

【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18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-503423(P2005-503423A)

【公表日】平成17年2月3日(2005.2.3)

【年通号数】公開・登録公報2005-005

【出願番号】特願2003-530202(P2003-530202)

【国際特許分類】

C 0 7 D 279/28 (2006.01)

A 6 1 K 31/5415 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 279/28

A 6 1 K 31/5415

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成17年9月14日(2005.9.14)

【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】

第二化学部分に共有結合された第一化学部分を含む化学的コンジュゲートであって、前記第一化学部分は抗精神病薬残基であり、前記第二化学部分は有機酸残基であり、前記有機酸残基は前記抗精神病薬がそれ自体で投与された時に前記抗精神病薬によって誘発される副作用を減少させるようにおよび/または抗増殖活性を及ぼすように選択される化学的コンジュゲート。

【請求項2】

前記第二化学部分が、GABAアゴニスト残基と抗増殖剤残基とからなる群から選択される請求項1に記載の化学的コンジュゲート。

【請求項3】

前記第二化学部分が、カルボン酸エステル結合、アミド結合、およびチオエステル結合からなる群から選択されるエステル結合を介して、前記第一化学部分に共有結合されている請求項1に記載の化学的コンジュゲート。

【請求項4】

前記抗精神病薬残基が抗増殖活性を有する請求項1に記載の化学的コンジュゲート。

【請求項5】

前記抗精神病薬残基が化学感作活性を有する請求項1に記載の化学的コンジュゲート。

【請求項6】

前記抗精神病薬残基がフェノチアジン残基とフェノチアジン誘導体残基とからなる群か

ら選択される請求項 4 に記載の化学的コンジュゲート。

【請求項 7】

前記抗精神病薬残基が典型的抗精神病薬残基と異型性精神病薬残基とからなる群から選択される請求項 1 に記載の化学的コンジュゲート。

【請求項 8】

前記抗精神病薬残基が、クロルプロマジン残基、ペルフェナジン残基、フルフェナジン残基、ズクロペンチキソール残基、チオプロパゼート残基、ハロペリドール残基、ベンペリドール残基、プロムペリドール残基、ドロペリドール残基、スピペロン残基、ピモジド残基、ピペラセタジン残基、アミルスプリド残基、スルピリド残基、クロチアピン残基、ジブラシドン残基、レモキシプリド残基、スルトプリド残基、アリザプリド残基、ネモナプリド残基、クロザピン残基、オランザピン残基、ジブラシドン残基、セルチンドール残基、ケチアピン残基、フルオキセチン残基、フルボキサミン残基、デシプラミン残基、パロキセチン残基、セルトラトラリン残基、バルプロ酸残基、およびフェニトイン残基からなる群から選択される請求項 1 に記載の化学的コンジュゲート。

【請求項 9】

前記 G A B A アゴニスト残基が、(±)バクロフェン残基、-アミノ酪酸(G A B A)残基、-ヒドロキシ酪酸残基、アミノオキシ酢酸残基、-(4-クロロフェニル)-アミノ酪酸残基、イソニペコチン酸残基、ピペリジン-4-スルホン酸残基、3-アミノプロピル亜ホスホン酸残基、3-アミノプロピルホスフィン酸残基、3-(アミノプロピル)メチルホスフィン酸残基、および 3-(2-イミダゾリル)-4-アミノブタン酸残基からなる群から選択される請求項 2 に記載の化学的コンジュゲート。

【請求項 10】

前記抗増殖剤残基が酪酸残基と 4-フェニル酪酸残基とからなる群から選択される請求項 2 に記載の化学的コンジュゲート。

【請求項 11】

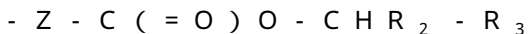
前記有機酸残基が一般式：



(式中、R は、1~20 個の炭素原子を有する置換または非置換炭化水素残基、1~20 個の炭素原子を有する置換または非置換炭化水素残基、および酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子、および R₁ からなる群から選択され、)

一方、

R₁ が一般式：



(式中、Z は、単結合、1~20 個の炭素原子を有する置換または非置換炭化水素残基、1~20 個の炭素原子を有する置換または非置換炭化水素残基、および酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子から選択され；

