

【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 0 7 D 277/82 (2006.01)

C 0 7 F 9/6541 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/428 (2006.01)

A 6 1 K 47/54 (2017.01)

A 6 1 K 47/59 (2017.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 277/82 C S P

C 0 7 F 9/6541

A 6 1 P 43/00 1 2 3

A 6 1 K 31/428

A 6 1 K 47/54

A 6 1 K 47/59

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 25/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 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】



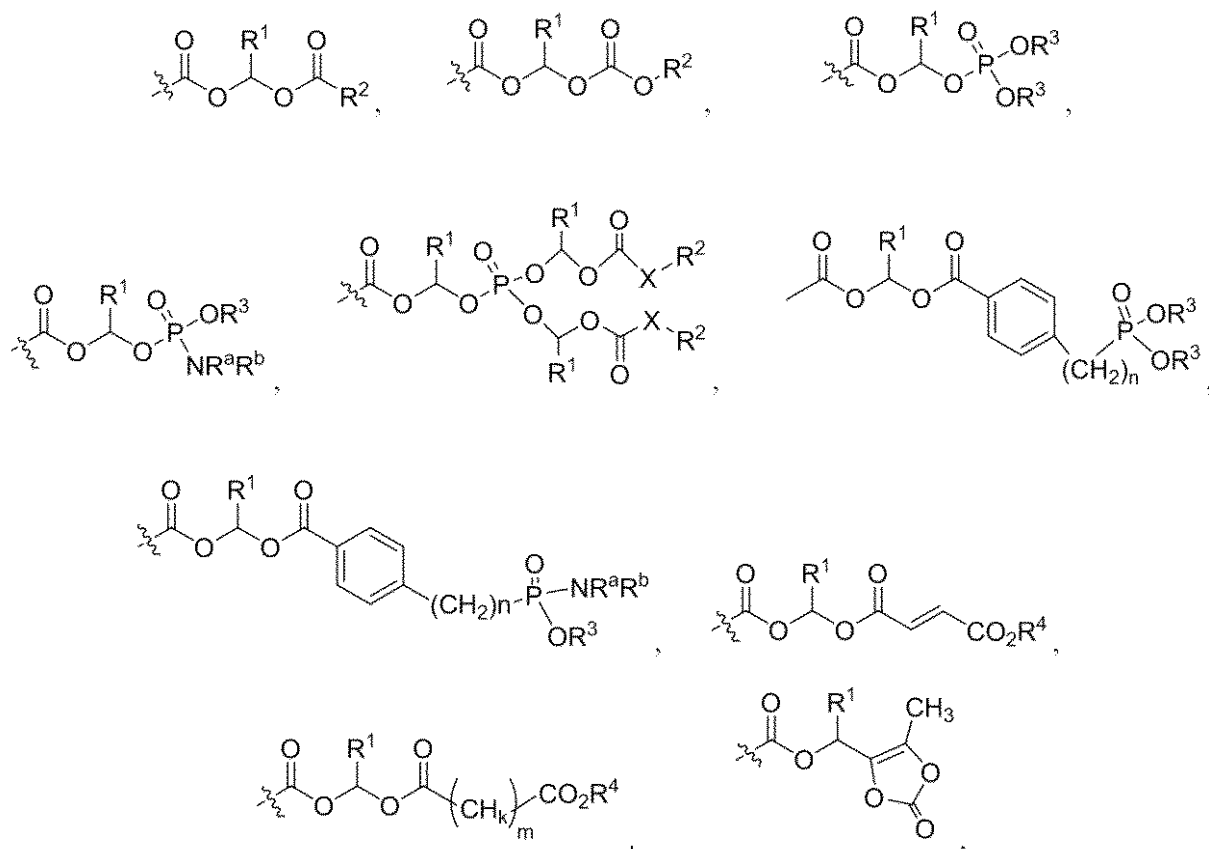
〔式中、

R はプロドラッグ付加部分であり、

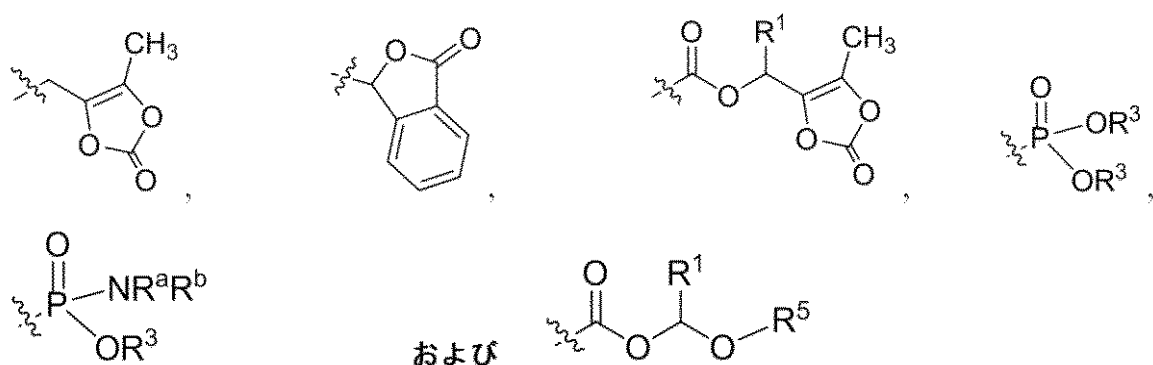
i は 1 または 2 であり、j は 0 または 1 であり、

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、

R^1 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^5 は置換または非置換天然アミノ酸であり；

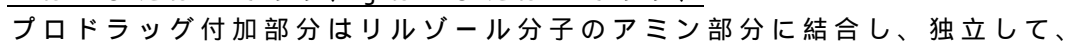
R^a または R^b は H、アルキルまたはアリールである；または NR^a または NR^b はアミノ酸であり；

