

【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29年10月12日(2017.10.12)

【公開番号】特開2017-121233(P2017-121233A)

【公開日】平成29年7月13日(2017.7.13)

【年通号数】公開・登録公報2017-026

【出願番号】特願2016-232580(P2016-232580)

【国際特許分類】

C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
C 0 7 D	473/34	(2006.01)
C 0 7 D	405/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/416	(2006.01)
A 6 1 K	31/52	(2006.01)
A 6 1 K	51/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 Q	1/02	Z N A
G 0 1 N	33/15	Z
G 0 1 N	33/50	Z
C 0 7 D	473/34	3 2 1
C 0 7 D	405/12	
A 6 1 K	31/416	
A 6 1 K	31/52	
A 6 1 K	43/00	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	49/02	C
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成29年8月14日(2017.8.14)

【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

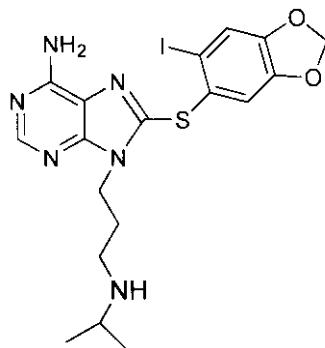
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式を有する化合物：

## 【化1】



またはその薬学的に許容される塩であって、ヒト患者におけるHSP90依存的腫瘍の処置に使用されるためのものであり、

前記化合物は、前記患者に、週1回、週2回、および週2回に次いで1週間休み、から選択される投与スケジュールに従って、約5mg/m<sup>2</sup>～約250mg/m<sup>2</sup>の範囲の用量で静脈内投与されるか、または、

前記化合物は、約0.3μM～約7.5μMの範囲での投与後約24時間での腫瘍内濃度、約0.05μM～約3.5μMの範囲での投与後約48時間での腫瘍内濃度、約150～約4,000μM·hの新規処置サイクルの開始後のAUC<sub>0～336h</sub>、約75～約2,000μM·hの新規処置サイクルの開始後のAUC<sub>0～168h</sub>、または、約0.5μM～約7.5μMの0～336時間の間の腫瘍内濃度[PU-H71]<sub>avg</sub>を提供するために十分な量で患者に投与される、

化合物。

## 【請求項2】

前記患者に投与される前記化合物の量が、前記化合物の投与後約16～約24時間の間の少なくとも1つの時点で、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%または100%の発癌性HSP90の占拠率を提供する、請求項1に記載の前記使用のための化合物。

## 【請求項3】

投与後約24時間後の前記化合物の腫瘍内濃度が、約1μM～約3μM、約1μM～約5μM、約3μM～約5μM、または約5μM～約7μMの範囲である、請求項1に記載の前記使用のための化合物。

## 【請求項4】

投与後約48時間後の前記化合物の腫瘍内濃度が、約0.5μM～約1μM、約1μM～約2μM、約0.5μM～約2μM、または約0.25μM～約2μMの範囲である、請求項1に記載の前記使用のための化合物。

## 【請求項5】

新規処置サイクルの開始後の腫瘍AUC<sub>0～336h</sub>が、約3000～約4000μM·h、2000～約3000μM·h、1000μM·h～約2000μM·h、1000～約1500μM·h、500～約1000μM·h、または300～約800μM·hである、請求項1に記載の前記使用のための化合物。

## 【請求項6】

新規処置サイクルの開始後の腫瘍AUC<sub>0～168h</sub>が、約150～約400μM·h、200～約500μM·h、500～約1000μM·h、または100～約2000μM·hである、請求項1に記載の前記使用のための化合物。

## 【請求項7】

0～336時間の間の腫瘍内濃度[PU-H71]<sub>avg</sub>が、約1μM～約5μM、3μM～約5μM、または3μM～約7μMである、請求項1に記載の前記使用のための化合物。

## 【請求項8】

前記用量が、約20mg/m<sup>2</sup>～約250mg/m<sup>2</sup>、50mg/m<sup>2</sup>～約250mg

/ m<sup>2</sup>、または 75 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 250 mg / m<sup>2</sup> の範囲である、請求項 1 に記載の前記使用のための化合物。

