

【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1部門第1区分

【発行日】平成18年12月28日(2006.12.28)

【公表番号】特表2006-524487(P2006-524487A)

【公表日】平成18年11月2日(2006.11.2)

【年通号数】公開・登録公報2006-043

【出願番号】特願2004-571244(P2004-571244)

【国際特許分類】

**C 1 2 Q 1/37 (2006.01)**  
**C 1 2 N 9/18 (2006.01)**  
**C 0 7 F 9/40 (2006.01)**  
**C 0 7 F 9/6506 (2006.01)**  
**C 0 7 F 9/44 (2006.01)**  
**A 6 1 K 45/00 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/675 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/665 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/551 (2006.01)**  
**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 31/18 (2006.01)**  
**C 1 2 N 9/16 (2006.01)**  
**C 1 2 Q 1/02 (2006.01)**  
**C 1 2 Q 1/44 (2006.01)**  
**C 1 2 Q 1/70 (2006.01)**  
**G 0 1 N 33/50 (2006.01)**  
**G 0 1 N 33/15 (2006.01)**  
**C 4 0 B 40/04 (2006.01)**

【F I】

**C 1 2 Q 1/37**  
**C 1 2 N 9/18 Z C C**  
**C 0 7 F 9/40 C**  
**C 0 7 F 9/6506**  
**C 0 7 F 9/44**  
**A 6 1 K 45/00**  
**A 6 1 K 31/675**  
**A 6 1 K 31/665**  
**A 6 1 K 31/551**  
**A 6 1 P 43/00 1 2 3**  
**A 6 1 P 43/00 1 1 1**  
**A 6 1 P 31/18**  
**C 1 2 N 9/16 B**  
**C 1 2 Q 1/02**  
**C 1 2 Q 1/44**  
**C 1 2 Q 1/70**  
**G 0 1 N 33/50 Z**  
**G 0 1 N 33/15 Z**  
**C 4 0 B 40/04**

【手続補正書】

【提出日】平成18年11月6日(2006.11.6)

## 【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】

適切なプロドラッグとしての候補化合物を同定するための方法であって、以下：

(a) エステル化ホスホネート基またはエステル化カルボキシル基を有する候補化合物を提供する工程；

(b) 該候補化合物を、カルボン酸エステルの加水分解を触媒し得る抽出物と接触させる工程；および

(c) 代謝産物化合物が該候補化合物のエステル化ホスホネート基の代わりに、ホスホン酸基を有するか、または該候補化合物のエステル化カルボキシル基の代わりに、カルボン酸基を有する場合、該候補化合物を適切なプロドラッグとして同定する工程、を包含する、方法。

【請求項 2】

適切なプロドラッグとしての候補化合物を同定するための方法であって、以下：

(a) エステル化ホスホネート基またはエステル化カルボキシル基を有する候補化合物を提供する工程；

(b) 該候補化合物を、カルボン酸エステルヒドロラーゼ活性を有する末梢血単核細胞の抽出物と接触させて、代謝産物化合物を生成する工程；および

(c) 該代謝産物化合物が該候補化合物のエステル化ホスホネート基の代わりに、ホスホン酸基を有するか、または該候補化合物のエステル化カルボキシル基の代わりに、カルボン酸基を有する場合、該候補化合物を適切なプロドラッグとして同定する工程、を包含する、方法。

【請求項 3】

適切なプロドラッグとして候補化合物を同定するための方法であって、以下：

(a) エステル化ホスホネート基を有する候補化合物を提供する工程；

(b) 該候補化合物を GS - 7340 エステルヒドロラーゼと接触させて、代謝産物化合物を生成する工程；および

(c) 代謝産物化合物が、該候補化合物のエステル化ホスホネート基の代わりに、ホスホン酸基を有する場合、該候補化合物を適切なプロドラッグとして同定する工程、を包含する、方法。