X は C または O であり；

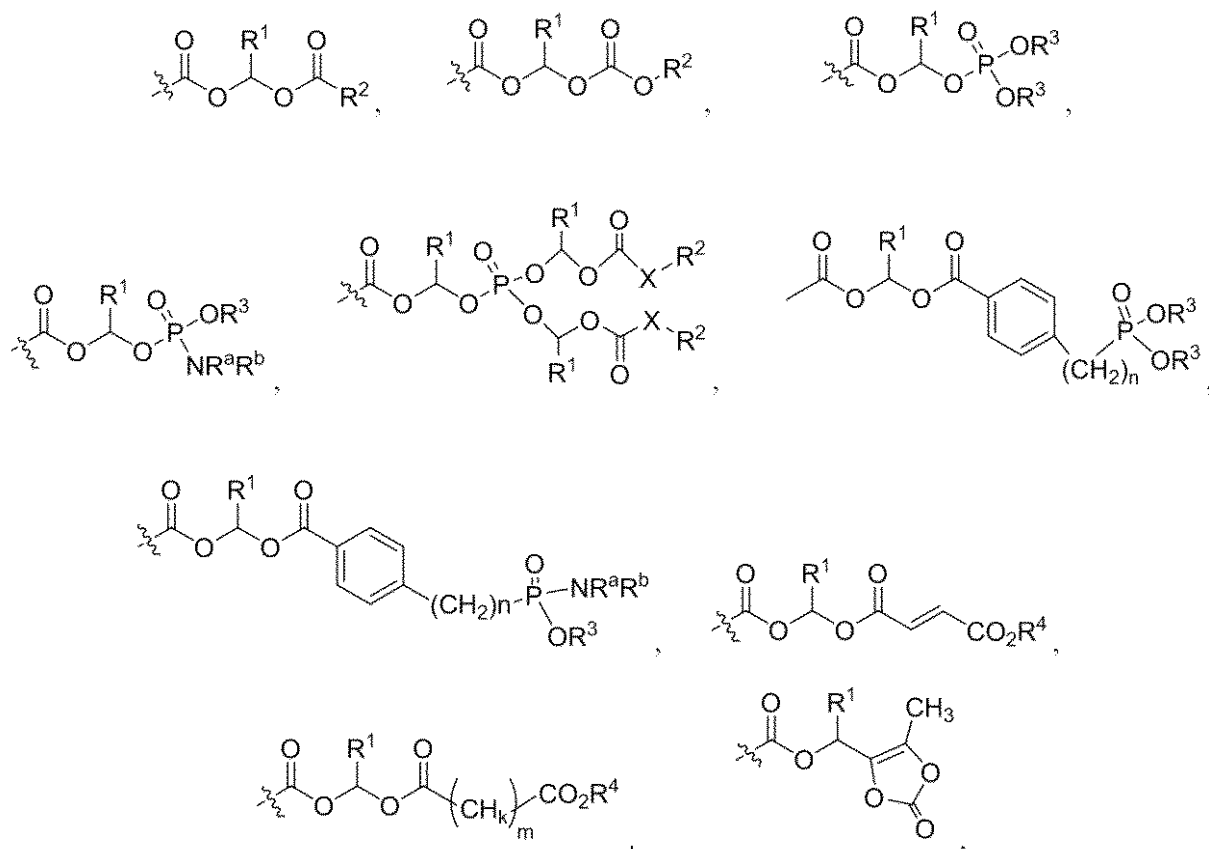
k は 1 または 2 であり、m は 2 ~ 22 であり、または $(CH_k)_m$ は飽和、不飽和もしくは共役炭化水素であり；

