

【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6月7日(2012.6.7)

【公表番号】特表2009-519345(P2009-519345A)

【公表日】平成21年5月14日(2009.5.14)

【年通号数】公開・登録公報2009-019

【出願番号】特願2008-545782(P2008-545782)

【国際特許分類】

C 07 H 21/04 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

C 07 J 43/00 (2006.01)

A 61 K 31/7125 (2006.01)

A 61 P 31/20 (2006.01)

A 61 K 45/00 (2006.01)

【F I】

C 07 H 21/04 C S P Z

A 61 P 43/00 1 2 3

C 07 J 43/00

A 61 K 31/7125

A 61 P 31/20

A 61 K 45/00

【誤訳訂正書】

【提出日】平成24年4月17日(2012.4.17)

【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

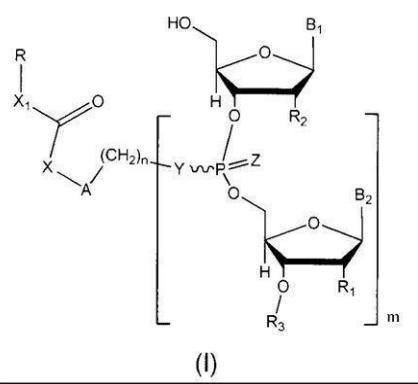
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



(式中、

X = なし、O、NH、NR、またはS；

X₁ = なし、O、またはNH；

A = なし、アリール、またはアラルキル；

n = 0、1、2、3、4、または5；

R = アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、複素環、O-アルキル、O-ヘテロアリール、またはステロイド；

R_1 は、H、OH、O-アルキル、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、複素環、O-アリール、O-ヘテロアリールアリール、または複素環であり；

R_2 は、O-アルキル、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、複素環、O-アリール、またはO-ヘテロアリールアリールであり；

R_3 は、水素、アルキル、置換アルキル、C(O)-アルキル、C(O)O-アルキル、C(O)-アリール、C(O)O-アリール、C(O)NH-アルキル、およびC(O)NH-アリールから選択され；

Y、Zは独立して、OまたはSであり；

B_1 、 B_2 は独立して、アデニン、グアニン、チミン、シトシン、ウラシルまたは修飾核酸塩基であり；

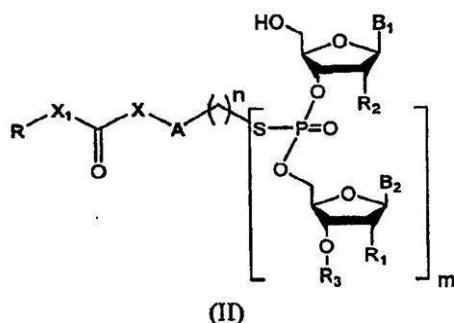
$m = 1 \sim 40$)

のプロヌクレオチド、またはそのラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、幾何異性体、もしくは互変異性体。

【請求項 2】

式(II)：

【化2】



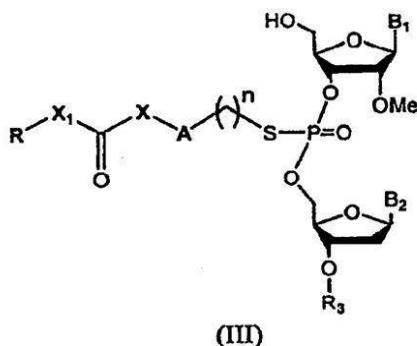
(式中、 m は1、2または3であり； R 、 X 、 X_1 、 A 、 n 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 B_1 および B_2 は請求項1に既に定義されたとおりである)

で表される、請求項1記載の化合物。

【請求項 3】

式(III)

