

【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 29 年 5 月 25 日 (2017.5.25)

【公表番号】特表 2016-515546 (P2016-515546A)

【公表日】平成 28 年 5 月 30 日 (2016.5.30)

【年通号数】公開・登録公報 2016-033

【出願番号】特願 2016-504349 (P2016-504349)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/341 (2006.01)

A 6 1 K 31/396 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/341

A 6 1 K 31/396

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成 29 年 4 月 6 日 (2017.4.6)

【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

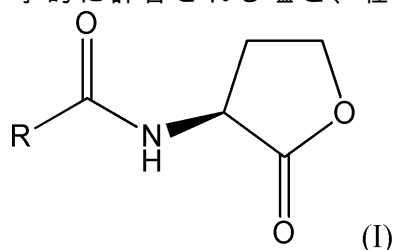
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有効量の下記式 (I) の N-アシルホモセリンラクトン (AHL) アナログ化合物またはその薬学的に許容される塩と、任意で薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物：

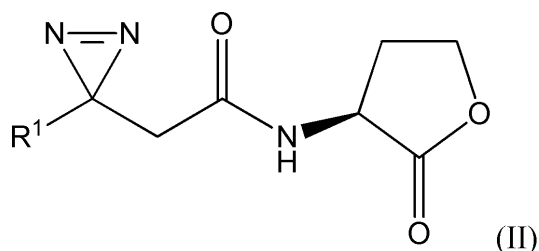


式中、Rは、

1つまたは複数のジアジレニル基を有し、アルキル、アルケニル、またはアルキニル基上に4位以上で1つまたは複数のカルボニル基を有していてもよく、かつアジド、ヒドロキシル、またはハロでさらに置換されていてもよい、約9～約15炭素原子の直鎖アルキル、アルケニル、またはアルキニルである。

【請求項 2】

化合物が、式 (II)：



のものであり、

式中、 R^1 が、

ジアジレニル基；

1つもしくは複数のカルボニル基；または

1つもしくは複数の独立して選択されるアジド、ヒドロキシル、もしくはハロ基

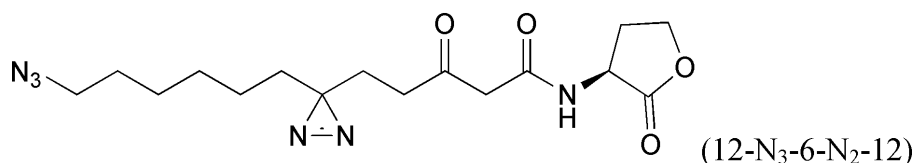
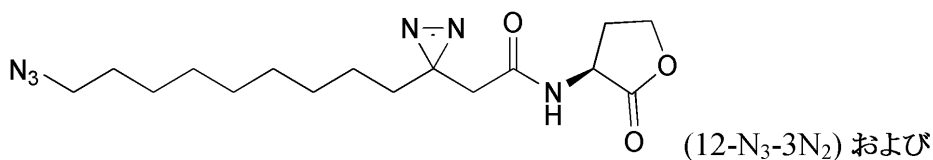
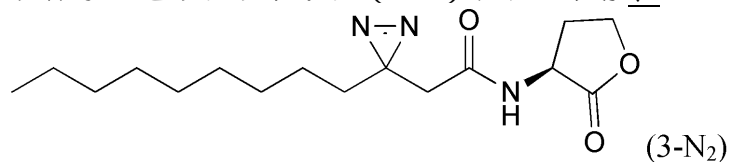
のうちの1つまたは複数を有していてもよい、約7～13炭素原子の直鎖アルキル、アルケニル、またはアルキニルである、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項3】

TRAILポリペプチドである腫瘍調節剤をさらに含む、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項4】

