

【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26年1月23日(2014.1.23)

【公表番号】特表2010-539097(P2010-539097A)

【公表日】平成22年12月16日(2010.12.16)

【年通号数】公開・登録公報2010-050

【出願番号】特願2010-524249(P2010-524249)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	31/7105	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/24	(2006.01)
A 6 1 K	47/28	(2006.01)
A 6 1 K	47/44	(2006.01)
A 6 1 K	9/107	(2006.01)
A 6 1 K	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	9/127	(2006.01)
A 6 1 K	47/42	(2006.01)
A 6 1 K	47/14	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2006.01)
A 6 1 K	31/343	(2006.01)
C 07 D	307/92	(2006.01)
A 6 1 K	31/661	(2006.01)
C 07 F	9/655	(2006.01)
G 01 N	33/68	(2006.01)
G 01 N	33/50	(2006.01)
G 01 N	33/15	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	Z N A
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 K	31/7088	

A 6 1 K 31/7105  
 A 6 1 K 48/00  
 A 6 1 P 37/00  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 1/04  
 A 6 1 P 19/02  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 K 47/24  
 A 6 1 K 47/28  
 A 6 1 K 47/44  
 A 6 1 K 9/107  
 A 6 1 K 9/10  
 A 6 1 K 9/127  
 A 6 1 K 47/42  
 A 6 1 K 47/14  
 A 6 1 K 47/10  
 A 6 1 K 47/32  
 A 6 1 K 47/38  
 A 6 1 K 47/34  
 A 6 1 K 31/343  
 C 0 7 D 307/92  
 A 6 1 K 31/661  
 C 0 7 F 9/655 C S P  
 G 0 1 N 33/68  
 G 0 1 N 33/50 P  
 G 0 1 N 33/50 Z  
 G 0 1 N 33/15 Z

## 【誤訳訂正書】

【提出日】平成25年11月28日(2013.11.28)

## 【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】

2 - アセチル - 7 - クロロ - ナフト[2,3 - b]フラン - 4, 9 - ジオン、2 - アセチル - 7 - フルオロ - ナフト[2,3 - b]フラン - 4, 9 - ジオン、2 - アセチルナフト[2,3 - b]フラン - 4, 9 - ジオン、リン酸モノ - [1 - (4, 9 - ジオキソ - 3a, 4, 9, 9a - テトラヒドロ - ナフト[2,3 - b]フラン - 2 - イル) - ビニル]  
エステル、リン酸1 - (4, 9 - ジオキソ - 3a, 4, 9, 9a - テトラヒドロ - ナフト[2,3 - b]フラン - 2 - イル) - ビニルエステルジメチルエステル、およびその塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される化合物と、

薬学的に許容される賦形剤、担体または希釈剤とを含む、医薬組成物であって、

ここで、前記賦形剤、担体または希釈剤が、

リン脂質、合成ホスファチジルコリン、天然のホスファチジルコリン、スフィンゴミ

エリン、セラミド、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、コレステロール、コレステロール硫酸、ならびにハプテンおよびPEGを結合させた脂質からなる群から選択される脂質、または

モノグリセリド、ジグリセリドもしくはトリグリセリド、PEGのモノ脂肪酸、ジ脂肪酸エステル、ビタミンE、PEG結合ビタミンE(ビタミンE-TPG)およびGelucireからなる群から選択されるワックス状物質、または

ヒトアルブミン

を含む、医薬組成物。

**【請求項2】**

前記組成物は、癌幹細胞の自己再生を阻害する、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項3】**

前記組成物は、癌幹細胞を死滅させる、請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項4】**

前記化合物が、2-アセチル-7-クロロ-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-アセチル-7-フルオロ-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、および2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、ならびにその塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される化合物である、請求項1~3のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項5】**

前記化合物が、2-アセチル-7-クロロ-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、またはその塩もしくは溶媒和物である、請求項4に記載の組成物。

**【請求項6】**

前記化合物が、2-アセチル-7-フルオロ-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、またはその塩もしくは溶媒和物である、請求項4に記載の組成物。

**【請求項7】**

前記化合物が、2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、またはその塩もしくは溶媒和物である、請求項4に記載の組成物。

**【請求項8】**

前記化合物が、リン酸モノ-[1-(4,9-ジオキソ-3a,4,9,9a-テトラヒドロ-ナフト[2,3-b]フラン-2-イル)-ビニル]エステル、またはその塩もしくは溶媒和物である、請求項1~3のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項9】**

前記化合物が、リン酸1-(4,9-ジオキソ-3a,4,9,9a-テトラヒドロ-ナフト[2,3-b]フラン-2-イル)-ビニルエステルジメチルエステル、またはその塩もしくは溶媒和物である、請求項1~3のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項10】**

前記組成物が、経口、鼻、局所、直腸、膣または非経口投与を介して投与されるか、または腹腔内、静脈内、皮下もしくは筋肉内で注射の経路を介して投与されることを特徴とする、請求項1~9のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項11】**

前記医薬組成物が、腹腔内注射の経路を介して投与されることを特徴とする、請求項10に記載の医薬組成物。

**【請求項12】**

前記医薬組成物が、経口投与を介して投与されることを特徴とする、請求項10に記載の医薬組成物。

**【請求項13】**

前記医薬組成物は、静脈内注射の経路を介して投与されることを特徴とする、請求項10に記載の医薬組成物。

**【請求項14】**

前記脂質が、ナノエマルジョン、ミセル、乳剤、懸濁液、ナノ懸濁液、ニオソームまた

はリポソームからなる群から選択される形態である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記脂質が、ミセル、乳剤、懸濁液およびナノ粒子懸濁液からなる群から選択される形態である、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記賦形剤、担体または希釈剤が、モノグリセリド、ジグリセリドもしくはトリグリセリド、P E Gのモノ脂肪酸、ジ脂肪酸エステル、P E G結合ビタミンE（ビタミンE-T P G）およびG e l u c i r eからなる群から選択されるワックス状物質である、請求項1～13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記ワックス状物質が、G e l u c i r eである、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記G e l u c i r eが、G e l u c i r e 44 / 14、G e l u c i r e 43 / 01、G e l u c i r e 50 / 02、G e l u c i r e 50 / 13、G e l u c i r e 37 / 02、G e l u c i r e 33 / 01、G e l u c i r e 46 / 07およびG e l u c i r e 35 / 10からなる群から選択される、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記薬学的に許容される賦形剤が界面活性剤と混合される、請求項1、17または18に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記界面活性剤がT w e e n 80またはT w e e n 20である、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記癌が、乳癌、頭頸部癌、肺癌、卵巣癌、脾臓癌、結腸直腸癌（c o l o r e c t a l c a r c i n o m a）、前立腺癌、黒色腫、肉腫、肝癌（l i v e r c a n c e r）、脳腫瘍、多発性骨髄腫、白血病、結腸癌、結腸直腸癌（c o l o r e c t a l c a n c e r）、胃癌、腎臓癌（r e n a l c a n c e r）、転移性乳癌、リンパ腫、食道癌、神経膠腫、膀胱癌、子宮内膜癌、子宮癌、甲状腺癌、胆管癌、骨癌、眼癌（網膜芽細胞腫）、胆嚢癌、下垂体癌、直腸癌、唾液腺癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、子宮頸癌（c e r v i x c a n c e r）、口のエピサーモイド（e p i t h e r m o i d）、ケラチノサイト、皮膚癌、子宮頸癌（c e r v i c a l c a n c e r）、髄芽（細胞）腫、扁平上皮細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、腹膜の癌、肝細胞癌（hepatocellular c a n c e r）、肝細胞癌（hepatocellu lar c a r c i n o m a）、胃腸癌、グリア芽細胞腫、肝癌（hepatoma）、腎臓癌（k i d n e y c a n c e r）、外陰部癌、肝癌（he p a t i c c a r c i n o m a）および腎細胞癌からなる群から選択される、請求項1～20のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記癌が、肺癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、肝癌、頭頸部癌、脾臓癌、胃癌および前立腺癌からなる群から選択される、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記癌が、頭頸部癌、脾臓癌、乳癌、前立腺癌、胃癌、および肝癌からなる群から選択される、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記癌が、頭頸部癌、脾臓癌、胃癌、および肝癌からなる群から選択される、請求項23に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記医薬組成物が、約1 m g / m<sup>2</sup>～約5,000 m g / m<sup>2</sup>（I.V.）または約1 m g / m<sup>2</sup>～約50,000 m g / m<sup>2</sup>（P.O.）の薬量で投与されることを特徴とする、

