

【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】令和2年10月8日(2020.10.8)

【公表番号】特表2020-511512(P2020-511512A)
 【公表日】令和2年4月16日(2020.4.16)
 【年通号数】公開・登録公報2020-015
 【出願番号】特願2019-552088(P2019-552088)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 31/336 (2006.01)
 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 37/02 (2006.01)
 A 6 1 K 38/02 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/336
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 K 38/02

【手続補正書】

【提出日】令和2年8月27日(2020.8.27)

【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】

腫瘍を治療するための医薬組成物であって、エポキシチグリアン(epoxytigliane)化合物またはその薬学的に許容される塩を含有し、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用するための、医薬組成物。

【請求項2】

対象の1もしくは複数のバイスタンダー腫瘍(bystander tumours)を治療または予防するための医薬組成物であって、エポキシチグリアン化合物またはその薬学的に許容される塩を含有し、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用するための医薬組成物であり、ここで、該エポキシチグリアン化合物が、該1もしくは複数のバイスタンダー腫瘍以外の腫瘍に対して局所的に投与される、医薬組成物。

【請求項3】

前記エポキシチグリアン化合物が、腫瘍に対して局所的に投与される、請求項1または請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記エポキシチグリアン化合物が、腫瘍内注射によって投与される、請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、全身的に投与される、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

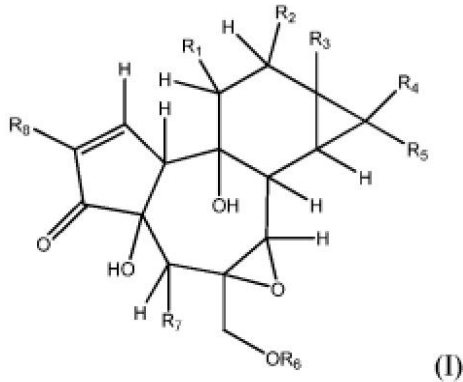
【請求項 6】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、非経口注射によって投与される、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記エポキシチグリアン化合物が、式 (I) :

【化 1】



{ 式中、

R_1 は水素または C_{1-6} アルキルであり；

R_2 は - OH または - OR_9 であり；

R_3 は - OH または - OR_9 であり；

R_4 および R_5 は独立して、水素および C_{1-6} アルキルから選択され；

R_6 は水素または - R_{10} であり；

R_7 はヒドロキシまたは - OR_{10} であり；

R_8 は水素または C_{1-6} アルキルであり；

R_9 は - C_{1-20} アルキル、 - C_{2-20} アルケニル、 - C_{2-20} アルキニル、 - $C(O)C_{1-20}$ アルキル、 - $C(O)C_{2-20}$ アルケニル、 - $C(O)C_{2-20}$ アルキニル、 - $C(O)$ シクロアルキル、 - $C(O)C_{1-10}$ アルキルシクロアルキル； - $C(O)C_{2-10}$ アルケニルシクロアルキル、 - $C(O)C_{2-10}$ アルキニルシクロアルキル、 - $C(O)$ アリール、 - $C(O)C_{1-10}$ アルキルアリール、 - $C(O)C_{2-10}$ アルケニルアリール、 - $C(O)C_{2-10}$ アルキニルアリール、 - $C(O)C_{1-10}$ アルキル $C(O)R_{11}$ 、 - $C(O)C_{2-10}$ アルケニル $C(O)R_{11}$ 、 - $C(O)C_{2-10}$ アルキニル $C(O)R_{11}$ 、 - $C(O)C_{1-10}$ アルキル $CH(OR_{11})(OR_{11})$ 、 - $C(O)C_{2-10}$ アルケニル $CH(OR_{11})(OR_{11})$ 、 - $C(O)C_{1-10}$ アルキル SR_{11} 、 - $C(O)C_{2-10}$ アルケニル SR_{11} 、 - $C(O)C_{2-10}$ アルキニル SR_{11} 、 - $C(O)C_{1-10}$ アルキル $C(O)OR_{11}$ 、 - $C(O)C_{2-10}$ アルケニル $C(O)OR_{11}$ 、 - $C(O)C_{2-10}$ アルキニル $C(O)OR_{11}$ 、 - $C(O)C_{1-10}$ アルキル $C(O)SR_{11}$ 、 - $C(O)C_{2-10}$ アルケニル $C(O)SR_{11}$ 、 - $C(O)C_{2-10}$ アルキニル $C(O)SR_{11}$ 、

¹¹、

【化 2】



または



であり；

R_{10} は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)C_{2-6}$ アルケニル、 $-C(O)C_{2-6}$ アルキニル、 $-C(O)$ アリーール、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキルアリーール、 $-C(O)C_{2-6}$ アルケニルアリーール、または $-C(O)C_{2-6}$ アルキニルアリーールであり；および

R_{11} は、水素、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{2-10}$ アルケニル、 $-C_{2-10}$ アルキニル、シクロアルキルまたはアリーールであり；

ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルまたはアリーール基は、任意に置換されている}

の化合物、あるいは、その幾何異性体もしくは立体異性体、または薬学的に許容される塩である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記 R_1 が、 $-CH_3$ である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記 R_2 および R_3 が、 $-OC(O)C_{1-20}$ アルキル、 $-OC(O)C_{2-20}$ アルケニル、 $-OC(O)C_{2-20}$ アルキニル、 $-OC(O)$ シクロアルキル、 $-OC(O)C_{1-10}$ アルキルシクロアルキル； $-OC(O)C_{2-10}$ アルケニルシクロアルキル、 $-OC(O)C_{2-10}$ アルキニルシクロアルキル、 $-OC(O)$ アリーール、 $-OC(O)C_{1-10}$ アルキルアリーール、 $-OC(O)C_{2-10}$ アルケニルアリーール、 $-OC(O)C_{2-10}$ アルキニルアリーール、 $-OC(O)C_{1-10}$ アルキル $C(O)R_{11}$ 、 $-OC(O)C_{2-10}$ アルケニル $C(O)R_{11}$ 、 $-OC(O)C_{2-10}$ アルキニル $C(O)R_{11}$ 、 $-OC(O)C_{1-10}$ アルキル $CH(OR_{11})(OR_{11})$ 、 $-OC(O)C_{2-10}$ アルケニル $CH(OR_{11})(OR_{11})$ 、 $-OC(O)C_{2-10}$ アルキニル $CH(OR_{11})(OR_{11})$ 、 $-OC(O)C_{1-10}$ アルキル SR_{11} 、 $-OC(O)C_{2-10}$ アルケニル SR_{11} 、 $-OC(O)C_{2-10}$ アルキニル SR_{11} 、 $-OC(O)C_{1-10}$ アルキル $C(O)OR_{11}$ 、 $-OC(O)C_{2-10}$ アルケニル $C(O)OR_{11}$ 、 $-OC(O)C_{2-10}$ アルキニル $C(O)OR_{11}$ 、 $-OC(O)C_{1-10}$ アルキル $C(O)SR_{11}$ 、 $-OC(O)C_{2-10}$ アルケニル $C(O)SR_{11}$ および $OC(O)C_{2-10}$ アルキニル $C(O)SR_{11}$ から独立して選択される、請求項 7 または請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記 R_2 および R_3 が、 $-OC(O)C_{1-20}$ アルキル、 $-OC(O)C_{2-20}$ アルケニル、 $-OC(O)C_{2-20}$ アルキニル、 $-OC(O)$ シクロアルキル、 $-OC(O)C_{1-10}$ アルキルシクロアルキル； $-OC(O)C_{2-10}$ アルケニルシクロアルキル、 $-OC(O)C_{2-10}$ アルキニルシクロアルキル および $-OC(O)$ アリーールから独立して選択される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記 R_2 および R_3 が、 $-OC(O)C_{1-20}$ アルキル、 $-OC(O)C_{2-20}$ アルケニル および $OC(O)C_{2-20}$ アルキニルから独立して選択される、請求項 9 または請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記 R_4 および R_5 が、H および $-CH_3$ からそれぞれ独立して選択される、請求項 7 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記 R_6 が、水素、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)C_{2-6}$ アルケニル、 $-C(O)C_{2-6}$ アルキニルまたは $-C(O)$ アリーールである、請求項 7 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記 R_7 が、ヒドロキシル、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)C_{2-6}$ アルケニルまたは $-OC(O)C_{2-6}$ アルキニルである、請求項 7 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

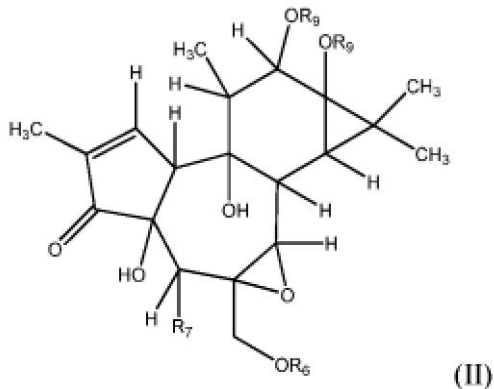
前記 R_8 が、H または $-CH_3$ である、請求項 7 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

物。

【請求項 16】

前記式 (I) の化合物が、式 (II)

【化 3】



{ 式中、 R_6 、 R_7 および R_9 は、請求項 7 に記載のとおりである }

の化合物、あるいは、その幾何異性体もしくは立体異性体、または薬学的に許容される塩である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記式 (II) のエポキシチグリアン化合物が、以下の化合物：

