

【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19年4月5日(2007.4.5)

【公表番号】特表2002-536452(P2002-536452A)
 【公表日】平成14年10月29日(2002.10.29)
 【出願番号】特願2000-598510(P2000-598510)
 【国際特許分類】

C 0 7 F 9/6561 (2006.01)
A 6 1 K 9/08 (2006.01)
A 6 1 K 9/10 (2006.01)
A 6 1 K 9/20 (2006.01)
A 6 1 K 9/48 (2006.01)
A 6 1 K 31/675 (2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 P 31/12 (2006.01)
A 6 1 P 31/18 (2006.01)
C 0 7 B 53/00 (2006.01)

【F I】

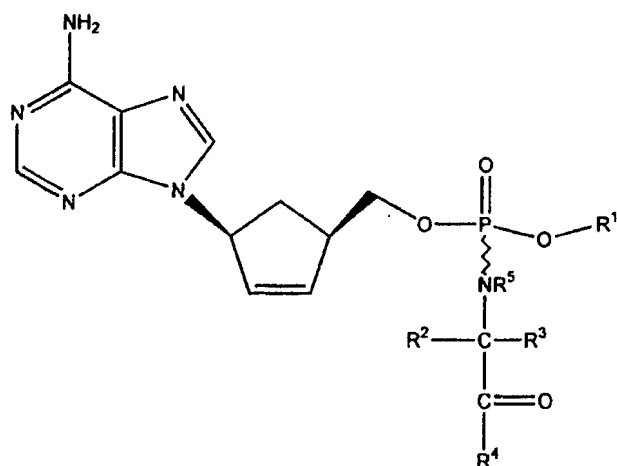
C 0 7 F 9/6561 Z
 A 6 1 K 9/08
 A 6 1 K 9/10
 A 6 1 K 9/20
 A 6 1 K 9/48
 A 6 1 K 31/675
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 31/18
 C 0 7 B 53/00 F
 C 0 7 M 7:00

【手続補正書】
 【提出日】平成19年2月9日(2007.2.9)
 【手続補正1】
 【補正対象書類名】明細書
 【補正対象項目名】特許請求の範囲
 【補正方法】変更
 【補正の内容】
 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)で示される化合物、またはその医薬上許容される誘導体、およびウイルス感染の治療におけるそれらの使用。

【化1】



(I)

{式中、

R¹ は、水素、C₆ - 1₄ アリール、または、所望により、C₁ - 6 アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、カルボン酸塩およびそのエステル、カルボキシアルキル、-CONHR⁶、および-CONR⁶R⁷（ここで、R⁶ および R⁷ は同一であっても異なってもよく、C₁ - 8 アルキル、C₁ - 8 アルキルアリールまたは C₆ - 1₄ アリールから独立に選択される）からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよいヘテロアリールであり、

R² および R³ は、水素、または C₁ - 8 アルキル、C₃ - 8 シクロアルキル、C₂ - 8 アルケニル、C₅ - 8 シクロアルケニル、C₆ - 1₄ アリール、またはアラルキル [ここで、C₁ - 8 アルキル、C₃ - 8 シクロアルキル、C₂ - 8 アルケニル、C₅ - 8 シクロアルケニル、C₆ - 1₄ アリールまたはアラルキルは各々、所望により、C₁ - 8 アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、アミノジアルキル、-SH、チオアルキル、複素環、カルボン酸塩およびそのエステル、カルボキシアルキル、-CONHR⁶、および-CONR⁶R⁷（ここで、R⁶ および R⁷ は同一であっても異なってもよく、C₁ - 8 アルキル、C₁ - 8 アルキルアリールまたは C₆ - 1₄ アリールから独立に選択される）からなる群より独立に選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい] から選択されるか、あるいは R² および R³ が一緒になって 3 ~ 8 員環を形成することができ、