請求項1～2のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項26】

前記医薬組成物が、約2mg/m<sup>2</sup>～約3,000mg/m<sup>2</sup>(I.V.)または約10mg/m<sup>2</sup>～約50,000mg/m<sup>2</sup>(P.O.)の薬量で投与されることを特徴とする、請求項1～2のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項27】

前記医薬組成物が、経口的に、1日に4回(QID)以下で投与されることを特徴とする、請求項1～2のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項28】

前記医薬組成物が、経口的に、隔日(Q2D)、毎日(QD)または1日に2回(BID)投与されることを特徴とする、請求項1～2のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項29】

前記医薬組成物は、対象の血漿中の前記化合物濃度が、各投薬の後の24時間を超える間臨界濃度を超えて維持されないように投与されることを特徴とする、請求項1～2のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項30】

前記医薬組成物は、前記対象の血漿中の前記化合物濃度が、各投薬の後の12、16および20時間からなる群から選択される持続時間を超える間臨界濃度を超えて維持されないように投与されることを特徴とする、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項31】

前記臨界濃度が約100μMである、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項32】

前記臨界濃度が約50μMである、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項33】

前記臨界濃度が約30μMである、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項34】

前記臨界濃度が約20μMである、請求項3に記載の医薬組成物。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0017

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0017】

本発明は、Sta t 3が、広範囲の癌にわたって癌幹細胞(CSC)の生存能力および自己再生能力の両方で重要な役割を演ずるとの本明細書で提供される実験的証拠において一部示される。したがって、本発明の第1の態様は、癌幹細胞を阻害する方法であって、Sta t 3経路阻害剤を通して、癌幹細胞内のSta t 3経路活性の少なくとも一部、大部分、または実質的にすべて(例えば、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または95%)を阻害するステップを含む方法を対象とする。本方法は、CSCの自己再生を阻害するか、CSCを死滅させる。本方法は、癌、特にCSCを有し、異常な、例えば過活動のSta t 3経路活性を有する癌を治療するために、インピトロまたはインピボで実施することができる。これらの2つの基準は、慣習的知識によって満たすことができ、すなわち、患者の癌はCSCおよび異常なSta t 3経路活性を有することが知られているタイプであるか、または、個々の患者から、例えば生検材料の検査を通して確認することができる。好ましい実施形態では、CSCは、異常なSta t 3経路活性を有することが知られているか、そうでなければ確認される。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

癌幹細胞を阻害する方法であって、Sta t 3経路阻害剤を通して、癌幹細胞の少なく

とも一部の S t a t 3 経路活性を阻害するステップを含む方法。

(項目 2 )

前記癌幹細胞の自己再生を阻害する、項目 1 に記載の方法。

(項目 3 )

前記癌幹細胞を死滅させる、項目 1 に記載の方法。

(項目 4 )

インビトロで実施される、項目 1 に記載の方法。

(項目 5 )

対象における癌を治療するためにインビボで実施される、項目 1 に記載の方法。

(項目 6 )

前記癌が癌幹細胞を有し、異常な S t a t 3 経路活性を有することが知られている、項目 5 に記載の方法。

(項目 7 )

前記癌幹細胞が異常な S t a t 3 経路活性を有することが知られている、項目 6 に記載の方法。

(項目 8 )

前記癌が、乳癌、頭頸部癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、結腸直腸癌 (c o l o r e c t a l c a r c i n o m a)、前立腺癌、黒色腫、肉腫、肝癌 (l i v e r c a n c e r)、脳腫瘍、多発性骨髄腫および白血病からなる群から選択される、項目 5 に記載の方法。

(項目 9 )

前記癌が、肺癌、乳癌、子宮頸癌 (c e r v i c a l c a n c e r)、結腸直腸癌 (c o l o r e c t a l c a r c i n o m a)、肝癌 (l i v e r c a n c e r)、頭頸部癌、膵臓癌、胃癌および前立腺癌からなる群から選択される、項目 8 に記載の方法。

(項目 10 )

前記癌が転移性である、項目 5 に記載の方法。

(項目 11 )

前記癌が、化学療法または放射線療法に治療抵抗性である、項目 5 に記載の方法。

(項目 12 )

前記癌が化学療法に本質的に耐性である、項目 5 に記載の方法。

(項目 13 )

前記癌が、最初の治療の後に前記対象で再発している、項目 5 に記載の方法。

(項目 14 )

前記 S t a t 3 経路阻害剤が単離、精製または合成される、項目 1 に記載の方法。

(項目 15 )

前記 S t a t 3 経路阻害剤が、小分子 S t a t 3 阻害剤、S t a t 3 に対する R N A i 剤、S t a t 3 に対するアンチセンス剤、ペプチド模倣物 S t a t 3 阻害剤および G - フルテットオリゴデオキシヌクレオチド S t a t 3 阻害剤からなる群から選択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 16 )

前記 S t a t 3 経路阻害剤の阻害機構が、S t a t 3 タンパク質のリン酸化を実質的に阻害すること、S t a t 3 タンパク質の二量体化を実質的に阻害すること、S t a t 3 タンパク質の核移行を実質的に阻害すること、S t a t 3 タンパク質の D N A 結合活性を実質的に阻害すること、および S t a t 3 タンパク質の転写活性を実質的に阻害することからなる群から選択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 17 )

前記 S t a t 3 経路阻害剤が、2 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、2 - アセチル - 7 - クロロ - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、2 - アセチル - 7 - フルオロ - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、2 - エチル - ナフト

[ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、リン酸モノ - [ 1 - ( 4 , 9 - ジオキソ - 3 a , 4 , 9 , 9 a - テトラヒドロ - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 2 - イル ) - ビニル ] エステル、リン酸 1 - ( 4 , 9 - ジオキソ - 3 a , 4 , 9 , 9 a - テトラヒドロ - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 2 - イル ) - ビニルエステルジメチルエステル、およびその塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される化合物である、項目 1 に記載の方法。

( 項目 18 )

細胞において細胞 Stat 3 経路活性を阻害する方法であって、前記細胞内の少なくとも望ましくない Stat 3 経路活性が低減されるように、前記細胞に、2 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、2 - アセチル - 7 - クロロ - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、2 - アセチル - 7 - フルオロ - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、2 - エチル - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、リン酸モノ - [ 1 - ( 4 , 9 - ジオキソ - 3 a , 4 , 9 , 9 a - テトラヒドロ - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 2 - イル ) - ビニル ] エステル、リン酸 1 - ( 4 , 9 - ジオキソ - 3 a , 4 , 9 , 9 a - テトラヒドロ - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 2 - イル ) - ビニルエステルジメチルエステル、およびその塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される化合物の有効量を投与するステップを含む方法。

( 項目 19 )

前記細胞が癌幹細胞である、項目 18 に記載の方法。

( 項目 20 )

前記細胞が癌細胞である、項目 18 に記載の方法。

( 項目 21 )

細胞死が前記細胞で誘導される、項目 18 に記載の方法。

( 項目 22 )

