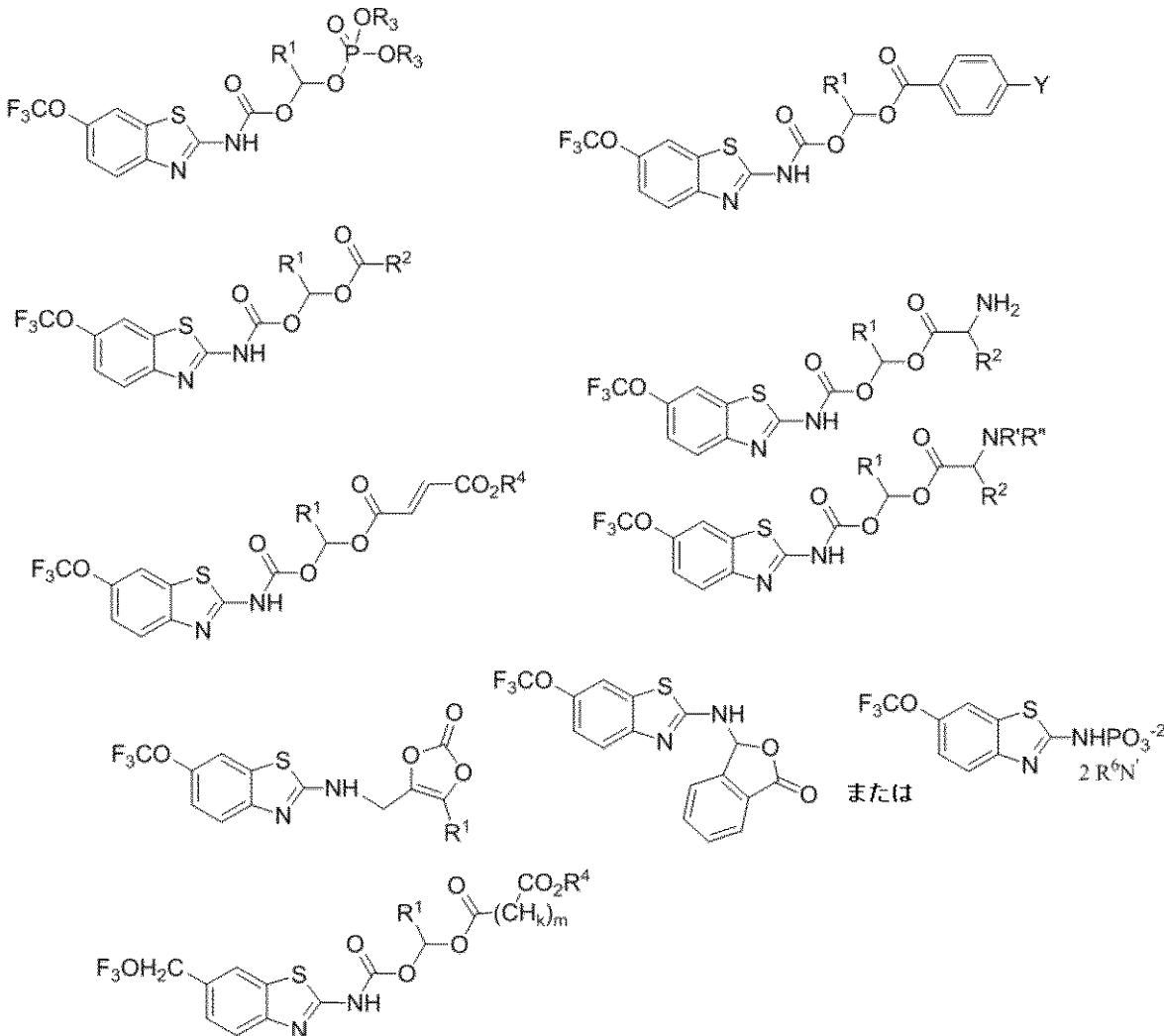
【請求項7】

iが2であり、jが0である、請求項5に記載の方法。

【請求項8】

リルゾールプロドラッグが

【化7】



〔式中、

R¹はHまたはアルキルであり；

R^2 は置換または非置換であるアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；

R^3 は H、金属、 R^2 または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンであり；

R^4 は H、金属、アンモニウム塩またはアルキルであり；

R^6 はアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；

k は 1 または 2 であり、 m は 2 ~ 2 2 であるか、または $(C H_k)_m$ は飽和、不飽和もしくは共役炭化水素であり；

N' は置換もしくは非置換一級、二級および三級アミン、または金属塩であり；

Y は $P O_3 H$ 、 $C H_2 P O_2 H$ またはそれらの塩であり；

金属は Na、K、Li、Ca、Mg、Ag または Zn であり；そして

R' または R'' は環状または非環状アルキルであり、

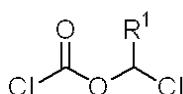
ここで、「置換」とは水素原子をそれぞれ置換する同一または異なる 1 以上の置換基をいい、ここで 1 以上の置換基は、F、Cl、Br、I、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ジアルキルアミノ、ジアリールアミノ、シアノ、ニトロ、メルカプト、オキソ、チオ、イミノ、ホルミル、カルバミド、カルバミル、カルボキシル、チオウレイド、チオシアナト、スルホアミド、スルホニルアルキル、スルホニルアリール、アルキル、アルケニル、アルコキシ、メルカブトアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、シクリル、ヘテロシクリルから選択され、ここでアルキル、アルケニル、アルキルオキシ、アリール、ヘテロアリール、シクリルおよびヘテロシクリルは、場合により、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、メルカブト、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソまたはイミノにより置換されていてよい】

から成る群から選択される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 9】

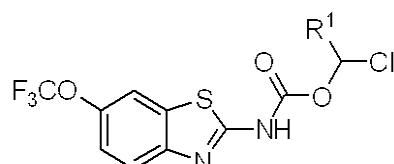
リルゾールを

【化 8】



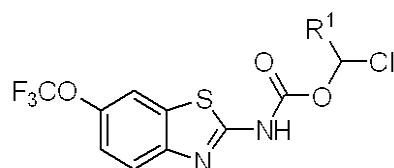
と反応させて

【化 9】



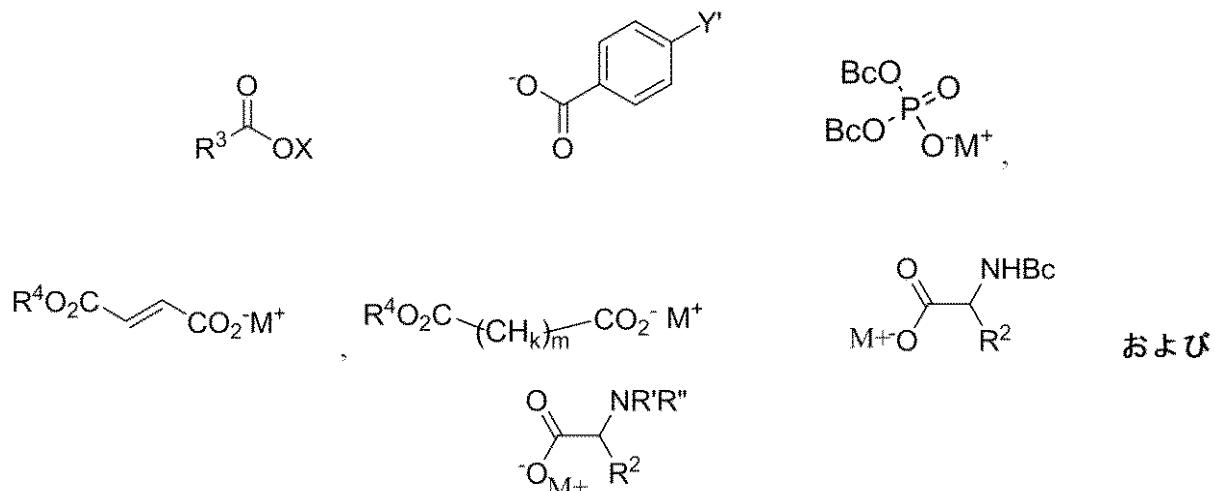
を製造する工程を含み、

【化 10】



を

【化11】



〔式中、

R¹はHまたはアルキルであり；R²は置換または非置換であるアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；R³はH、金属、R²または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンであり；R⁴はH、金属、アンモニウム塩またはアルキルであり；kは1または2であり、mは2～22であり、または(CH_k)_mは飽和、不飽和もしくは共役炭化水素であり；Bocは保護基であり；XはNa、K、Li、AgまたはZnであり；Y'はH、PO₃Bc₂、CH₂PO₂Bc、MPo₃Bcもしくはそれらの塩またはN(R_a)₄⁺であり、ここでRaはHまたはアルキルであり；MはNa、K、Li、Ca、Mg、AgまたはZnであり；そしてR'またはR''は環状または非環状アルキルであり、