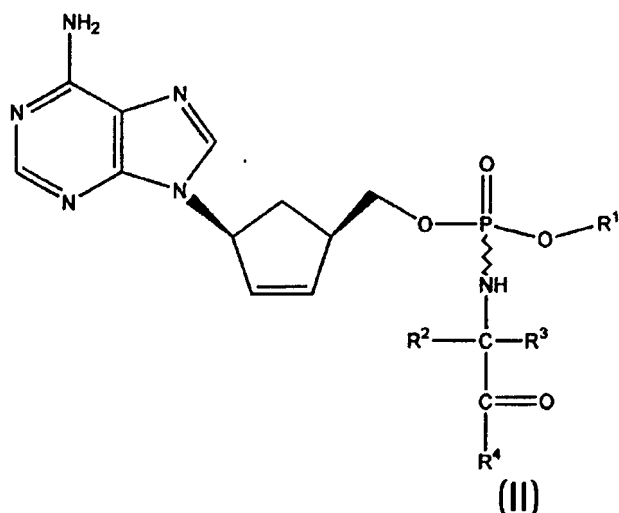
R⁴ は、-OR⁸、-NR⁸R⁹ または -SR⁸ [ここで、R⁸ および R⁹ は同一であっても異なってもよく、水素、または C₁ - 8 アルキル、C₃ - 8 シクロアルキル、C₂ - 8 アルケニル、C₅ - 8 シクロアルケニル、アラルキル、ヘテロアリール、または C₆ - 1₄ アリール（ここで、C₁ - 8 アルキル、C₃ - 8 シクロアルキル、C₂ - 8 アルケニル、C₅ - 8 シクロアルケニル、アラルキル、ヘテロアリール、または C₆ - 1₄ アリールは各々、所望により、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノアルキル、アミノジアルキル、-SH、チオアルキル、カルボン酸塩およびそのエステル、カルボキシアルキル、-CONHR⁶、および-CONR⁶R⁷（ここで、R⁶ および R⁷ は同一であっても異なってもよく、C₁ - 8 アルキル、C₁ - 8 アルキルアリールまたは C₆ - 1₄ アリールより独立に選択される）からなる群から選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい）から独立に選択される] であり、

R⁵ は、水素、C₁ - 8 アルキル、または C₆ - 1₄ アリールであるか、あるいは R² および R⁵ が一緒になって 5 員環または 6 員環を形成してもよく、または R³ および R⁵ が一緒になって 5 員環または 6 員環を形成してもよい}

【請求項 2】

式 (II) で示される化合物、またはその医薬上許容される誘導体。

【化 2】



{式中、

R^1 は、水素、 C_{6-14} アリール、または、所望により、 C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、アミノ、カルボン酸塩およびヒドロキシから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよいヘテロアリールであり、

R^2 および R^3 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、またはアラルキルから独立に選択され、

R^4 は OR^{10} 、 NHR^{10} または SR^{10} (ここで、 R^{10} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、またはアラルキルである)、または NHR^{11} (ここで、 R^{11} は、 C_{1-6} アルキル、アラルキル、または C_{6-14} アリールである) である }

【請求項 3】

R^1 が H または C_{6-14} アリールであり、 R^2 が C_{1-6} アルキルまたはアラルキルであり、 R^3 が水素、 C_{1-6} アルキルまたはアラルキルであり、かつ、 R^4 が OR^{10} (ここで、 R^{10} は C_{1-6} アルキルまたは C_{3-8} シクロアルキルである) である、請求項 2 に記載の式 (II) の化合物。

【請求項 4】

R^1 が C_{6-14} アリールであり、 R^2 がメチルであり、 R^3 が水素であり、かつ、 R^4 が OR^{10} (ここで、 R^{10} はメチルまたはエチルである) である、請求項 2 に記載の式 (II) の化合物。

【請求項 5】

R^1 が水素である、請求項 2 に記載の式 (II) の化合物。

【請求項 6】

R^1 が C_{6-14} アリールである、請求項 2 に記載の式 (II) の化合物。

【請求項 7】

R^2 および R^3 が双方同時に水素ではない、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物。

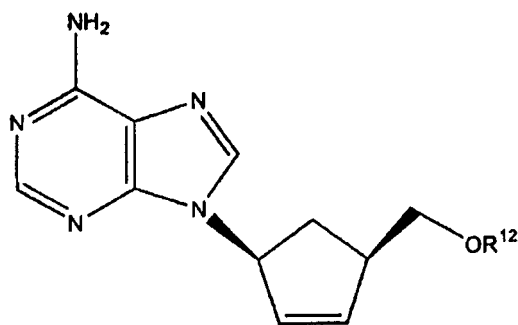
【請求項 8】

(1R, 4S) - 4 - (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) - 2-シクロペンテン-1-メタノール O - (フェニルエトキシ-L-アラニニル) ホスフェートまたはその医薬上許容される誘導体である、請求項 2 に記載の式 (II) の化合物。

【請求項 9】

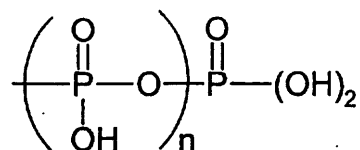
式 (III) で示される化合物。

【化 3】



(III)