インビトロで実施される、項目 18 に記載の方法。

( 項目 23 )

インビボで実施される、項目 18 に記載の方法。

( 項目 24 )

対象の異常な Stat 3 経路活性に関連する障害を治療または予防する方法であって、少なくとも異常な Stat 3 経路活性が低減されるように、前記対象に、2 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、2 - アセチル - 7 - クロロ - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、2 - アセチル - 7 - フルオロ - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、2 - エチル - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、リン酸モノ - [ 1 - ( 4 , 9 - ジオキソ - 3 a , 4 , 9 , 9 a - テトラヒドロ - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 2 - イル ) - ビニル ] エステル、リン酸 1 - ( 4 , 9 - ジオキソ - 3 a , 4 , 9 , 9 a - テトラヒドロ - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 2 - イル ) - ビニルエステルジメチルエステル、および薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される化合物を含む医薬組成物の治療的有効量を投与するステップを含む方法。

( 項目 25 )

異常な Stat 3 経路活性は、リン酸化 Stat 3 の発現、または Stat 3 リン酸化的代用の上流もしくは下流側の調節因子の発現により確認することができる、項目 24 に記載の方法。

( 項目 26 )

前記障害が癌である、項目 24 に記載の方法。

( 項目 27 )

前記癌が、乳癌、頭頸部癌、肺癌、卵巣癌、脾臓癌、結腸直腸癌 ( c o l o r e c t a l c a r c i n o m a ) 、前立腺癌、腎細胞癌、黒色腫、肝細胞癌 ( he p a t o c e l l u l a r c a r c i n o m a ) 、子宮頸癌 ( c e r v i c a l c a n c e r ) 、肉腫、脳腫瘍、胃癌、多発性骨髄腫、白血病およびリンパ腫からなる群から選択される、

項目 26 に記載の方法。

(項目 28)

前記障害が、自己免疫疾患、炎症性疾患、炎症性腸疾患、関節炎、自己免疫脱髓障害、アルツハイマー病、脳卒中、虚血再灌流傷害および多発性硬化症からなる群から選択される、項目 24 に記載の方法。

(項目 29)

患者を治療する方法であって、

異常な Statt3 経路活性によって患者を特定するステップと、

前記患者に、2-(1-ヒドロキシエチル)-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-アセチル-7-フルオロ-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-エチル-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、リン酸モノ-[1-(4,9-ジオキソ-3a,4,9,9a-テトラヒドロ-ナフト[2,3-b]フラン-2-イル)-ビニル]エステル、リン酸1-(4,9-ジオキソ-3a,4,9,9a-テトラヒドロ-ナフト[2,3-b]フラン-2-イル)-ビニルエステルジメチルエステル、および薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される化合物の治療的有効量を投与するステップとを含む方法。

(項目 30)

異常な Statt3 経路活性によって前記患者を特定する前記ステップが、リン酸化 Statt3 の発現、または Statt3 リン酸化の代用の上流もしくは下流側の調節因子の発現を検査するステップを含む、項目 29 に記載の方法。

(項目 31)

異常な Statt3 経路活性によって前記患者を特定する前記ステップが、前記患者から採取される罹患組織または流体を検査するステップを含む、項目 29 に記載の方法。

(項目 32)

前記罹患組織または流体が腫瘍の一部である、項目 31 に記載の方法。

(項目 33)

患者を治療する方法であって、

異常な Statt3 経路活性に関連する障害と診断される患者を特定するステップと、

前記患者に、2-(1-ヒドロキシエチル)-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-アセチル-7-フルオロ-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-エチル-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、リン酸モノ-[1-(4,9-ジオキソ-3a,4,9,9a-テトラヒドロ-ナフト[2,3-b]フラン-2-イル)-ビニル]エステル、リン酸1-(4,9-ジオキソ-3a,4,9,9a-テトラヒドロ-ナフト[2,3-b]フラン-2-イル)-ビニルエステルジメチルエステル、および薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される化合物の治療的有効量を投与するステップとを含む方法。

(項目 34)

前記患者を特定するステップが、前記患者の障害を示す少なくとも 1 つのバイオマーカーについて検査するステップを含む、項目 33 に記載の方法。

(項目 35)

異常な Statt3 経路活性に関連する障害を診断するための少なくとも 1 つの作用物質、および

2-(1-ヒドロキシエチル)-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-アセチル-7-フルオロ-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-アセチル-7-フルオロ-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-エチル-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-

- ジオン、リン酸モノ - [ 1 - ( 4 , 9 - ジオキソ - 3 a , 4 , 9 , 9 a - テトラヒドロ - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 2 - イル ) - ビニル ] エステル、リン酸 1 - ( 4 , 9 - ジオキソ - 3 a , 4 , 9 , 9 a - テトラヒドロ - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 2 - イル ) - ビニルエステルジメチルエステル、および薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される化合物の治療的有効量を含むキット。

(項目 36)

前記少なくとも 1 つの作用物質が、前記障害の存在を示す少なくとも 1 つのバイオマークターについて検査する、項目 35 に記載のキット。

(項目 37)

異常な Stat3 経路活性を診断するための少なくとも 1 つの作用物質、および 2 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、2 - アセチル - 7 - クロロ - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、2 - アセチル - 7 - フルオロ - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、2 - エチル - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、リン酸モノ - [ 1 - ( 4 , 9 - ジオキソ - 3 a , 4 , 9 , 9 a - テトラヒドロ - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 2 - イル ) - ビニル ] エステル、リン酸 1 - ( 4 , 9 - ジオキソ - 3 a , 4 , 9 , 9 a - テトラヒドロ - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 2 - イル ) - ビニルエステルジメチルエステル、および薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される化合物の治療的有効量を含むキット。

(項目 38)

前記少なくとも 1 つの作用物質が、リン酸化 Stat3 の発現、または Stat3 リン酸化の代用の上流もしくは下流側の調節因子の発現を検査する、項目 37 に記載のキット。

(項目 39)

癌幹細胞を阻害する方法であって、癌幹細胞に、2 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、2 - アセチル - 7 - クロロ - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、2 - アセチル - 7 - フルオロ - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、2 - エチル - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、リン酸モノ - [ 1 - ( 4 , 9 - ジオキソ - 3 a , 4 , 9 , 9 a - テトラヒドロ - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 2 - イル ) - ビニル ] エステル、リン酸 1 - ( 4 , 9 - ジオキソ - 3 a , 4 , 9 , 9 a - テトラヒドロ - ナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 2 - イル ) - ビニルエステルジメチルエステル、およびその塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される化合物の有効量を投与するステップを含む方法。

(項目 40)

インビトロで実施される、項目 39 に記載の方法。

(項目 41)

対象における癌を治療するためにインピボで実施される、項目 39 に記載の方法。

(項目 42)

前記癌が、乳癌、頭頸部癌、肺癌、卵巣癌、脾臓癌、結腸直腸癌 ( c o l o r e c t a l c a r c i n o m a )、前立腺癌、肝癌 ( l i v e r c a n c e r )、胃癌、黒色腫、多発性骨髄腫、脳腫瘍、肉腫、髄芽細胞腫および白血病からなる群から選択される、項目 41 に記載の方法。

(項目 43)

前記癌が転移性である、項目 41 に記載の方法。

(項目 44)

前記癌が、化学療法または放射線療法に治療抵抗性である、項目 41 に記載の方法。

(項目 45)

前記癌が化学療法に本質的に耐性である、項目41に記載の方法。

(項目46)

前記癌が、最初の治療の後に前記対象で再発している、項目41に記載の方法。

(項目47)

癌幹細胞を阻害することができる薬剤候補を特定する方法であって、Stat3経路活性を阻害する薬剤候補についてスクリーニングするステップを含む方法。

(項目48)

