

【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17年3月17日(2005.3.17)

【公表番号】特表2004-522694(P2004-522694A)

【公表日】平成16年7月29日(2004.7.29)

【年通号数】公開・登録公報2004-029

【出願番号】特願2002-508451(P2002-508451)

【国際特許分類第7版】

C 0 7 H 19/23

A 6 1 K 31/7064

A 6 1 P 35/00

// C 0 7 M 7:00

【F I】

C 0 7 H 19/23

A 6 1 K 31/7064

A 6 1 P 35/00

C 0 7 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成15年4月18日(2003.4.18)

【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

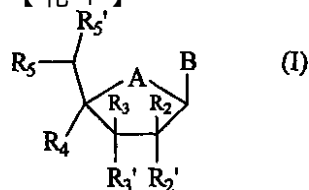
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



[式中、

Aは、O、S、CH<sub>2</sub>である；

R<sub>2</sub>、R<sub>2</sub>'、R<sub>3</sub>およびR<sub>3</sub>'は、独立して、H、F、OH、NH<sub>2</sub>、CN、N<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>およびRから選ばれる（ここで、Rは、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルまたは低級アシル（所望により、官能基およびヘテロ原子の少なくとも1つを含有していてもよい）である）；

あるいはR<sub>2</sub>とR<sub>2</sub>'とは一緒になって、またはR<sub>3</sub>とR<sub>3</sub>'とは一緒になって、=CH<sub>2</sub>、=CHR'、=CR'、=NR'から選ばれる（ここで、R'は、H、F、OH、CN、N<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルまたは低級アシルである）；

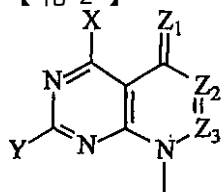
R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>'は、独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルまたは低級アシル（所望により、官能基およびヘテロ原子の少なくとも1つを含有していてもよい）から選ばれる；

R<sub>5</sub>は、H、OH、OP(O)(OH)<sub>2</sub>、P(O)(OH)<sub>2</sub>、OP(O)(OR')<sub>2</sub>またはP(O)(OR')<sub>2</sub>である（ここで、R'は、マスキング基であ

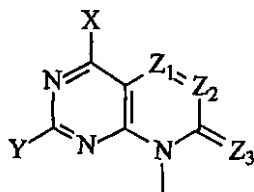
る) ; および

B は、式 ( I I )、( I I I )、( I V ) および ( V )

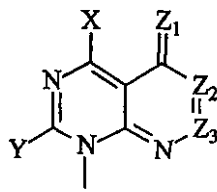
【化 2】



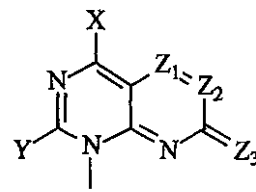
(II)



(III)



(IV)



(V)

(式中、X は、H、NH<sub>2</sub> または OH である ;

Y は、H、NH<sub>2</sub> またはハロゲンである ;

式 ( I I ) および ( I V ) 中の Z<sub>1</sub> ならびに式 ( I I I ) および ( V ) 中の Z<sub>3</sub> は、O、S、NR'、CHM または CM<sub>2</sub> である ;

式 ( I I I ) および ( V ) 中の Z<sub>1</sub> ならびに式 ( I I ) および ( I V ) 中の Z<sub>3</sub> は、N、CH または CM である ;

Z<sub>2</sub> は、N、CH または CM である ;

ここで、M は、F、Cl、Br、OH、SH、NH<sub>2</sub>、CN、COOR'、C(=NH)NH<sub>2</sub>、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アルアルキルまたはアリールである) ]

のヌクレオシド類似体。

【請求項 2】

A が O であり、B が式 ( I I ) のヘテロ環基である、請求項 1 に記載のヌクレオシド類似体。

【請求項 3】

X が NH<sub>2</sub> であり、Z<sub>1</sub> が O であり、Z<sub>2</sub> および Z<sub>3</sub> が CH である、請求項 2 に記載のヌクレオシド類似体。