{式中、 $R^{1,2}$ は
【化4】



(式中、 n は0、1、または2である)であり、 $R^{1,2}$ は所望により C_{6-14} アリールにより置換されていてもよい}

【請求項10】

(1R, cis) - 4 - (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) - 2-シクロペンテン-1-メタノールO - (フェニルメトキシ-L-アラニニル) ホスホルアミダート;

(1R, cis) - 4 - (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) - 2-シクロペンテン-1-メタノールO - (フェニルエトキシ-L-アラニニル) ホスホルアミダート;

(1R, cis) - 4 - (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) - 2-シクロペンテン-1-メタノールO - (フェニルメトキシ-D-アラニニル) ホスホルアミダート;

(1R, cis) - 4 - (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) - 2-シクロペンテン-1-メタノールO - (フェニルベンジルオキシ-L-アラニニル) ホスホルアミダート;

(1R, cis) - 4 - (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) - 2-シクロペンテン-1-メタノールO - (フェニルメトキシ-L-フェニルアラニニル) ホスホルアミダート;

(1R, cis) - 4 - (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) - 2-シクロペンテン-1-メタノールO - (フェニルエトキシ-L-フェニルアラニニル) ホスホルアミダート;

(1R, cis) - 4 - (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) - 2-シクロペンテン-1-メタノールO - (L-フェニルアラニニル) ホスホルアミダート二ナトリウム塩;

(1R, cis) - 4 - (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) - 2-シクロペンテン-1-メタノールO - (フェニルメトキシ- α, α , -ジメチルグリシニル) ホスホルアミダート;

(1R, cis) - 4 - (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) - 2-シクロペンテン-1-メタノールO - [フェニルメトキシ-L - (O-tert-ブチルチロシニル)] ホスホルアミダート;

(1R, cis) - 4 - (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) - 2-シクロペンテン-1-メタノールO - (フェニルイソプロポキシ-L-アラニニル) ホスホルアミダート;

ト；

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニル t e r t - ブトキシ) - L - アラニニル) ホスホルアミダート；

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - [フェニル (2, 2 - ジメチルプロポキシ) - L - アラニニル] ホスホルアミダート；

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルシクロプロピルメトキシ - L - アラニニル) ホスホルアミダート；

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルメトキシ - L - ロイシニル) ホスホルアミダート；

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - [フェニルメトキシ - L - (O - メチルチロシニル)] ホスホルアミダート；

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルメトキシ - D - フェニルアラニニル) ホスホルアミダート；

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルメトキシ - D - ロイシニル) ホスホルアミダート；

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルメトキシ - D - トリプトファン) ホスホルアミダート；

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルメトキシ - D - トリプトファン) ホスホルアミダート；

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルメトキシ - D - バリニル) ホスホルアミダート；

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルジメトキシ - D - アスパルチル) ホスホルアミダート；

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルメトキシ - L - プロリニル) ホスホルアミダート；

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルメトキシ - L - イソロイシニル) ホスホルアミダート；

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルメトキシ - L - ノルバリニル) ホスホルアミダート；

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルイソプロポキシ - L - フェニルアラニニル) ホスホルアミダート；

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニル t e r t - ブトキシ - L - フェニルアラニニル) ホスホルアミダート；

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - [フェニル (2, 2 - ジメチルプロポキシ) - L - フェニルアラニニル] ホスホルアミダート；

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルベンジルオキシ - L - フェニルアラニニル) ホスホルアミダート；

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - [(2 - カルボメトキシ) フェニルメトキシ - L - アラニニル] ホスホルアミダート ;

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - [4 - (3 - オキソ - 3 - フェニルプロペニルフェニルメトキシ - L - アラニニル)] ホスホルアミダート ;

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルメトキシグリシニル) ホスホルアミダート ;

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルメトキシ - L - バリニル) ホスホルアミダート ;

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - [フェニル (メトキシ) - L - メチオニニル] ホスホルアミダート ;

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルエトキシ - α , α , - ジメチルグリシニル) ホスホルアミダート ;

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルイソプロポキシ - α , α - ジメチルグリシニル) ホスホルアミダート ;

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - [フェニル (2, 2 - ジメチルプロポキシ) - α , α - ジメチルグリシニル] ホスホルアミダート ;

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルメトキシ - シクロペンタングリシニル) ホスホルアミダート ;

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルメトキシ - シクロヘキサングリシニル) ホスホルアミダート ;

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルジメトキシ - L - アスパルチル) ホスホルアミダート ;

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - [(4 - クロロ) フェニルメトキシ - L - アラニニル] ホスホルアミダート ;

