

【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4年4月19日(2022.4.19)

【国際公開番号】WO2019/200340

【公表番号】特表2021-521210(P2021-521210A)

【公表日】令和3年8月26日(2021.8.26)

【出願番号】特願2020-556284(P2020-556284)

【国際特許分類】

A 6 1 K 3 1 / 7 0 6 8 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 4 3 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 K 3 1 / 7 0 8 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 K 3 1 / 7 0 7 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

10

【F I】

A 6 1 K 3 1 / 7 0 6 8

A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1

A 6 1 K 3 1 / 7 0 8

A 6 1 K 3 1 / 7 0 7 6

【手続補正書】

20

【提出日】令和4年4月11日(2022.4.11)

【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】

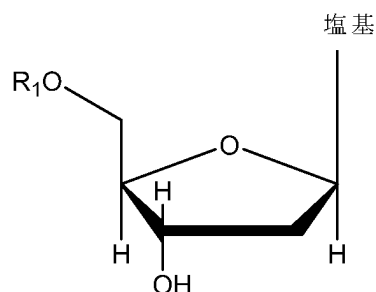
【特許請求の範囲】

【請求項1】

不均衡なヌクレオチドプールを特徴とする疾患または障害を治療するための医薬組成物であって、式Iのプロドラッグを含み、前記治療は、それを必要とする対象において、治療有効量の前記プロドラッグを投与することを含む、医薬組成物：

30

【化1】



式 I

40

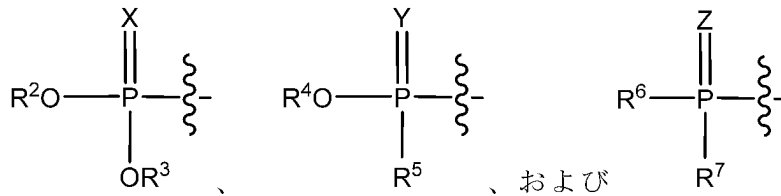
式中、

塩基は、任意選択で置換された複素環式塩基、または保護されたアミノ基を有する任意選択で置換された複素環式塩基を指し、

R 1 は、任意選択で置換されたアシル、任意選択で置換されたO - 結合型アミノ酸、

50

## 【化 2】



10

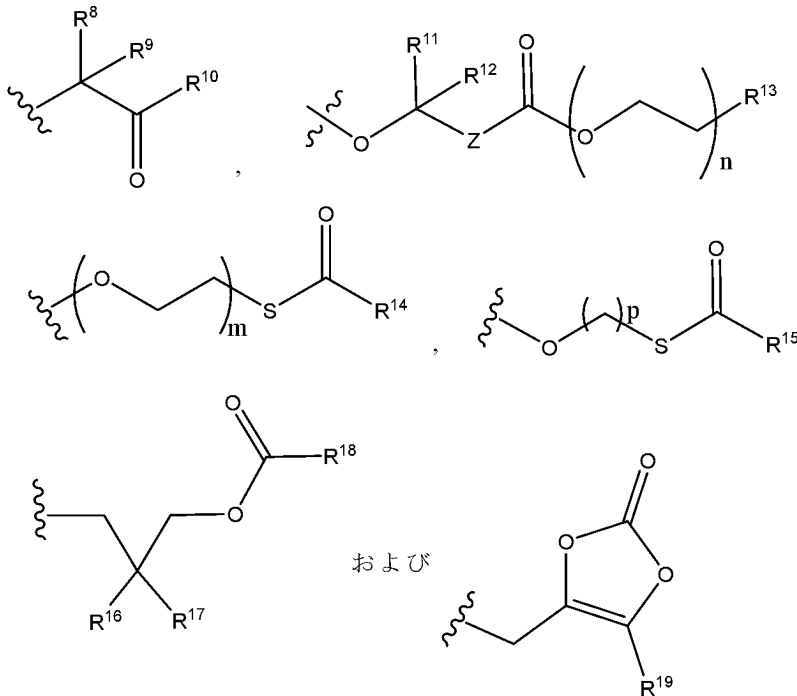
からなる群から選択され、

X、YおよびZはそれぞれOおよびSから独立して選択され、

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>はそれぞれ、水素、任意選択で置換されたC<sub>1</sub>-24アルキル、任意選択で置換されたC<sub>2</sub>-24アルケニル、任意選択で置換されたC<sub>2</sub>-24アルキニル、任意選択で置換されたC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、任意選択で置換されたC<sub>3</sub>-6シクロアルケニル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアリール(C<sub>1</sub>-6)アルキル、

