

【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 2 年 4 月 30 日 (2020.4.30)

【公表番号】特表 2018-519277 (P2018-519277A)

【公表日】平成 30 年 7 月 19 日 (2018.7.19)

【年通号数】公開・登録公報 2018-027

【出願番号】特願 2017-564426 (P2017-564426)

【国際特許分類】

C 0 7 F 9/572 (2006.01)

A 6 1 K 31/675 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 B 59/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 F 9/572 C S P Z

A 6 1 K 31/675

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 43/00 1 1 2

C 0 7 B 59/00

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 3 月 18 日 (2020.3.18)

【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

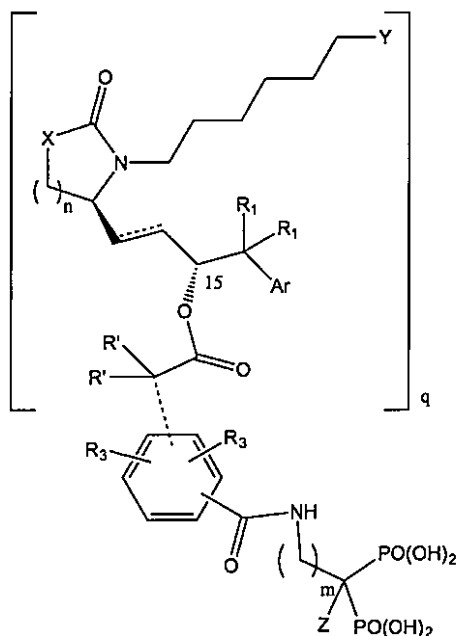
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【化 1】



式 I

(式中、

Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{NH}-$ であり；

Yは、 COOR' 、置換されていてもよいテトラゾールまたは $\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}$ であり；

Zは、 OH または H であり；

Rは、置換されていてもよい低級アルキルまたは置換されていてもよいアリールであり；

nは、1、2または3であり；

mは、0、1、2、3、4、5または6であり；

qは、1または2であり；

R_1 は、独立して、 H またはハロゲンであり；

Arは、アリール、置換されたアリールまたはヘテロアリールであり；

R_3 は、それぞれ独立して、 H 、 OR' 、ハロゲン、 CN または $\text{C}(\text{O})\text{R}'$ であり；

R' は、それぞれ独立して、 H もしくは低級アルキルであるか、または2つの R' は、炭素数6以下の環を形成し得；

は、二重結合または単結合である)

【請求項 2】

ナトリウム (4 - (4 - (2 - ((R, E) - 4 - ((R) - 1 - (7 - エトキシ - 7 - オキソヘプチル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) - 1, 1 - ジフルオロ - 1 - フェニルブタ - 3 - エン - 2 - イル) オキシ) - 2 - オキソエチル) ベンズアミド) - 1 - ヒドロキシブタン - 1, 1 - ジイル) ビス (水素ホスホネート)；

ナトリウム (3 - (4 - (2 - ((R, E) - 4 - ((R) - 1 - (7 - エトキシ - 7 - オキソヘプチル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) - 1, 1 - ジフルオロ - 1 - フェニルブタ - 3 - エン - 2 - イル) オキシ) - 2 - オキソエチル) ベンズアミド) - 1 - ヒドロキシプロパン - 1, 1 - ジイル) ビス (水素ホスホネート)；または

ナトリウム (6 - (4 - (2 - ((R, E) - 4 - ((R) - 1 - (7 - エトキシ - 7

ーオキソヘプチル)ー5ーオキソピロリジンー2ーイル)ー1, 1ージフルオロー1ーフェニルブター3ーエンー2ーイル)オキシ)ー2ーオキソエチル)ベンズアミド)ー1ーヒドロキシヘキサンー1, 1ージイル)ビス(ハイドロゲンホスホネート)から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

エステル結合によってアミドリンカーと連結した少なくとも1つのEP4アゴニストまたは関連部分、およびアミド結合によってアミドリンカーと連結したアミノビスホスホネート部分を含む、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

アミドリンカーが、3つ以下のカルボン酸基を含み、2つのEP4アゴニストまたは関連部分のヒドロキシル基が、アミドリンカーの2つのカルボン酸基と連結して、エステル結合を形成し、アミドリンカー基の他のカルボン酸が、ビスホスホネートのアミノ基と連結してアミド結合を形成している、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

インビボで加水分解性である、請求項1から4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

加水分解の前には不活性である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

アミド結合が、インビボで耐加水分解性である、請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

担体と組み合わせて請求項1から7のいずれか1項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項9】

薬学的に許容される担体と組み合わせて請求項1から7のいずれか1項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項10】

化合物を骨に選択的に送達する方法であって、請求項1から7のいずれか1項に記載の化合物、または請求項9に記載の医薬組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項11】

