

【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 0 7 H 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 J 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7125 (2006.01)

A 6 1 P 31/20 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 H 21/04 C S P Z

A 6 1 P 43/00 1 2 3

C 0 7 J 43/00

A 6 1 K 31/7125

A 6 1 P 31/20

A 6 1 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

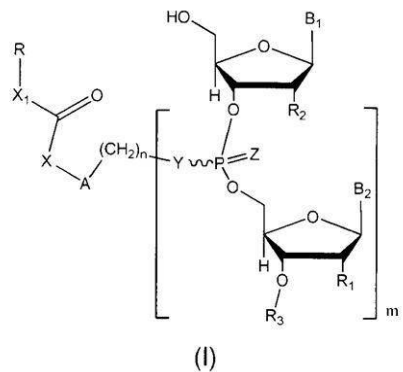
【訂正の内容】

【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 ;

X<sub>1</sub> = なし、O、またはNH ;

A = なし、アリアル、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<sub>1</sub>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<sub>2</sub>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<sub>3</sub>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<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>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；

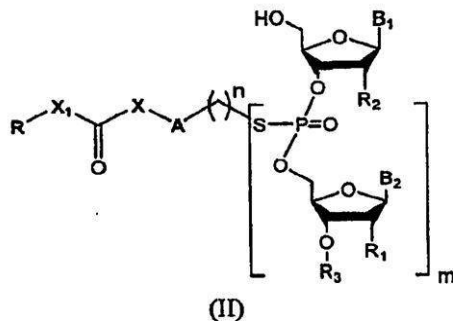
m = 1 ~ 40 )

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】



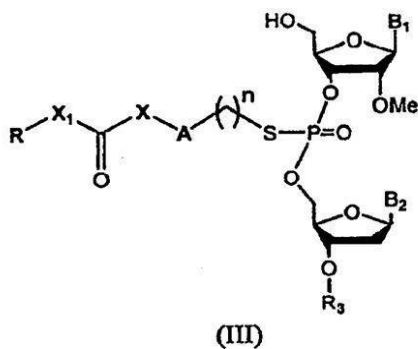
(式中、mは1、2または3であり；R、X、X<sub>1</sub>、A、n、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、B<sub>1</sub>およびB<sub>2</sub>は請求項 1 に既に定義されたとおりである)

で表される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

式 (III)

【化 3】



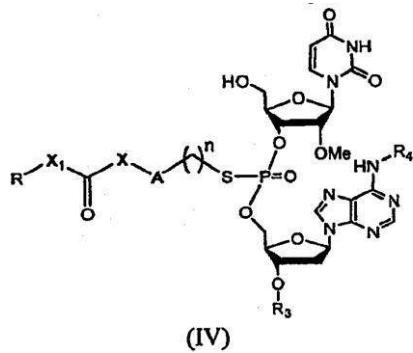
(式中、R、X、X<sub>1</sub>、A、n、R<sub>3</sub>、B<sub>1</sub>およびB<sub>2</sub>は請求項 1 に既に定義されたとおりである)

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、 $R_4$ 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； $R$ 、 $R_3$ 、 $X$ 、 $X_1$ 、 $A$ 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：

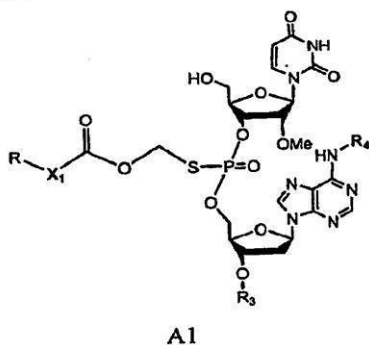
## 【表 1】

表 1

| 化合物<br>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】

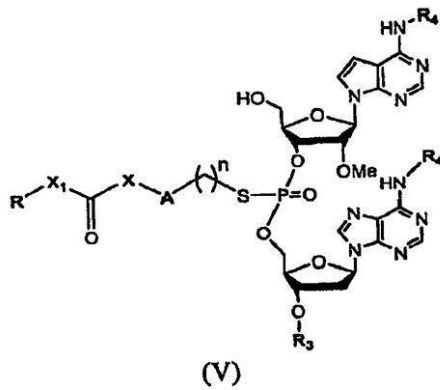


(式中、R、 $X_1$ 、 $R_3$ および $R_4$ は表1のそれぞれの例で示される)  
を有する、請求項4記載の化合物。

【請求項6】

式(V)：

【化6】



(式中、R、 $R_3$ 、 $R_4$ 、X、 $X_1$ 、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】

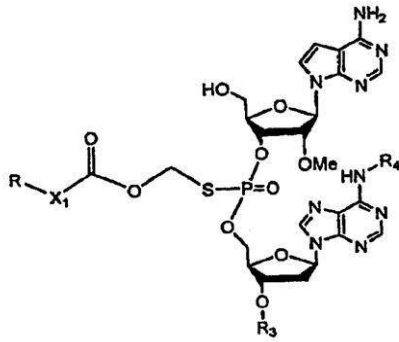
表2

| 化合物<br>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】



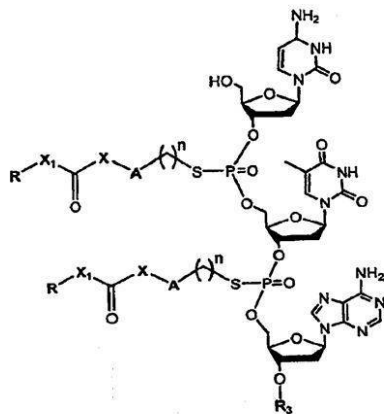
B1

(式中、R、 $X_1$ 、 $R_3$ 、および $R_4$ 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；

$X_1$  = 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；

$R_3$  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  $^{31}\text{P}$  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 ~ 34 ppm (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、インキュベーター物のアリコート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 ( $C_2'$ -内部) と比較して 2'-OMe-ウリジン ( $C_3'$ -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ァイルを試験した。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ァイルを示す 1000  $\mu\text{M}$  より高い  $\text{CC}_{50}$  を有した。