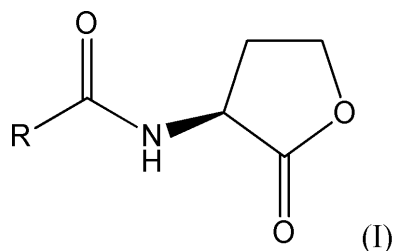
N-アシルホモセリンラクトン（AHL）アナログが、



からなる群より選択される、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項5】

患者における腫瘍を治療するための医薬の製造における、下記式(I)のN-アシルホモセリンラクトン（AHL）アナログ化合物：



または薬学的に許容される塩、および任意で薬学的に許容される賦形剤の使用であって、式中、Rが、

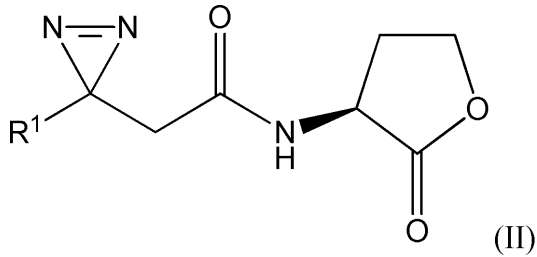
1つまたは複数のジアジレニル基を有し、1つまたは複数のカルボニル基を有していてもよく、かつアジド、ヒドロキシル、またはハロでさらに置換されていてもよい、約9～約15炭素原子の直鎖アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、

腫瘍が、肺腫瘍、頸部腫瘍、乳房腫瘍、および脳腫瘍からなる群より選択される、使用

。

【請求項 6】

化合物が、式(II)の化合物：



であり、

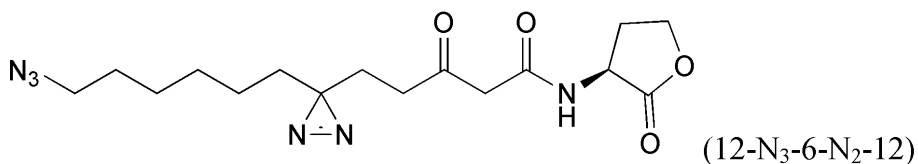
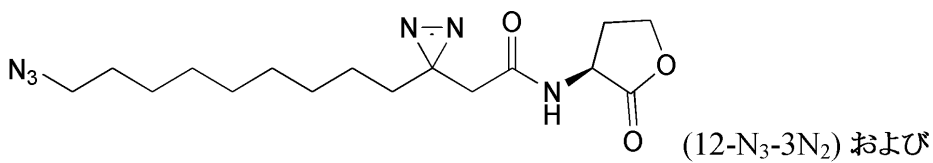
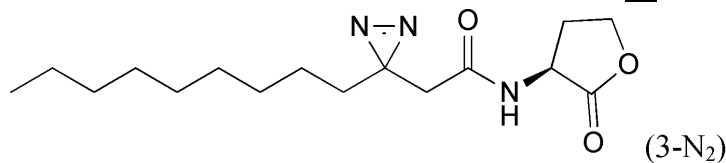
式中、R¹が、ジアジレニル基；1つもしくは複数のカルボニル基；または1つもしくは複数の独立して選択されるアジド、ヒドロキシル、もしくはハロ基のうちの1つまたは複数を有していてもよい、約7～13炭素原子の直鎖アルキル、アルケニル、またはアルキニルである、請求項5記載の使用。

【請求項 7】

前記医薬が、TRAILポリペプチドである腫瘍調節剤の有効量をさらに含む、請求項5記載の使用。

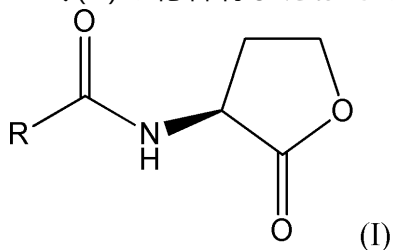
【請求項 8】

N-アシルホモセリンラクトン（AHL）アナログが、

からなる群より選択される、請求項5記載の使用。

【請求項 9】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩：



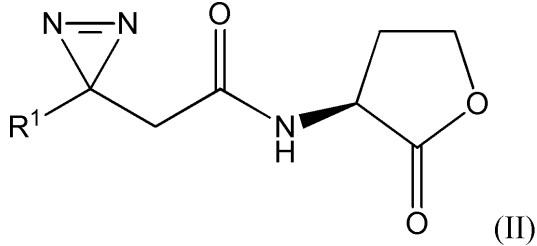
式中、Rは、

1つまたは複数のジアジレニル基を有し、アルキル、アルケニル、またはアルキニル基上に4位以上で1つまたは複数のカルボニル基を有していてもよく、かつアジド、ヒドロキシル、またはハロでさらに置換されていてもよい、約9～約15炭素原子の直鎖アルキル、