n は 0 ~ 2 であり；そして

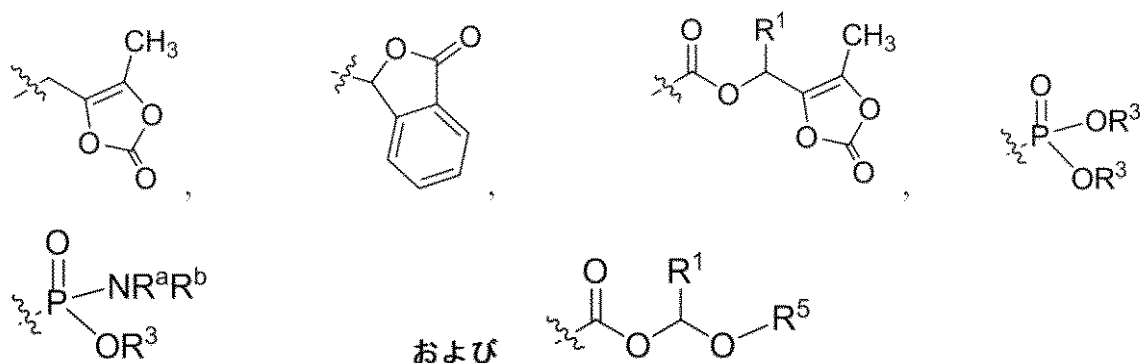
【化 4】



【化5】



【化6】

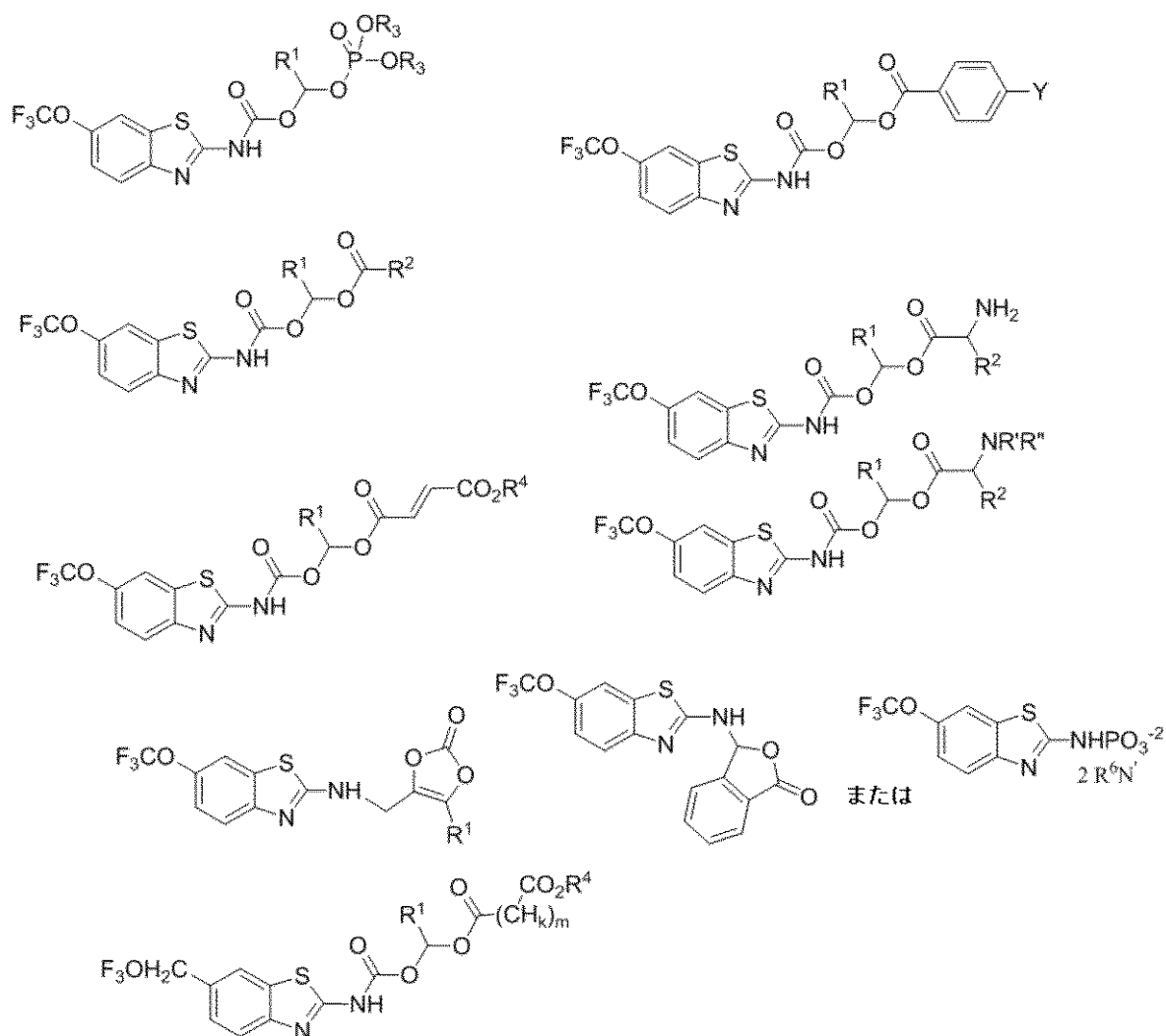


(式中、

 R^1 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^5 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 NR^a または NR^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 $(\text{CH}_k)_m$ 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2～12であり；そして

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 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 ~ 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；

Y は PO_3H 、 CH_2PO_2H 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、

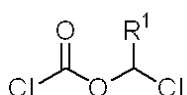
ここで、「置換」とは水素原子をそれぞれ置換する同一または異なる1以上の置換基をいい、ここで1以上の置換基は、F、Cl、Br、I、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ジアルキルアミノ、ジアリールアミノ、シアノ、ニトロ、メルカプト、オキソ、チオ、イミノ、ホルミル、カルバミド、カルバミル、カルボキシル、チオウレイド、チオシアナト、スルホアミド、スルホニルアルキル、スルホニルアリール、アルキル、アルケニル、アルコキシ、メルカプトアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、シクリル、ヘテロシクリルから選択され、ここでアルキル、アルケニル、アルキルオキシ、アリール、ヘテロアリール、シクリルおよ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