【請求項 4】

適切なプロドラッグとして候補化合物を同定するための方法であって、以下：

(a) エステル化カルボキシル基を有する候補化合物を提供する工程；

(b) 該候補化合物を GS - 7340 エステルヒドロラーゼと接触させて、代謝産物化合物を生成する工程；および

(c) 該代謝産物化合物が、該候補化合物のエステル化カルボキシル基の代わりに、カルボン酸基を有する場合、該候補化合物を適切なプロドラッグとして同定する工程、を包含する、方法。

【請求項 5】

適切なプロドラッグとして候補化合物を同定するための方法であって、以下：

(a) エステル化ホスホネート基またはエステル化カルボキシル基を有する候補化合物を提供する工程；

(b) 該候補化合物をカルボン酸エステルヒドロラーゼ活性を有するが、 $\beta$ -ナフチルアセテートを切断しない末梢血単核細胞の抽出物と接触させて、代謝活性化化合物を生成する工程；および

(c) 代謝産物化合物が、該候補化合物のエステル化ホスホネート基の代わりに、ホス

ホン酸基を有するか、該候補化合物のエステル化カルボキシル基の代わりに、カルボン酸基を有する場合、該候補化合物を適切なプロドラッグとして同定する工程、を包含する、方法。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の方法であって、前記抽出物が、末梢血単核細胞から得られる、方法。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法であって、前記提供する工程が、抗 HIV 治療活性を有することが公知のプロトタイプ化合物をエステル化ホスホネートまたはカルボキシル基で置換することによって形成される候補化合物を提供する工程を包含する、方法。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の方法であって、前記プロトタイプ化合物が、ヌクレオシドではなく、そしてヌクレオシド塩基を含まない、方法。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法であって、前記提供する工程が、

アミノ酸ホスホノアミデートである候補化合物を提供する工程であって、ここで、該アミノ酸のカルボキシル基がエステル化されている、工程であるか、または

前記エステル化基の細胞外加水分解に対して実質的に安定である候補化合物を提供する工程であるか、または

プロトタイプ化合物を置換することによって形成される候補化合物を提供する工程である、方法。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法であって、(d) 以下：

A) 前記候補化合物、前記代謝産物化合物、または該候補化合物と代謝産物化合物との細胞内持続性；

B) 前記候補化合物、前記代謝産物化合物、または該候補化合物と代謝産物化合物との組織選択性；

C) 前記代謝産物化合物の抗 HIV プロテアーゼ活性；

D) 前記候補化合物の抗 HIV 阻害能力；

E) 前記候補化合物、前記代謝産物化合物、または該候補化合物と前記代謝産物化合物とに対する HIV の耐性；あるいは

F) 前記候補化合物、前記代謝産物化合物、または該候補化合物と前記代謝産物化合物との細胞内滞在時間、

のうちの 1 つを決定する工程をさらに包含する、方法。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の方法であって、

前記化合物の細胞内滞在時間を決定する工程が、リンパ組織内の該化合物の半減期を決定する工程を包含し、

該化合物の半減期を決定する工程が、ヘルパー細胞、キラー細胞、リンパ節、または末梢血単核細胞内の該化合物の半減期を決定する工程をさらに包含する、方法。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法であって、前記接触させる工程が、細胞を含まない環境、インビトロ、または細胞培養物中において、前記候補化合物を GS - 7340 エステルヒドロラーゼと接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 13】

請求項 12 に記載の方法であって、前記接触させる工程が、末梢血単核細胞内の培養物において、前記候補化合物を GS - 7340 エステルヒドロラーゼと接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 14】

請求項 3 に記載の方法であって、前記提供する工程が、エステル化カルボキシル基を有する有機酸でのエステル化ホスホネート基の一置換、またはアミノ基を介してリン原子に連

