

【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1年6月6日(2019.6.6)

【公表番号】特表2017-518363(P2017-518363A)

【公表日】平成29年7月6日(2017.7.6)

【年通号数】公開・登録公報2017-025

【出願番号】特願2017-512102(P2017-512102)

【国際特許分類】

C 0 7 F	9/6512	(2006.01)
A 6 1 K	31/662	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
C 0 7 F	9/6561	(2006.01)
C 0 7 K	5/08	(2006.01)
C 0 7 K	5/06	(2006.01)
C 0 7 K	5/10	(2006.01)
C 0 7 K	7/06	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)

【F I】

C 0 7 F	9/6512	
A 6 1 K	31/662	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/06	

A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/04	
C 0 7 F	9/6561	C S P Z
C 0 7 K	5/08	Z N A
C 0 7 K	5/06	
C 0 7 K	5/10	
C 0 7 K	7/06	
C 1 2 N	15/00	G

## 【誤訛訂正書】

【提出日】平成31年4月26日(2019.4.26)

## 【誤訛訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0019

【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

## 【0019】

カルボン酸活性エステル基という用語は、カルボン酸官能基のカップリング反応性を高めるためにペプチド化学(peptide chemistry)において通常使用される当業者に公知のカルボン酸誘導体を示す。そのようなカルボン酸活性エステル基は、例えば、O.Marder, F. Albericio, Chimica Oggi, 2002, 37及びN.Sewald, H.-D.Jakubke, (eds), Peptide Chemistry, Wiley-VCH Verlag, Weinheim 2002, Chapter 4.3 Peptide Bond Formation, Page 197に記載されている。カルボン酸活性エステル基の例としては、カルボン酸ハロゲン化物、トリス(ピロリジノ)-ホスホニウムカルボキシレートのようなアシルホスホニウム塩(PyB<sub>ro</sub>Pとの反応による)、無水物、チオフェニルエステル、シアノメチルエステル、ニトロフェニルエステル及びジニトロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、クロロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、及び以下の表に挙げる活性エステルが挙げられる。

## 【誤訛訂正2】

【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

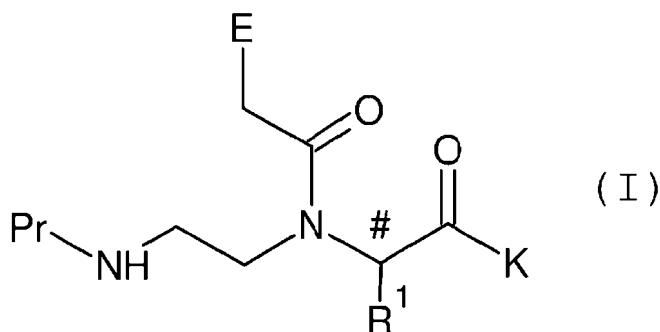
## 【訂正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

下記一般式(I)の化合物

## 【化1】



式中、

Kは、ニトロフェニルエステル及びジニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシピペリジニル基、N-ヒドロキシスクシンイミジル基、1-ヒドロキシベンゾトリアゾリル基、並びに7-アザ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾリル基からなる群より選ばれるカルボン酸活性エステル基又は-O-RMを表し、該RMは、H原子、メチル、エチル、アリル、ベンジル、フェニル、tert-ブチル又はトリメチルシリル基を表し、

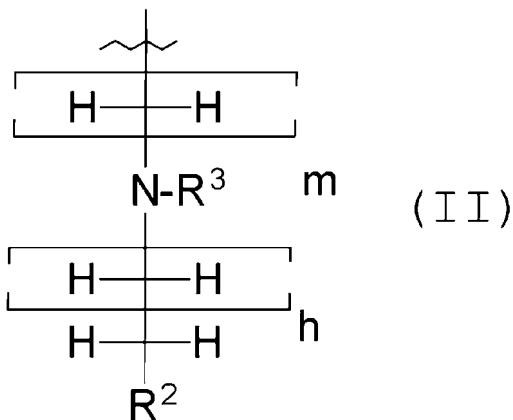
P<sub>r</sub>は、H原子又はt-ブトキシカルボニル基(Boc)、カルボベンゾキシ基(Cbz)、及びフルオレニルメトキシカルボニル基(Fmoc)からなる群より選ばれるアミノ保護基を表し、