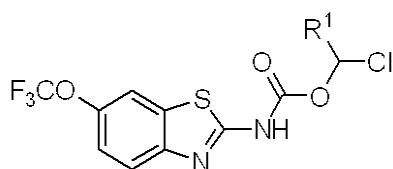
リルゾールを

【化8】



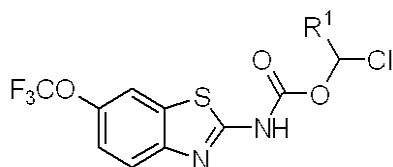
と反応させて

【化9】



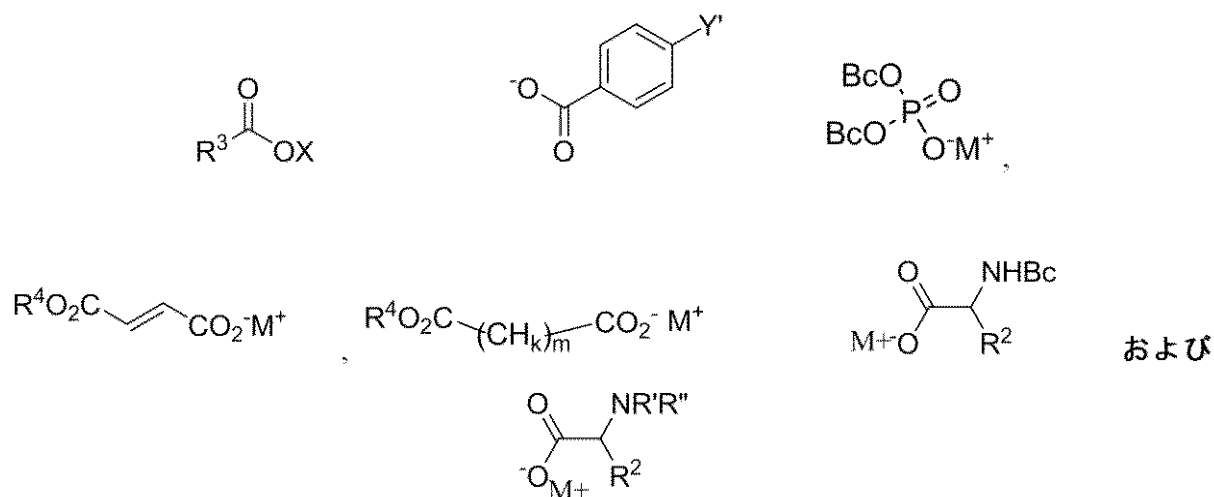
を製造する工程を含み、

【化10】



を

【化 1 1】



〔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；Bc 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 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、

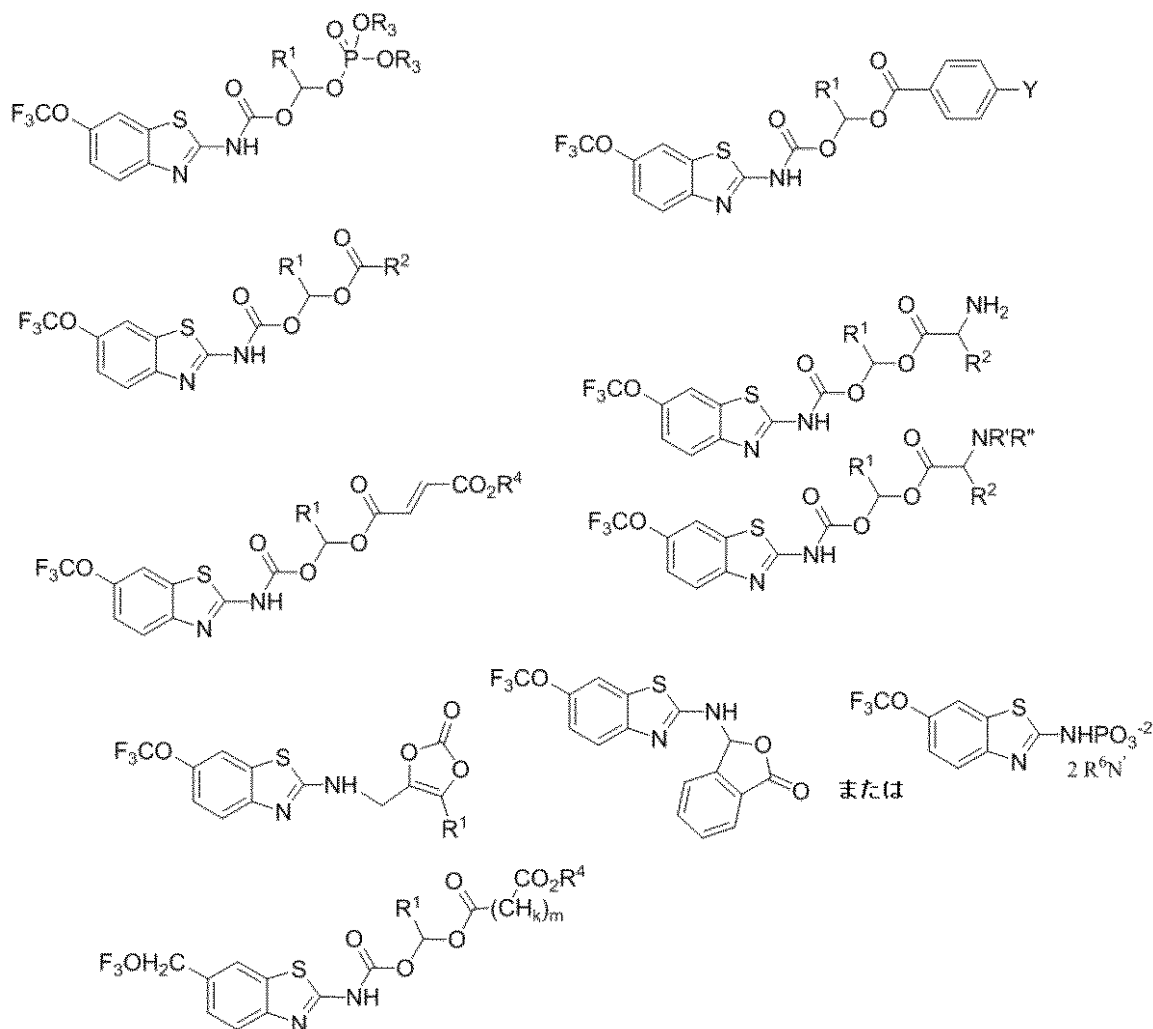
ここで、「置換」とは水素原子をそれぞれ置換する同一または異なる 1 以上の置換基をいい、ここで 1 以上の置換基は、F、Cl、Br、I、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ジアルキルアミノ、ジアリールアミノ、シアノ、ニトロ、メルカプト、オキソ、チオ、イミノ、ホルミル、カルバミド、カルバミル、カルボキシル、チオウレイド、チオシアナト、スルホアミド、スルホニルアルキル、スルホニルアリール、アルキル、アルケニル、アルコキシ、メルカプトアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、シクリル、ヘテロシクリルから選択され、ここでアルキル、アルケニル、アルキルオキシ、アリール、ヘテロアリール、シク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 1 2】