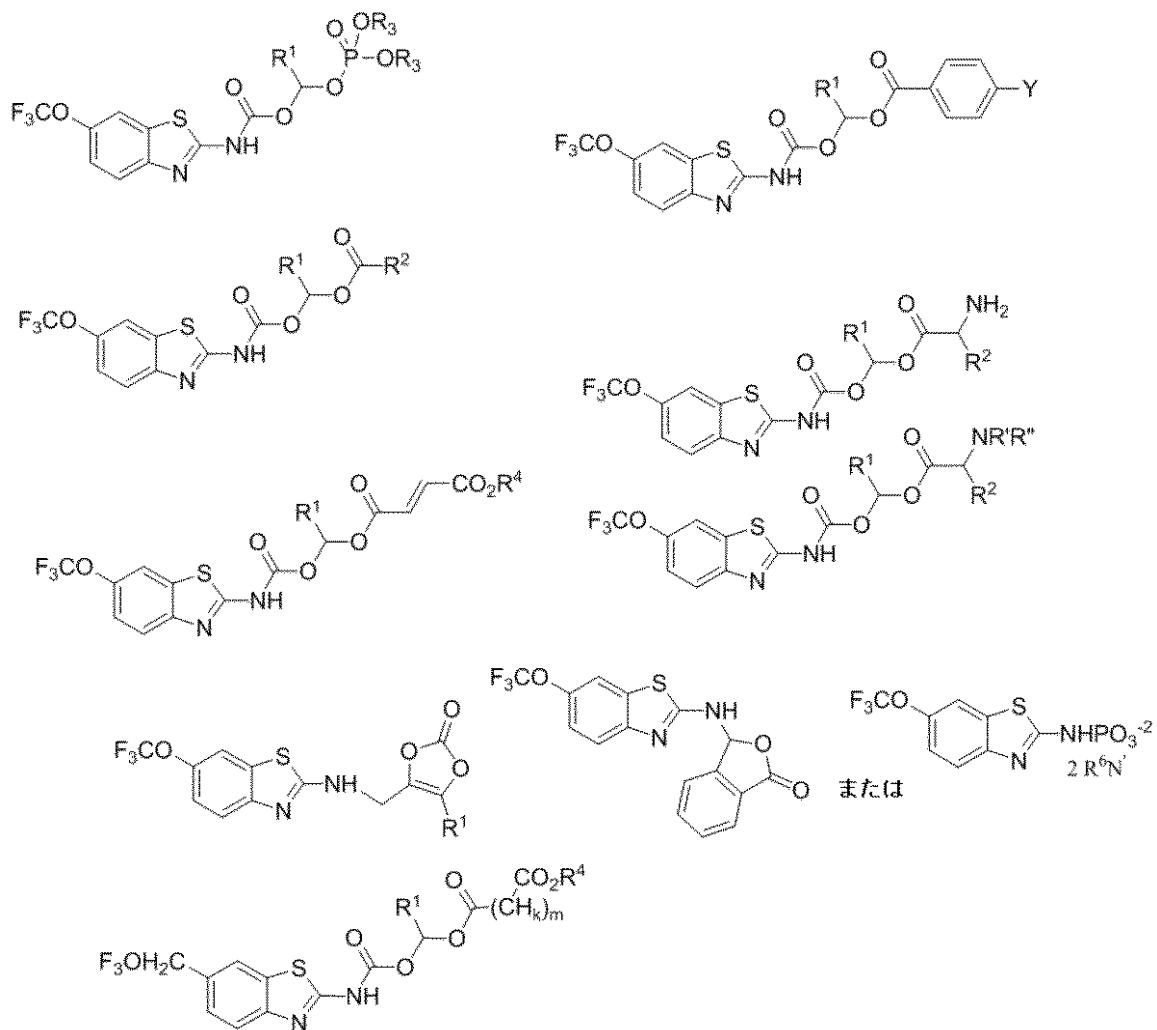
ここで、「置換」とは水素原子をそれぞれ置換する同一または異なる1以上の置換基をいい、ここで1以上の置換基は、F、Cl、Br、I、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ジアルキルアミノ、ジアリールアミノ、シアノ、ニトロ、メルカプト、オキソ、チオ、イミノ、ホルミル、カルバミド、カルバミル、カルボキシル、チオウレイド、チオシアナト、スルホアミド、スルホニルアルキル、スルホニルアリール、アルキル、アルケニル、アルコキシ、メルカプトアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、シクリル、ヘテロシクリルから選択され、ここでアルキル、アルケニル、アルキルオキシ、アリール、ヘテロアリール、シクリルおよびヘテロシクリルは、場合により、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、メルカプト、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソまたはイミノにより置換されていてよい】

から成る群から選択される化合物と反応させる工程をさらに含む、リルゾールプロドラッグの合成法。

【請求項10】

次の

【化12】



〔式中、

R¹はHまたはアルキルであり；R²は置換または非置換であるアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；R³はH、金属、R²または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンであり；R⁴はH、金属、アンモニウム塩またはアルキルであり；R⁶はアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；kは1または2であり、mは2～22であり、または(C₆H_k)_mは飽和、不飽和もしくは共役炭化水素であり；N'は置換または非置換である一級、二級および三級アミン、または金属塩であり；YはPO₃²⁻ H、CH₂PO₃²⁻ Hまたはそれらの塩であり；金属はNa、K、Li、Ca、Mg、AgまたはZnであり；そしてR'またはR''は環状または非環状アルキルであり、