R₂ は水素と、1~10 個の炭素原子を有するアルキルとからなる群から選択され；および

R₃ は、水素、1~20 個の炭素原子を有する置換または非置換炭化水素残基、1~20 個の炭素原子を有する置換または非置換アルキル、および酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子からなる群から選択される)の残基である)

を有する請求項 1 に記載の化学的コンジュゲート。

【請求項 12】

前記 R が 3~5 個の炭素原子を有する置換または非置換アルキルである請求項 11 に記載の化学的コンジュゲート。

【請求項 13】

前記有機酸残基が、酪酸残基、吉草酸残基、4-フェニル酪酸残基、4-アミノ酪酸残基、レチノイン酸残基、スリンダック酸残基、アセチルサリチル酸残基、イブプロフェン

残基、マロン酸残基、コハク酸残基、グルタル酸残基、フマル酸残基、およびフタル酸残基からなる群から選択される請求項 1 に記載の化学的コンジュゲート。

【請求項 1 4】

活性成分として請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化学的コンジュゲートと製薬的に許容しうるキャリアーを含む製薬組成物。

【請求項 1 5】

包装材料に包装され、精神障害または疾患の治療で使用されるためのものであることが前記包装材料上にまたはその中に印刷されて明らかにされている請求項 1 4 に記載の製薬組成物。

【請求項 1 6】

前記精神障害または疾患が、統合失調症、パラノイア、小児精神病、ハンチントン病、およびジル・ド・ラ・トゥーレット症候群からなる群から選択される請求項 1 5 に記載の製薬組成物。

【請求項 1 7】

包装材料に包装され、増殖性障害または疾患の治療で使用されるためのものであることが前記包装材料上にまたはその中に印刷されて明らかにされている請求項 1 4 に記載の製薬組成物。

【請求項 1 8】

前記増殖性障害または疾患が、脳腫瘍、脳転移、および末梢腫瘍からなる群から選択される請求項 1 7 に記載の製薬組成物。

【請求項 1 9】

前記増殖性障害がガンである請求項 1 7 に記載の製薬組成物。

【請求項 2 0】

前記ガンが多剤耐性ガンである請求項 1 9 に記載の製薬組成物。

【請求項 2 1】

包装材料に包装され、化学療法剤と組合わせた化学感作で、および/または化学感作が有益である健康状態における化学感作で使用されるためのものであることが前記包装材料上にまたはその中に印刷されて明らかにされている請求項 1 4 に記載の製薬組成物。

【請求項 2 2】

被験者における精神障害または疾患の治療または予防用薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化学的コンジュゲートの治療的有効量の使用。

【請求項 2 3】

前記精神障害または疾患が、統合失調症、パラノイア、小児精神病、ハンチントン病、およびジル・ド・ラ・トゥーレット症候群からなる群から選択される請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 4】

前記化学的コンジュゲートが、腹腔内に投与される請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 5】

前記化学的コンジュゲートが、経口投与される請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 6】

被験者における増殖性障害または疾患の治療または予防用薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化学的コンジュゲートの治療的有効量の使用。

【請求項 2 7】

前記増殖性障害または疾患が、脳腫瘍、脳転移、および末梢腫瘍からなる群から選択される請求項 2 6 に記載の使用。

【請求項 2 8】

前記増殖性障害がガンである請求項 2 6 に記載の使用。

【請求項 2 9】

前記ガンが多剤耐性ガンである請求項 2 8 に記載の使用。

【請求項 3 0】

化学感作方法における薬剤の製造のための、少なくとも1つの化学療法剤の化学療法的有効量および請求項1～13のいずれか一項に記載の化学的コンジュゲートの化学感作的有効量の使用。

【請求項31】

障害がガンである請求項30に記載の使用。

【請求項32】

前記ガンが多剤耐性ガンである請求項31に記載の使用。

【請求項33】

抗精神病薬の残基に共有結合された有機酸の残基を得るために、前記有機酸と前記抗精神病薬とを反応させることを含む、請求項1～13のいずれか一項に記載の化学的コンジュゲートの合成方法。

【請求項34】

前記有機酸が、GABAアゴニストと抗増殖剤とからなる群から選択される請求項33に記載の方法。

【請求項35】

前記有機酸が抗増殖剤であり、さらに前記有機酸の前記残基がカルボン酸エステル結合を介して前記抗精神病剤の前記残基に共有結合されており、前記方法はさらに、前記反応に先立って：