骨が、処置を必要とする骨である、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

処置を必要とする骨が、若木骨折、開放骨折、外側骨折、浸潤性腫瘍から生じる病的骨折、圧迫骨折および骨の再建のための外科手術を必要とする骨折からなる群から選択される、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

異常なもしくは過剰な骨減少、または異常なもしくは減少した骨吸収、または異常なカルシウム代謝に関連する状態、あるいはEP4アゴニストまたは関連化合物の投与によって恩恵を受けるであろう状態を、処置または予防する方法であって、請求項1から7のいずれか1項に記載の化合物、または請求項9に記載の医薬組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項14】

化合物が、骨と結合する、請求項10から13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

化合物が、骨に結合した後に加水分解される、請求項10から14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項16】

化合物が、加水分解の前には不活性である、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

化合物が、加水分解後に、活性薬剤を放出する、請求項15または16に記載の方法。

【請求項 18】

活性薬剤が、EP4 アゴニストまたは関連化合物である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

化合物のアミド結合が、インビボで耐加水分解性である、請求項 10 から 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

ビスホスホネート部分が、骨に付着して残存する、請求項 14 から 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

それを必要とする対象において、異常なもしくは過剰な骨減少、または異常なもしくは減少した骨吸収、または異常なカルシウム代謝に関連する状態、あるいは EP4 アゴニストまたは関連化合物の投与によって恩恵を受けるであろう状態を処置または予防するための、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 9 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 22】

状態が、骨粗鬆症、パジェット病、異常に増加した骨代謝回転、骨移植、歯周病、歯槽骨減少、歯牙喪失、骨折、人工関節周囲骨溶解、骨形成不全症、転移性骨疾患および過敏性腸症候群からなる群から選択される、請求項 13 から 20 のいずれか 1 項に記載の方法、または請求項 21 に記載の使用。

【請求項 23】

それを必要とする対象において、化合物を骨に選択的に送達するための、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 9 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 24】

対象が、ヒトである、請求項 10 から 23 のいずれか 1 項に記載の方法または使用。

【請求項 25】

複合体化合物を調製する方法であって、

i) ヒドロキシル基を含む少なくとも 1 つの EP4 アゴニストまたは関連部分、少なくとも 2 つのカルボン酸基を含むアミドリナー、およびアミノ基を含むビスホスホネート部分を用意すること；

ii) アミドリナーのカルボン酸基の 1 つを、EP4 アゴニストまたは関連部分のヒドロキシル基と反応させて、エステル結合を形成すること；ならびに

iii) アミドリナー基の他のカルボン酸を、ビスホスホネートのアミノ基と反応させて、アミド結合を形成することを含む、方法。

【請求項 26】

アミドリナーが、3 つ以下のカルボン酸基を含み、2 つの EP4 アゴニストまたは関連部分のヒドロキシル基を、アミドリナーの 2 つのカルボン酸基と反応させて、エステル結合を形成し、アミドリナー基の他のカルボン酸を、ビスホスホネートのアミノ基と反応させて、アミド結合を形成する、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

EP4 アゴニストまたは関連部分が、プロスタグランジン E2、PGE1、AE-1-329、AGN205203、CAY-10684、KAG-308、KMN-80、ONO-4819（リベンプロスト）、化合物 A、化合物 B、CP-536, 745-01、CP-043, 305-02、CP-044, 519-02 および ONO-4232 からなる群から選択される、請求項 3 もしくは 4 に記載の化合物、または請求項 25 もしくは 26 に記載の方法。

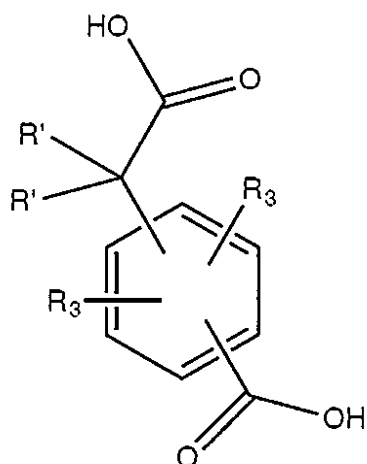
【請求項 28】

アミドリナーが、4-（カルボキシメチル）安息香酸または 3, 5-ビス-（カルボキシメチル）安息香酸である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 29】