アルケニル、またはアルキニルである。

【請求項 10】

化合物が、式(II)の化合物：



であり、

式中、 R^1 が、

ジアジレニル基；

1つもしくは複数のカルボニル基；または

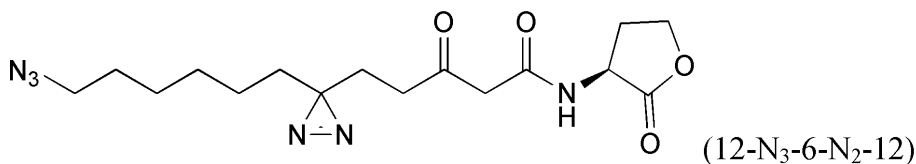
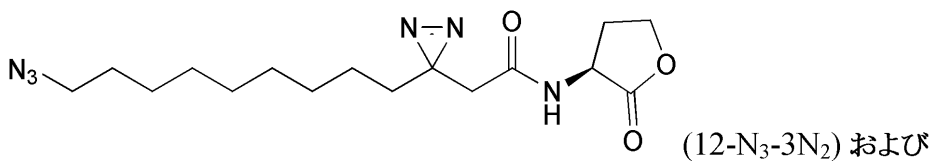
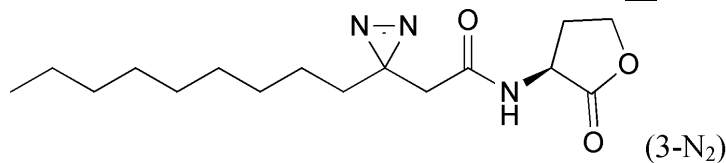
1つもしくは複数の独立して選択されるアジド、ヒドロキシル、もしくはハロ基のうちの1つまたは複数を有していてもよい、約7～13炭素原子の直鎖アルキル、アルケニル、またはアルキニルである、請求項9記載の化合物。

【請求項 11】

TRAILポリペプチドである腫瘍調節剤と薬学的に組み合わせられた、請求項9記載の化合物。

【請求項 12】

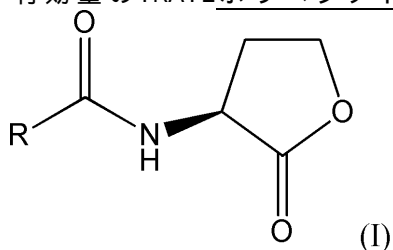
N-アシルホモセリンラクトン（AHL）アナログが、



からなる群より選択される、請求項9記載の化合物。

【請求項 13】

腫瘍細胞において、アポトーシス、細胞分裂の停止、または細胞増殖の阻害を誘導するための医薬の製造における、有効量のN-アシルホモセリンラクトン（AHL）化合物および有効量のTRAILポリペプチドの使用であって、AHL化合物が式(I)：



のものであり、

式中、Rが、

1つまたは複数のジアジレニル基を有し、1つまたは複数のカルボニル基を有していてもよく、かつアジド、ヒドロキシル、またはハロでさらに置換されていてもよい、約9～約15炭素原子の直鎖アルキル、アルケニル、またはアルキニル

であり、

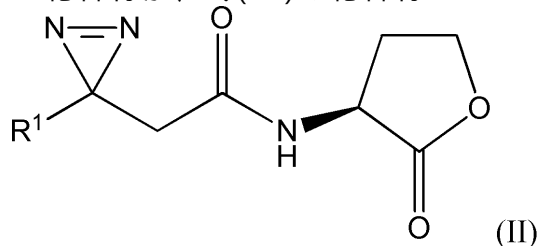
腫瘍細胞が、肺腫瘍細胞、頸部腫瘍細胞、乳房腫瘍細胞、および脳腫瘍細胞からなる群より選択される、使用。

