

【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24年2月2日 (2012.2.2)

【公表番号】特表2008-502673(P2008-502673A)

【公表日】平成20年1月31日 (2008.1.31)

【年通号数】公開・登録公報2008-004

【出願番号】特願2007-516050(P2007-516050)

【国際特許分類】

C 0 7 F 9/6574 (2006.01)

C 0 7 F 7/18 (2006.01)

A 6 1 K 31/7076 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 F 9/6574 C S P Z

C 0 7 F 7/18 A

A 6 1 K 31/7076

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 37/04

G 0 1 N 33/53 M

【誤訳訂正書】

【提出日】平成23年12月6日 (2011.12.6)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

8 - カルビル置換 アデノシン環状モノホスホロチオアート ( c A M P S ) 化合物であり

、

前記 8 - カルビル置換基が、

- カルボニルまたはチオカルボニル基を介して結合されてもよく、かつアシル、ハロ、ヒドロキシ、チオール、アミノ、カルボキシ、オキシ酸、シアノ、アジド、アルコキシ、エステル、エーテルまたはアルキルチオ基によって置換されてもよい、アラルキル、アルカリール、アルキル、環状アルキル、アルケニル、またはアルキニル基（ただし、アルキル基またはそれらの不飽和類似体は、10個までの炭素を含む）；

- 任意に置換されているアリール基および環化複素環系、ただし、前記環化複素環系は、ピリジン、ジアジン、トリアジン、フラン、チオフエン、ピロール、アゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾールまたはテトラゾールを含む；ならびに

- ヘテロアリール基、環化複素環系（前記環化複素環系は、ピリジン、ジアジン、トリアジン、フラン、チオフエン、ピロール、アゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾールまたはテトラゾールを含む）および環化炭素環系から選択される化合物。

【請求項 2】

前記アリール基が、ベンゼン、ナフタレンまたは環化炭素環系である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記ヘテロアリール基が、6 員環系または 5 員環系である請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記 6 員環系が、アジン、ピリジン、ジアジン、およびトリアジンから選択され、前記 5 員環系が、フラン、チオフェン、ピロール、アゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、およびテトラゾールからなる群から選択される請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記 8 - 置換基が、フェニル、フリルまたはチエニル基を含む請求項 1 から 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 6】

ホスホロチオ酸硫黄、アデノシンアミン基およびフリルヒドロキシル基の 1 つ以上において保護化される、請求項 1 から 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 7】

少なくとも 90 % モルが、R<sub>p</sub>または S<sub>p</sub>形態である請求項 1 から 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の 8 - カルビル置換 c A M P S の製造のためのプロセスであって、

a) 2' - 保護 8 - カルビル化 - アデノシン 3' , 5' - 環状ホスホラミデートを二硫化炭素と反応させ、2' - ヒドロキシルを脱保護するステップ、

b) 8 - カルビル化 - アデノシンを乾燥溶媒中で S P C l<sub>3</sub> と反応させるステップ、

c) 8 - カルビル化 - アデノシンを亜リン酸 エステル と反応させ、その後硫黄と反応させるステップ、

d) 2' - 保護化されてもよい 8 - ハロ - c A M P S をアルキル化剤と反応させ、必要ならば 2' ヒドロキシルを脱保護するステップ、

e) 8 - カルビル化 c A M P S をその塩に変換するステップ、

f) 8 - カルビル化 c A M P S を生物学的に開裂可能な保護基と反応させるステップ、および

g) 8 - カルビル化 c A M P S の R<sub>p</sub> / S<sub>p</sub> 異性体混合物の R<sub>p</sub> および S<sub>p</sub> 異性体を分離するステップ

のうちの少なくとも 1 つのステップを含むプロセス。

【請求項 9】

8 - カルビル置換アデノシン環状 3' , 5' - ホスホラミデートであって、前記 8 - カルビル置換基は、請求項 1 に記載のとおりである 8 - カルビル置換アデノシン環状 3' , 5' - ホスホラミデート。

【請求項 10】

8 - カルビル置換 - 2' - 保護化アデノシン環状 3' , 5' - ホスホロチオエートであって、前記 8 - カルビル置換基は、請求項 1 に記載のとおりである 8 - カルビル置換 - 2' - 保護化アデノシン環状 3' , 5' - ホスホロチオエート。