【請求項 9】

腫瘍が HSP90 阻害剤を用いる療法に応答する可能性があるかどうかを決定するための方法であって、

(a) 前記腫瘍または前記腫瘍に由来する細胞を含有する試料を、腫瘍または腫瘍細胞中に存在する腫瘍特異的形態の HSP90 に優先的に結合する検出可能に標識された HSP90 阻害剤と接触させる；

(b) 前記腫瘍または前記試料中の前記腫瘍細胞に結合した標識された HSP90 阻害剤の量を測定する；および

(c) ステップ (b) で測定された前記腫瘍または前記試料中の前記腫瘍細胞に結合した標識された HSP90 阻害剤の量を、正常細胞に結合した標識された HSP90 阻害剤の参考量と比較する；

ステップを含み、

ステップ (b) で測定された前記腫瘍または前記腫瘍細胞に結合した標識された HSP90 阻害剤の量が前記参考量と比較してより多い場合、前記腫瘍が前記 HSP90 阻害剤に応答する可能性があることを示す方法；または、

(a) 腫瘍または腫瘍細胞中に存在する腫瘍特異的形態の HSP90 に優先的に結合する放射標識された形態の前記 HSP90 阻害剤を、患者が療法として HSP90 の阻害剤を受けている期間内の複数の時点で前記患者に投与する；

(b) ステップ (a) における前記投与後の前記複数の時点で、前記患者の腫瘍中の前記放射標識された HSP90 阻害剤の濃度を測定する；および

(c) ステップ (b) で測定された前記放射標識された HSP90 阻害剤の前記濃度を、前記腫瘍を有効に処置するのに必要とされる前記 HSP90 阻害剤の最小濃度と比較する；

ステップを含み、

前記腫瘍を処置するのに必要とされる前記最小濃度よりも測定された濃度が高い場合、前記患者が前記 HSP90 阻害剤を用いる療法に応答する可能性があることを示す方法。

【請求項 10】

画像化できる腫瘍を有するがん患者が HSP90 の阻害剤を用いる療法に応答する可能性があるかどうかを決定するための方法であって、

(a) 患者に、前記腫瘍中または前記腫瘍の腫瘍細胞中に存在する腫瘍特異的形態の HSP90 に優先的に結合する放射標識された HSP90 阻害剤を投与する；

(b) ステップ (a) における前記投与後の複数の時点で前記患者の腫瘍による前記放射標識された HSP90 阻害剤の取込みを測定する；

(c) ステップ (a) における前記投与後の前記複数の時点で同時に前記患者の所定の健康な組織による前記放射標識された HSP90 阻害剤の取込みを測定する；

(d) ステップ (b) において複数の時点で測定された前記取込みと、ステップ (c) において同じ時点で測定された前記取込みとの比を算出する；および

(e) 前記患者が HSP90 の前記阻害剤を用いる療法に応答する可能性を決定する；

ステップを含み、

ステップ (d) で算出された複数の時点での比が 2 より大きい場合、前記患者が応答する可能性があることを示す方法；

または、

HSP90 の前記阻害剤が、所定量として投与され、

(a) 患者に、前記腫瘍中または前記腫瘍の腫瘍細胞中に存在する腫瘍特異的形態の HSP90 に優先的に結合する放射標識された形態の前記 HSP90 阻害剤を投与する；

(b) ステップ (a) における前記投与後の複数の時点で前記患者の腫瘍による前記放射標識された形態の前記 HSP90 阻害剤の取込みを測定する；

(c) 前記所定用量の前記HSP90阻害剤について、ステップ(c)における前記複数の時点で測定された前記取込みに基づいて、前記複数の時点のそれぞれにおいて前記患者の腫瘍中に存在する前記HSP90阻害剤の濃度を算出する；および

(d) ステップ(c)で算出された前記HSP90阻害剤の濃度を、前記HSP90阻害剤が前記腫瘍を処置するのに有効であるために、前記複数の時点で腫瘍中に存在する必要がある前記HSP90阻害剤の参照濃度と比較する；

ステップを含み、

ステップ(c)で算出された前記HSP90阻害剤の前記濃度が、前記腫瘍を有効に処置するのに必要とされ、患前記者に対して毒性的でない前記参照濃度と等しいか、またはそれを超える場合、前記患者が前記所定用量の前記HSP90阻害剤を用いる療法に応答する可能性がある方法。

