

【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22年7月1日(2010.7.1)

【公表番号】特表2009-536181(P2009-536181A)

【公表日】平成21年10月8日(2009.10.8)

【年通号数】公開・登録公報2009-040

【出願番号】特願2009-508383(P2009-508383)

【国際特許分類】

C 0 7 D 225/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 33/06 (2006.01)

A 6 1 P 31/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

C 1 2 P 13/02 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 225/02 C S P

A 6 1 K 31/395

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 33/06

A 6 1 P 31/10

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 37/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 25/00

C 1 2 P 13/02 Z N A

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 N 1/21

【手続補正書】

【提出日】平成22年4月28日(2010.4.28)

【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

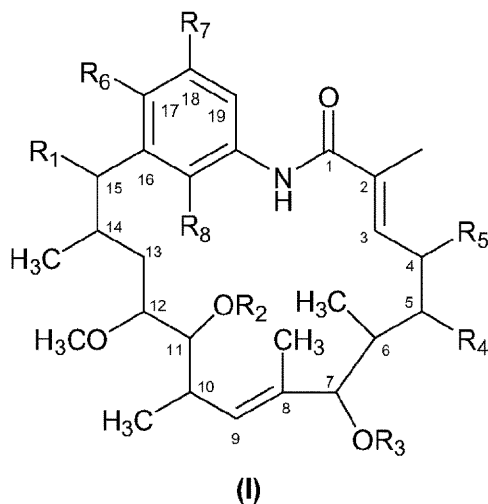
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(I)の18,21-ジデスオキシマクベシン類似体、又はそれらの医薬として許容し得る塩：

【化 1】



(式中、 R_1 は、H、OH、OMeを表し；

R_2 は、H又はMeを表し；

R_3 は、H又はCONH₂を表し；

R_4 及び R_5 は両方ともHを表すか、又はこれらは一緒に結合を表す(すなわち、C4-C5は二重結合である)かのいずれかであり；

R_6 は、H又はFを表し；

R_7 は、H又はFを表し；及び

R_8 は、H又はFを表す。)

【請求項 2】

前記 R_1 が、H又はOHを表す、請求項1記載の化合物。

【請求項 3】

前記 R_2 が、Hを表す、請求項1又は2記載の化合物。

【請求項 4】

前記 R_3 が、CONH₂を表す、請求項1～3のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 5】

前記 R_4 及び R_5 が、一緒に結合を表す、請求項1～4のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 6】

前記 R_4 及び R_5 が、各々Hを表す、請求項1～4記載の化合物。

【請求項 7】

前記 R_6 、 R_7 及び R_8 が全て、Hを表す、請求項1～6のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 8】

前記 R_6 、 R_7 及び R_8 は全てが、Hを表すわけではない、請求項1～6のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 9】

下記の請求項1記載の化合物：

- a. 前記 R_1 がHを表し、 R_2 がHを表し、 R_3 がCONH₂を表し、 R_4 及び R_5 が各々Hを表し、 R_6 がFを表し、並びに R_7 及び R_8 が各々Hを表す、式(I)の化合物；
- b. 前記 R_1 がOHを表し、 R_2 がHを表し、 R_3 がCONH₂を表し、 R_4 及び R_5 が各々Hを表し、 R_6 がFを表し、並びに R_7 及び R_8 が各々Hを表す、式(I)の化合物；
- c. 前記 R_1 がHを表し、 R_2 がHを表し、 R_3 がCONH₂を表し、 R_4 及び R_5 が各々Hを表し、 R_6 がHを表し、 R_7 がFを表し、並びに R_8 がHを表す、式(I)の化合物；
- d. 前記 R_1 がOHを表し、 R_2 がHを表し、 R_3 がCONH₂を表し、 R_4 及び R_5 が各々Hを表し、 R_6 がHを表し、 R_7 がFを表し、並びに R_8 がHを表す、式(I)の化合物；
- e. 前記 R_1 がHを表し、 R_2 がHを表し、 R_3 がCONH₂を表し、 R_4 及び R_5 が各々Hを表し、 R_6 及び R_7 がFを表し、並びに R_8 がHを表す、式(I)の化合物；