前記薬剤候補が前記癌幹細胞で細胞死を誘導することができる、項目47に記載の方法。

(項目49)

前記薬剤候補が前記癌幹細胞の自己再生を阻害することができる、項目47に記載の方法。

(項目50)

前記薬剤候補が、小分子Stat3阻害剤、Stat3に対するRNAi剤、Stat3に対するアンチセンス剤、ペプチド模倣物Stat3阻害剤およびG-カルテットオリゴデオキシヌクレオチドStat3阻害剤からなる群から選択される、項目47に記載の方法。

(項目51)

前記薬剤候補がStat3タンパク質のリン酸化を実質的に阻害する、項目47に記載の方法。

(項目52)

前記薬剤候補がStat3タンパク質の二量体化を実質的に阻害する、項目47に記載の方法。

(項目53)

前記薬剤候補がStat3タンパク質の核移行を実質的に阻害する、項目47に記載の方法。

(項目54)

前記薬剤候補がStat3タンパク質のDNA結合活性を実質的に阻害する、項目47に記載の方法。

(項目55)

前記薬剤候補がStat3タンパク質の転写活性を実質的に阻害する、項目47に記載の方法。

(項目56)

標準の治療に治療抵抗性である対象における癌を治療する方法であって、前記対象に、2-(1-ヒドロキシエチル)-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-アセチル-7-クロロ-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-アセチル-7-フルオロ-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-エチル-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、リン酸モノ-[1-(4,9-ジオキソ-3a,4,9,9a-テトラヒドロ-ナフト[2,3-b]フラン-2-イル)-ビニル]エステル、リン酸1-(4,9-ジオキソ-3a,4,9,9a-テトラヒドロ-ナフト[2,3-b]フラン-2-イル)-ビニルエステルジメチルエステル、および薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される化合物を含む医薬組成物の治療的有効量を投与するステップを含む方法。

(項目57)

前記標準の治療が、化学療法、放射線療法および手術からなる群から選択される治療を含む、項目56に記載の方法。

(項目58)

前記癌が化学療法に本質的に耐性である、項目56に記載の方法。

(項目59)

対象における癌再発を治療または予防する方法であって、前記対象に、2-(1-ヒドロキシエチル)-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-アセチル-7-クロロ-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-アセチル-7-フルオロ-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-エチル-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、リン酸モノ-[1-(4,9-ジオキソ-3a,4,9,9a-テトラヒドロ-ナフト[2,3-b]フラン-2-イル)-ビニル]エステル、リン酸1-(4,9-ジオキソ-3a,4,9,9a-テトラヒドロ-ナフト[2,3-b]フラン-2-イル)-ビニルエステルジメチルエステル、および薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される化合物を含む医薬組成物の治療的有効量を投与するステップを含む方法。

(項目60)

前記医薬組成物が、手術後の補助療法として投与される、項目59に記載の方法。

(項目61)

対象における癌転移を治療または予防する方法であって、前記対象に、2-(1-ヒドロキシエチル)-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-アセチル-7-クロロ-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-アセチル-7-フルオロ-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-エチル-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、リン酸モノ-[1-(4,9-ジオキソ-3a,4,9,9a-テトラヒドロ-ナフト[2,3-b]フラン-2-イル)-ビニル]エステル、リン酸1-(4,9-ジオキソ-3a,4,9,9a-テトラヒドロ-ナフト[2,3-b]フラン-2-イル)-ビニルエステルジメチルエステル、および薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される化合物を含む医薬組成物の治療的有効量を投与するステップを含む方法。

(項目62)

前記医薬組成物が、手術後の補助療法として投与される、項目61に記載の方法。

(項目63)

対象における癌細胞を選択的に標的にする方法であって、対象に、2-(1-ヒドロキシエチル)-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-アセチル-7-クロロ-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-アセチル-7-フルオロ-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-エチル-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、リン酸モノ-[1-(4,9-ジオキソ-3a,4,9,9a-テトラヒドロ-ナフト[2,3-b]フラン-2-イル)-ビニル]エステル、リン酸1-(4,9-ジオキソ-3a,4,9,9a-テトラヒドロ-ナフト[2,3-b]フラン-2-イル)-ビニルエステルジメチルエステル、および薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される化合物を含む医薬組成物を、前記対象の血漿中の前記化合物の濃度が各投薬の後の24時間を超える間臨界濃度を超えて維持されず、それによって、正常な細胞を実質的に残しながら癌細胞を選択的に死滅させるように投与するステップを含む方法。

(項目64)

前記医薬組成物が、前記対象の血漿中の前記化合物濃度が、各投薬の後の12、16および20時間からなる群から選択される持続時間を超える間臨界濃度を超えて維持されないように投与される、項目63に記載の方法。

(項目65)

前記臨界濃度が約100μMである、項目63に記載の方法。

(項目66)

前記臨界濃度が約50μMである、項目63に記載の方法。

(項目67)

前記臨界濃度が約30μMである、項目63に記載の方法。

(項目68)

前記臨界濃度が約20μMである、項目63に記載の方法。

## (項目 6 9 )

前記癌細胞が、肝癌(l i v e r c a n c e r)、頭頸部癌、膵臓癌、胃癌、腎臓癌(r e n a l c a n c e r)、肉腫、多発性骨髄腫、転移性乳癌、白血病、リンパ腫、食道癌、脳腫瘍、神経膠腫、膀胱癌、子宮内膜癌、甲状腺癌、胆管癌、骨癌、眼癌(網膜芽細胞腫)、胆嚢癌、下垂体癌、直腸癌、唾液腺癌および鼻咽頭癌からなる群から選択される癌の一部である、項目 6 3 に記載の方法。

## (項目 7 0 )

前記癌細胞が、肺癌、乳癌、子宮頸癌(c e r v i c a l c a n c e r)、結腸直腸癌(c o l o r e c t a l c a r c i n o m a)、肝癌(l i v e r c a n c e r)、頭頸部癌、膵臓癌、胃癌および前立腺癌からなる群から選択される癌の一部である、項目 6 3 に記載の方法。

## (項目 7 1 )

前記癌細胞が、肝癌(l i v e r c a n c e r)、頭頸部癌、膵臓癌、胃癌、腎臓癌(r e n a l c a n c e r)、肉腫、多発性骨髄腫、転移性乳癌、白血病、リンパ腫、食道癌、脳腫瘍、神経膠腫、膀胱癌、子宮内膜癌、甲状腺癌、胆管癌、骨癌、眼癌(網膜芽細胞腫)、胆嚢癌、下垂体癌、直腸癌、唾液腺癌、鼻咽頭癌、乳癌、肺癌、結腸癌、前立腺癌、卵巣癌、神経芽細胞腫、子宮頸癌(c e r v i x c a n c e r)、白血病、黒色腫、口のエピサーモイド、ケラチノサイトおよび皮膚癌からなる群から選択される癌の一部である、項目 6 3 に記載の方法。

## (項目 7 2 )

対象における癌を治療する方法であって、前記対象に、2 - (1 - ヒドロキシエチル)-ナフト[2 , 3 - b]フラン-4 , 9 - ジオン、2 - アセチル-7 - クロロ - ナフト[2 , 3 - b]フラン-4 , 9 - ジオン、2 - アセチル-7 - フルオロ - ナフト[2 , 3 - b]フラン-4 , 9 - ジオン、2 - アセチルナフト[2 , 3 - b]フラン-4 , 9 - ジオン、2 - エチル - ナフト[2 , 3 - b]フラン-4 , 9 - ジオン、リン酸モノ - [1 - (4 , 9 - ジオキソ - 3 a , 4 , 9 , 9 a - テトラヒドロ - ナフト[2 , 3 - b]フラン-2 - イル) - ビニル]エステル、リン酸1 - (4 , 9 - ジオキソ - 3 a , 4 , 9 , 9 a - テトラヒドロ - ナフト[2 , 3 - b]フラン-2 - イル) - ビニルエステルジメチルエステル、および薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される化合物を含む医薬組成物の治療的有効量を投与するステップを含む方法。