【化3】

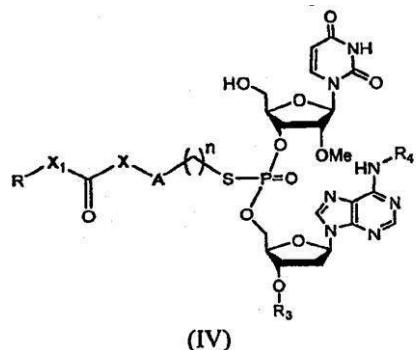


(式中、 R 、 X 、 X_1 、 A 、 n 、 R_3 、 B_1 および B_2 は請求項1に既に定義されたとおりである)で表される、請求項1記載の化合物。

【請求項 4】

式(IV)

【化4】



(式中、R₄は、水素、C(O)-アルキル、C(O)O-アルキル、C(O)-アリール、C(O)O-アリール、C(O)NH-アルキルおよびC(O)NH-アリールから選択され；R、R₃、X、X₁、Aおよびnは請求項1に既に定義されたとおりである)

で表される、請求項1記載の化合物。

【請求項5】

表1：

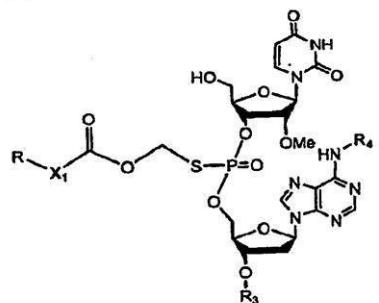
【表1】

表1

化合物番号	R	X ₁	R ₃	R ₄
1		なし	H	H
2		O	H	H
3		なし	H	H
4		O	H	H
5		O	C(O)Ph	H
6		O	H	C(O)Ph
7		なし	H	H
8		O	H	H

の化合物番号1～8から選択される、式A1

【化5】



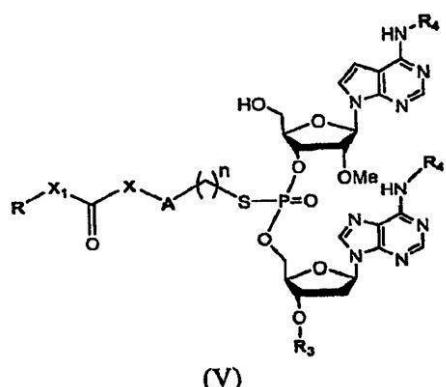
A1

(式中、R、X₁、R₃およびR₄は表1のそれぞれの例で示される)
を有する、請求項4記載の化合物。

【請求項6】

式(V)：

【化6】



(式中、R、R₃、R₄、X、X₁、Aおよびnは請求項1に既に定義されたとおりである)
で表される、請求項1記載の化合物。

【請求項7】

表2：

【表2】

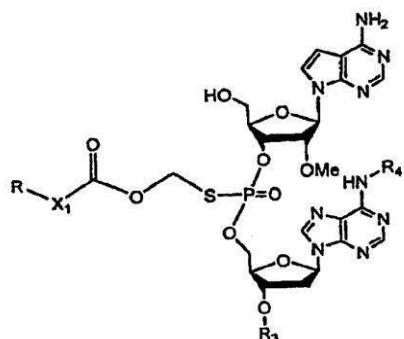
表2

化合物番号	R	X ₁	R ₃	R ₄
9		なし	H	H
10		O	H	H

11		なし	H	H
12		O	H	H
13		O	C(O)Ph	H
14		O	H	C(O)Ph
15		なし	H	H
16		O	H	H

の化合物番号9～16から選択される、式B1

【化7】



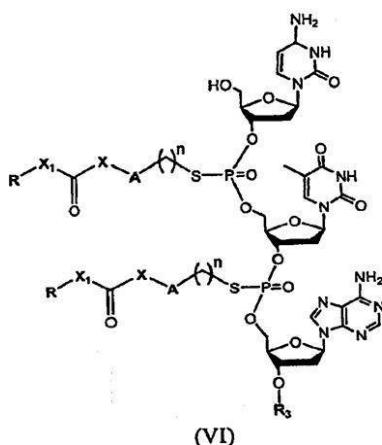
B1

(式中、R、X₁、R₃、およびR₄は表2のそれぞれの例で示される)
を有する、請求項6記載の化合物。

【請求項8】

式(VI)：

【化8】



(VI)