〔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 (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 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 PO₃H、CH₂PO₂H 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】0 1 0 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 0 5】

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説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 6 6】



〔式中、

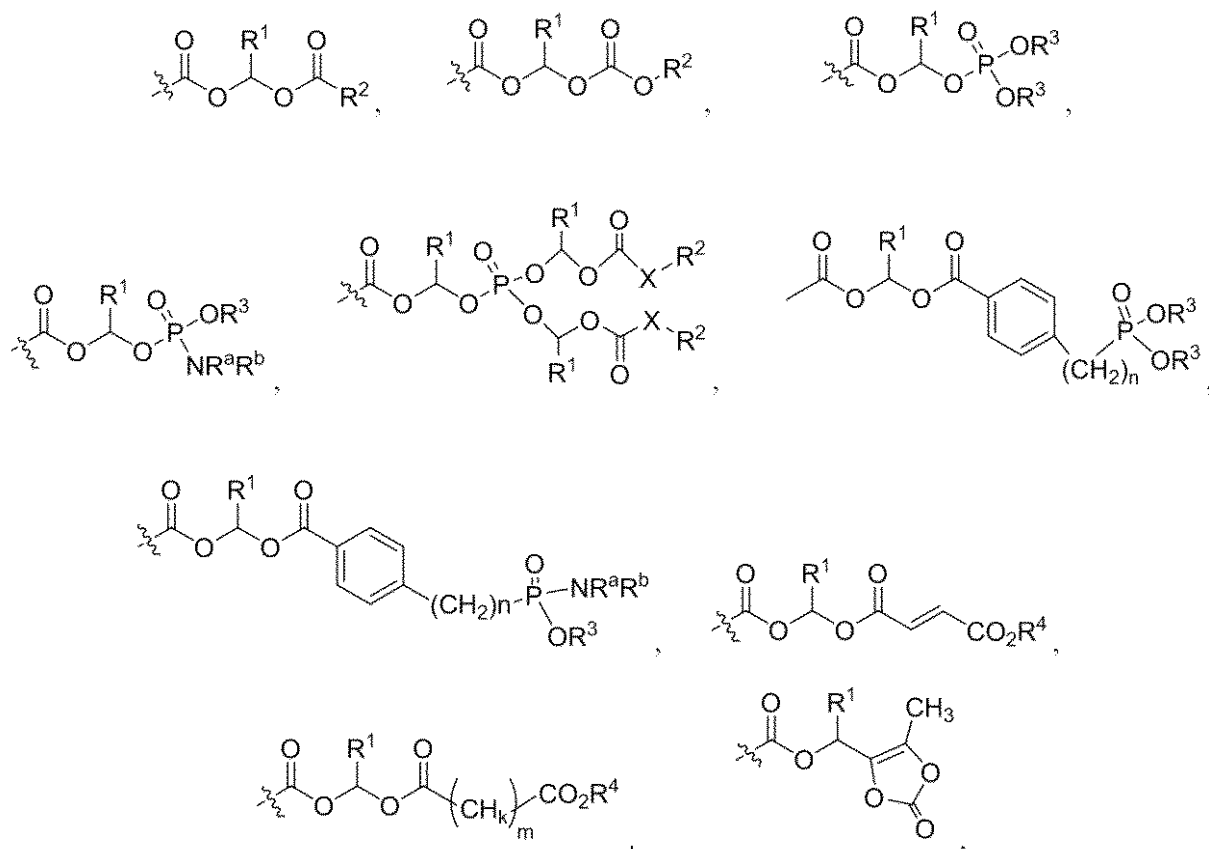
プロドラッグ付加部分は薬剤分子のアミンと結合し、

i は 1 または 2 であり、

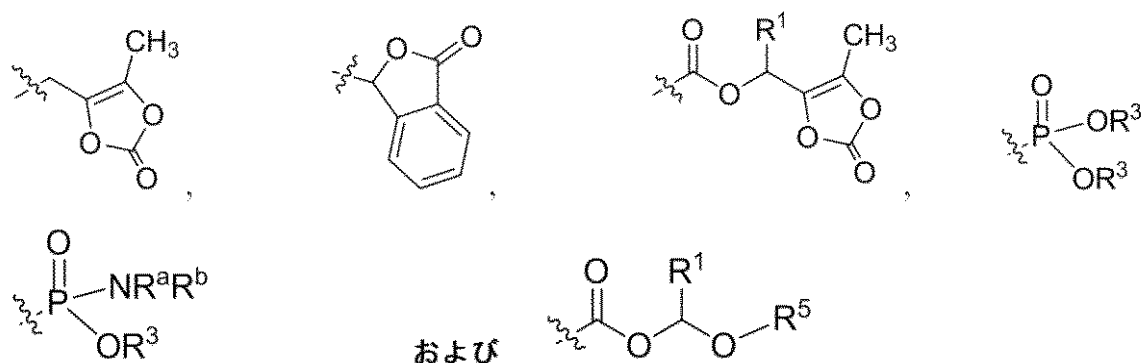
j は 0 または 1 である〕

項 2 . プロドラッグ付加部分が独立して、

【化 6 7】



【化 6 8】



〔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 NR^a または NR^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 (CH_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。

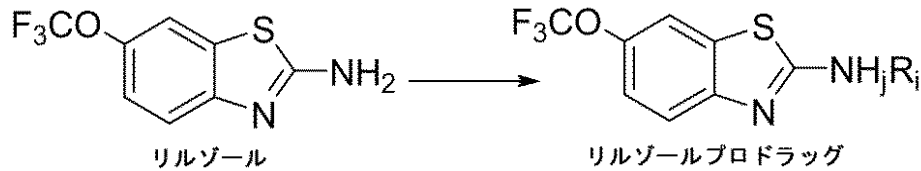
項 3 . i が 1 であり、 j が 1 である、項 1 に記載のプロドラッグ。