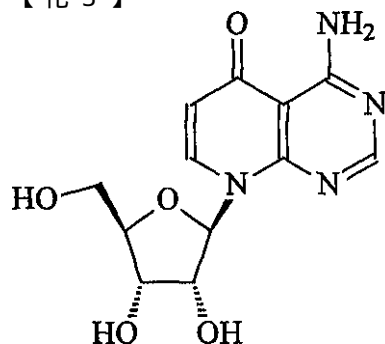
【請求項 4】

R<sub>4</sub> および R<sub>5</sub>' が水素であり、R<sub>5</sub> が OH である、請求項 3 に記載のヌクレオシド類似体。

【請求項 5】

式 ( V I )

【化 3】



(VI)

の構造を有する、請求項 1 に記載のヌクレオシド類似体。

【請求項 6】

請求項 5 に記載のヌクレオシド類似体を含むプロドラッグ。

【請求項 7】

該プロドラッグが、リボースの C<sub>5</sub> 原子に共有結合したホスフェートまたはホスホネートを含む、請求項 6 に記載のプロドラッグ。

【請求項 8】

リボースのヒドロキシル基の少なくとも 1 つに共有結合しており標的細胞内で前記の少なくとも 1 つのヒドロキシル基から切断される部分を該プロドラッグが含む、請求項 6 に記

載のプロドラッグ。

【請求項 9】

塩基のアミノ基に共有結合しており標的細胞内で該アミノ基から切断される部分を該プロドラッグが含む、請求項 6 に記載のプロドラッグ。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の化合物および医薬上許容される担体を含む、腫瘍細胞の増殖を抑制する医薬組成物。

【請求項 11】

A が O であり、B が式 (II) のヘテロ環基である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

X が  $\text{NH}_2$  であり、 $Z_1$  が O であり、 $Z_2$  および  $Z_3$  が CH である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

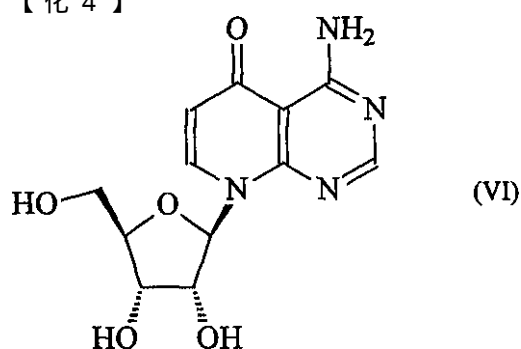
【請求項 13】

$R_4$  および  $R_5$  が水素であり、 $R_5$  が OH である、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

該化合物が、式 (VI)

【化 4】



の構造を有する、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

該化合物が、リボースの  $C_5$  原子に共有結合したホスフェートまたはホスホネートを含む、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

リボースのヒドロキシル基の少なくとも 1 つに共有結合しており標的細胞内で前記の少なくとも 1 つのヒドロキシル基から切断される部分を該化合物が含む、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

塩基のアミノ基に共有結合しており標的細胞内で該アミノ基から切断される部分を該化合物が含む、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

該腫瘍細胞が、結腸癌細胞、乳癌細胞、黒色腫細胞、神経膠腫細胞、前立腺癌細胞、肺癌細胞、肝癌細胞、膵癌細胞および卵巣癌細胞よりなる群から選ばれる細胞である、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

該細胞の増殖の抑制がアポトーシスを含む、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

該アポトーシスが、少なくとも部分的に、MEK リン酸化により誘発される、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

該細胞の増殖の抑制が、RNA ポリメラーゼ I、RNA ポリメラーゼ II および RNA ポリメラーゼ III の少なくとも 1 つの阻害を含む、請求項 14 に記載の医薬組成物。