前記有機酸をその塩化アシル誘導体に転換させることも含む請求項34に記載の方法。

【請求項36】

前記反応が塩基性条件下で行われる請求項35に記載の方法。

【請求項37】

前記抗増殖剤が酪酸と4-フェニル酪酸とからなる群から選択される請求項35に記載の方法。

【請求項38】

前記有機酸が抗増殖剤であり、さらに前記有機酸の前記残基がチオエステル結合を介して前記抗精神病剤の前記残基に共有結合されており、前記方法はさらに、前記反応に先立って：

前記抗精神病薬をそのチオール誘導体に転換させること、および前記有機酸をその塩化アシル誘導体に転換させることも含む請求項34に記載の方法。

【請求項39】

前記抗増殖剤が酪酸と4-フェニル酪酸とからなる群から選択される請求項38に記載の方法。

【請求項40】

前記有機酸が抗増殖剤であり、さらに前記有機酸の前記残基がアミド結合を介して前記抗精神病剤の前記残基に共有結合されており、この方法はさらに、前記反応に先立って：

前記有機酸をその塩化アシル誘導体に転換させること、および前記抗精神病薬をそのアミン誘導体に転換させることも含む請求項34に記載の方法。

【請求項41】

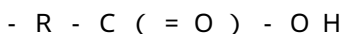
前記反応が塩基性条件下で行われる請求項40に記載の方法。

【請求項42】

前記抗増殖剤が酪酸と4-フェニル酪酸とからなる群から選択される請求項40に記載の方法。

【請求項43】

前記有機酸が一般式：

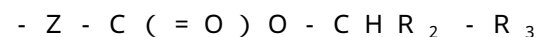


(式中、Rは、1～20個の炭素原子を有する置換または非置換炭化水素残基、1～2

0 個の炭素原子を有する置換または非置換炭化水素残基、および酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子、および R_1 からなる群から選択され、)

一方、

R_1 が一般式：



(式中、Z は、単結合、1 ~ 20 個の炭素原子を有する置換または非置換炭化水素残基、1 ~ 20 個の炭素原子を有する置換または非置換炭化水素残基、および酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子から選択され；

R_2 は水素と、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキルとからなる群から選択され；および

R_3 は、水素、1 ~ 20 個の炭素原子を有する置換または非置換炭化水素残基、1 ~ 20 個の炭素原子を有する置換または非置換アルキル、および酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子からなる群から選択される)の残基である)

を有し、

さらに前記有機酸残基の前記残基がカルボン酸エステル結合を介して前記抗精神病剤の前記残基に共有結合されており、前記方法はさらに、前記反応に先立って：

前記有機酸をその塩化アシル誘導体に転換させること

も含む、

請求項 33 に記載の方法。

【請求項 44】

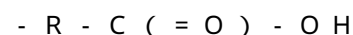
前記反応が塩基性条件下で行われる請求項 43 に記載の方法。

【請求項 45】

前記 R が 3 ~ 5 個の炭素原子を有する置換または非置換アルキルである請求項 43 に記載の方法。

【請求項 46】

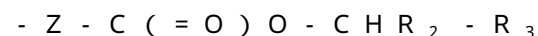
前記有機酸が一般式：



((式中、R は、1 ~ 20 個の炭素原子を有する置換または非置換炭化水素残基、1 ~ 20 個の炭素原子を有する置換または非置換炭化水素残基、および酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子、および R_1 からなる群から選択され、)

一方、

R_1 が一般式：



(式中、Z は、単結合、1 ~ 20 個の炭素原子を有する置換または非置換炭化水素残基、1 ~ 20 個の炭素原子を有する置換または非置換炭化水素残基、および酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子から選択され；

R_2 は水素と、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキルとからなる群から選択され；および

R_3 は、水素、1 ~ 20 個の炭素原子を有する置換または非置換炭化水素残基、1 ~ 20 個の炭素原子を有する置換または非置換アルキル、および酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子からなる群から選択される)の残基である)