20

## 【化 3】



30

40

から独立して選択されるか、またはR<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>とは一緒になって環状部分を形成することができ、

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はそれぞれ、任意選択で置換されたC<sub>1</sub>-24アルキル、任意選択で置換されたC<sub>2</sub>-24アルケニル、任意選択で置換されたC<sub>2</sub>-24アルキニル、任意選択で置換されたC<sub>3</sub>-6シクロアルキル、任意選択で置換されたC<sub>3</sub>-6シクロアルケニル、NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>、任意選択で置換されたN-結合型アミノ酸、任意選択で置換されたN-結合型アミノ酸エステルから独立して選択され、

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>はそれぞれ、水素、任意選択で置換されたC<sub>1</sub>-24アルキルおよび任意選択で置換されたアリールから独立して選択され、

50

R 1 0 および R 1 3 はそれぞれ、水素、任意選択で置換された C 1 - 2 4 アルキル、および任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換された - O - C 1 - 2 4 アルキル、任意選択で置換された - O - アリール、任意選択で置換された - O - ヘテロアリール、任意選択で置換された - O - 単環式ヘテロシクリルから独立して選択され、

R 1 4、R 1 5 および R 1 9 はそれぞれ、水素、任意選択で置換された C 1 - 2 4 アルキル、および任意選択で置換されたアリールから独立して選択され、

R 1 6 および R 1 7 は、それぞれ - C N、任意選択で置換された C 2 - 8 オルガニルカルボニル、C 2 - 8 アルコキシカルボニルおよび C 2 - 8 オルガニルアミノカルボニルから独立して選択され、

R 1 8 は、水素、任意選択で置換された C 1 - 2 4 アルキル、任意選択で置換された C 2 - 2 4 アルケニル、任意選択で置換された C 2 - 2 4 アルキニル、任意選択で置換された C 3 - 6 シクロアルキル、および任意選択で置換された C 3 - 6 シクロアケニルから選択され、

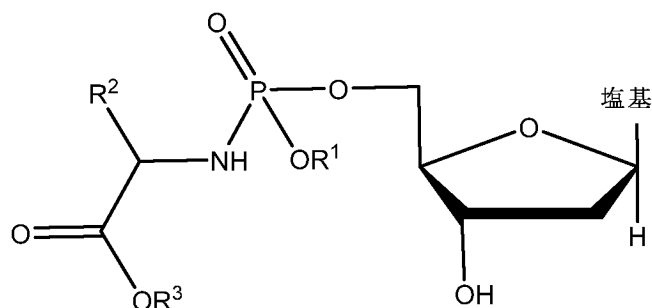
R 2 0 および R 2 1 はそれぞれ、水素、任意選択で置換された C 1 - 2 4 アルキル、任意選択で置換された C 2 - 2 4 アルケニル、任意選択で置換された C 2 - 2 4 アルキニル、任意選択で置換された C 3 - 6 シクロアルキル、および任意選択で置換された C 3 - 6 シクロアケニルから独立して選択され、ならびに

n、m および p はそれぞれ、0、1、2 または 3 から独立して選択される。

【請求項 2】

前記プロドラッグが式 I a の化合物である、請求項 1 に記載の 医薬組成物：

【化 4】



式 I a

式中、

R 1、R 2 および R 3 は、水素、任意選択で置換された C 1 - 2 4 アルキル、任意選択で置換された C 2 - 2 4 アルケニル、任意選択で置換された C 2 - 2 4 アルキニル、任意選択で置換された C 3 - 6 シクロアルキル、任意選択で置換された C 3 - 6 シクロアルケニル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、および任意選択で置換されたアリール ( C 1 - 6 ) アルキルから独立して選択される。