以下の化学式で表される化合物。

【化 2】



(式中、

R_3 は、それぞれ独立して、H、OR'、ハロゲン、CNまたはC(O)R'であり；

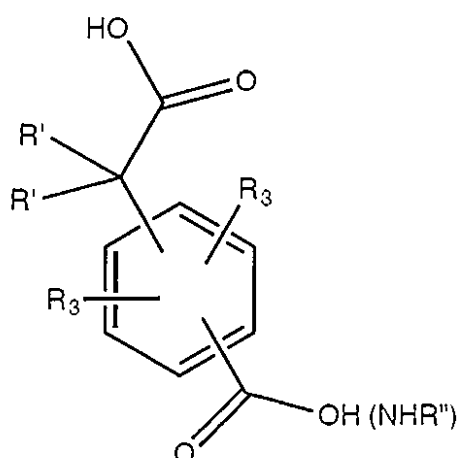
R'は、それぞれ独立して、Hもしくは炭素数1～10のアルキルであるか、または2つのR'は、炭素数6以下の環を形成し；

ここで、脂肪族カルボン酸基は、EP4アゴニストまたは関連化合物のヒドロキシル基と反応して、エステル連結を形成することが可能であり、他のカルボン酸基は、ビスホスホネートのアミノ基と反応して、アミド結合を形成し得る。)

【請求項 30】

以下の化学式で表される化合物。

【化 3】



(式中、

R_3 は、それぞれ独立して、H、OR'、ハロゲン、CNまたはC(O)R'であり；

R'は、それぞれ独立して、Hもしくは炭素数1～10のアルキルであるか、または2つのR'は、炭素数6以下の環を形成し；

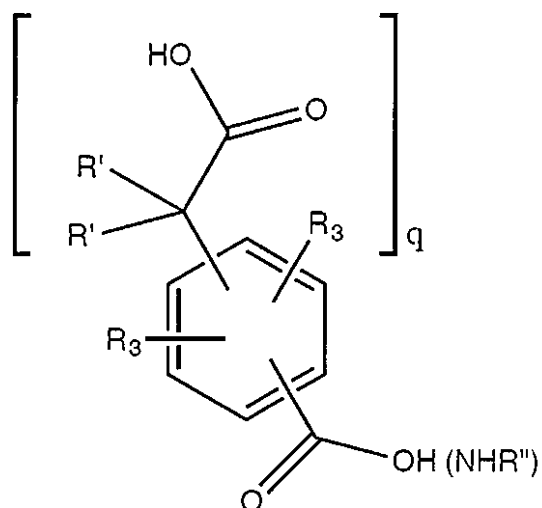
NHR''は、アミノビスホスホネートのアミノ基であり；

ここで、脂肪族カルボン酸基は、EP4アゴニストまたは関連化合物のヒドロキシル基と反応して、エステル連結を形成することが可能であり、他のカルボン酸基は、NHR'と反応して、アミド結合を形成し得る。)

【請求項 31】

以下の化学式で表される化合物。

【化 4】



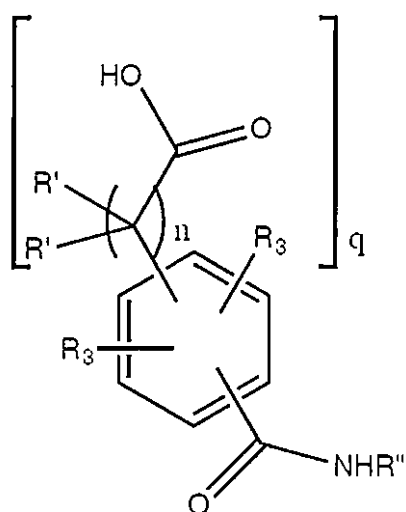
(式中、

q は、1 または 2 であり；R₃ は、それぞれ独立して、H、OR'、ハロゲン、CN または C(O)R' であり；R' は、それぞれ独立して、H もしくは炭素数 1～10 のアルキルであるか、または 2 つの R' は、炭素数 6 以下の環を形成し；NHR'' は、アミノビスホスホネートのアミノ基であり；ここで、1 つまたは複数の脂肪族カルボン酸基は、EP4 アゴニストまたは関連化合物のヒドロキシル基と反応して、エステル連結を形成することが可能であり、残りのカルボン酸基は、ビスホスホネートのアミノ基（すなわち、NHR''）と反応して、アミド結合を形成する。）

【請求項 32】

以下の化学式で表される化合物。

【化 5】



(式中、

n は、1、2 または 3 であり；q は、1 または 2 であり；R₃ は、それぞれ独立して、H、OR'、ハロゲン、CN または C(O)R' であり；R' は、それぞれ独立して、H もしくは炭素数 1～10 のアルキルであるか、または 2

つの R ' は、6 個以下の炭素の環を形成し；

NH R ' ' は、アミノビスホスホネートのアミノ基であり；

ここで、1 つまたは複数の脂肪族カルボン酸基は、EP4 アゴニストまたは関連化合物のヒドロキシル基と反応して、エステル連結を形成することが可能であり、残りのカルボン酸基は、ビスホスホネートのアミノ基（すなわち、NH R ' '）と反応して、アミド結合を形成する。）