#は、不斉C原子を意味し、

Eは、必要に応じ、ベンジルオキシカルボニル基、ベンズヒドリルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基(Boc)、モノメトキシトリチル基(Mmt)、ジフェニルカルバモイル基、イソブチリル基、4-tert-ブチルベンゾイル基、アニソイル基、ベンジル基、及びアセチル基からなる群より選ばれる核酸塩基保護基で置換されたアデニール、シトシニル、ブソイドイソシトシニル、グアニニル、チミニル、ウラシリル又はフェニル基を表し、

R<sup>1</sup>は、下記一般式(I I)で表される基であり、

【化2】



式中、

R<sup>2</sup>は、ホスホン酸エステル基又はホスホン酸基であり、

R<sup>3</sup>は、H原子又はt-ブトキシカルボニル基(Boc)、カルボベンゾキシ基(Cbz)、及びベンズヒドロキシカルボニル基(Bhoc)からなる群より選ばれるアミノ保護基であり

mは1、2、3又は4であり、hは0、1、2又は3であり、但し、一般式(I I)中のm及びhの合計は、2 × 5である。

【請求項2】

Eが、チミニル、ウラシリル、フェニル、N2-アセチル-グアニニル、N2-イソブチリル-グアニニル、N2-ベンジルオキシカルボニル-グアニニル、N2-(4-メトキシフェニル)-ジフェニルメチル-グアニニル、N2-ベンズヒドリルオキシカルボニル-グアニニル、N2-ジ-ベンズヒドリルオキシカルボニル-グアニニル、N2-tert-ブチルオキシカルボニル-グアニニル、N2-ジ-tert-ブチルオキシカルボニル-グアニニル、N6-ベンジルオキシカルボニル-アデニニル、N6-(4-メトキシフェニル)-ジフェニルメチル-アデニニル、N6-アニソイル-アデニニル、N6-ベンズヒドリルオキシカルボニル-アデニニル、N6-ジ-ベンズヒドリルオキシカルボニル-アデニニル、N6-tert-ブチルオキシカルボニル-アデニニル、N6-ジ-tert-ブチルオキシカルボニル-アデニニル、O6-ベンジルグアニニル、N2-アセチル-O6-ジフェニルカルバモイル-グアニニル、N2-イソブチリル-O6-ジフ

エニルカルバモイル - グアニニル、N 2 - ベンジルオキシカルボニル - O 6 - ジフェニルカルバモイル - グアニニル、N 2 - (4 - メトキシフェニル) - ジフェニルメチル - O 6 - ジフェニルカルバモイル - グアニニル、N 2 - ベンズヒドリルオキシカルボニル - O 6 - ジフェニルカルバモイル - グアニニル、N 4 - ベンジルオキシカルボニル - シトシニル、N 4 - (4 - メトキシフェニル) - ジフェニル - メチル - シトシニル、N 4 - 4 - t e r t - ブチルベンゾイル - シトシニル、N 4 - ベンズ - ヒドリルオキシカルボニル - シトシニル、N 4 - ジ - ベンズヒドリルオキシカルボニル - シトシニル、N 4 - t e r t - ブチルオキシカルボニル - シトシニル、N 4 - ジ - t e r t - ブチルオキシカルボニル - シトシニル、N 2 - ベンジルオキシカルボニル - プソイドイソシトニリル、N 2 - (4 - メトキシフェニル) - ジフェニルメチル - プソイドイソシトシニル、N 2 - 4 - t e r t - ブチルベンゾイル - プソイドイソシトシニル、N 2 - ベンズヒドリルオキシカルボニル - プソイドイソシトシニル、N 2 - ジ - ベンズヒドリルオキシカルボニルプソイドイソシトシニル、N 2 - t e r t - ブチルオキシカルボニル - プソイドシトシニル又はN 2 - ジ - t e r t - ブチルオキシカルボニル - プソイドイソシトシニル基である請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 3】

E が、チミニル、ウラシリル、フェニル、N 2 - ベンジルオキシカルボニル - グアニニル、N 2 - ベンズヒドリルオキシカルボニル - グアニニル、N 2 - t e r t - ブチルオキシカルボニル - グアニニル、N 2 - ベンジルオキシカルボニル - O 6 - ジフェニルカルバモイル - グアニニル、N 2 - ベンズヒドリルオキシカルボニル - O 6 - ジフェニルカルバモイル - グアニニル、N 6 - ベンジルオキシカルボニル - アデニニル、N 6 - ベンズヒドリルオキシカルボニル - アデニニル、N 6 - t e r t - ブチルオキシカルボニル - アデニニル、N 6 - ジ - t e r t - ブチルオキシカルボニル - アデニニル、N 4 - ベンジルオキシカルボニル - シトシニル、N 4 - ジ - t e r t - ブチルオキシカルボニル - シトシニル、N 2 - ベンジルオキシカルボニル - プソイドシトシニル又はN 2 - t e r t - ブチルオキシカルボニル - プソイドイソシトシニル基である請求項 2 に記載の化合物。