【請求項 3】

R 1 がアリールであり、R 2 が C 1 - 2 4 アルキルであり、ならびに R 3 が C 1 - 2 4 アルキルである、請求項 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項 4】

不均衡なヌクレオチドプールを特徴とする疾患または障害を治療するための医薬組成物であって、式 I I のプロドラッグを含み、前記治療は、それを必要とする対象において、治療有効量の前記プロドラッグを投与することを含む、医薬組成物：

10

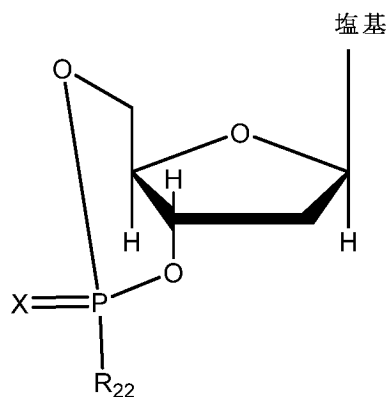
20

30

40

50

## 【化 5】



式 I I

10

式中、

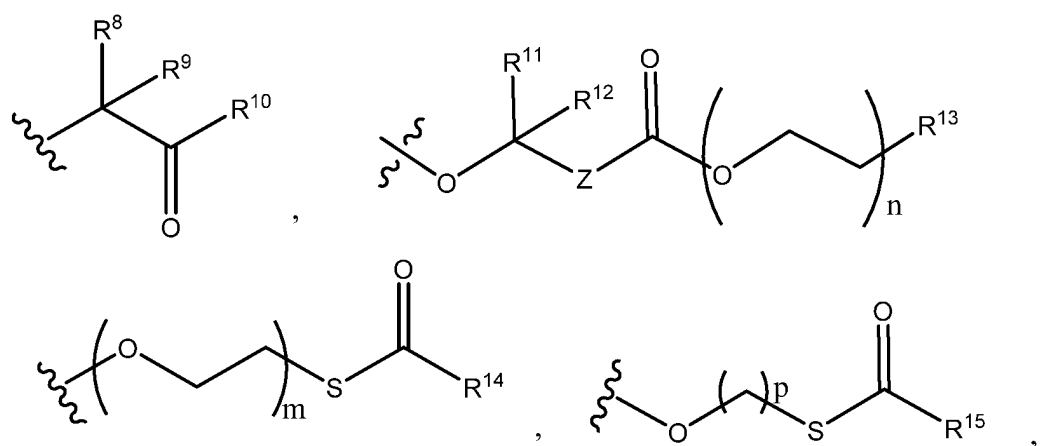
塩基は、任意選択で置換された複素環式塩基、または保護されたアミノ基を有する任意選択で置換された複素環式塩基を指し、

X は、S および O から独立して選択され、ならびに

R<sup>22</sup> は、-O-、-OH、-O-アルキル、任意選択で置換された C<sub>1</sub>-6 アルコキシ

20

## 【化 6】



30

任意選択で置換された N - 結合型アミノ酸、および任意選択で置換された N - 結合型アミノ酸エステルから選択され、

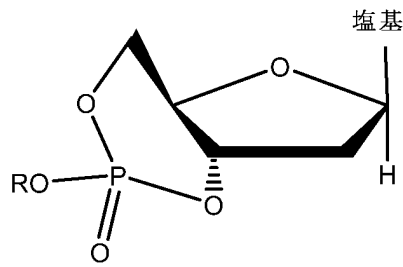
R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、n、m および p は、請求項 1 のように定義される。