#### 【請求項11】

画像化できる腫瘍を有する特定のがん患者について、HSP90阻害剤を用いる療法のための有効用量および投与頻度を決定するための方法であって、

(a) 患者に、腫瘍または腫瘍細胞中に存在する腫瘍特異的形態のHSP90に優先的に結合する放射標識された形態の前記HSP90阻害剤を投与する；

(b) ステップ(a)における前記投与後の複数の時点で前記患者の腫瘍による前記放射標識された形態の前記HSP90阻害剤の取込みを測定する；および

(c) ステップ(b)における前記複数の時点で測定された前記取込みに基づいて、前記複数の時点のそれぞれにおいて、前記腫瘍を処置するのに有効である前記HSP90がん阻害剤の濃度を前記腫瘍中で維持するのに必要とされる用量および投与頻度を算出し、それによって、前記がん患者について、前記HSP90阻害剤を用いる療法に関する前記有効用量および前記投与頻度を決定する；

ステップを含む方法。

#### 【請求項12】

がん患者における画像化できる腫瘍中に存在するHSP90阻害剤の濃度を決定するための方法であって、

(a) 患者に、所定量のHSP90阻害剤と、腫瘍または腫瘍細胞中に存在する腫瘍特異的形態のHSP90に優先的に結合する、所定量の放射標識された形態の前記HSP90阻害剤とを同時投与する；

(b) ステップ(a)における前記同時投与後の1つ以上の予め規定された時点で前記患者の腫瘍による前記放射標識されたHSP90阻害剤の取込みを定期的に測定する；および

(c) ステップ(b)における前記放射標識されたHSP90阻害剤の前記取込みの測定値に基づいて、任意の時点で前記腫瘍中に存在する前記HSP90阻害剤の前記濃度を決定する；

ステップを含む方法。

#### 【請求項13】

がん患者における画像化できる腫瘍のHSP90阻害剤を用いる療法に対する応答性を決定するための方法であって、

(a) 腫瘍または腫瘍細胞中に存在する腫瘍特異的形態のHSP90に優先的に結合する放射標識された形態の前記HSP90阻害剤を、前記患者が療法としてHSP90の阻害剤を受けている期間内の複数の時点で前記患者に投与する；

(b) ステップ(a)における前記投与後の前記複数の時点で、前記患者の腫瘍中の前記放射標識されたHSP90阻害剤の濃度を測定する；および

(c) ステップ(b)で測定された前記放射標識されたHSP90阻害剤の前記濃度を、前記腫瘍を有効に処置するのに必要とされる前記HSP90阻害剤の最小濃度と比較する；

ステップを含み、

前記腫瘍を処置するのに必要とされる前記最小濃度よりも測定された濃度が高い場合、

前記患者が前記HSP90阻害剤を用いる療法に応答する可能性があることを示す方法。

**【請求項14】**

患者中に存在するヒトがんがHSP90阻害剤を用いる療法に応答する可能性があるかどうかを決定するための方法であって、

(a) 患者のがんに由来する細胞を含む試料中に存在し、HSP90タンパク質を単独で、またはそれに加えてHSP70タンパク質を発現する細胞について、以下のパラメータ：活性化されたAKT経路、PTEN腫瘍抑制因子の機能もしくは発現における欠陥、活性化されたSTAT5経路、またはBcl- $\times$ Lタンパク質発現、のうちの少なくとも1つの存在を評価する；および

(b) 前記HSP90阻害剤を用いる療法に応答した1人以上のがん患者に由来するヒトがん細胞について、ステップ(a)で得られた前記評価を、ステップ(a)で評価されたと同じパラメータまたは複数のパラメータの所定の参照評価と比較して、それにより前記患者のがんが前記HSP90阻害剤を用いる療法に応答する可能性があるかどうかを決定する；

ステップを含む方法。

**【請求項15】**

前記検出可能に標識されたHSP90阻害剤または放射標識されたHSP90阻害剤が、療法として投与される標識された形態のHSP90阻害剤である、請求項9～13のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項16】**

療法として投与される前記HSP90阻害剤がPU-H71またはPU-H71の類似体、相同体もしくは誘導体である、請求項9～13または15のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項17】**