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 6 9】



〔式中、

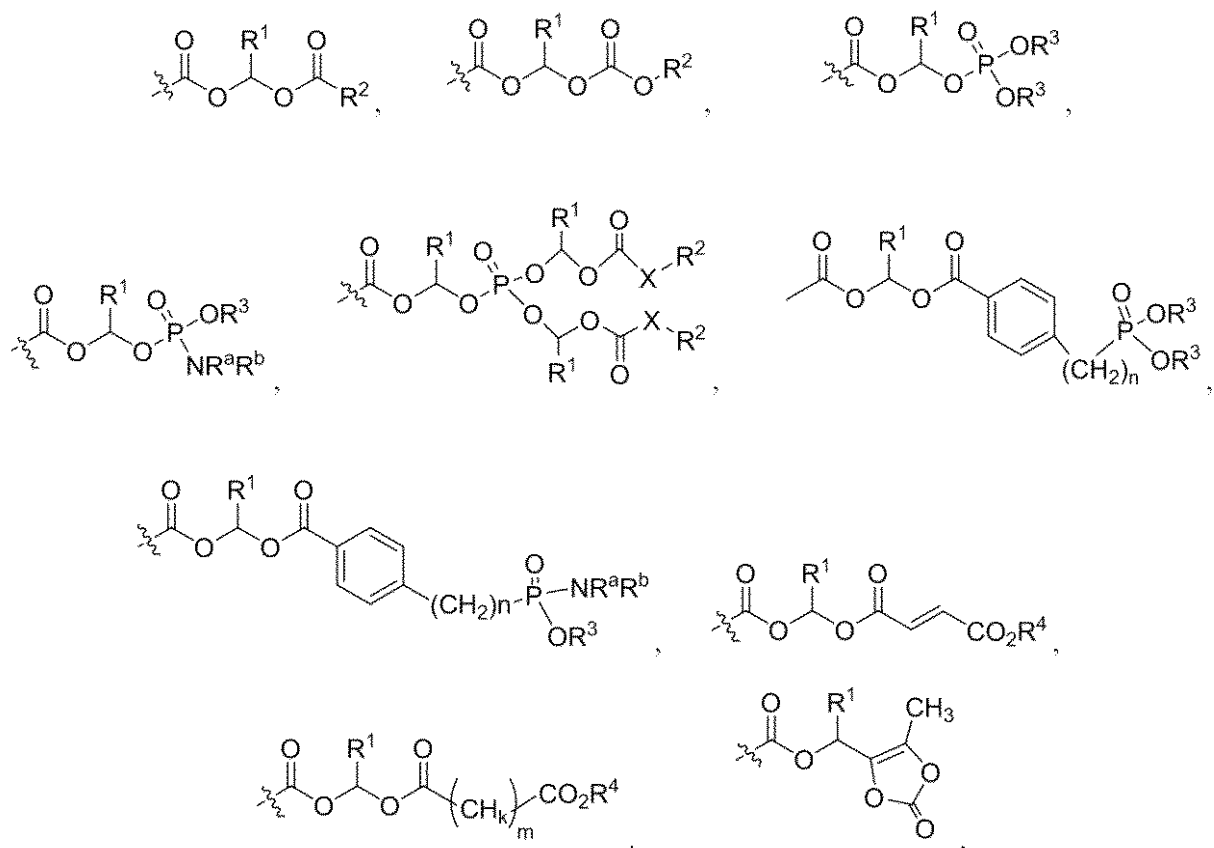
プロドラッグ付加部分はリルゾール分子のアミン部分に結合し、

i は 1 または 2 であり、

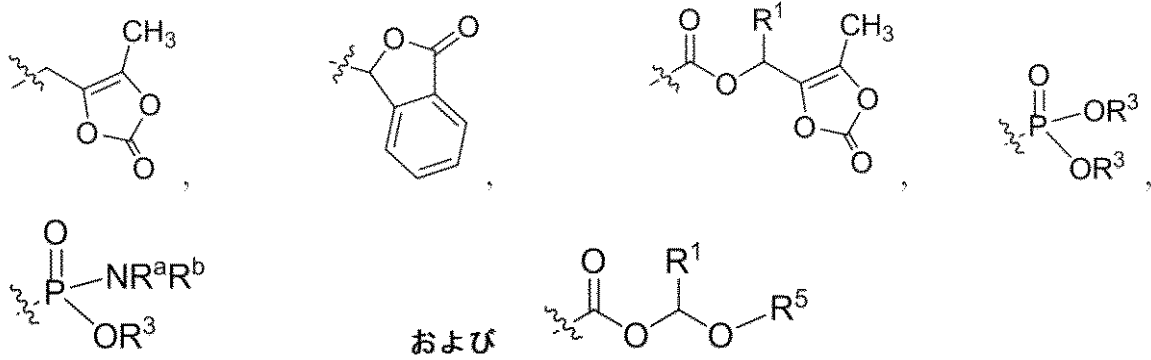
j は 0 または 1 である〕

項 7 . プロドラッグ付加部分が独立して、

【化 7 0】



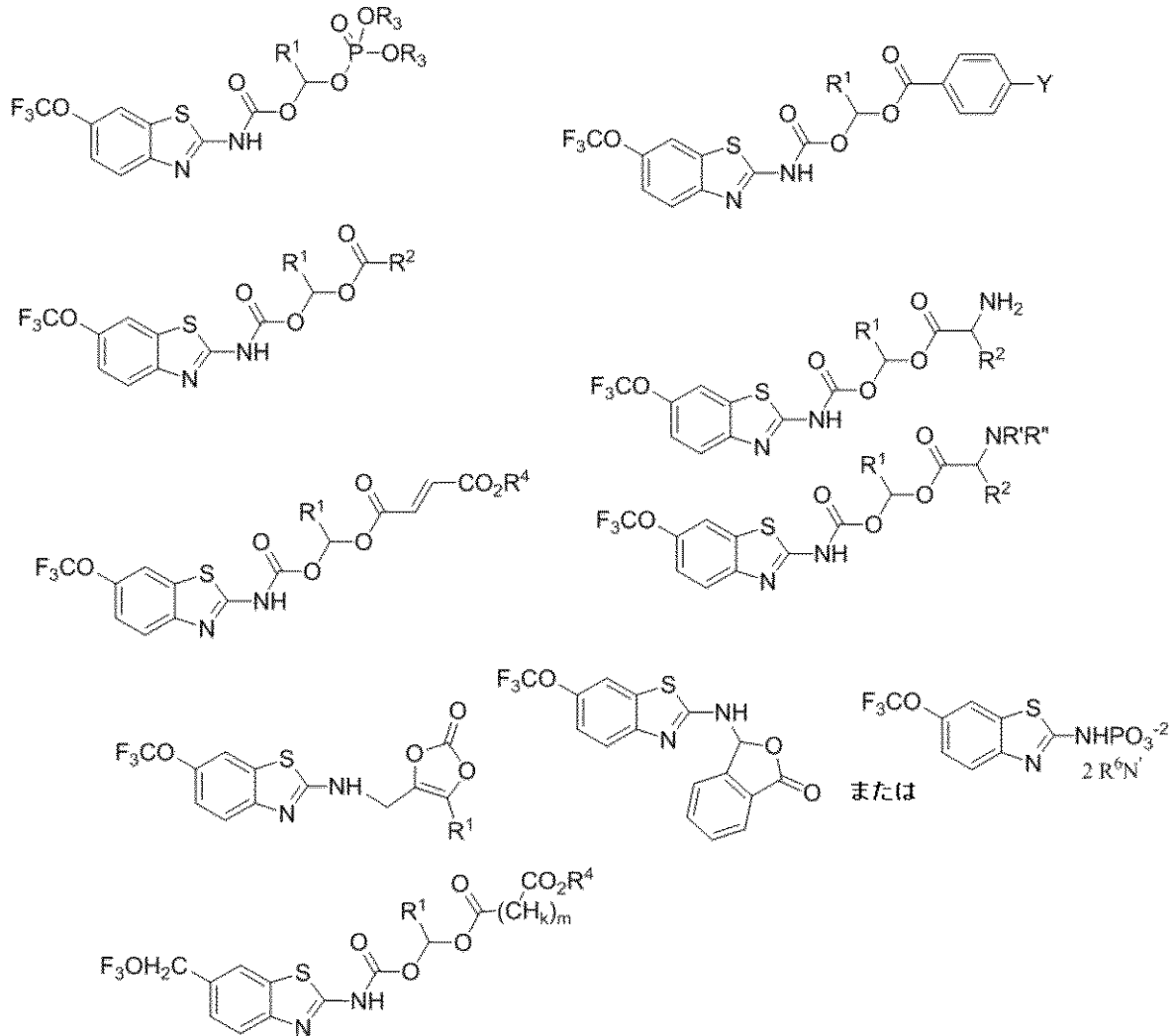
【化 7 1】



〔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 (C H_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

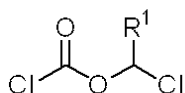
【化 7 2】



〔式中、

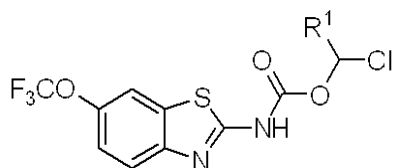
R¹ は H、アルキルまたは特に C₁ - C₈ アルキルであり；R² は置換または非置換であるアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；R³ は H、金属、R² または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンであり；R⁴ は H、金属、アンモニウム塩またはアルキルであり；R⁵ は置換または非置換天然アミノ酸であり、R⁶ はアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；k は 1 または 2 であり、m は 2 ~ 22 であるか、または (CH_k)_m は飽和、不飽和もしくは共役炭化水素であり；N¹ は置換もしくは非置換一級、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 7 3】



と反応させて

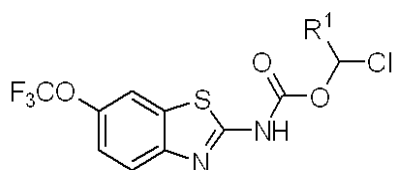
【化 7 4】



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。

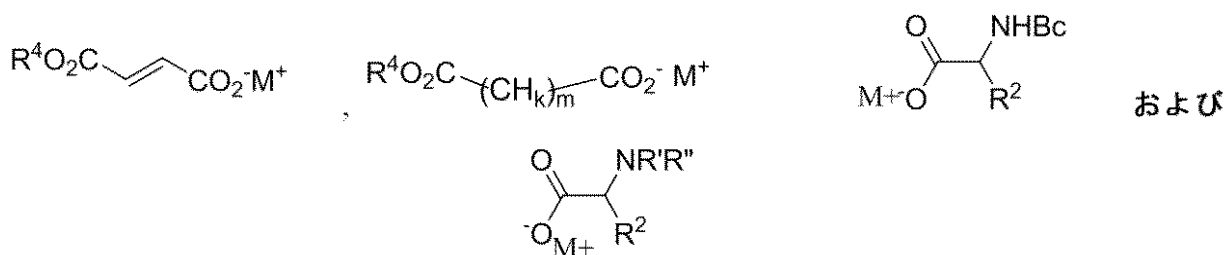
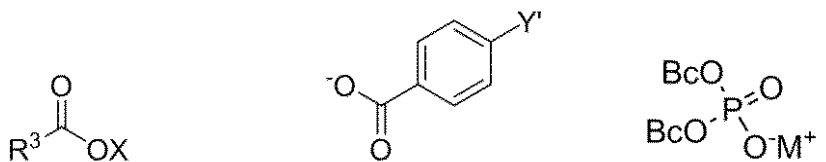
項 1 2、項 1 1 に記載の方法であって、

【化 7 5】



を

【化 7 6】



〔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 (CH_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、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 R_a は H またはアルキルであり；

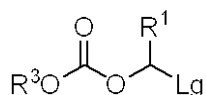
M は Na、K、Li、Ca、Mg、Ag または Zn であり；そして