#### 【請求項 4】

R<sup>2</sup>が、式 - P ( = O ) ( O V )<sub>2</sub>又は式 - P ( = O ) ( O V ) ( O H ) のホスホン酸エステル基を表し、各 V が独立してメチル、エチル、シクロヘキシル又はベンジル基である請求項 1 ~ 3 の何れか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 5】

R<sup>3</sup>が、H 原子である請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項に記載の化合物。

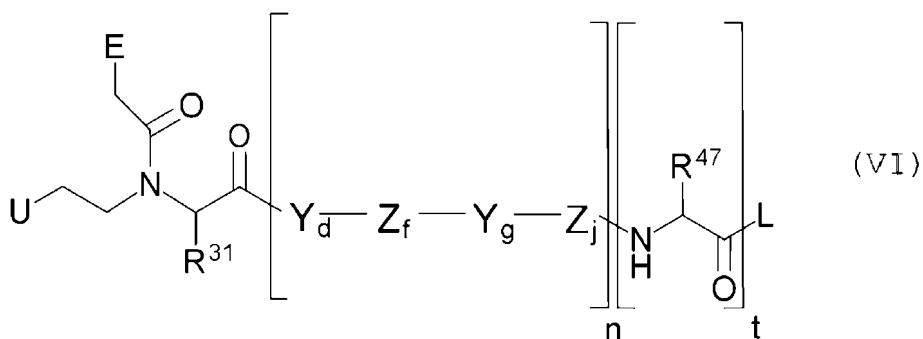
#### 【請求項 6】

R<sup>3</sup>が、オキソカルバメート、チオカルバメート又はM m t 保護基である請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項に記載の化合物。