【請求項14】

有効量のAHLアナログが、腫瘍細胞において、小胞体ストレス応答（unfolded protein response）（UPR）の、小胞体膨張（endoplasmic reticulum swelling）（ERS）の、または両方の活性化剤である、請求項13記載の使用。

【請求項15】

化合物が、式(II)の化合物：



であり、

式中、R¹が、

ジアジレニル基；

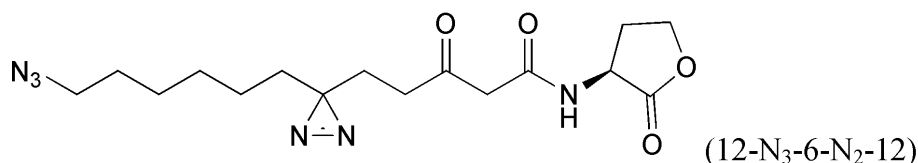
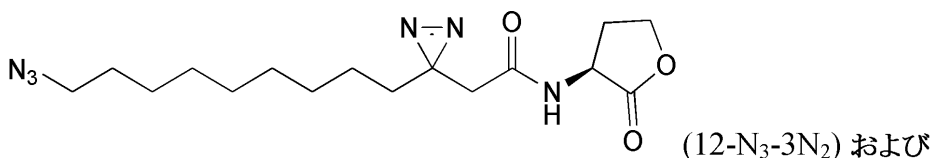
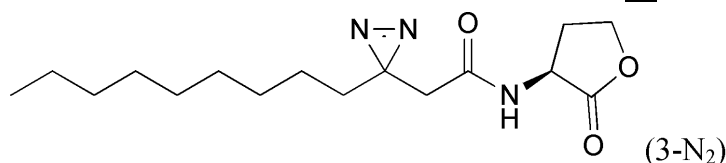
1つもしくは複数のカルボニル基；および

1つもしくは複数の独立して選択されるアジド、ヒドロキシル、もしくはハロ基
 のうちの1つまたは複数を有していてもよい、約7～13炭素原子の直鎖アルキル、アルケニル、またはアルキニルである、

請求項13記載の使用。

【請求項16】

N-アシルホモセリンラクトン（AHL）アナログが、



からなる群より選択される、請求項13記載の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

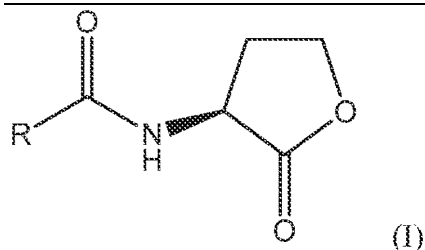
【補正の内容】

【 0 0 1 4 】

様々な態様において、本発明は、容器中に、薬学的に許容される液体媒体中に溶解されていてもよい本発明の化合物、例えば化合物(S)-(3-N₂)を含むキットを提供し、キットは、第2容器中に、薬学的に許容される液体媒体中に溶解されていてもよい腫瘍調節剤、例えばTRAILをさらに含んでいてもよく、投与もしくは保管情報または両方をさらに含んでいてもよい。

[本発明1001]

有効量の下記式(I)のN-アシルホモセリンラクトン(AHL)アナログ化合物またはその薬学的に許容される塩と、任意で薬学的に許容される賦形剤とを含む、薬学的組成物：



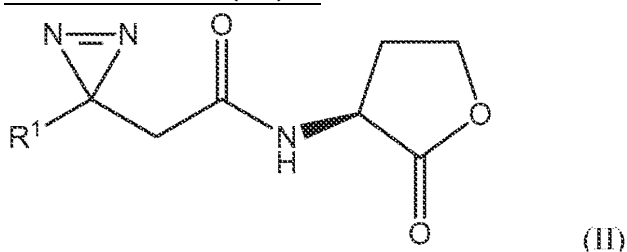
式中、Rは、

1つまたは複数のジアジレニル基を有し、アルキル、アルケニル、またはアルキニル基上に4位以上で1つまたは複数のカルボニル基を有していてもよく、かつアジド、ヒドロキシル、またはハロでさらに置換されていてもよい、約9～約15炭素原子の直鎖アルキル、アルケニル、またはアルキニル