$_7$ が各々Fを表し、並びに R_8 がHを表す、式(1)の化合物；

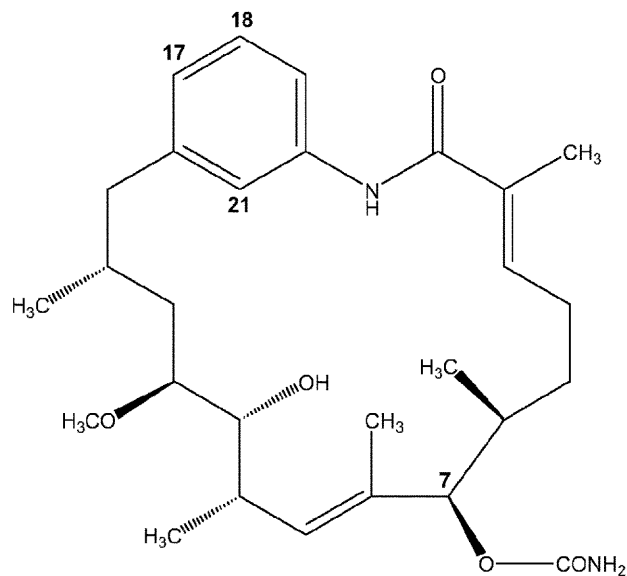
f. 前記 R_1 がOHを表し、 R_2 がHを表し、 R_3 が CONH_2 を表し、 R_4 及び R_5 が各々Hを表し、 R_6 及び R_7 が各々Fを表し、並びに R_8 がHを表す、式(1)の化合物；

g. 前記 R_1 がHを表し、 R_2 がHを表し、 R_3 が CONH_2 を表し、 R_4 及び R_5 が各々Hを表し、 R_6 、 R_7 及び R_8 が各々Fを表す、式(1)の化合物。