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 1 3、リルゾールを CO₂、Cs₂CO₃ と反応させ、得られた化合物を

【化 7 7】

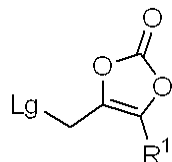


〔式中、L は脱離基である〕

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 1 4 . リルゾールを

【化 7 8】



〔式中、

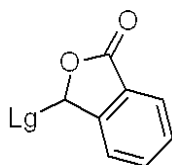
L は脱離基であり、

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 1 5 . リルゾールを

【化 7 9】



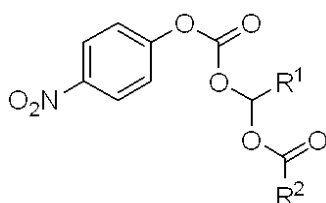
〔式中、

L g 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 1 6 . リルゾールを

【化 8 0】



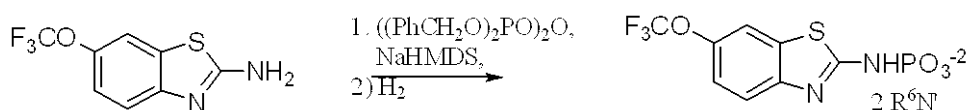
〔式中、

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 1 7 . リルゾールを ((PhCH₂O)₂PO)₂O 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 8 1】



〔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]