である。

[本発明1002]

化合物が、式(II)：



のものであり、

式中、R¹が、

(j)ジアジレニル基；

(k)1つもしくは複数のカルボニル基；または

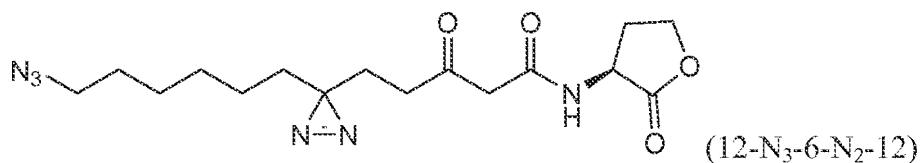
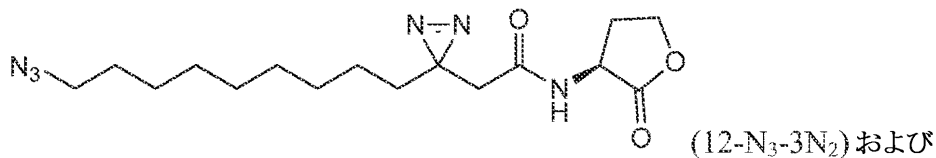
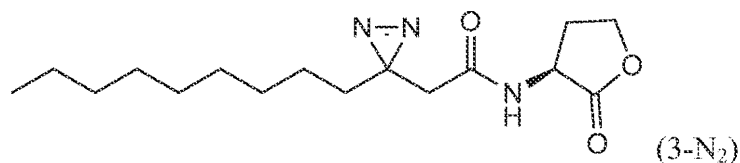
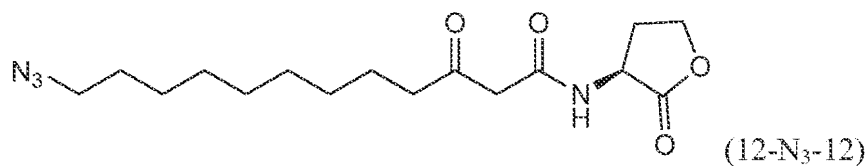
(l)1つもしくは複数の独立して選択されるアジド、ヒドロキシル、もしくはハロ基のうちの1つまたは複数を有していてもよい、約7～13炭素原子の直鎖アルキル、アルケニル、またはアルキニルである、本発明1001の薬学的組成物。

[本発明1003]

TRAILポリペプチドである腫瘍調節剤をさらに含む、本発明1001の薬学的組成物。

[本発明1004]

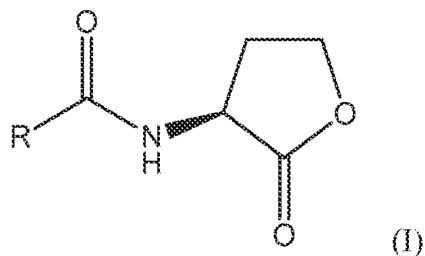
N-アシルホモセリンラクトン(AHL)アナログが、



からなる群より選択される、本発明1001の薬学的組成物。

[本発明1005]

有効量の下記式(I)のN-アシルホモセリンラクトン(AHL)アナログ化合物：



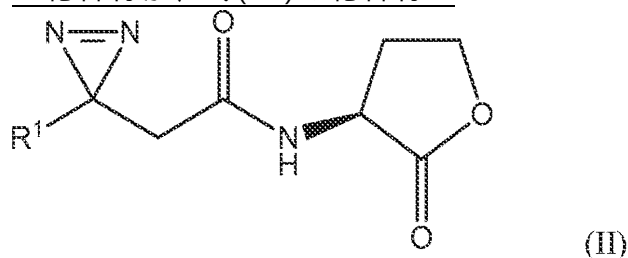
または薬学的に許容される塩、および任意で薬学的に許容される賦形剤を患者へ投与する工程を含み、