ここで、「置換」とは水素原子をそれぞれ置換する同一または異なる1以上の置換基をいい、ここで1以上の置換基は、F、Cl、Br、I、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ジアルキルアミノ、ジアリールアミノ、シアノ、ニトロ、メルカプト、オキソ、チオ、イミノ、ホルミル、カルバミド、カルバミル、カルボキシル、チオウレイド、チオシアナト、スルホアミド、スルホニルアルキル、スルホニルアリール、アルキル、アルケニル、アルコキシ、メルカプタルコキシ、アリール、ヘテロアリール、シクリル、ヘテロシクリルであり、ここでアルキル、アルケニル、アルキルオキシ、アリ

ール、ヘテロアリール、シクリルおよびヘテロシクリルは、場合により、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、メルカブト、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソまたはイミノにより置換されていてよい】
から選択される構造を有する、リルゾールプロドラッグ。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0105

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0105】

当業者は、本明細書に記載の特定の方法についての多数の均等物を認識し、または所定の実験のみを用いてそれらを解明することができる。このような均等物は本発明の範囲内であると考えられ、以下の請求項により包含される。

本発明はさらに、次の態様を含む。

項1. 薬剤分子および少なくとも1以上のプロドラッグ付加部分を含む、次のとおり形成されるプロドラッグ。

【化66】



〔式中、

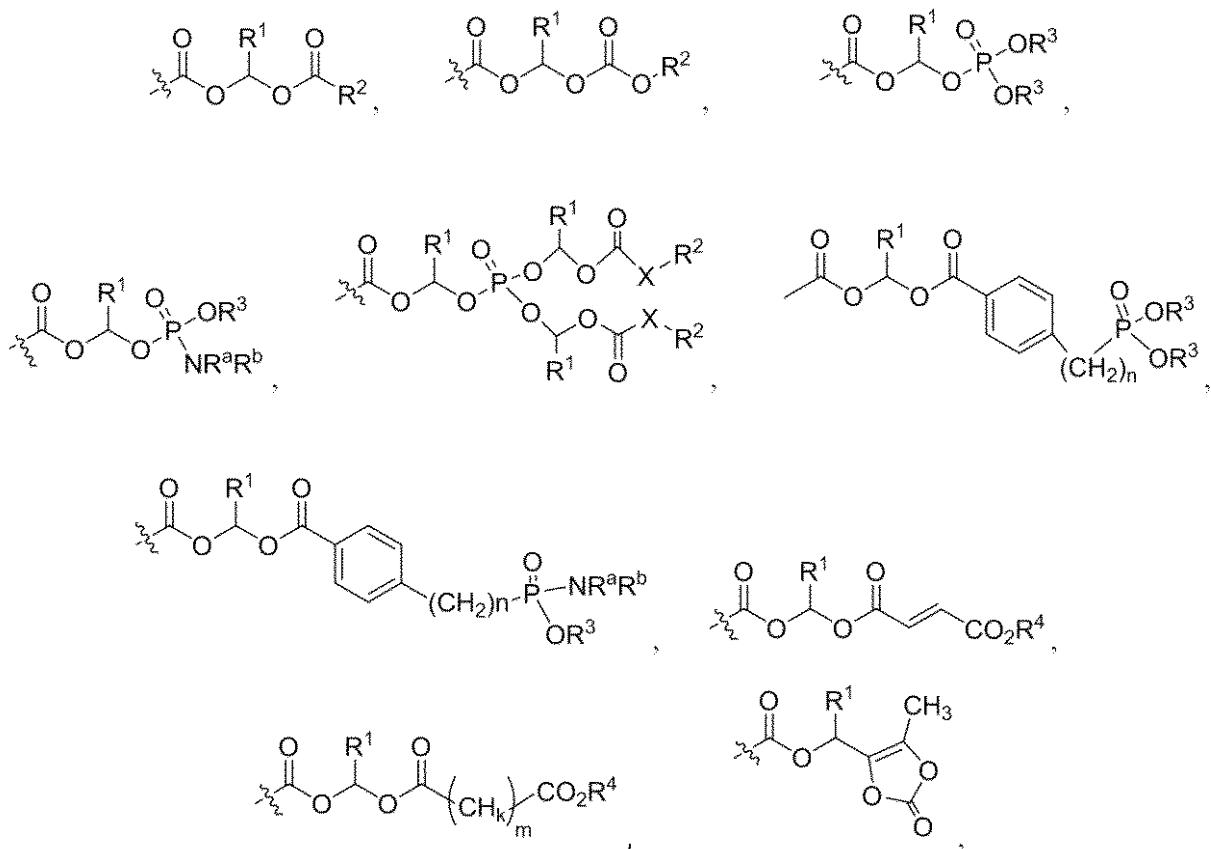
プロドラッグ付加部分は薬剤分子のアミンと結合し、

iは1または2であり、

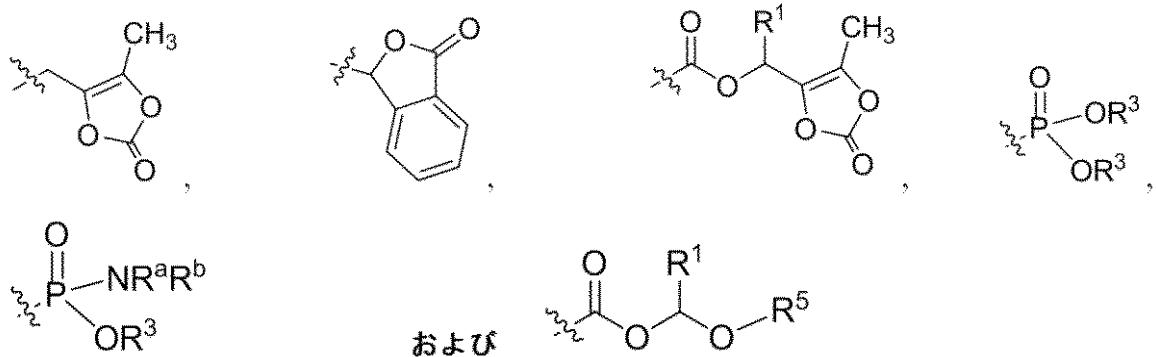
jは0または1である】

項2. プロドラッグ付加部分が独立して、

【化67】



【化68】



〔式中、

R¹はH、アルキルまたは特にC₁-C₈アルキルであり；R²は置換または非置換であるアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり、R³はH、金属、R²または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンであり；R⁴はH、金属、アンモニウム塩またはアルキルであり；R⁵は置換または非置換天然アミノ酸であり；R^aまたはR^bはH、アルキルまたはアリールでよく；またはN R^aまたはN R^bはアミノ酸であり；XはCまたはOであり；kは1または2であり、mは2~22であり、または(C H_k)_mは飽和、不飽和もしくは共役炭化水素であり；nは0~2であり；そして金属はNa、K、Li、Ca、Mg、AgまたはZnである】