【請求項 11】

任意に 2' - 保護された、8 - ハロアデノシン環状 3' , 5' - ホスホラミデートであって、ホスホラミデートアミノ基が、水素原子を含む 8 - ハロアデノシン環状 3' , 5' - ホスホラミデート。

【請求項 12】

2' - シリル化されている、請求項 10 に記載の 8 - カルビル置換 - 2' - 保護化アデノシン環状 3' , 5' - ホスホロチオエート。

## 【請求項 13】

2' - シリル化されている、請求項 11 に記載の 8 - ハロアデノシン環状 3' , 5' - ホスホラミデート。

## 【請求項 14】

請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の 8 - カルビル置換 c A M P S を生理学的に許容可能な担体または賦形剤とともに含む医薬組成物。

## 【請求項 15】

ヒトまたは非ヒト動物の体を処置して前記体内で c A M P アゴニストまたはアンタゴニスト効果を達成するための、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の 8 - カルビル置換 c A M P S を含む組成物。

## 【請求項 16】

サンプル中の c A M P を決定するためのアッセイ方法であって、前記サンプルを c A M P - 類似体および c A M P 結合試薬に接触させるステップを含み、前記類似体が、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の 8 - カルビル置換 c A M P S である、アッセイ方法。

## 【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0002

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0002】

天然のプリン環状モノリン酸エステル、環状アデノシンモノリン酸エステル(cAMP)及び環状グアノシンモノリン酸エステル(cGMP)は、ホルモンの細胞機能に対する効果を媒介するために重要なメッセンジャー分子である。

## 【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0003

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0003】

そのような環状ヌクレオチドの類似体を免疫機能の低下または強化に関連する疾病状態の処置に使用し得ることが提案されてきた。そのような類似体の1つは、アデノシン環状モノホスホリチオアート(cAMP S)、より正確にはアデノシン 3' , 5' - 環状モノホスホリチオアートである(なお、リン原子からぶら下がった酸素の1つは硫黄によって置換されている)。その結果のリンはキラル中心であり、(リン原子における) R p 立体配置において c A M P S は c A M P アンタゴニストであり、他方(リン原子における) S p 立体配置において c A M P S は c A M P アゴニストである。H I V の処置の一部として R p - c A M P S を c A M P アンタゴニストとして使用することは、例えば W O 9 8 / 4 8 8 0 9 (特許文献1)において提案され、c A M P S を新生物(腫瘍)の増殖の阻害剤として使用することは米国特許第 U S - A - 5 8 4 3 9 1 6 号(特許文献2)において提案されている。

## 【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0021

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0021】

以下に、本発明の 8 - カルビル置換化合物が形成され得る 4 つのプロセススキームを特に詳細に記載する。第 1 において、8 - ハロゲン化 3' 5' - 環状ホスホラミデート(p h o s p h o r a m i d a t e)を 8 - カルビル化し、その後キラルなリンの立体配置を維持する反応において、リンが結合された窒素を硫黄で置き換える。第 2 および 3 におい

て、アデノシンを 8 - カルビル化し、その後環状リン基を導入する。第 4 において、8 - ハロ - c A M P S を 8 - カルビル化する。第 1 および第 2 プロセススキームは、第 1 の場合は柔軟性（および立体化学の維持）の理由で好ましく、第 2 の場合は経済性の理由で好ましい。すべてのこれらのプロセススキームは、本発明のさらなる態様を形成する。この態様によると、本発明は 8 - カルビル化 c A M P S またはその誘導体を製造するためのプロセスを提供し、このプロセスは以下のステップの少なくとも 1 つを含む。

- a) 2' - 保護化 8 - カルビル化 - アデノシン 3' , 5' - 環状ホスホラミデートを二硫化炭素と反応させること、および 2' - ヒドロキシルを脱保護するステップ、
- b) 8 - カルビル化 - アデノシンを S P C l<sub>3</sub> と乾燥溶媒中で反応させるステップ、
- c) 8 - カルビル化 - アデノシンを亜リン酸エステルと反応させ、その後硫黄と反応させるステップ、
- d) 2' - 任意に保護された 8 - ハロ - c A M P S をアルキル化剤と反応させ、および必要であれば、2' - ヒドロキシルを脱保護するステップと、
- e) 8 - カルビル化 c A M P S をその塩に変換するステップと、
- f) 8 - カルビル化 c A M P S を生物学的に開裂可能な保護基と反応させるステップ、および
- g) 8 - カルビル化 c A M P S またはその誘導体の R<sub>p</sub> / S<sub>p</sub> 異性体混合物の R<sub>p</sub> および S<sub>p</sub> 異性体を分離するステップ。