【請求項10】

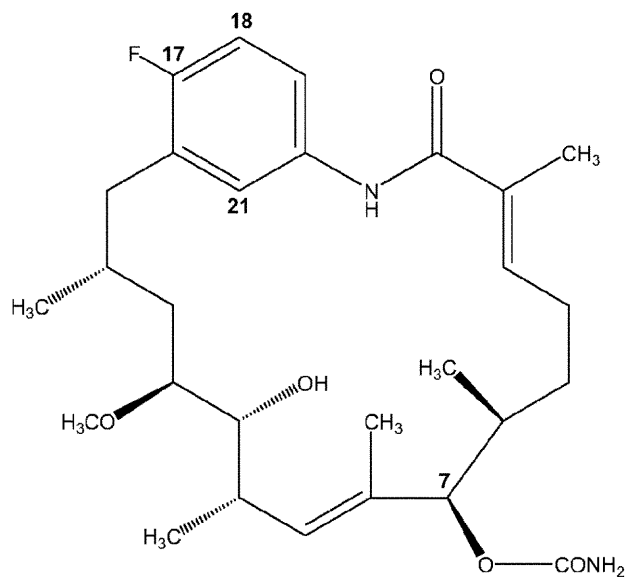
a. 下記式の化合物：

【化2】



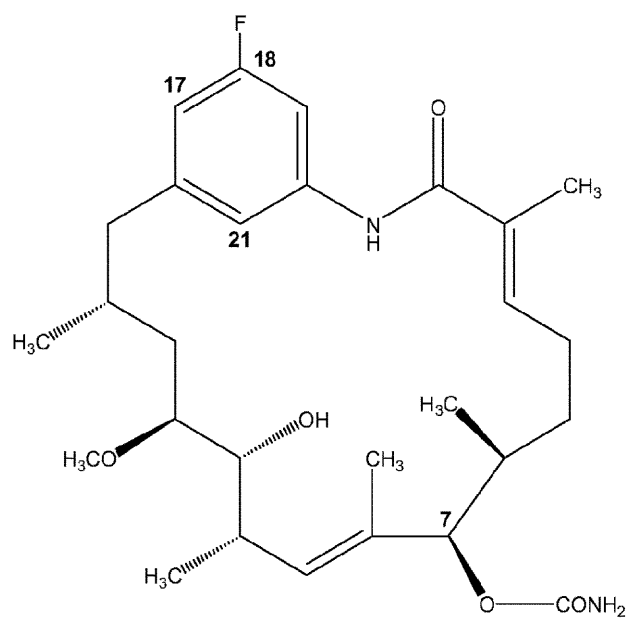
又はb. 下記式の化合物：

【化3】



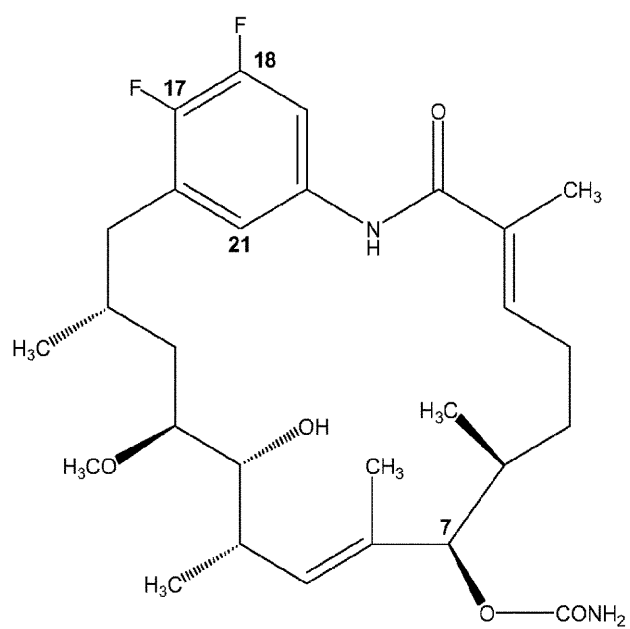
又はc. 下記式の化合物：

【化 4】



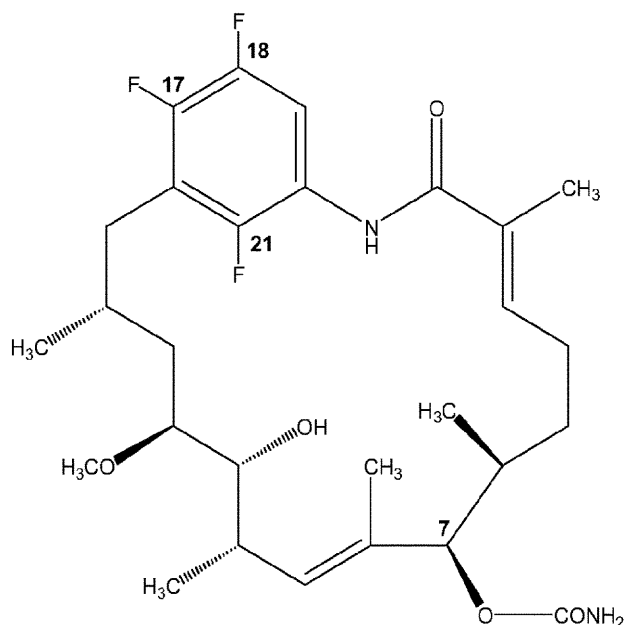
又はd. 下記式の化合物：

【化 5】



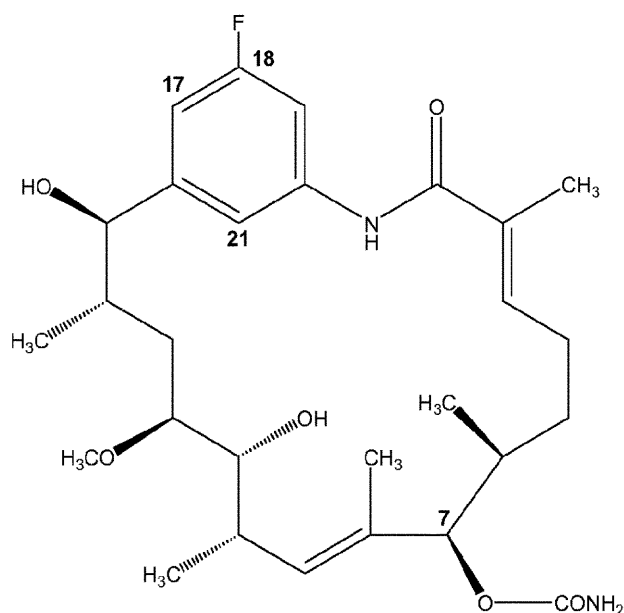
又はe. 下記式の化合物：

【化 6】



又はf. 下記式の化合物：

【化 7】



又はそれらの医薬として許容し得る塩である、請求項1記載の化合物。

【請求項 1 1】

請求項1～6のいずれか1項記載の18,21-ジデスオキシマクベシン類似体又はそれらの医薬として許容し得る塩を、1種以上の医薬として許容し得る希釈剤又は担体と共に含有する、医薬組成物。

【請求項 1 2】

癌、B-細胞性悪性疾患、マラリア、真菌感染症、中枢神経系疾患及び神経変性疾患、血管新生依存性疾患、自己免疫疾患の治療、並びに/又は癌の予防的前処置のための医薬品として使用するための、請求項1～6のいずれか1項記載の18,21-ジデスオキシマクベシン類似体又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項 1 3】

他の治療と組合せて投与される、請求項12記載の18,21-ジデスオキシマクベシン類似体又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項14】

前述の他の治療が、メトトレキサート、ロイコボリン、プレニゾン、プレオマイシン、シクロホスファミド、5-フルオロウラシル、バクリタキセル、ドセタキセル、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピノレルビン、ドキシソルピシン、タモキシフェン、トレミフェン、酢酸メゲストロール、アナストロゾール、ゴセレリン、抗-HER2モノクローナル抗体(例えばハーセプチン(商標))、カペシタビン、塩酸ラロキシフェン、EGFR阻害剤、VEGF阻害剤、プロテアソーム阻害剤(例えばベルケード(商標))、放射線治療及び手術からなる群から選択される、請求項13記載の18,21-ジデスオキシマクベシン類似体又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項15】