## 【請求項 5】

前記プロドラッグが式 I I a の化合物である、請求項 4 に記載の医薬組成物：

40

## 【化 7】



式 I I a

10

式中、RはC<sub>1</sub> - 4アルキルである。

## 【請求項 6】

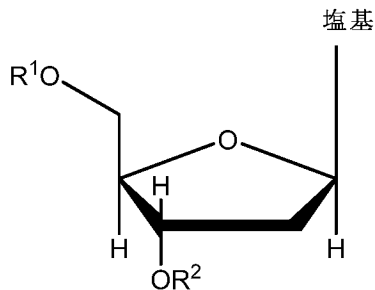
Rが2-プロピルである、請求項5に記載の医薬組成物。

## 【請求項 7】

不均衡なヌクレオチドプールを特徴とする疾患または障害を治療するための医薬組成物であって、式 I I I のプロドラッグを含み、前記治療は、それを必要とする対象において、治療有効量の前記プロドラッグを投与することを含み、医薬組成物：

## 【化 8】

20



式 I I I

30

式中、

塩基は、任意選択で置換された複素環式塩基、または保護されたアミノ基を有する任意選択で置換された複素環式塩基を指し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、水素、リン酸塩（式 I の一リン酸塩、二リン酸塩、または三リン酸塩、および修飾リン酸塩を含む）、直鎖、分枝型または環状のアルキル、アシル、CO-アルキル、CO-アルコキシアルキル、CO-アリーロキシアルキル、CO-置換アリール、スルホン酸エステル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アラルキルスルホニル、脂質、リン脂質、アミノ酸、炭水化物、ペプチドおよびコレステロールから独立して選択される。