から成る群から選択される、項1に記載のプロドラッグ。

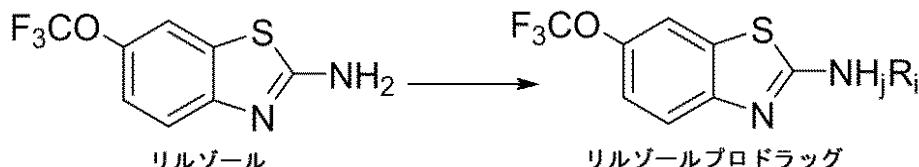
項3. iが1であり、jが1である、項1に記載のプロドラッグ。

項4. iが2であり、jが0である、項1に記載のプロドラッグ。

項5. 薬剤分子がリルゾールである、項1に記載のプロドラッグ。

項6. 1以上のプロドラッグ付加部分をリルゾール分子に結合する工程を含む、リルゾールプロドラッグの製造法。

【化69】



〔式中、

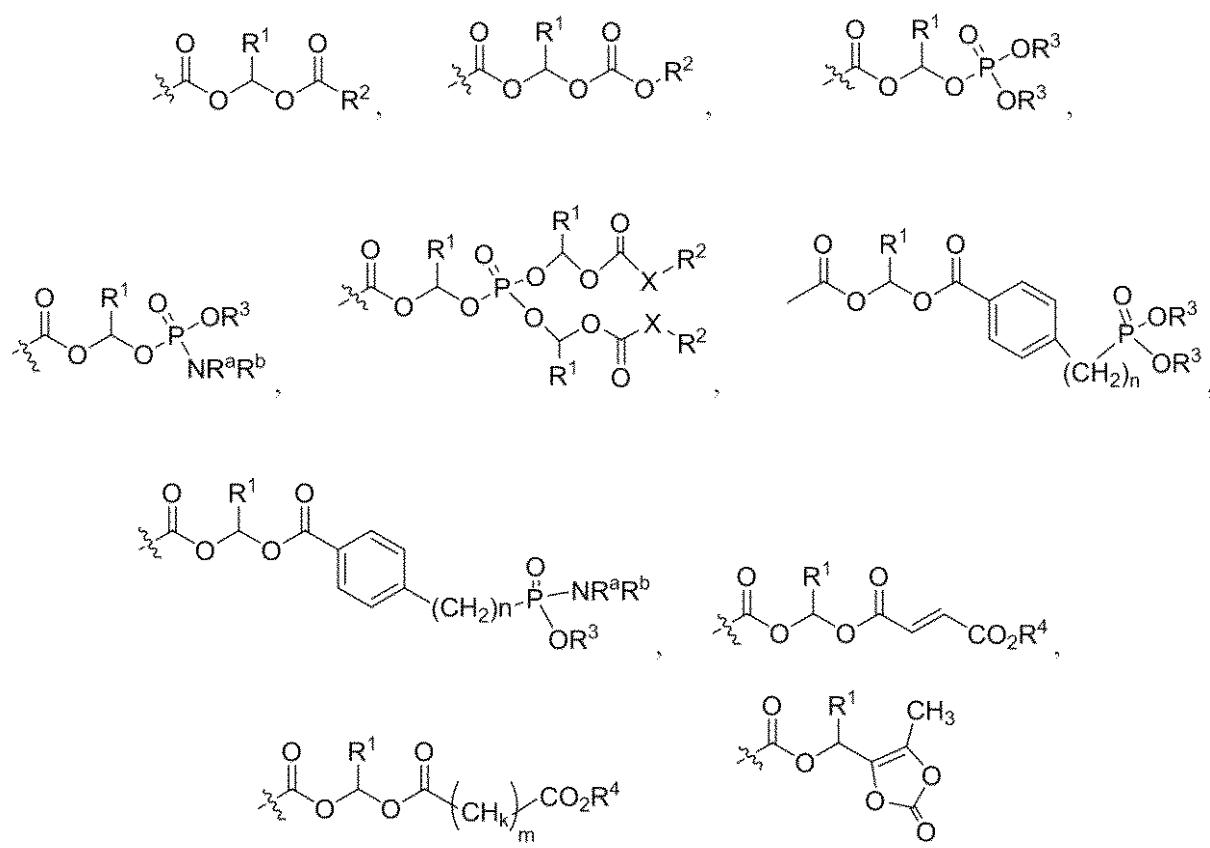
プロドラッグ付加部分はリルゾール分子のアミン部分に結合し、

iは1または2であり、

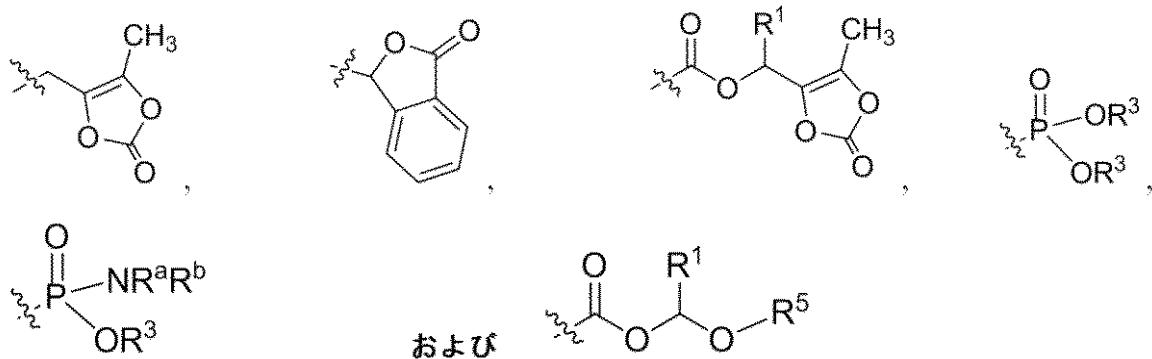
jは0または1である〕

項7. プロドラッグ付加部分が独立して、

【化70】



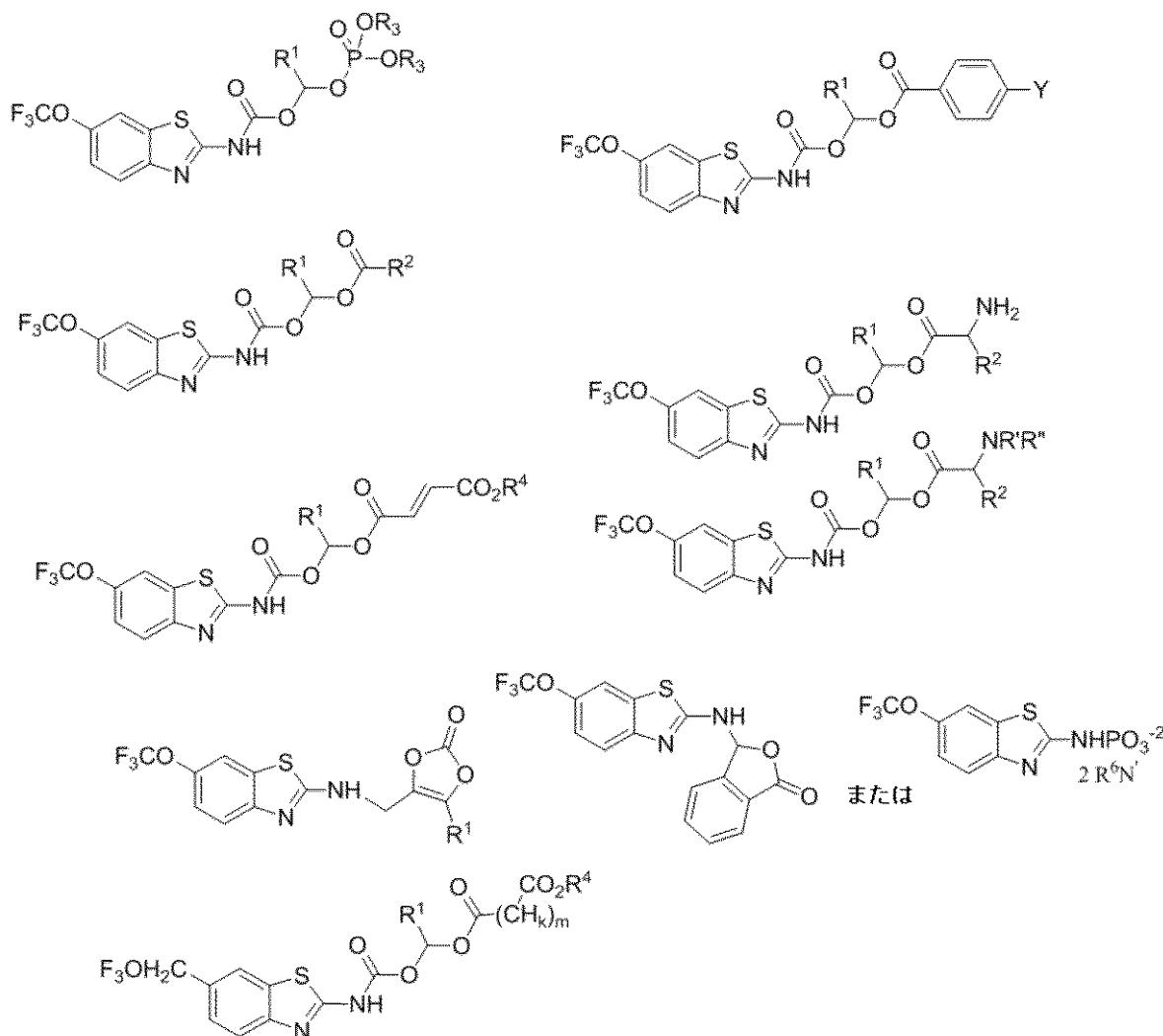
【化71】



〔式中、