式中、Rが、

1つまたは複数のジアジレニル基を有し、1つまたは複数のカルボニル基を有していてもよく、かつアジド、ヒドロキシル、またはハロでさらに置換されていてもよい、約9～約15炭素原子の直鎖アルキル、アルケニル、またはアルキニルである、患者における腫瘍を治療する方法。

[本発明1006]

化合物が、式(II)の化合物：



であり、

式中、R¹が、

(g) ジアジレニル基；

(h) 1つもしくは複数のカルボニル基；または

(i) 1つもしくは複数の独立して選択されるアジド、ヒドロキシル、もしくはハロ基のうち1つまたは複数を含む、約7～13炭素原子の直鎖アルキル、アルケニル

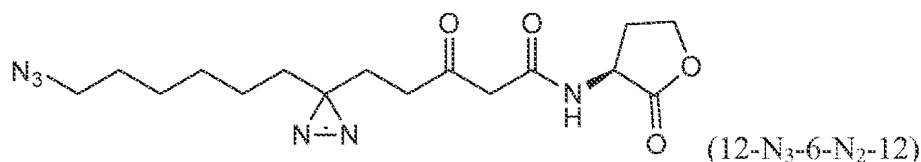
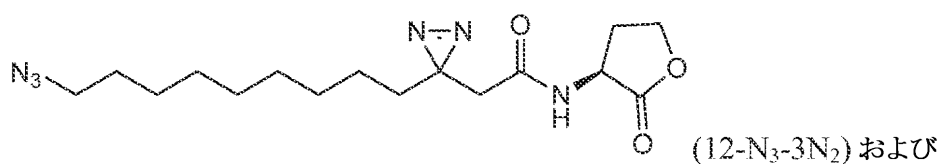
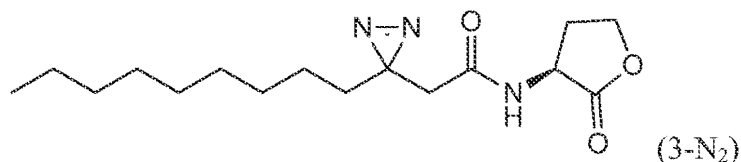
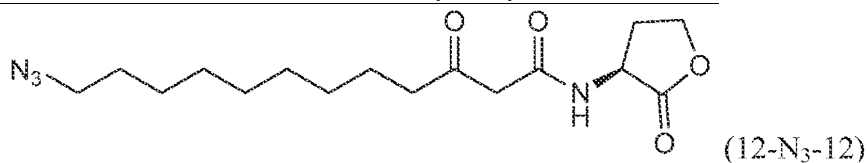
ル、またはアルキニルである、本発明1005の患者における腫瘍を治療する方法。

[本発明1007]

TRAILポリペプチドである腫瘍調節剤の有効量を投与する工程をさらに含む、本発明1005の患者における腫瘍を治療する方法。

[本発明1008]

N-アシルホモセリンラクトン（AHL）アナログが、



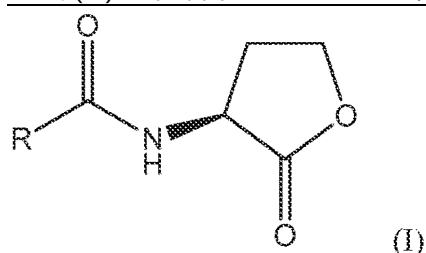
からなる群より選択される、本発明1005の患者における腫瘍を治療する方法。

[本発明1009]

腫瘍が、肺腫瘍、頸部腫瘍、乳房腫瘍、および脳腫瘍からなる群より選択される、本発明1005の患者における腫瘍を治療する方法。

[本発明1010]