- 12 - チグロイル - 13 - (2 - メチルブタノイル) - 6, 7 - エポキシ - 4, 5, 9, 12, 13, 20 - ヘキサヒドロキシ - 1 - チグリエン - 3 - オン；
- 12, 13 - ジ - (2 - メチルブタノイル) - 6, 7 - エポキシ - 4, 5, 9, 12, 13, 20 - ヘキサヒドロキシ - 1 - チグリエン - 3 - オン；
- 12 - ヘキサノイル - 13 - (2 - メチルブタノイル) - 6, 7 - エポキシ - 4, 5, 9, 12, 13, 20 - ヘキサヒドロキシ - 1 - チグリエン - 3 - オン；
- 12, 13 - ジヘキサノイル - 6, 7 - エポキシ - 4, 5, 9, 12, 13, 20 - ヘキサヒドロキシ - 1 - チグリエン - 3 - オン；
- 12 - ミリストイル - 13 - (2 - メチルブタノイル) - 6, 7 - エポキシ - 4, 5, 9, 12, 13, 20 - ヘキサヒドロキシ - 1 - チグリエン - 3 - オン；
- 12 - チグロイル - 13 - (2 - メチルブタノイル) - 6, 7 - エポキシ - 4, 5, 9, 12, 13 - ペンタヒドロキシ - 20 - アセチルオキシ - 1 - チグリエン - 3 - オン；
- 12 - ミリストイル - 13 - アセチルオキシ - 6, 7 - エポキシ - 4, 5, 9, 12, 13, 20 - ヘキサヒドロキシ - 1 - チグリエン - 3 - オン；
- 12 - プロパノイル - 13 - (2 - メチルブタノイル) - 6, 7 - エポキシ - 4, 5, 9, 12, 13, 20 - ヘキサヒドロキシ - 1 - チグリエン - 3 - オン；
- 12, 13 - ジチグロイル - 6, 7 - エポキシ - 4, 5, 9, 12, 13, 20 - ヘキサヒドロキシ - 1 - チグリエン - 3 - オン；および
- 12 - (2 - メチルブタノイル) - 13 - チグロイル - 6, 7 - エポキシ - 4, 5, 9, 12, 13, 20 - ヘキサヒドロキシ - 1 - チグリエン - 3 - オン、

または、その薬学的に許容される塩から選択される、請求項 7 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、プログラム細胞死 1 (PD - 1) 受容体の拮抗薬、細胞傷害性 T リンパ球関連タンパク質 4 (CTLA - 4)、アデノシン A2A 受容体、B7 - H3、B7 - H4、インドールアミン 2, 3 - ジオキシゲナーゼ、キラー細胞免疫グロブリン様受容体 (KIR)、リンパ球活性化遺伝子 - 3 (LAG3)、IG および ITIM ドメインを有する T 細胞免疫受容体 (TIGIT)、T 細胞免疫グロブリンおよび ムチンドメイン含有 - 3 (TIM - 3)、CD96 および T 細胞活性化の V ドメイン免疫グロブリン抑制因子 (VISTA) である、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の医薬

組成物。

【請求項 19】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、プログラム細胞死 1 (PD-1) 受容体の拮抗薬または細胞傷害性 T リンパ球関連タンパク質 4 (CTLA-4) である、請求項 18 に記載の 医薬組成物。

【請求項 20】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、複数回投与で投与される、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 21】

前記複数回投与が、エポキシチグリアン化合物の投与の前に、それと同時に、および/またはそれに続いて投与される、請求項 20 に記載の 医薬組成物。

【請求項 22】

前記免疫チェックポイント阻害剤の初回投与が、エポキシチグリアン化合物の投与前に投与される、請求項 21 に記載の 医薬組成物。

【請求項 23】

前記免疫チェックポイント阻害剤の用量が、エポキシチグリアン化合物と同時に投与される、請求項 21 または 22 に記載の 医薬組成物。

【請求項 24】

前記免疫チェックポイント阻害剤の 1 もしくは複数の用量が、エポキシチグリアン化合物の投与に続いて投与される、請求項 21 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の 医薬組成物。

【請求項 25】

エポキシチグリアン化合物またはその薬学的に許容される塩、および免疫チェックポイント阻害剤、ならびに任意により医薬的に許容し得る担体を含有する 医薬組成物。

【請求項 26】

エポキシチグリアン化合物を含有する組成物と、免疫チェックポイント阻害剤を含有する組成物とを含むキット。

【請求項 27】

エポキシチグリアン化合物の 1 もしくは複数の用量と、免疫チェックポイント阻害剤の 1 もしくは複数の用量とを含む、請求項 26 に記載のキット。

【請求項 28】

局所投与向けに製剤化された、エポキシチグリアン化合物の 1 もしくは複数の用量と、注射による投与向けに製剤化された、免疫チェックポイント阻害剤の 1 もしくは複数の用量とを含む、請求項 26 または 27 に記載のキット。

【請求項 29】

腫瘍内注射向けに製剤化された、エポキシチグリアン化合物の 1 つの用量と、注射による投与向けに製剤化された、免疫チェックポイント阻害剤の 1 もしくは複数の用量とを含む、請求項 26 または 27 に記載のキット。