前記検出可能に標識されたHSP90阻害剤または放射標識されたHSP90阻害剤が、標識された形態のPU-H71である、請求項9～13または15のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項18】**

前記検出可能に標識されたHSP90阻害剤または放射標識されたHSP90阻害剤が、標識された形態のPU-HZ151である、請求項9～13または15のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項19】**

前記検出可能に標識された、または放射標識されたHSP90阻害剤が、[<sup>124</sup>I]-PU-H71である、請求項17に記載の方法。

**【請求項20】**

前記検出可能に標識された、または放射標識されたHSP90阻害剤が、[<sup>124</sup>I]-PU-HZ151である、請求項18に記載の方法。

**【請求項21】**

前記腫瘍または前記患者由来の細胞が、結腸直腸がん、膵臓がん、甲状腺がん、基底細胞がん、メラノーマ、腎細胞がん、膀胱がん、前立腺がん、小細胞肺がんおよび非小細胞肺がんを含む肺がん、乳がん、神経芽細胞腫、消化管間質腫瘍、食道がん、胃がん、肝臓がん、胆嚢がん、肛門がんを含む消化管がん、グリオーマを含む脳腫瘍、慢性骨髓性白血病および急性骨髓性白血病を含む白血病、濾胞性リンパ腫およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を含むリンパ腫、ならびに卵巣がん、子宮頸がん、および子宮内膜がんを含む婦人科がんからなる群から選択されるがんと関連する、請求項9～20のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項22】**

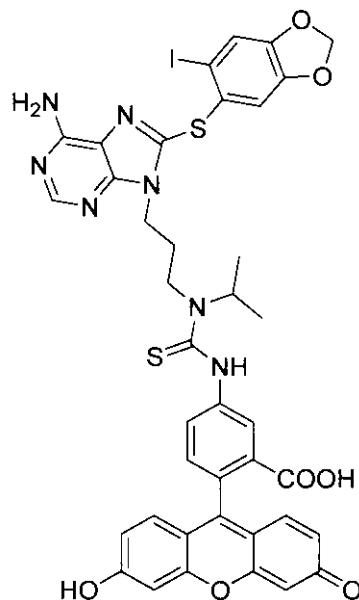
前記試料は、生検、微細針吸引または外科的手順の間に得られる、請求項9～14のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項23】**

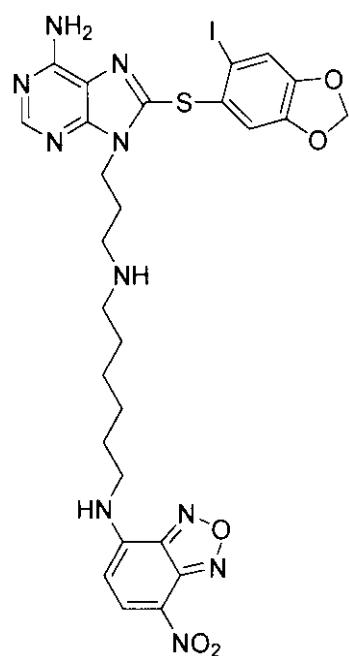
前記試料は、生細胞、凍結された細胞、固定および透過処理した細胞、またはホルマリン固定パラフィン包埋細胞を含む、請求項 9 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 24】**

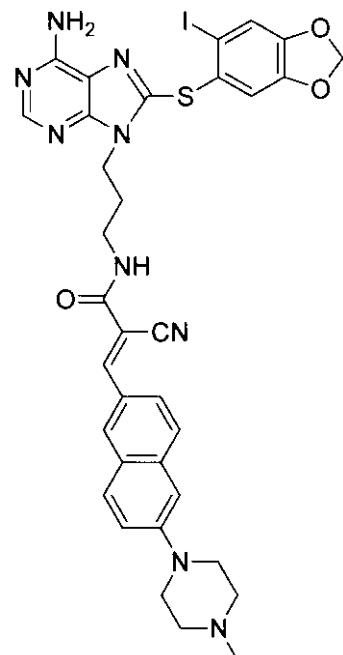
以下の群から選択される化学式を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩：  
**【化 2】**