式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩：

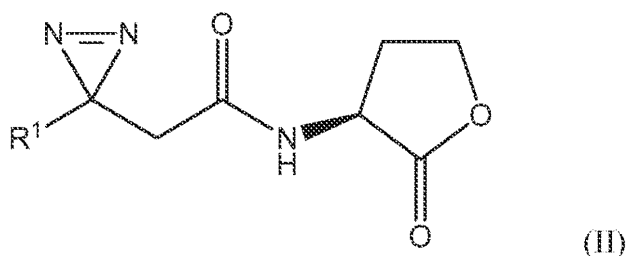


式中、Rは、

1つまたは複数のジアジレニル基を有し、アルキル、アルケニル、またはアルキニル基上に4位以上で1つまたは複数のカルボニル基を有していてもよく、かつアジド、ヒドロキシル、またはハロでさらに置換されていてもよい、約9～約15炭素原子の直鎖アルキル、アルケニル、またはアルキニルである。

[本発明1011]

化合物が、式(II)の化合物：



であり、

式中、 R^1 が、

(g) ジアジレニル基；

(h) 1つもしくは複数のカルボニル基；または

(i) 1つもしくは複数の独立して選択されるアジド、ヒドロキシル、もしくはハロ基のうち1つまたは複数を有していてもよい、約7～13炭素原子の直鎖アルキル、アルケニル、またはアルキニルである、本発明1010の化合物。

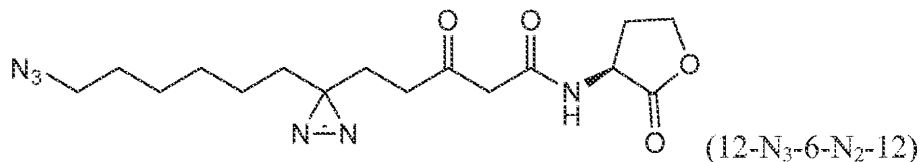
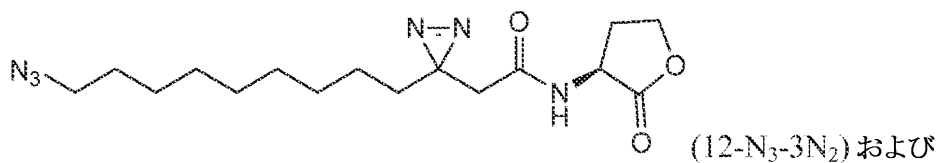
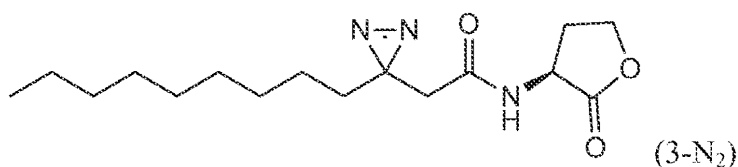
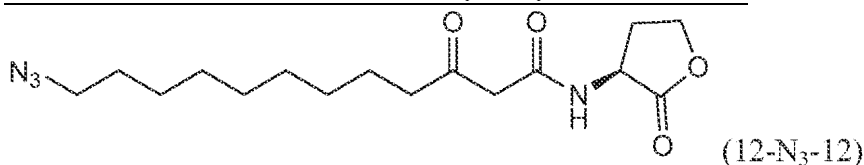
[本発明1012]

TRAILポリペプチドである腫瘍調節剤と薬学的に組み合わせられた、本発明1010の化合物

。

[本発明1013]

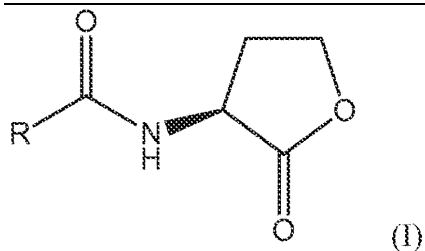
N-アシルホモセリンラクトン（AHL）アナログが、



からなる群より選択される、本発明1010の化合物。

[本発明1014]

腫瘍細胞と、有効量のN-アシルホモセリンラクトン（AHL）化合物および有効量のTRAILとを接触させる工程を含み、AHL化合物が式(I)：



のものであり、

式中、Rが、

1つまたは複数のジアジレニル基を有し、1つまたは複数のカルボニル基を有していてもよく、かつアジド、ヒドロキシル、またはハロでさらに置換されていてもよい、約9～約15炭素原子の直鎖アルキル、アルケニル、またはアルキニルである、