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - [L - (N - メチル) アミノ) アラニニル] ホスホルアミダート ナトリウム塩 ; および

これらの医薬上許容される誘導体

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 11】

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルメトキシ - L - アラニニル) ホスホルアミダート ;

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルエトキシ - L - アラニニル) ホスホルアミダート ;

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルメトキシ - D - アラニニル) ホスホルアミダート ;

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール O - (フェニルベンジルオキシ - L - アラニニル) ホスホルアミダート ;

(1 R, c i s) - 4 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - シクロペンテン

ン-1-メタノールO-(フェニルメトキシ-L-フェニルアラニニル)ホスホルアミダート;

(1R, cis)-4-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-2-シクロペンテン-1-メタノールO-(フェニルエトキシ-L-フェニルアラニニル)ホスホルアミダート;

(1R, cis)-4-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-2-シクロペンテン-1-メタノールO-(L-フェニルアラニニル)ホスホルアミダート二ナトリウム塩;

(1R, cis)-4-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-2-シクロペンテン-1-メタノールO-(フェニルメトキシ- α , α , -ジメチルグリシニル)ホスホルアミダート;および

その医薬上許容される誘導体

からなる群から選択される請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

単独異性体の形態である、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

ジアステレオマー混合物の形態である、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

ヒトにおけるウイルス感染を治療する方法であって、ヒトに抗ウイルス治療に有効な量の請求項1～13のいずれか一項に記載の式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその医薬上許容される誘導体を投与することを含んでなる、方法。

【請求項15】

ウイルスがヒト免疫不全ウイルスおよびB型肝炎ウイルスから選択される、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

ヒトにおけるB型肝炎ウイルス感染を治療する方法であって、ヒトに抗B型肝炎治療に有効な量の(1R, cis)-4-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-2-シクロペンテン-1-メタノールO-(フェニルエトキシ-L-アラニニル)ホスフェートもしくは(1R, cis)-4-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-2-シクロペンテン-1-メタノールO-(フェニルエトキシ-L-フェニルアラニニル)ホスフェートまたはその医薬上許容される誘導体を投与することを含んでなる、方法。

【請求項17】

医薬上許容される誘導体が塩である、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

有効な抗ウイルス量の式(I)、(II)もしくは(III)の化合物またはその医薬上許容される誘導体を、医薬上許容される担体とともに含んでなる、医薬組成物。

【請求項19】

式(I)、(II)または(III)の化合物以外の抗ウイルス剤をさらに含んでなる、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項20】

錠剤またはカプセル剤の形態である、請求項18または19に記載の医薬組成物。

【請求項21】

溶液、懸濁液、またはシロップの形態である、請求項18または19に記載の医薬組成物。

【請求項22】

ウイルス感染の治療または予防用薬剤の製造における、請求項1～13のいずれか一項に記載の式(I)、(II)または(III)の化合物の使用。

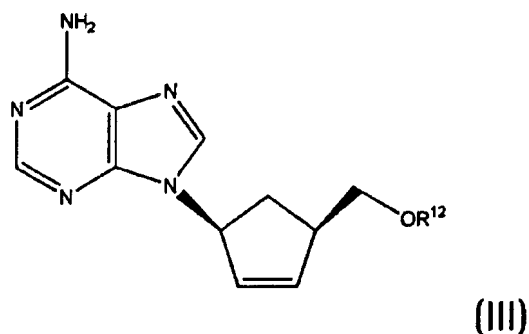
【請求項23】

医療に用いるための、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の式 (I)、(II) または (III) の化合物。

【請求項 24】

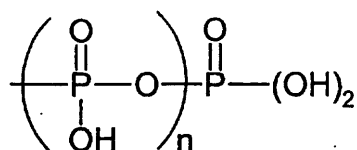
請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の式 (I) または (II) の化合物で細胞を処理することにより、式 (III) で示される化合物を細胞に送達する方法。

【化 5】



{式中、R^{1 2} は

【化 6】



(式中、n は 0、1、または 2 である) であり、R^{1 2} は所望により C₆₋₁₄ アリールにより置換されていてもよい}

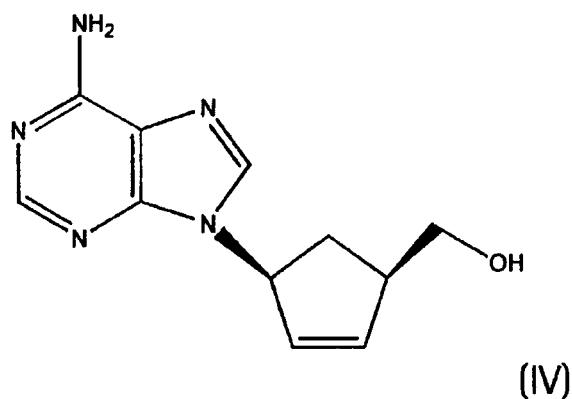
【請求項 25】

請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の式 (I)、(II) もしくは (III) の化合物から選択される少なくとも 1 つの有効成分を含んでなる患者パック。