R¹ は H、アルキルまたは特に C₁ - C₈ アルキルであり；R² は置換または非置換であるアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり、R³ は H、金属、R² または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンであり；R⁴ は H、金属、アンモニウム塩またはアルキルであり；R⁵ は置換または非置換天然アミノ酸であり；R^a または R^b は H、アルキルまたはアリールであり；または N R^a または N R^b はアミノ酸であり；X は C または O であり；k は 1 または 2 であり、m は 2 ~ 22 であり、または (C₁H_k)_m は飽和、不飽和または共役炭化水素であり；n は 0 ~ 2 であり；m は 2 ~ 12 であり；そして金属は Na、K、Li、Ca、Mg、Ag または Zn である】からなる群から選択される、項 6 に記載の方法。項 8. i が 1 であり、j が 1 である、項 6 に記載の方法。項 9. i が 2 であり、j が 0 である、項 6 に記載の方法。項 10. リルゾールプロドラッグが

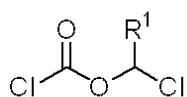
【化72】



〔式中、

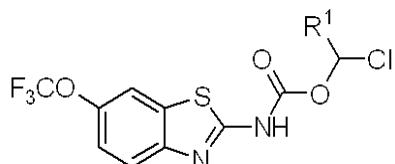
R¹はH、アルキルまたは特にC₁-C₈アルキルであり；R²は置換または非置換であるアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；R³はH、金属、R²または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンであり；R⁴はH、金属、アンモニウム塩またはアルキルであり；R⁵は置換または非置換天然アミノ酸であり、R⁶はアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；kは1または2であり、mは2~22であるか、または(CH_k)_mは飽和、不飽和もしくは共役炭化水素であり；N'は置換もしくは非置換一級、二級および三級アミン、または金属塩であり；そしてYはPO₃H、CH₂PO₂Hまたはそれらの塩であり；そして金属はNa、K、Li、Ca、Mg、AgまたはZnである】から成る群から選択される、項6に記載の方法。項11. リルゾールを