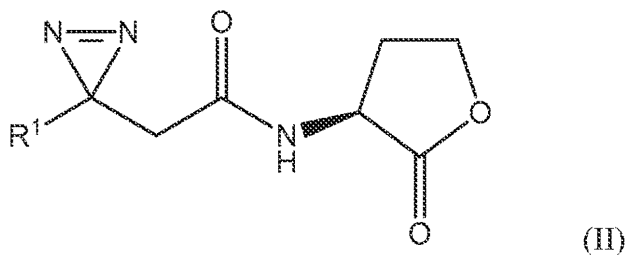
腫瘍細胞において、アポトーシス、細胞分裂の停止、または細胞増殖の阻害を誘導するための方法。

[本発明1015]

有効量のAHLアナログが、腫瘍細胞において、小胞体ストレス応答 (unfolded protein response) (UPR) の、小胞体膨張 (endoplasmic reticulum swelling) (ERS) の、または両方の活性化剤である、本発明1014の、腫瘍細胞において、アポトーシス、細胞分裂の停止、または細胞増殖の阻害を誘導するための方法。

[本発明1016]

化合物が、式(II)の化合物：



であり、

式中、R¹が、

(f) ジアジレニル基；

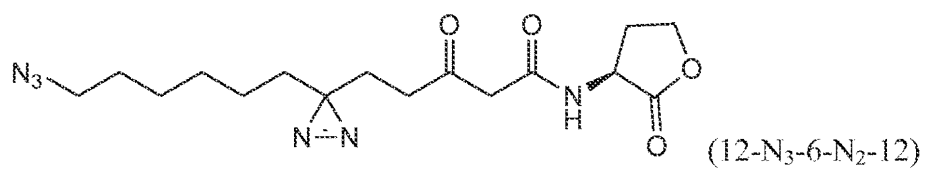
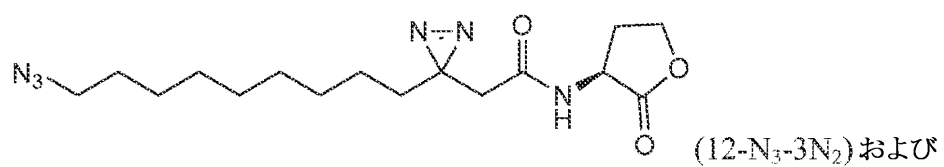
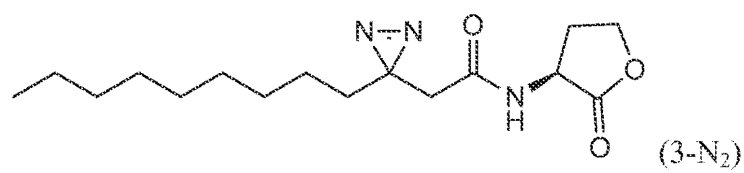
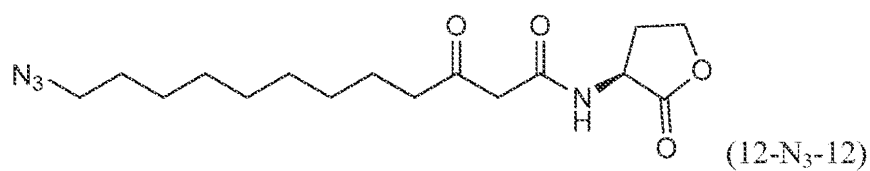
(g) 1つもしくは複数のカルボニル基；および

(h) 1つもしくは複数の独立して選択されるアジド、ヒドロキシル、もしくはハロ基のうちの1つまたは複数有していてもよい、約7～13炭素原子の直鎖アルキル、アルケニル、またはアルキニルである、

本発明1014の、腫瘍細胞において、アポトーシス、細胞分裂の停止、または細胞増殖の阻害を誘導するための方法。

[本発明1017]

N-アシルホモセリンラクトン (AHL) アナログが、



からなる群より選択される、本発明1014の、腫瘍細胞において、アポトーシス、細胞分裂の停止、または細胞増殖の阻害を誘導するための方法。