## (項目 7 3 )

前記癌が、肝癌(l i v e r c a n c e r)、頭頸部癌、膵臓癌、胃癌、腎臓癌(r e n a l c a n c e r)、肉腫、多発性骨髄腫、転移性乳癌、白血病、リンパ腫、食道癌、脳腫瘍、神経膠腫、膀胱癌、子宮内膜癌、甲状腺癌、胆管癌、骨癌、眼癌(網膜芽細胞腫)、胆嚢癌、下垂体癌、直腸癌、唾液腺癌および鼻咽頭癌からなる群から選択される、項目 7 2 に記載の方法。

## (項目 7 4 )

前記癌が、肺癌、乳癌、子宮頸癌(c e r v i c a l c a n c e r)、結腸直腸癌(c o l o r e c t a l c a r c i n o m a)、肝癌(l i v e r c a n c e r)、頭頸部癌、膵臓癌、胃癌および前立腺癌からなる群から選択される、項目 7 2 に記載の方法。

## (項目 7 5 )

前記癌が、肝癌(l i v e r c a n c e r)、頭頸部癌、膵臓癌、胃癌および転移性乳癌からなる群から選択される、項目 7 2 に記載の方法。

## (項目 7 6 )

前記癌が転移性である、項目 7 2 に記載の方法。

## (項目 7 7 )

前記対象が哺乳動物である、項目 7 2 に記載の方法。

## (項目 7 8 )

前記医薬組成物が、約 1 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 5 , 0 0 0 mg / m<sup>2</sup> (I . V . ) または約 1

$\text{mg/m}^2$  ~ 約 50,000  $\text{mg/m}^2$  (P.O.) の薬量で投与される、項目 56 ~ 77 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 79)

前記医薬組成物が、約 2  $\text{mg/m}^2$  ~ 約 3,000  $\text{mg/m}^2$  (I.V.) または約 10  $\text{mg/m}^2$  ~ 約 50,000  $\text{mg/m}^2$  (P.O.) の薬量で投与される、項目 56 ~ 77 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 80)

前記医薬組成物が、経口的に、1 日に 4 回 (Q.I.D) 以下で投与される、項目 56 ~ 77 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 81)

前記医薬組成物が、前記対象の血漿中の前記化合物濃度が、各投薬の後の 24 時間を超える間臨界濃度を超えて維持されないように投与される、項目 56 ~ 62、および 72 ~ 77 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 82)

前記医薬組成物が、前記対象の血漿中の前記化合物濃度が、各投薬の後の 12、16 および 20 時間からなる群から選択される持続時間を超える間臨界濃度を超えて維持されないように投与される、項目 81 に記載の方法。

(項目 83)

前記臨界濃度が約 100  $\mu\text{M}$  である、項目 81 に記載の方法。

(項目 84)

前記臨界濃度が約 50  $\mu\text{M}$  である、項目 81 に記載の方法。

(項目 85)

前記臨界濃度が約 30  $\mu\text{M}$  である、項目 81 に記載の方法。

(項目 86)

前記臨界濃度が約 20  $\mu\text{M}$  である、項目 81 に記載の方法。

(項目 87)

前記組成物が、単離、精製または合成される、項目 56 ~ 77 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 88)

2 - (1 - ヒドロキシエチル) - ナフト [2,3-b] フラン - 4,9 - ジオン、2 - アセチル - 7 - クロロ - ナフト [2,3-b] フラン - 4,9 - ジオン、2 - アセチル - 7 - フルオロ - ナフト [2,3-b] フラン - 4,9 - ジオン、2 - アセチルナフト [2,3-b] フラン - 4,9 - ジオン、2 - エチル - ナフト [2,3-b] フラン - 4,9 - ジオン、リン酸モノ - [1 - (4,9 - ジオキソ - 3a,4,9,9a - テトラヒドロ - ナフト [2,3-b] フラン - 2 - イル) - ビニル] エステル、リン酸 1 - (4,9 - ジオキソ - 3a,4,9,9a - テトラヒドロ - ナフト [2,3-b] フラン - 2 - イル) - ビニルエステルジメチルエステル、および薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される化合物、ならびに

薬学的に許容される賦形剤、担体または希釈剤を含む医薬組成物。

(項目 89)

経口、鼻、局所、直腸、腔または非経口の投与、または静脈内、皮下もしくは筋肉内の注射に適する、項目 88 に記載の医薬組成物。

(項目 90)

前記薬学的に許容される賦形剤、担体または希釈剤が、静脈内送達のための脂質を含む、項目 88 に記載の医薬組成物。

(項目 91)

前記脂質が、リン脂質、合成ホファチジルコリン (phosphatidylcholine)、天然のホファチジルコリン、スフィンゴミエリン、セラミド、ホファチジルエタノールアミン (phosphatidylethanolamine)、ホスファチジルグ

リセロール、ホスファチジン酸、コレステロール、コレステロール硫酸、ならびにハブテンおよびPEGを結合させた脂質からなる群から選択される、項目90に記載の医薬組成物。

(項目92)

前記脂質が、ナノエマルジョン、ミセル、乳剤、懸濁液、ナノ懸濁液、ニオソームまたはリポソームからなる群から選択される形態である、項目90に記載の医薬組成物。

(項目93)

前記薬学的に許容される賦形剤、担体または希釈剤が、ミセル乳剤、懸濁液およびナノ粒子懸濁液からなる群から選択される形であり、静脈内送達のために静脈内で許容されるタンパク質をさらに含む、項目88に記載の医薬組成物。

(項目94)

前記静脈内で許容されるタンパク質がヒトアルブミンまたはその誘導体である、項目93に記載の医薬組成物。

(項目95)

前記薬学的に許容される賦形剤、担体または希釈剤が、経口送達のためのワックス状物質を含む、項目88に記載の医薬組成物。

(項目96)

前記ワックス状物質が、モノグリセリド、ジグリセリドもしくはトリグリセリド、PEGのモノ脂肪酸、ジ脂肪酸エステル、PEG結合ビタミンE(ビタミンE-TPG)およびGelucireからなる群から選択される、項目95に記載の医薬組成物。

(項目97)

前記Gelucireが、Gelucire 44/14、Gelucire 43/01、Gelucire 50/02、Gelucire 50/13、Gelucire 37/02、Gelucire 33/01、Gelucire 46/07およびGelucire 35/10からなる群から選択される、項目96に記載の医薬組成物。

(項目98)

前記薬学的に許容される賦形剤、担体または希釈剤が、Capryol、Transcutol hp、Labrafil M、Labrasol、トリアセチン、Pharmasolv、エタノール、ポリビニルピロリジン、カルボキシメチルセルロース、Tween 20およびTween 80からなる群から選択される、項目88に記載の医薬組成物。

(項目99)

前記薬学的に許容される賦形剤が界面活性剤と混合される、項目88に記載の医薬組成物。

(項目100)

前記界面活性剤がTween 80またはTween 20である、項目99に記載の医薬組成物。

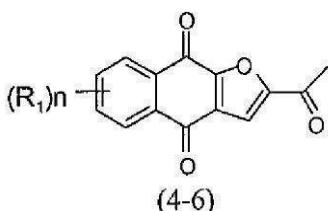
(項目101)

経口投与のために製剤化される、項目99～100に記載の医薬組成物。

(項目102)

