

【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 07 F	9/6574	(2006.01)
C 07 F	7/18	(2006.01)
A 61 K	31/7076	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
A 61 P	31/18	(2006.01)
A 61 P	37/04	(2006.01)
G 01 N	33/53	(2006.01)

【F I】

C 07 F	9/6574	C S P Z
C 07 F	7/18	A
A 61 K	31/7076	
A 61 P	43/00	1 1 1
A 61 P	31/18	
A 61 P	37/04	
G 01 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ロチオアート(cAMPs)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_pまたはS_p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cAMPs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SPC1₃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-cAMPs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cAMPsをその塩に変換するステップ、

f) 8'-カルビル化cAMPs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cAMPsのR_p/S_p異性体混合物のR_pおよびS_p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 1 3】

2' - シリル化されている、請求項 1 1 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 1 4】

請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の 8 - カルビル置換 cAMPs 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 1 5】

ヒトまたは非ヒト動物の体を処置して前記体内で cAMP 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 cAMPs を含む組成物。

【請求項 1 6】

サンプル中の cAMP 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 cAMP - 類似体および cAMP 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 cAMPs 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してきた。そのような類似体の 1 つは、アデノシン環状モノホスホチオアート(cAMPs)、より正確にはアデノシン 3', 5' - 環状モノホスホチオアートである(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) Rp 立体配置において cAMPs は cAMP アンタゴニストであり、他方(リン原子における) Sp 立体配置において cAMPs は cAMP アゴニストである。HIV の処置の一部として Rp - cAMPs を cAMP アンタゴニストとして使用することは、例えば WO98/48809(特許文献 1)において提案され、cAMPs 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.-5843916 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(phosphoramidate)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-cAMPs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cAMPs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SPC1₃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-cAMPs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cAMPsをその塩に変換するステップと、
- f) 8-カルビル化cAMPs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cAMPsまたはその誘導体のRp/Sp異性体混合物のRpおよびSp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III

亜リン酸エステルP(III)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II(上記参照)と同様にプロセスIIIに対しても適切な基質である。これまでに、本発明者らは、親ホスホチオ酸19の調製により、プロセスIII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(III)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1H-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ることを見い出した。最初に形成される生成物は、シス - (³¹P NMR 123) およびトランス - (³¹P 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¹H - 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(0.1M)溶液を使用して、この物質の小規模な調製(例えば<100mg)のみが示されている。同様の希釈条件をより大きな規模の研究で使用することを試みたが、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い出した。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0.2MのcAMP(H)および0.4M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0.2MのNaOAc / AcOHに等価な緩衝系を生成する。