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0062

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0062】

プロセス I I I

亜リン酸エステル P ( I I I ) アプローチ：

スキーム 7 および 8 における 8 - カルビル化ヌクレオシド 17 およびそれらの誘導体は、プロセス I I ( 上記参照 ) と同様にプロセス I I I に対しても適切な基質である。これまでに、本発明者らは、親ホスホロチオ酸 19 の調製により、プロセス I I I についての原理を実証した。8 - カルビル化類似体は、スキーム 9 において示される基質 9 における 8 - R 置換基によって示される。

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0064

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0064】

アデノシンは、3 価リン試薬と反応して環状亜リン酸エステルを形成する。位置選択的 3' , 5' - シクロ亜リン酸エステル化を確実にするためには、二官能リン ( I I I ) 試薬からの第一級 5' - ヒドロキシ基に対する最初の攻撃が必要である。したがって、最も良い試薬であれば非常に大きな立体的大きさを有する。文献によると、2' O - メチルアデノシンは、ビス ( N , N - ジイソプロピルアミノ ) メトキシホスフィンとの反応において 2' O - メチル - シス - アデノシン - 3' , 5' - 環状メチルモノ亜リン酸エステルに変換され得る。反応は 1 H - テトラゾールによって促進される。シス - およびトランス - シクロ亜リン酸エステルの両方が形成される。温度を上げると、トランス - ジアステレオ異性体はシス - 異性体に反転する。

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0066

【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

## 【0066】

本発明者らは、亜リン酸エステル化が非保護化アデノシン上で等しく十分に行われ得ることを見出した。最初に形成される生成物は、シス - ( $^{31}\text{P}$  NMR 123 およびトランス - ( $^{31}\text{P}$  NMR 129) 亜リン酸エステルの混合物である。混合物は、原料を失わずにシス - 異性体と平衡に達した。さらなる  $^1\text{H}$  - テトラゾールが異性体変換を促進することが分かった。その後、各異性体は単独で、または混合物として、硫黄を用いてチア化された。硫黄の酸化的付加は、リン原子上の電子の孤立電子対の部位で生じ、リン原子における相対的な構成は維持される。本明細書中に記載の実施例において、酸化的チア化は、ホスフェートジアステレオ異性体の混合物上で行われた。この場合、ホスホロチオ酸ジアステレオ異性体はクロマトグラフィによって分離される。

## 【誤訳訂正8】

## 【訂正対象書類名】明細書

## 【訂正対象項目名】0079

## 【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

## 【0079】

さらなる態様によると、本発明は、8 - カルビル化アデノシン環状 3', 5' - モノ亜リン酸エステルまたはその誘導体を提供する。

## 【誤訳訂正9】

## 【訂正対象書類名】明細書

## 【訂正対象項目名】0091

## 【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

## 【0091】

本発明に係る化合物の多くの調製において重要な試薬は 8 - Br - cAMP である。これまでの文献の報告では、酢酸 / 酢酸エステル媒質における cAMP の希釈 (0.1 M) 溶液を使用して、この物質の小規模な調製 (例えば < 100 mg) のみが見られている。同様の希釈条件をより大きな規模の研究で使用するを試みたが、必要な溶媒が大量であるので問題が生じた。本発明者らは、その方法が、cAMP と臭素の反応中の HBr を除去するために cAMP の濃縮溶液を濃縮緩衝液とともに使用して、スケールアップされ得ることを見出した。濃縮 cAMP 溶液を使用することによって、二重の恩恵も達成される。すなわち、形成するように沈殿する 8 - Br - cAMP 生成物の割合が最適化されること (したがって、生成物の収集がより容易となる)、および cAMP (H) 出発原料が緩衝系に寄与することである。したがって、例えば 0.2 M の cAMP (H) および 0.4 M の酢酸ナトリウムは、臭素化中に約 4.7 で安定する pH を有する 0.2 M の NaOAc / AcOH に等価な緩衝系を生成する。