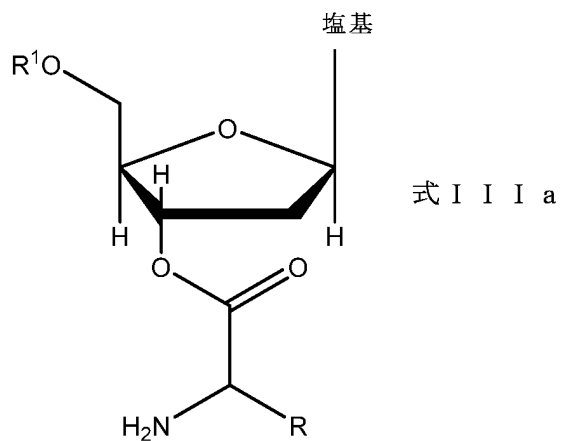
40

## 【請求項 8】

前記プロドラッグが式 I I I a の化合物である、請求項 7 記載の医薬組成物：

50

## 【化 9】



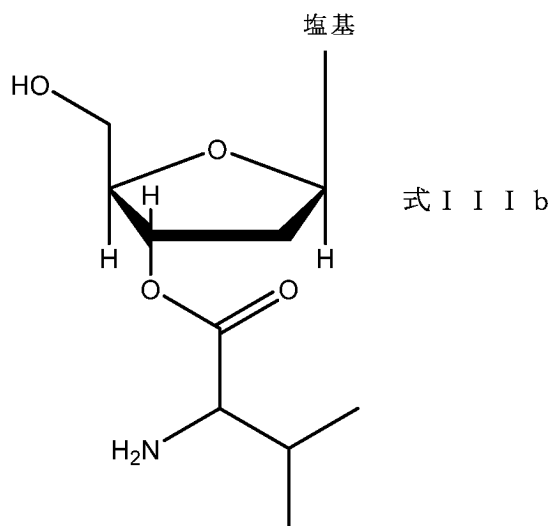
10

式中、R はアミノ酸の側鎖である。

## 【請求項 9】

前記プロドラッグが式 I I I b の化合物である、請求項 7 記載の 医薬組成物：

## 【化 10】



20

式中、

塩基は、任意選択で置換された複素環式塩基、または保護されたアミノ基を有する任意選択で置換された複素環式塩基を指す。

## 【請求項 10】

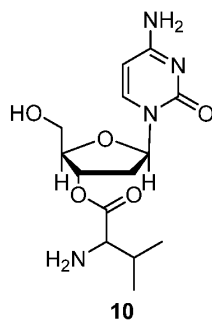
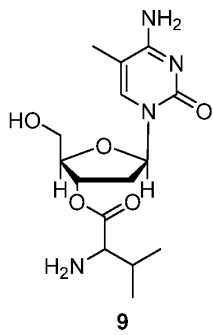
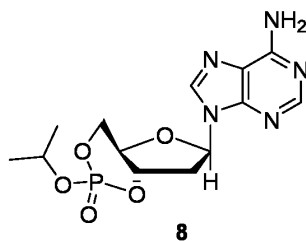
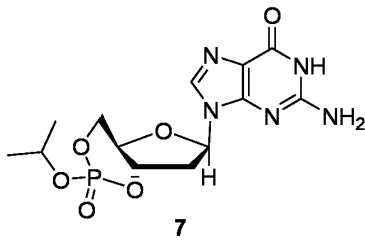
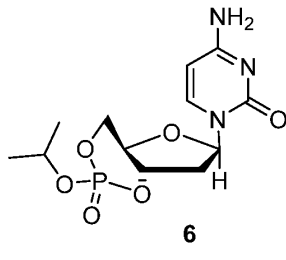
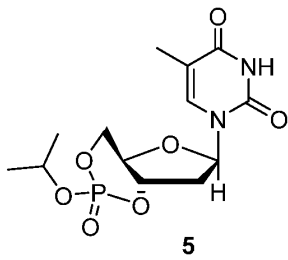
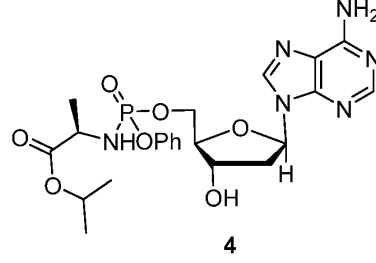
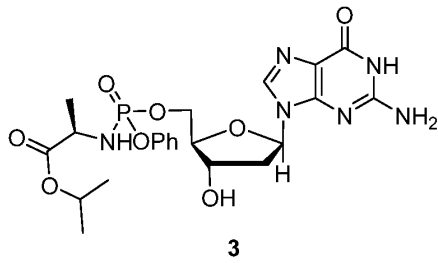
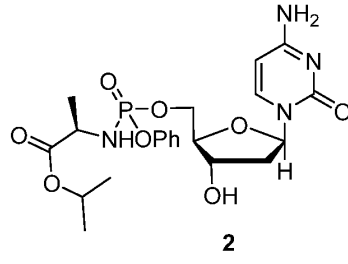
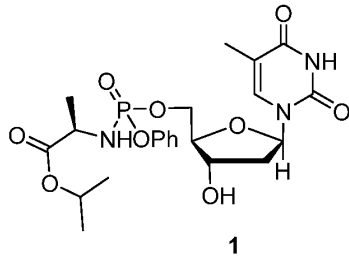
前記プロドラッグが以下から選択される、請求項 1、4 又は 7 に記載の 医薬組成物：

30

40

50

## 【化 1 1】



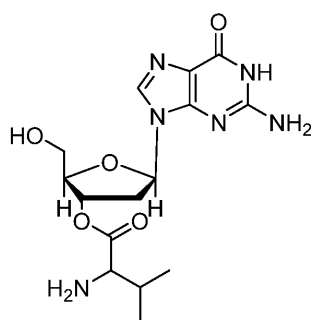
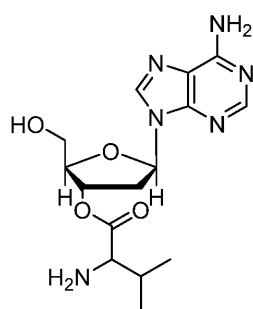
10

20

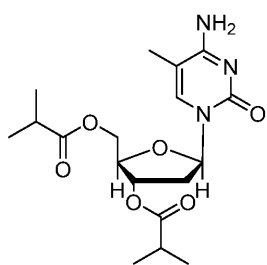
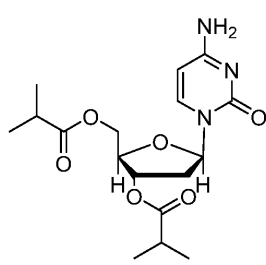
30