式4-6

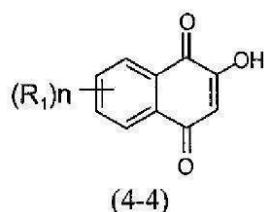
【化12】



(式中、R<sub>1</sub>はH、C1またはFである)の化合物を調製する方法であつて、

式 4 - 4

【化 1 3】



の化合物を、塩基および酸化剤の存在下の溶媒中で、ケトンと反応させるステップを含む方法。

(項目 103)

前記酸化剤が、O<sub>2</sub>、Br<sub>2</sub> および CBrCl<sub>3</sub> からなる群から選択される、項目 102 に記載の方法。

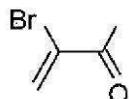
(項目 104)

前記反応が開放空気容器内で実施される、項目 102 に記載の方法。

(項目 105)

前記ケトンが式 4 - 3

【化 1 4】



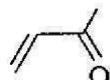
(4-3)

の化合物である、項目 102 に記載の方法。

(項目 106)

式 4 - 1

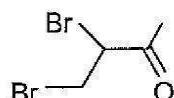
【化 1 5】



(4-1)

の化合物を、溶媒と一緒にまたは溶媒無しで臭化物と反応させて、式 4 - 2

【化 1 6】

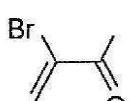


(4-2)

の化合物を生成するステップと、

その後、塩基の存在下の溶媒中で式 4 - 2 の化合物を反応させて、式 4 - 3

【化 1 7】



(4-3)

の化合物を生成するステップとをさらに含む、項目 105 に記載の方法。

(項目 107)

すべてのステップが同じ容器内で起こる、項目106に記載の方法。

(項目108)

前記溶媒が、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサンおよびトルエンからなる群から選択され、前記塩基が、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、トリエチルアミンおよびジイソプロピルエチルアミンからなる群から選択される、項目102に記載の方法。

(項目109)

リン酸モノ-[1-(4,9-ジオキソ-3a,4,9,9a-テトラヒドロ-ナフト[2,3-b]フラン-2-イル)-ビニル]エステルの式の化合物。

(項目110)

リン酸1-(4,9-ジオキソ-3a,4,9,9a-テトラヒドロ-ナフト[2,3-b]フラン-2-イル)-ビニルエステルジメチルエステルの式の化合物。

(項目111)

化合物のリン酸モノ-[1-(4,9-ジオキソ-3a,4,9,9a-テトラヒドロ-ナフト[2,3-b]フラン-2-イル)-ビニル]エステルを調製する方法であって、化合物の2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンを、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドおよびカリウムビス(トリメチルシリル)アミドからなる群から選択される溶液と反応させ、続いて、ジメチルクロロホスフェートの溶液を加えるステップを含む方法。

(項目112)

前記反応から得られる粗生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解させ、飽和NH<sub>4</sub>CLおよび水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、その後前記生成物をカラムクロマトグラフィーに通すことによって、前記粗生成物を精製するステップをさらに含む、項目111に記載の方法。

(項目113)

化合物のリン酸1-(4,9-ジオキソ-3a,4,9,9a-テトラヒドロ-ナフト[2,3-b]フラン-2-イル)-ビニルエステルジメチルエステルを調製する方法であって、化合物のリン酸モノ-[1-(4,9-ジオキソ-3a,4,9,9a-テトラヒドロ-ナフト[2,3-b]フラン-2-イル)-ビニル]エステルをトリメチルシリルブロミドと反応させるステップを含む方法。

(項目114)

セミプレップHPLCによって、前記反応から得られる粗生成物を精製するステップをさらに含む、項目113に記載の方法。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0018

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0018】

CSCおよび異常なStat3経路活性の両方を有することが現在知られている癌には、それらに限定されないが、以下のものが含まれる：乳癌、頭頸部癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、結腸直腸癌(colorectal carcinoma)、前立腺癌、黒色腫、肉腫、肝癌(liver cancer)、脳腫瘍、多発性骨髄腫および白血病。転移性乳癌など、これらの癌の転移性形態の多くも、CSCおよび異常なStat3経路活性の両方を有することがわかっている。1つの特徴では、本発明の方法は、この群から選択される癌を治療するために実施することができる。一実施形態では、本発明の方法は、以下から選択される癌を治療するために実施することができる：肺癌、乳癌、子宮頸癌(cervical cancer)、結腸直腸癌(colorectal carcinoma)、肝癌(liver cancer)、頭頸部癌、膵臓癌、胃癌および前立腺癌。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0022

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0022】

第3の態様では、本発明は、対象の異常なStat3経路活性に関連する障害を治療または予防する方法であって、少なくとも異常なStat3経路活性が低減されるように、本発明の化合物を含む医薬組成物の治療的有効量を対象に投与するステップを含む方法を提供する。1つの特徴では、異常なStat3経路活性は、リン酸化Stat3、またはStat3リン酸化の代用の上流もしくは下流側の調節因子の発現により確認することができる。障害は、癌であってよい。一実施形態では、癌は、異常なStat3経路活性を有することが知られており、癌の例には、それらに限定されないが以下のものが含まれる：乳癌、頭頸部癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、結腸直腸癌(colorectal carcinoma)、前立腺癌、腎細胞癌、黒色腫、肝細胞癌(hepatocellular carcinoma)、子宮頸癌(cervical cancer)、肉腫、脳腫瘍、胃癌、多発性骨髄腫、白血病およびリンパ腫。障害は、異常なStat3経路活性に関連することが知られている非癌性の状態であってもよく、一実施形態では、自己免疫疾患、炎症性疾患、炎症性腸疾患、関節炎、自己免疫脱髓障害、アルツハイマー病、脳卒中、虚血再灌流傷害および多発性硬化症からなる群から選択される。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0027

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0027】

第8の態様では、本発明は、1つまたは複数の癌幹細胞を阻害する方法を提供する。本方法は、癌幹細胞に本発明の化合物の有効量を投与するステップを含む。本方法は、対象の癌を治療するために、インビトロまたはインビボで実施することができる。一実施形態では、癌は、CSCを有することが知られており、癌の例には、それらに限定されないが以下のものが含まれる：乳癌、頭頸部癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、結腸直腸癌(colorectal carcinoma)、前立腺癌、肝癌(liver cancer)、黒色腫、多発性骨髄腫、脳腫瘍、肉腫、髄芽細胞腫および白血病。一実施形態では、癌は転移性である。別の実施形態では、癌は、化学療法または放射線療法に治療抵抗性である。例えば、癌は、化学療法に本質的に耐性であってよい。さらに別の実施形態では、癌は、最初の治療の後に対象で再発している。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0032

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0032】

第13の態様では、本発明は、例えば、悪性疾患を治療するために、対象の癌細胞を選択的に標的にする方法であって、対象の血漿中の化合物の濃度が各投薬の後の24時間を超える間重要な濃度を超えて維持されず、それによって、正常な細胞を実質的に残しながら癌細胞を選択的に死滅させるように、本発明の化合物を含む医薬組成物を対象に投与するステップを含む方法を提供する。あるいは、本発明の方法に従い、化合物の血漿中濃度は、各投薬の後のある時点、例えば、12、16、20または24時間後に、重要な濃度を超えない。一実施形態では、医薬組成物は、対象の血漿中の化合物濃度が、例えば、連続的に、各投薬の後の12、16および20時間からなる群から選択される持続時間を超える間重要な濃度を超えて維持されないように投与される。様々な実施形態では、重要な