を有し、

さらに前記有機酸の前記残基がチオエステル結合を介して前記抗精神病剤の前記残基に共有結合されており、前記方法はさらに、前記反応に先立って：

前記抗精神病薬をそのチオール誘導体に転換させること、および

前記有機酸をその塩化アシル誘導体に転換させること

も含む、

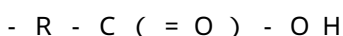
請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記 R が 3 ~ 5 個の炭素原子を有する置換または非置換アルキルである請求項 4 6 に記載の化学的コンジュゲート。

【請求項 4 8】

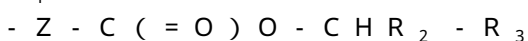
前記有機酸が一般式：



((式中、R は、1 ~ 20 個の炭素原子を有する置換または非置換炭化水素残基、1 ~ 20 個の炭素原子を有する置換または非置換炭化水素残基、および酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子、および R₁ からなる群から選択され、)

一方、

R₁ が一般式：



(式中、Z は、単結合、1 ~ 20 個の炭素原子を有する置換または非置換炭化水素残基、1 ~ 20 個の炭素原子を有する置換または非置換炭化水素残基、および酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子から選択され；

R₂ は水素と、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキルとからなる群から選択され；および

R₃ は、水素、1 ~ 20 個の炭素原子を有する置換または非置換炭化水素残基、1 ~ 20 個の炭素原子を有する置換または非置換アルキル、および酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子からなる群から選択される) の残基である)

を有し、

さらに前記有機酸の前記残基がアミド結合を介して前記抗精神病剤の前記残基に共有結合されており、前記方法はさらに、前記反応に先立って：

前記有機酸をその塩化アシル誘導体に転換させること、および

前記抗精神病薬をそのアミン誘導体に転換させること

も含む、

請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記反応が塩基性条件下で行われる請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記 R が 3 ~ 5 個の炭素原子を有する置換または非置換アルキルである請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記有機酸が GABA アゴニストであり、前記 GABA アゴニストが遊離アミノ基を含み、前記方法はさらに、

前記反応に先立って、前記反応によって前記抗精神病薬の前記残基に共有結合された前記有機酸のアミノ保護残基を得るために、前記アミノ基を保護基で保護すること、および前記抗精神病薬の前記残基に共有結合された前記有機酸の前記アミノ保護残基を得た後で前記保護基を除去すること

も含む請求項 3 4 記載の方法。

【請求項 5 2】

前記保護の後でかつ前記反応の前に：

前記有機酸をそのアシルイミダゾール誘導体に転換すること

もさらに含む請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記 GABA アゴニストが、(±)パクロフェン、-アミノ酪酸(GABA)、アミ

ノオキシ酢酸、 - (4 - クロロフェニル) - - アミノ酪酸、イソニペコチン酸、ピペリジン - 4 - スルホン酸、3 - アミノプロピル亜ホスホン酸、3 - アミノプロピルホスフィン酸、3 - (アミノプロピル)メチルホスフィン酸、および3 - (2 - イミダゾリル) - 4 - アミノブタン酸からなる群から選択される請求項51に記載の方法。

【請求項54】

前記抗精神病薬がフェノチアジンとフェノチアジン誘導体とからなる群から選択される請求項33に記載の方法。

【請求項55】

前記抗精神病薬が典型的抗精神病薬と異型性精神病薬とからなる群から選択される請求項33に記載の方法。

【請求項56】

前記抗精神病薬が、クロルプロマジン、ベルフェナジン、フルフェナジン、ズクロペンチキソール、チオプロパゼート、ハロペリドール、ベンペリドール、プロムペリドール、ドロペリドール、スピペロン、ピモジド、ピペラセタジン、アミルスルプリド、スルピリド、クロチアピン、ジプラシドン、レモキシプリド、スルトプリド、アリザプリド、ネモナプリド、クロザピン、オランザピン、ジプラシドン、セルチンドール、ケチアピン、フルオキセチン、フルボキサミン、デシプラミン、パロキセチン、セルトラトラリン、バルプロ酸、およびフェニトインからなる群から選択される請求項33に記載の方法。

【請求項57】

前記有機酸が、酪酸、吉草酸、4 - フェニル酪酸、4 - アミノ酪酸、レチノイン酸、スリンダック酸、アセチルサリチル酸、イブプロフェン、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、およびフタル酸からなる群から選択される請求項33に記載の方法。