前述の他の治療が、通常の化学療法薬、例えばシスプラチン、シタラビン、シクロヘキシルシクロエチルニトロ尿素、シクロホスファミド、ゲムシタビン、イホスファミド、ロイコボリン、マイトマイシン、ミトキサントン、オキサリプラチン並びにタキソールを含むタキサン、及びビンデシンなど；ホルモン療法、例えばアナストロゾール、ゴセレリン、酢酸メゲストロール及びプレニゾンなど；モノクローナル抗体療法、例えばセツキシマブ(抗-EGFR)など；プロテインキナーゼ阻害剤、例えばダサチニブ、ラパチニブなど；ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤、例えばボリノスタットなど；血管新生阻害剤、例えばスニチニブ、ソラフェニブ、レナリドマイドなど；mTOR阻害剤、例えばテムシロリムスなど；並びに、イマチニブからなる群から選択される、請求項13記載の18,21-ジデスオキシマクベシン類似体又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項16】

a) 好適な条件下で培養した場合に、マクベシン又はそれらの類似体を生成する第一の宿主菌株を提供する工程；

b) 該菌株へ非天然のスターターユニットを供給する工程；

c) 該宿主菌株を、18,21-ジデスオキシマクベシン類似体の生成に適した条件下で培養する工程；及び

d) 任意に、生成された化合物を単離する工程：を含む、請求項1～6のいずれか1項記載の18,21-ジデスオキシマクベシン類似体又はそれらの医薬として許容し得る塩の製造方法。

【請求項17】

更に、e) 1種以上のスターターユニット生合成遺伝子、又はそれらの相同体を欠失し又は失活する工程を含み、該工程が通常、工程c)の前に行われる、請求項16記載の方法。

【請求項18】

更に、f) 1種以上のポスト-PKS遺伝子を欠失し又は失活する工程を含み、該工程が通常、工程c)の前に行われる、請求項16又は17記載の方法。

【請求項19】

工程b)の非天然のスターターユニットが、

3-アミノ-安息香酸；又は

5-アミノ-2-フルオロ安息香酸；又は

5-アミノ-3-フルオロ安息香酸；又は

5-アミノ-2,3-ジ-フルオロ安息香酸；又は

5-アミノ-2,3,6-トリ-フルオロ安息香酸である、請求項16～18のいずれか1項記載の方法。

【請求項20】

工程(a)において、菌株が、マクベシンを産生する野生型株である、請求項16～19のいずれか1項記載の方法。

【請求項21】

工程(a)において、菌株が、1種以上のスターターユニット生合成遺伝子が欠失し又は失

活されている；及び/又は1種以上のポスト-PKS遺伝子が欠失し又は失活されている、マクベシンを産生する野生型株を基にした操作された菌株である、請求項16～20のいずれか1項記載の方法。

【請求項22】

工程(a)において、菌株が、1種以上のポスト-PKS遺伝子が欠失し又は失活されており、かつmbcM及び任意に更にポスト-PKS遺伝子が欠失し又は失活されている、マクベシンを産生する野生型株を基にした操作された菌株である、請求項21記載の方法。

【請求項23】

工程(a)において、菌株が、mbcMが欠失し又は失活されているマクベシン産生株を基にした操作された菌株である、請求項22記載の方法。

【請求項24】

工程(a)において、菌株が、mbcM、mbcMT1、mbcMT2、mbcP及びmbcP450が欠失し又は失活されているマクベシンを産生する野生型株を基にした操作された菌株である、請求項22記載の方法。

【請求項25】

mbcM及び任意に更にポスト-PKS遺伝子が欠失し又は失活されているマクベシンを産生する野生型株を基にした操作された菌株。

【請求項26】

mbcM並びに任意に更にポスト-PKS遺伝子及び/又はスターターユニット生合成遺伝子が欠失し又は失活されているマクベシンを産生する野生型株を基にした操作された菌株。

【請求項27】

mbcMが欠失し又は失活されている、請求項25又は26記載の操作された菌株。

【請求項28】

mbcM、mbcMT1、mbcMT2、mbcP及びmbcP450が欠失し又は失活されている、請求項25又は26記載の操作された菌株。

【請求項29】

前記マクベシンを産生する野生型株が、*A. プレチオスム* (*A. pretiosum*) 又は *A. ミルム* (*A. mirum*) である、請求項25～28のいずれか1項記載の操作された菌株。

【請求項30】

請求項1～10のいずれか1項により規定される、18,21-ジデスオキシマクベシン類似体又はそれらの医薬として許容し得る塩の調製における、請求項25～29のいずれか1項記載の操作された菌株の使用。