濃度は、約100μM、約50μM、約30μMまたは約20μMである。一実施形態では、癌細胞は、肝癌(liver cancer)、頭頸部癌、膵臓癌、胃癌、腎臓癌(renal cancer)、肉腫、多発性骨髄腫、転移性乳癌、白血病、リンパ腫、食道癌、脳腫瘍、神経膠腫、膀胱癌、子宮内膜癌、甲状腺癌、胆管癌、骨癌、眼癌(網膜芽細胞腫)、胆嚢癌、下垂体癌、直腸癌、唾液腺癌、鼻咽頭癌、乳癌、肺癌、結腸癌、前立腺癌、卵巣癌、神経芽細胞腫、子宮頸癌(cervix cancer)、白血病、黒色腫、口のエピサーモイド(epithermod)、ケラチノサイトおよび皮膚癌からなる群、またはそのサブグループのいずれかから選択される癌の一部である。別の実施形態では、癌細胞は、肺癌、乳癌(転移型を含む)、子宮頸癌(cervical cancer)、結腸直腸癌(colorectal carcinoma)、肝癌(liver cancer)、頭頸部癌、膵臓癌、胃癌および前立腺癌からなる群から選択される癌の一部である。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0049

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0049】

【図1】癌幹細胞特異的療法および従来の癌療法の違いを示す図である。

【図2】癌におけるStat3経路を示す図である。

【図3】図3Aは、Stat3が、Hoechstサイドポピュレーション細胞において構成的に活性であることを示す図である。図3Bは、Stat3が、CD133<sup>+</sup>細胞において構成的に活性であることを示す図である。

【図4】癌幹細胞において、Stat3のノックダウンがアポトーシスを誘導することを示す図である。

【図5】癌幹細胞において、Stat3のノックダウンが、癌幹細胞の球体形成性を阻害することを示す図である。

【図6】化合物401が、Stat3の転写活性化活性を阻害することを示す図である。

【図7】図7Aは、化合物401が、核抽出物においてStat3のDNA結合活性を阻害することを示す図である。図7Bは、化合物401、416および418が、核抽出物においてStat3のDNA結合活性を阻害することを示す図である。

【図8】図8Aは、化合物401が、異種移植腫瘍組織においてStat3のDNA結合活性を阻害することを示す図である。図8Bは、化合物401が、異種移植腫瘍組織において、Stat3下流エフェクターの発現レベルを阻害することを示す図である。

【図9A】Hoechstサイドポピュレーションのソーティングおよび分析を示す図である。

【図9B】Hoechstサイドポピュレーションが、非サイドポピュレーションと同じ程度に化合物401に対して感受性であることを示す図である。

【図10】図10Aは、化合物401が、Hoechstサイドポピュレーション細胞に対してアポトーシス性であることを示す図である。図10Bは、化合物401が、CD133<sup>+</sup>細胞に対してアポトーシス性であることを示す図である。

【図11】化合物401が、CD44<sup>高</sup>の球体形成を遮断することを示す図である。

【図12】インビボの化合物401による処置が、異種移植された腫瘍細胞の球体形成性を減少させることを示す図である。

【図13】化合物401が、癌細胞においてアポトーシスを誘導することを示す図である。

【図14】化合物401が、ヒト膵臓癌異種移植モデルにおいて抗腫瘍活性を表し、腫瘍のリバウンドをなくす点で標準的化学療法とは異なった挙動を示すことを示す図である。

【図15】化合物401が、ヒト頭頸部癌異種移植モデルにおいて抗腫瘍活性を表すことを示す図である。

【図16】化合物401が、ヒト乳癌異種移植モデルにおいて抗腫瘍活性を表すことを示す図である。

【図17】化合物401が、ヒト前立腺癌異種移植モデルにおいて抗腫瘍活性を表すことを示す図である。

【図18】化合物401が、ヒト胃癌異種移植モデルにおいて抗腫瘍活性を表すことを示す図である。

【図19】化合物401が、ヒト肝癌(liver cancer)異種移植モデルにおいて抗腫瘍活性を表すことを示す図である。

【図20】化合物401が、ISMISモデルにおいて転移を阻害することを示す図である。

【図21】化合物401の、ラットにおける薬物動態を示す図である。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0054

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0054】

本明細書で用いるように、用語「癌」および「癌性」は、細胞集団が無秩序な細胞増殖を特徴とする哺乳動物の生理的状態を指すか、記載する。本明細書で用いるように、「癌細胞」および「腫瘍細胞」は、腫瘍細胞集団の大部分を含む非腫瘍形成性細胞と、腫瘍形成性幹細胞(癌幹細胞)の両方を含む、腫瘍に由来する細胞の全集団を指す。癌の例には、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫および白血病を含むが、これらに限定されない。そのような癌のより特定の例には、扁平上皮細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、腹膜の癌、肝細胞癌(hepatocellular cancer)、胃腸癌、脾臓癌、グリア芽細胞腫、子宮頸癌(cervical cancer)、卵巣癌、肝癌(liver cancer)、膀胱癌、肝癌(hepatoma)、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌(colorectal cancer)、子宮内膜癌もしくは子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌(kidney cancer)、肝癌(liver cancer)、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝癌(hepatocarcinoma)および各種の頭頸部癌が含まれる。

【誤訳訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0068

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0068】

この方法は、対象の癌を治療するために用いることができる。CSCおよび異常な(例えば、過活動のもしくは構成的に活性な)STAT3経路活性を有することが公知である癌は、そのような治療にふさわしい候補であり、例には、それらに限定されないが以下のものが含まれる:乳癌、頭頸部癌、肺癌、卵巣癌、脾臓癌、結腸直腸癌(colorectal carcinoma)、前立腺癌、腎細胞癌、黒色腫、肝細胞癌(hepatocellular carcinoma)、子宮頸癌(cervical cancer)、肉腫、脳腫瘍、胃癌、多発性骨髄腫、白血病およびリンパ腫。一実施形態では、本方法は、肝癌(liver cancer)、頭頸部癌、脾臓癌および/または胃癌を治療するために用いられる。別の実施形態では、本方法は、多発性骨髄腫、脳腫瘍および肉腫を治療するために用いられる。

【誤訳訂正10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0072

【訂正方法】変更

**【訂正の内容】****【0072】**

S t a t 3 経路は、 I L - 6 などのサイトカインに反応して、または、 E G F R 、 J A K 、 A b l 、 K D R 、 c - M e t 、 S r c および H e r 2 などの一連のチロシンキナーゼによって活性化することができる。 S t a t 3 の下流側エフェクターには、それらに限定されないが、 B c l - x l 、 c - M y c 、サイクリンD1、 V e g f 、 M M P - 2 およびサバイビン( s u r v i v i n )が含まれる(図2)。表1に示すように、 S t a t 3 経路は、多種多様のヒト疾患で異常に活動的であることがわかっている。調べた既存の臨床試料から、乳癌および肺癌、肝細胞癌(hepatocellular carcinoma)、多発性骨髄腫の半数超で、および頭頸部癌の95%超で、 S t a t 3 経路が持続的活性で存在することが示された。活性化 S t a t 3 は、いくつかの自己免疫疾患および炎症性疾患でも証明されている。さらに、インターロイキン6などのサイトカイン媒介性の炎症は、アテローム硬化[38]、末梢血管疾患[39、40]、冠状動脈疾患[39、40]、高血圧症[41]、骨粗鬆症[42]、2型糖尿病[39]および認知症[43]の一般的な原因であり、 g p 1 3 0 - J a k - S t a t は I L - 6 によって活性化される主な経路であるので、 S t a t 3 経路の阻害は、これらの疾患も予防し得る。