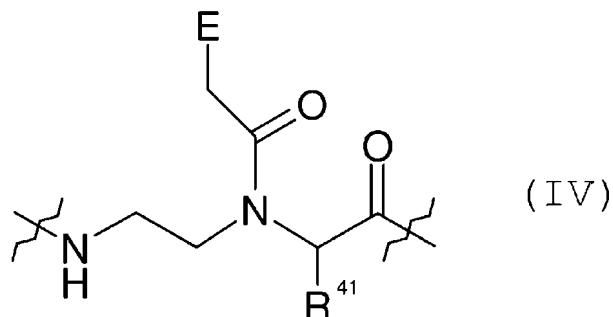
#### 【請求項 7】

下記一般式 (V I) で表される化合物。

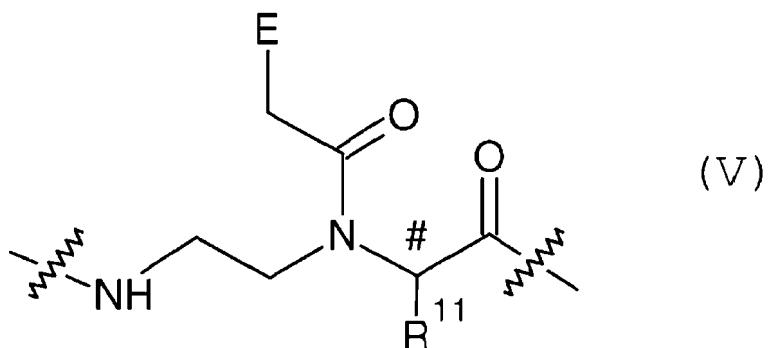
#### 【化 3】



式中、  
各 Y は、それぞれ独立して下記一般式 (IV) の基を表し、  
【化 4】



各 Z は、それぞれ独立して下記一般式 (V) の基を表し、  
【化 5】



式中、  
各 E は、それぞれ独立してアデニニル、シトシニル、ブソイドイソシトシニル、グアニニル、チミニル、ウラシリル又はフェニル基を表し、  
は、不斉 C 原子を意味し、  
各 R<sup>41</sup> は、それぞれ H 原子を表し、  
各 R<sup>11</sup> は、基 - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - NH - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>2</sub> - R<sup>12</sup> を表し、R<sup>12</sup> は、それぞれ独立して式 - P(=O)(OV)<sub>2</sub> 又は式 - P(=O)(OV)(OH) のホスホン酸エステル基を表し、各 V は、それぞれ独立してメチル、エチル、シクロヘキシル又はベンジル基を表し、  
m は、それぞれ独立して 1、2、3 又は 4 であり、n は、それぞれ独立して 0、1、2 又は 3 であり、但し、m と n の合計は、2 × 5 であり、  
d は、それぞれ独立して 0、1、2、3 又は 4 であり、  
f は、それぞれ独立して 0、1、2、3 又は 4 であり、  
g は、それぞれ独立して 0、1、2、3 又は 4 であり、  
j は、それぞれ独立して 0、1、2、3 又は 4 であり、  
n は、1、2、3、4、5、6、7 又は 8 であり、  
但し、一般式 (VI) 中の Y<sub>d</sub>、Z<sub>f</sub>、Y<sub>g</sub> 及び Z<sub>j</sub> の全ての繰り返しユニットの合計は、7 × 30 であり、変数 f 又は j の少なくとも一つは、1 ~ 5 の整数であり、  
一般式 (VI) 中の比率 ((繰り返しユニット Z<sub>f</sub> 及び Z<sub>j</sub> の合計) : (全ての繰り返しユニット Y<sub>d</sub>、Z<sub>f</sub>、Y<sub>g</sub> 及び Z<sub>j</sub> の合計)) は、0.1 × 0.5 であり、  
R<sup>31</sup> は、H 原子；アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン

、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、オルニチン、フェニルアラニン、プロリン、ヒスチジン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン若しくはバリンのアミノ酸側鎖；又は基 -  $(\text{CH}_2)_m - \text{NH} - (\text{CH}_2)_h - \text{CH}_2 - \text{R}^{12}$  を表し、 $\text{R}^{12}$  は、ホスホン酸エステル基又はホスホン酸基であり、 $m$  は、1 ~ 5 の整数を表し、 $h$  は、0 ~ 4 の整数を表し、但し、 $m$  と  $h$  の合計は、 $2 \times 5$  であり、

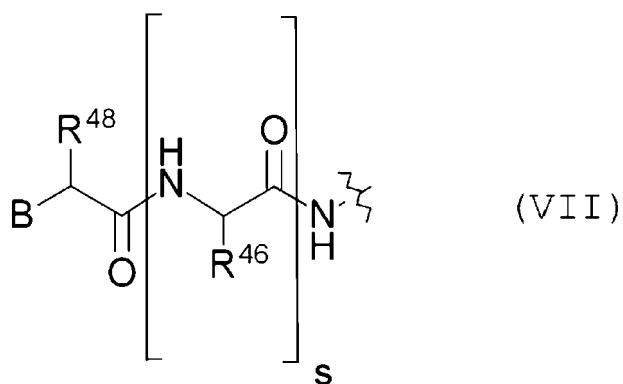
$\text{R}^{47}$  は、それぞれ独立して H 原子、又はリジン、オルニチン若しくはアルギニンのアミノ酸側鎖であり、

$t$  は、0、1、2、3、4、5、6、7 又は 8 であり、

$L$  は、OH、OEt、NH<sub>2</sub> 又は - NHNNH<sub>2</sub> を表し、

$U$  は、下記一般式 (VII) の基を表し、

### 【化6】



式中、

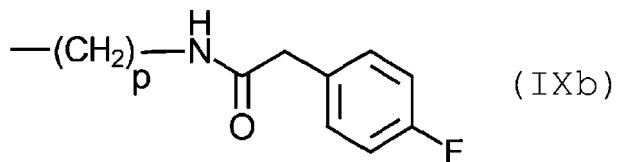
$B$  は、H 原子、フェニル基又は OH、F、Cl、Br、I 及び NO<sub>2</sub> から選択される 1 ~ 3 の置換基によって置換されたフェニル基を表し、 $R^{48}$  は、H 原子を表し、

(i) 各  $R^{46}$  は、それぞれ独立して H 原子、又はアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、オルニチン、フェニルアラニン、プロリン、ヒスチジン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン若しくはバリンのアミノ酸側鎖を表し、