結されるアミノ酸でのエステル化ホスホネート基の一置換をさらに含み、該アミノ酸が、エステル化カルボキシル基を有する、方法。

【請求項 15】

請求項 4 に記載の方法であって、前記提供する工程が、アミノ酸基で置換された候補化合物を提供する工程を包含し、該アミノ酸が、エステル化カルボキシル基を有する、方法。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の方法によって同定される候補化合物であって、前記候補化合物が、アミノ酸のカルボキシル基がエステル化されているアミノ酸ホスホノアミデートであるか、または該候補化合物が、アミノ酸のカルボキシル基がエステル化されているアミノ酸基で置換されている、候補化合物。

【請求項 17】

請求項 16 に記載の候補化合物であって、前記アミノ酸のアミノ基が、位置にある、候補化合物。

【請求項 18】

請求項 1 に記載の方法によって同定される候補化合物であって、前記エステル化ホスホネート基が、酸素原子を介してリン原子に連結されたヒドロキシ有機酸で一置換されている、候補化合物。

【請求項 19】

請求項 18 に記載の候補化合物であって、前記ヒドロキシ有機酸のヒドロキシル基が、位置にある、候補化合物。

【請求項 20】

請求項 1、3、または 13 に記載の方法によって同定される候補化合物であって、該候補化合物が、前記エステル化基の細胞外加水分解に対して実質的に安定である、候補化合物。

【請求項 21】

抗 HIV 治療剤としての適切性について候補化合物を インビトロアッセイによってスクリーニングする方法であって、以下：

(a) 請求項 1、3、または 13 に記載の方法によって同定される候補化合物を提供する工程；

(b) 該候補化合物の抗 HIV 活性を決定する工程；および

(c) 該候補化合物の細胞内持続性を決定する工程、

を包含する、方法。

【請求項 22】

請求項 21 に記載の方法であって、前記工程 (b) が、以下：

A) HIV プロテアーゼに対する候補化合物の活性を決定する工程；

B) 前記候補化合物が HIV を阻害する能力を決定する工程；

C) 前記候補化合物が HIV プロテアーゼを阻害する能力を決定する工程；

D) 前記候補化合物が HIV インテグラーゼを阻害する能力を決定する工程；

E) 前記候補化合物が HIV 逆転写酵素を阻害する能力を決定する工程；または

F) 前記候補化合物に対する HIV の耐性を決定する工程、

のうちの 1 つを包含する、方法。

【請求項 23】

請求項 21 に記載の方法であって、前記工程 (b) が、前記候補化合物の酸代謝産物の抗 HIV 活性を決定する工程をさらに包含する、方法。

【請求項 24】

請求項 23 に記載の方法であって、前記酸代謝産物が、前記候補化合物のエステル分解的加水分解によって形成されるカルボン酸化合物またはホスホン酸化合物である、方法。

【請求項 25】

請求項 21 に記載の方法であって、前記工程 (c) が、前記候補化合物の細胞内滞在時間

を決定する工程を包含する、方法。

【請求項 26】

請求項 21 に記載の方法であって、前記工程 (c) が、前記候補化合物の酸代謝産物の細胞内滞在時間を決定する工程をさらに包含する、方法。

【請求項 27】

請求項 26 に記載の方法であって、前記酸代謝産物が、前記候補化合物のエステル分解的加水分解によって形成されるカルボン酸化合物またはホスホン酸化合物である、方法。

【請求項 28】

請求項 26 に記載の方法であって、前記工程 (c) が、リンパ組織内の代謝産物化合物の半減期を決定する工程をさらに包含する、方法。

【請求項 29】

請求項 28 に記載の方法であって、リンパ組織内の代謝産物化合物の半減期を決定する工程において、該リンパ組織が、ヘルパー細胞、キラー細胞、リンパ節、および末梢血単核細胞からなる群より選択される、方法。

【請求項 30】

請求項 21 に記載の方法であって、(d) 前記候補化合物の組織選択性を決定する工程をさらに包含する、方法。

【請求項 31】

請求項 30 に記載の方法であって、前記工程 (d) が、前記候補化合物の酸代謝産物の組織選択性を決定する工程をさらに包含する、方法。