40

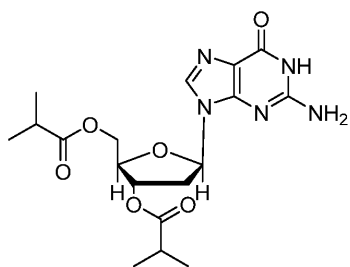
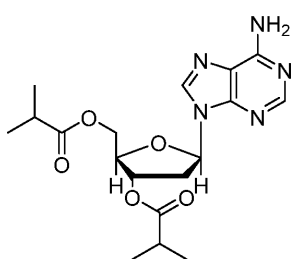
50

**11****12**

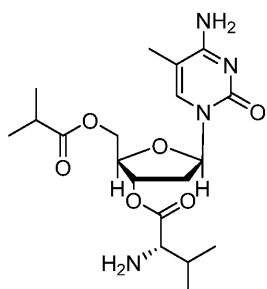
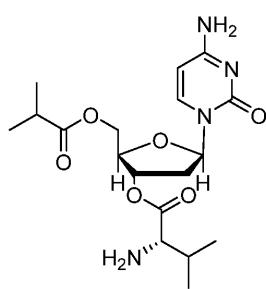
10

**13****14**

20

**15****16**

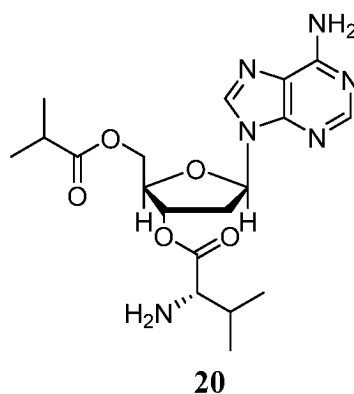
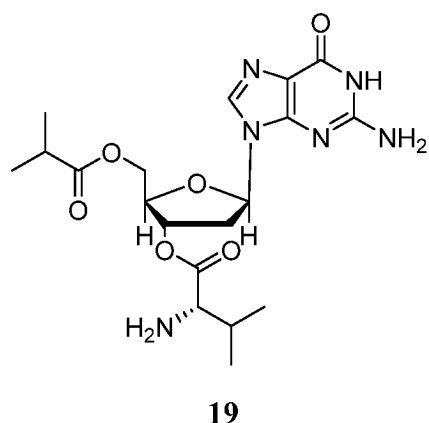
30

**17****18**

, および

40

50



10

20

30

40

50

## 【請求項 1 1】

前記治療が、少なくとも2つのプロドラッグの投与を含む、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 2】

前記2つのプロドラッグが ( i ) 1 および 2、( i i ) 3 および 4、( i i i ) 5 および 6、( i v ) 7 および 8、( v ) 9 および 1 0、( v i ) 1 1 および 1 2、( v i i ) 1 3 および 1 4、( v i i i ) 1 5 および 1 6、( v i v ) 1 7 および 1 8、又は ( x ) 1 9 および 2 0 から選択される、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 3】

1つのプロドラッグと別のプロドラッグとの重量比が、50 / 50、5 / 95、10 / 90、15 / 85、20 / 80、25 / 75、30 / 70、35 / 65、40 / 60、45 / 55、55 / 45、60 / 40、65 / 35、70 / 30、75 / 25、80 / 20、85 / 15、90 / 10 または 95 / 5 である、請求項 1 1 または 1 2 のいずれかに記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 4】

前記疾患または障害が、TK 2 欠損症、RRM 2 B 欠損症、TYMP の突然変異、S U C L A 2 欠損症、S U C L G 1 欠損症、MPV 1 7 欠損症および D G U O K 突然変異からなる群から選択される、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 5】

前記投与が経口である、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 6】

投与される前記プロドラッグの用量が約 200 mg / kg / 日 ~ 約 1,000 mg / kg / 日である、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 7】

少なくとも1日1回投与される、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。