**【誤訳訂正11】****【訂正対象書類名】明細書****【訂正対象項目名】0073****【訂正方法】変更****【訂正の内容】****【0073】**

【表1】

表1.ヒト疾患におけるSTAT3経路の活性化

疾患		参考文献
腫瘍疾患	固体腫瘍	乳癌 [44]
		頭頸部癌(SCCHN) [45]
		肺癌 [46]
		卵巣癌 [47]
		膀胱癌 [48]
		結腸直腸癌 (Colorectal carcinoma) [49]
		前立腺癌 [50]
		腎細胞癌 [51]
		黒色腫 [52]
		肝細胞癌 (Hepatocellular carcinoma) [34]
		子宮頸癌 (Cervical Cancer) [53]
		子宮内膜癌 [53]
		肉腫 [54, 55]
		脳腫瘍 [56]
		胃癌 [27]
免疫疾患	血液系腫瘍	多発性骨髄腫 [57]
		白血病 HTLV-1依存性白血病 [58]
		慢性骨髓性白血病 [51]
		急性骨髓性白血病 [59]
		大顆粒リンパ球白血病 [60]
		リンパ腫 EBV関連/バーキット [61]
		菌状息肉腫 [51]
		HSVサウミリ依存性(T細胞) [51]
		皮膚T細胞リンパ腫 [62]
		ホジキン病 [51]
		未分化大細胞リンパ腫 [63]
		炎症性腸疾患 [64]
		炎症性関節炎 [65-67]
		クローン病 [68]
		慢性炎症状態 [69]
増殖性障害	自己免疫	関節リウマチ [65, 66, 70-72]
		全身性エリテマトーデス [73]
		喘息 [74]
		アレルギー [75]
		感染症 [76]
		乾癬 [77]
		ケロイド [78]
CNS疾患	いぼ	[79]
	骨髄異形成症候群	[80]
	真性赤血球増加症	[81]
	アルツハイマー病	[36, 82, 83]
	多発性硬化症(MS)	[36, 82, 84]

一実施形態では、本発明によるSTAT3阻害剤は、以下の通りである：2-(1-ヒドロキシエチル)-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-アセチル-7-クロロ-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-アセチル-7-フルオロ-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、2-エチル-ナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、リン酸モノ-[1-(4,9-ジオキソ-3a,4,9,9a-テトラヒドロ-ナフト[2,3-b]フラン-2-イル)-ビニル]エステル、リン酸1-(4,9-ジオキソ-3a,4,9,9a-テトラヒドロ-ナフト[2,3-b]フラン-2-イル)-ビニルエステルジメチルエステル、その鏡像異性体、ジアステレオマー、互変異性体およびその塩も

しくは溶媒和物（「本発明の化合物」）（実施例2）。本発明は、本発明の化合物がCSC自己再生を阻害し、CSCでアポトーシスを誘導することを示す、インピトロおよびインビオデータの両方も提供する（実施例3）。

【誤訳訂正12】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0077

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0077】

したがって、別の態様では、本発明は、本発明の化合物の有効量が投与される、細胞Statt3経路活性を阻害する方法を提供する。別の態様では、本発明の化合物は、異常なStatt3経路活性に関連する障害または状態を治療または予防するための医薬組成物を製剤化するために用いることができる。1種の障害の中のサブタイプであってよい障害に罹患している患者が、患者の細胞の少なくとも一部に、必ずしもそうではないが障害の病状に寄与することができる、異常なStatt3経路活性を一般に有する場合、本明細書で、障害は異常なStatt3経路活性に「関連する」とみなされる。異常なStatt3経路活性に関連することが公知である障害の一部には、それらに限定されないが以下のものが含まれる：自己免疫疾患、炎症性疾患、炎症性腸疾患、関節炎、自己免疫脱髄障害、アルツハイマー病、脳卒中、虚血再灌流傷害および多発性硬化症。異常なStatt3経路活性に関連することが公知である障害の一部は癌であり、例には、それらに限定されないが以下のものが含まれる：様々な種類の乳癌、頭頸部癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、結腸直腸癌（colorectal carcinoma）、前立腺癌、腎細胞癌、黒色腫、肝細胞癌（hepatocellular carcinoma）、子宮頸癌（cervical cancer）、肉腫、脳腫瘍、胃癌、多発性骨髄腫、白血病およびリンパ腫。

【誤訳訂正13】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0081

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0081】

したがって、一態様では、本発明は、本発明の化合物の有効量が細胞に投与される、癌幹細胞を阻害する方法を提供する。CSCを有することが公知である癌はそのような治療の良好な候補であり、例には、それらに限定されないが以下のものが含まれる：様々な種類の乳癌、頭頸部癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、結腸直腸癌（colorectal carcinoma）、前立腺癌、肝癌（liver cancer）、黒色腫、多発性骨髄腫、脳腫瘍、肉腫、髄芽細胞腫および白血病。

【誤訳訂正14】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0085

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0085】

本方法の一実施形態では、治療される癌は、以下の群から選択される：肝癌（liver cancer）、頭頸部癌、膵臓癌、胃癌、腎臓癌（renal cancer）、肉腫、多発性骨髄腫、転移性乳癌、転移性前立腺癌、白血病、リンパ腫、食道癌、脳腫瘍、神経膠腫、膀胱癌、子宮内膜癌、甲状腺癌、胆管癌、骨癌、眼癌（網膜芽細胞腫）、胆囊癌、下垂体癌、直腸癌、唾液腺癌および鼻咽頭癌。

【誤訳訂正15】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0159

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0159】

肝癌(liver cancer)異種移植モデル。HepG2ヒト肝癌(liver cancer)細胞を、雌の無胸腺ヌードマウスの皮下に接種し( $8 \times 10^6$ 細胞/マウス)、触知可能な腫瘍を形成させた。この研究において、腫瘍がおよそ $700\text{mm}^3$ に達した場合に投薬を始めた。動物を、 $10\text{mg/kg}$ の化合物401またはビヒクル対照を用いて毎日静脈内(i.v.)処置した。化合物401は、1.5%のアルブミン中に $2\text{mg/ml}$ で調合した。動物に、計 $10$ 用量の化合物401またはビヒクル対照を与えた。腫瘍を、処置期間中を通して測定した。表19に示すように、腫瘍成長の非常に後期のステージにおいて処置を開始しても、単剤療法として $10\text{mg/kg}$ の化合物401を用いたi.v.処置は、腫瘍の成長をさらに強力に阻害した。化合物401の最適な腫瘍の成長阻害は52.3%であると計算され、p値は0.05であった。ビヒクルまたは $10\text{mg/kg}$ の化合物401のi.v.投与による、体重の有意な変化はなかった。これらのデータは、化合物401をヒト肝癌(liver cancer)のこのモデルにおいて有効である投与計画において、安全に投薬できることを示唆する。

【誤訳訂正16】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0160

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0160】

(実施例6)

抗転移効力

化合物401を、ISMSモデルにおいて転移を阻害するその能力について、さらに試験した。脾臓内ヌードマウスモデル系(ISMSモデル)は、この技術により肝臓に実験的転移を起こすことができる、結腸直腸癌(colorectal carcinoma)の悪性拳動の研究に適している。このモデルにおいて、 $0.1\text{ml}$ のPBS中の $100$ 万個のHT29細胞を、ヌードマウスの脾被膜下に注入した。脾臓を、腹膜腔内に元に戻し、切開部を閉じた。瀕死の場合または注入30日後にマウスを犠牲にした。脾臓および肝臓を取り出し、試験し、腫瘍病巣の数を記録した。マウスを、2つの群に分け、対照群( $n=4$ )にビヒクルを与え、他の群には $20\text{mg/kg}$ の化合物401を与えた( $n=4$ )。薬剤を、i.s.注入の2日目から始めて30日目まで、i.p.を介して5日/週投与した。一次腫瘍および転移肝腫瘍の数を顕微鏡によって評価した。代表的写真を、図20に示す。ビヒクルを用いた対照群において、脾臓に一次腫瘍の重大な負荷があった(図20、左上のパネル)。重度の自然発生の肝転移を観察した(図20、右上のパネル)。化合物401による処置は、一次腫瘍病巣の数および自然発生肝転移をかなり減少させた(図20、下のパネル)。