【化73】



と反応させて

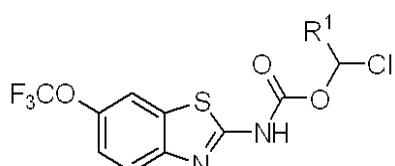
【化74】



を製造する工程を含む、リルゾールプロドラッグの合成法。

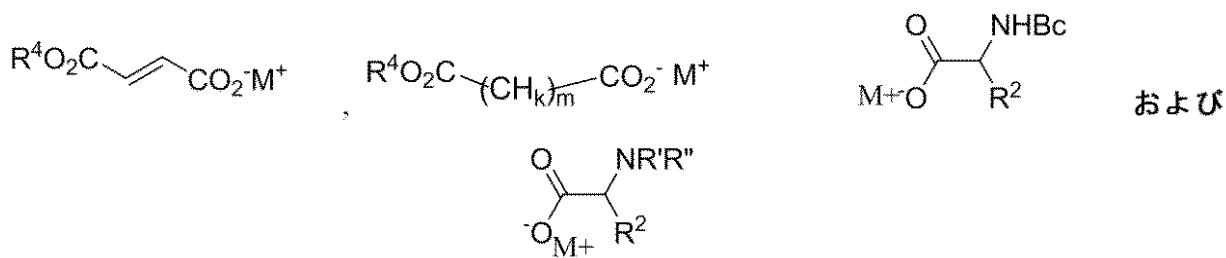
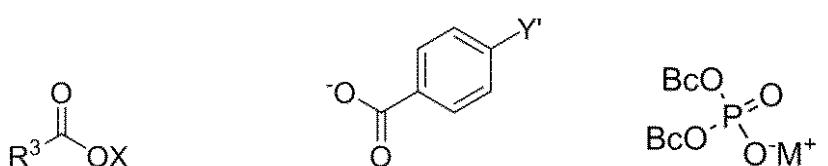
項12・項11に記載の方法であって、

【化75】



を

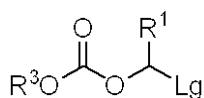
【化76】



〔式中、

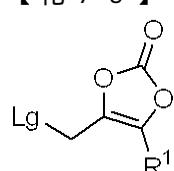
R¹はH、アルキルまたは特にC₁-C₈アルキルであり；R²は置換または非置換であるアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；R⁴はH、金属、アンモニウム塩またはアルキルであり；kは1または2であり、mは2~22であり、または(C₁H_k)_mは飽和、不飽和もしくは共役炭化水素であり；Bcは保護基であり；Y'はH、PO₃²⁻BC₂、CH₂PO₂BC、MP₂O₃BCもしくはそれらの塩またはN(R_a)₄⁺であり、ここでR_aはHまたはアルキルであり；MはNa、K、Li、Ca、Mg、AgまたはZnであり；そしてR'またはR''は環状または非環状アルキルである】から成る群から選択される化合物とさらに反応させる工程を含む、方法。項13. リルゾールをCO₂、CS₂、CO₃と反応させ、得られた化合物を

【化77】



と反応させる工程を含む、リルゾールプロドラッグの合成法。
項14. リルゾールを

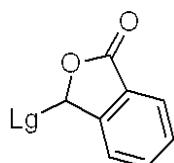
【化78】



式中、
Lgは脱離基であり、
R1はC1-C8アルキルである。

と反応させる工程を含む、リルゾールプロドラッグの合成法。
項15. リルゾールを

【化79】

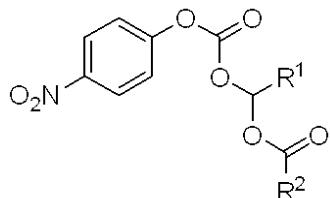


式中、
Lgは脱離基である。

と反応させる工程を含む、リルゾールプロドラッグの合成法。

項16. リルゾールを

【化80】

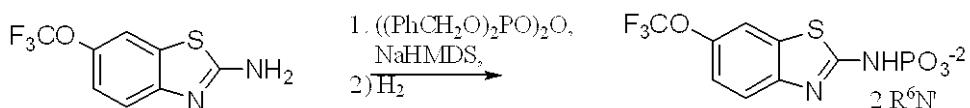


式中、
R1はH、アルキルまたは特にC1-C8アルキルであり；そして
R2は置換または非置換アルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルである。

と反応させる工程を含む、リルゾールプロドラッグの合成法。

項17. リルゾールを((PhCH2O)2PO)2O、POおよびナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(NaHMDS)と反応させ、得られた化合物をその後水素と反応させる工程を含む、リルゾールプロドラッグの合成法。

【化81】



式中、
R6はアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；

N'は置換もしくは非置換である一級、二級および三級アミン、または金属塩である】