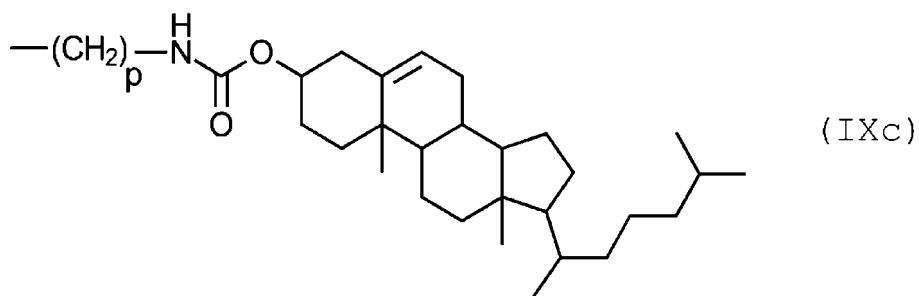
$s$  は、0、1、2、3、4、5、6、7 又は 8 であるか、

(ii) 各  $R^{46}$  は、それぞれ独立して H 原子、又は下記式 (IXb) の基、下記式 (IXc) の基、下記式 (IXd) の基若しくは下記式 (IXe) の基を表し、

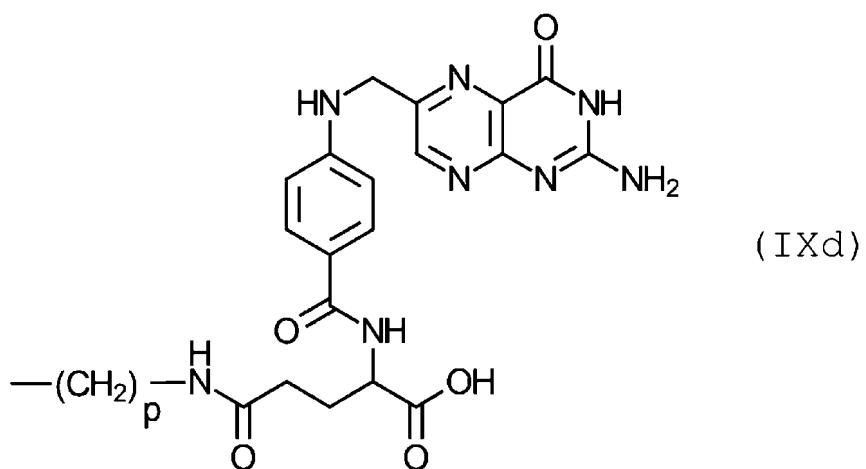
### 【化7】



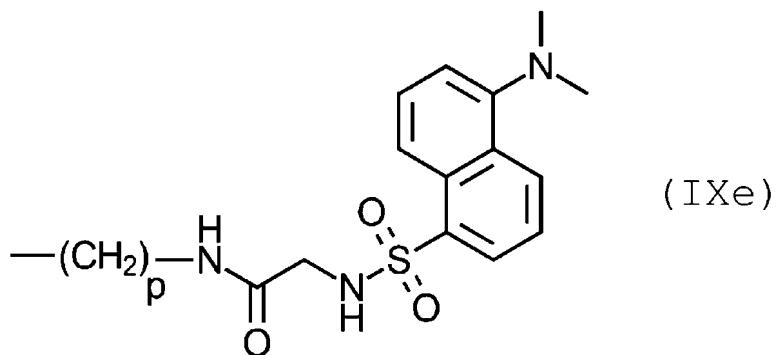
【化 8】



【化 9】



【化 10】



式(IXb)、(IXc)、(IXd)及び(IXe)中のpは、3又は4の数字を表し、sは、1、2、3又は4を表す。

【請求項8】

各R<sup>11</sup>が、それぞれ式-C H<sub>2</sub>-C H<sub>2</sub>-C H<sub>2</sub>-C H<sub>2</sub>-N H-C H<sub>2</sub>-C H<sub>2</sub>-P=O(OEt)<sub>2</sub>の基又は式-C H<sub>2</sub>-C H<sub>2</sub>-C H<sub>2</sub>-N H-C H<sub>2</sub>-C H<sub>2</sub>-P=O(OEt)<sub>2</sub>の基である請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

各R<sup>31</sup>が、H原子、リジン、オルニチン、アルギニン、ヒスチジン、トリプトファン、チロシン、トレオニン若しくはセリンのアミノ酸側鎖、式-C H<sub>2</sub>-C H<sub>2</sub>-C H<sub>2</sub>-C H<sub>2</sub>

- N H - C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - P = O ( O E t )<sub>2</sub> の基又は式 - C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - N H - C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - P = O ( O E t )<sub>2</sub> の基である請求項 7 又は 8 記載の化合物。

【請求項 10】

医薬品として使用する請求項 7 ~ 9 の何れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

請求項 7 ~ 9 の何れか 1 項に記載の化合物を少なくとも一つ並びに必要に応じキャリアーを少なくとも一つ及び / 又はアジュバントを少なくとも一つ含有する医薬品組成物。