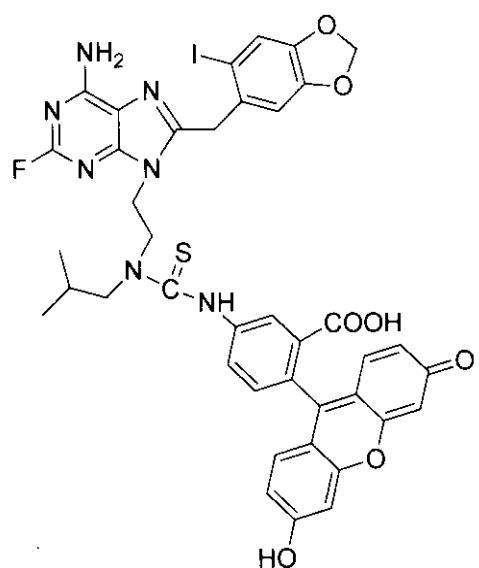
**【化 3】**



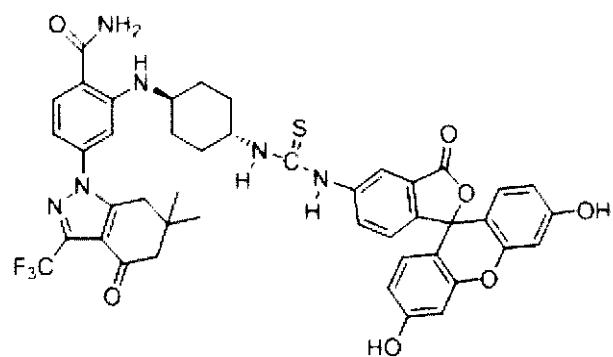
【化 4】



【化 5】



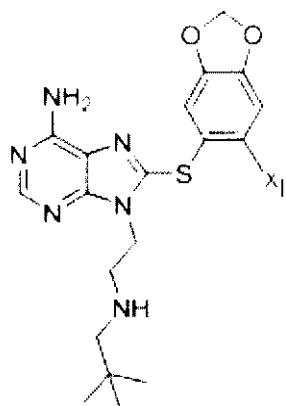
【化 6】



【請求項 2 5】

化学式：

## 【化7】



を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、<sup>X</sup> Iが<sup>1 2 3</sup> I、<sup>1 2 4</sup> I、<sup>1 2 5</sup> Iおよび<sup>1 3 1</sup> Iから選択される放射性アイソトープである化合物。

## 【請求項26】

請求項24または25に記載の化合物を含む医薬組成物。

## 【請求項27】

神経変性疾患に罹患する患者がHSP90阻害剤を用いる療法に応答する可能性があるかどうかを決定するための方法であって、

(a) 脳細胞を含有する試料を、前記患者の細胞中に存在する病原性形態のHSP90に優先的に結合する放射標識されたHSP90阻害剤と接触させる；

(b) 前記試料中の前記脳細胞に結合した標識されたHSP90阻害剤の量を測定する；および

(c) ステップ(b)で測定された前記試料中の前記脳細胞に結合した標識されたHSP90阻害剤の量を、参照量と比較する；

ステップを含み、

ステップ(b)で測定された前記脳細胞に結合した標識されたHSP90阻害剤の量が前記参照量と比較してより多い場合、前記患者が前記HSP90阻害剤に応答する可能性があることを示し、前記放射標識されたHSP90阻害剤が請求項25に記載の化合物である方法。

## 【請求項28】

前記患者に、HSP90阻害剤を療法として投与する工程をさらに含み、前記放射標識されたHSP90阻害剤が、療法として投与されるHSP90阻害剤の標識された形態である、請求項27に記載の方法。

## 【請求項29】

前記患者に、HSP90阻害剤を療法として投与する工程をさらに含み、前記放射標識されたHSP90阻害剤が、療法として投与されるHSP90阻害剤とは異なる、請求項27に記載の方法。

## 【請求項30】

前記神経変性疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知症、球脊髄性筋萎縮症から選択される、請求項27に記載の方法。

## 【請求項31】

前記試料は、生検、微細針吸引または外科的手順の間に得られる、請求項27に記載の方法。

## 【請求項32】

前記試料は、生細胞、凍結された細胞、固定および透過処理した細胞、またはホルマリン固定パラフィン包埋細胞を含む、請求項27に記載の方法。