(式中、

X = なし、O、NH、NR、またはS；

X₁ = なし、O、またはNH；

A = なし、アリール、またはアラルキル；

n = 0、1、2、3、4、または5；

R = アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、
複素環、O-アルキル、O-ヘテロアリール、またはステロイド；

R₃は、水素、アルキル、置換アルキル、C(O)-アルキル、C(O)O-アルキル、C(O)-アリール
、C(O)O-アリール、C(O)NH-アルキル、およびC(O)NH-アリールから選択される）
で表されるプロヌクレオチド。

【請求項9】

HBV感染症を治療するための医薬の製造における請求項1～8いずれか記載の化合物の
使用。

【請求項10】

HBV感染症を治療するための医薬の製造における、請求項1～8いずれか記載の化合物
および他の薬剤の使用。

【請求項11】

HBVの耐性株に感染した被験体におけるHBV感染症を治療するための医薬の製造における
、請求項1～8いずれか記載の化合物単独または請求項1～8いずれか記載の化合物およ
び他の薬剤との組合せの使用。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 8 いずれか記載の化合物および薬学的に許容され得る担体または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

HBV感染症を治療するための請求項 1 2 記載の医薬組成物。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 7 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 7 8】

それぞれのプロヌクレオチドアナログ6a～jの³¹P NMRは、R_P、S_Pアイソフォームの約55:45の比に相当する28～34ppm(チオホスフェートトリエステル部分の特徴)の範囲で2つのピークを示した(図1参照)。37 のホスフェートバッファー中のウサギ血清で、プロヌクレオチドのバイオリバーシビリティの評価を行なった。プロヌクレオチドのジヌクレオチド5への加水分解による変換をモニターするために、インキュベート物のアリコートを異なる時点で取り出し、処理して、逆相HPLCを使用して分析した。アナログ6aおよび6bは、それぞれ60分および30分の半減期($t_{1/2}$)で、元の5へと容易に変換したことが見出された。また、6aおよび6bの元の5への完全な変換は約3時間で起こった。アナログ6aおよび6bは、リン酸バッファー(0.1M、pH 7.2)中で24時間までは安定であった。さらに、混合物中のR_P、S_Pアイソフォームの加水分解の際に、何らかの有意な立体区別または脱硫の形跡はなかった。興味深いことに、6aおよび6bの両方はブタ肝臓エステラーゼ(PLE)およびウシキモトリプシンの加水分解作用に対して抵抗性であったため(データは示さず)、インタクトなプロヌクレオチドの経口吸収を容易にし得る胃腸管中で、該アナログは優位な半減期を有し得ることが示唆された。これらの観察は、血清およびPLE中の非常にゆっくりとした速度の加水分解に伴って有意な立体区別が示された、対応するR_P、S_P TT-PSダイマーのプロヌクレオチドの挙動とは対照的である(Iyer, R. P.; Yu, D.; Agrawal, S. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995, 4, 2471)。チミジン(C₂'-内部)と比較して2'-OMe-ウリジン(C₃'-内部)の種々の糖のパッカリング様式のために、6aおよび6bの全体的なコンホーメーションはTTダイマー-プロヌクレオチドに対応するコンホーメーションとは大きく異なり得る可能性がある。結果的に、6aおよび6b中のエステル基は、エステラーゼの求核性部位によって、より好適に化学的な作用を及ぼし得る。さらに、凍結乾燥粉末として-20℃に保存される場合、全てのアナログはいつまでも安定であった。次いで、本発明者は、MDBK、Vero、およびHFFなどの種々の細胞株中でのプロヌクレオチド誘導体の細胞傷害性プロフィールを試験した。スキーム4に示すように、6cを除くほとんどのアナログは、これらの細胞株中で、これらの化合物について高い安全性プロフィールを示す1000 μMより高いIC₅₀を有した。