【請求項 26】

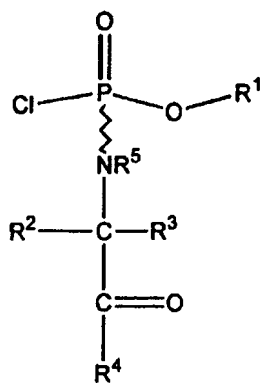
請求項 1 に記載の式 (I) の化合物を製造する方法であって、式 (IV) :

【化 7】



の化合物と式 (VI) :

【化 8】



(VI)

(式中、 $R^1 \sim R^5$ は上記式 (I) で定義した通り)
の化合物との反応を含んでなる、方法。

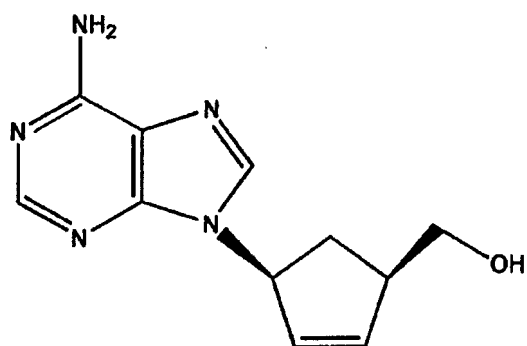
【請求項 27】

反応のための溶媒が塩化ｵｰﾌﾞﾁﾙﾏｸﾞﾈｼｳﾑの存在下のﾋﾞﾘｼﾞﾝ、ﾋﾞﾘｼﾞﾝ-ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛﾌﾗﾝまたはｱｾﾄﾆﾄﾘﾙである、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

請求項 2 に記載の式 (II) の化合物を製造する方法であって、式 (IV) :

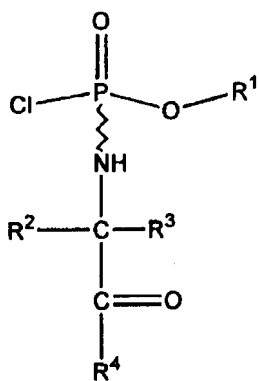
【化 9】



(IV)

の化合物と式 (V) :

【化 10】



(V)

(式中、 $R^1 \sim R^4$ は上記式 (II) で定義した通り) の化合物との反応を含んでなる、方法。

【請求項 29】

反応のための溶媒が塩化ｔ－ブチルマグネシウムの存在下のピリジン、ピリジン－テトラヒドロフランまたはアセトニトリルである、請求項２８に記載の方法。

【請求項３０】

請求項９に記載の式（III）の化合物を製造する方法であって、上記定義の式（IV）の化合物を適当なリン酸化剤で処理することを含んでなる、方法。

【請求項３１】

リン酸化剤が塩化ホスホリルである、請求項３０に記載の方法。

【請求項３２】

得られた化合物が単独異性体、ジアステレオマー混合物、または塩の形態である、請求項２６～３１のいずれか一項に記載の方法。

【手続補正２】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】００１１

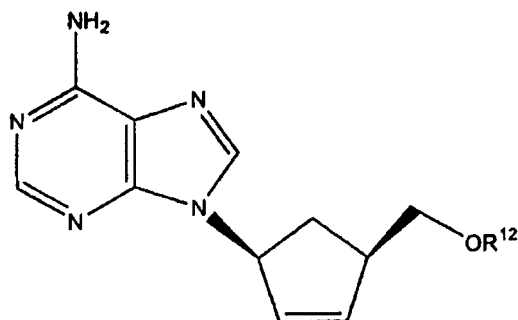
【補正方法】変更

【補正の内容】

【００１１】

本発明のさらなる態様は、下記式（III）で示される化合物により特徴づけられる。

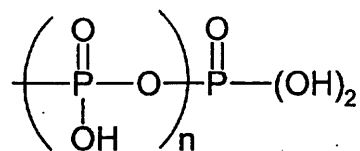
【化１４】



(III)

{式中、R^{1 2}は

【化１５】



（式中、nは０、１、または２である）であり、R^{1 2}は所望によりC₆₋₁₄アリールにより置換されていてもよい}