

【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28年3月31日(2016.3.31)

【公表番号】特表2014-517025(P2014-517025A)

【公表日】平成26年7月17日(2014.7.17)

【年通号数】公開・登録公報2014-038

【出願番号】特願2014-515214(P2014-515214)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/37 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4188 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/37

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/4188

【手続補正書】

【提出日】平成28年2月8日(2016.2.8)

【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

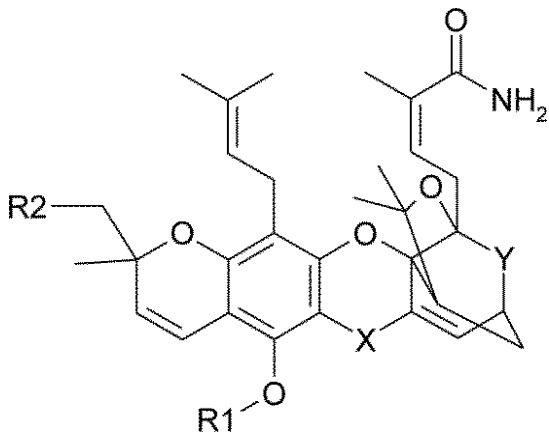
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

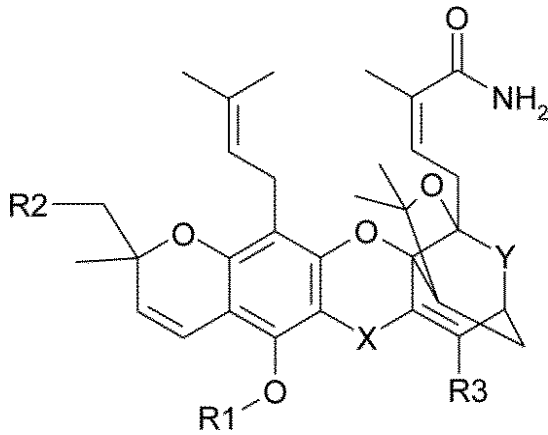
式I、IIまたはIII：

【化1】



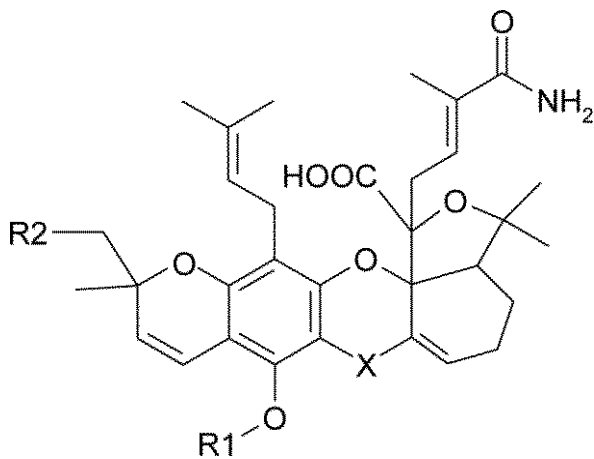
(I)

【化2】



(I I)

【化3】



(I I I)

[式中

Xはカルボニル、メチレン、ヒドロキシメチニル、アルコキシメチニル、アミノメチニル、オキシム、ヒドラゾン、アリールヒドラゾンまたはセミカルバゾンであり；

Yはカルボニル、メチレン、ヒドロキシメチニル、アルコキシメチニル、アミノメチニル、オキシム、ヒドラゾン、アリールヒドラゾンまたはセミカルバゾンであり；

R₁は水素、置換アルキル、アシル(R_aCO-)またはカルバミル(R_bR_cNCO-)であり；ここで、R_aは水素、置換低級アルキル、置換アリール、置換低級アラルキル基またはN-スクシンイミジルであり；R_bおよびR_cは、独立して、水素、置換ヘテロアルキル、置換低級アルキル、置換アリール、置換ヘテロアリールまたは置換低級アラルキル基であり；

R₂はプレニルまたは水素であり；および

R₃は、あるとすれば、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、置換アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオまたはアミノを意味する]

で示される、グリア芽腫の治療に用いるための化合物またはその塩。

【請求項2】

(i) 式Iで示される化合物であって、R₁が水素、R₂がプレニル、Xがカルボニル、およびYがカルボニルであるか；

(ii) 式IIで示される化合物であって、R₁が水素、R₂がプレニル、R₃が水素、ならびにXおよびYがヒドロキシメチニルであるか；

(iii) 式Iで示される化合物であって、R₁が水素、R₂がプレニル、Xがカルボニル、およびYがヒドロキシメチニルであるか；

(iv) 式Iで示される化合物であって、R₁がアセチル、R₂がプレニル、Xがカルボニル、およびYがカルボニルであるか；または

(v) 式 I I I で示される化合物であって、 R_1 が水素、 R_2 がプレニル、および X がカルボニルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

治療されるグリア芽腫が、原発性グリア芽腫、再発性グリア芽腫、O6 - メチルグアニン - メチルトランスフェラーゼ (MGMT) 遺伝子のプロモーターのメチル化が増大したグリア芽腫、MGMT のプロモーターのメチル化が増大していないグリア芽腫、p53 の変異したグリア芽腫、p53 の変異していないグリア芽腫、B - 細胞インヒビターにおけるカップ軽鎖ポリペプチド遺伝子エンハンサー (NFkBIA) をコードする遺伝子の改変しているグリア芽腫、NFkBIA をコードする遺伝子の改変していないグリア芽腫、上皮細胞成長因子受容体 (EGFR) をコードする遺伝子の改変しているグリア芽腫、EGFR をコードする遺伝子の改変していないグリア芽腫、血小板由来成長因子受容体 (PDGFRA) をコードする遺伝子の改変しているグリア芽腫、PDGFRA をコードする遺伝子の改変していないグリア芽腫、イソクエン酸脱水素酵素 1 (IDH1) をコードする遺伝子の改変しているグリア芽腫、IDH1 をコードする遺伝子の改変していないグリア芽腫、1 型神経線維腫 (NF1) をコードする遺伝子の改変しているグリア芽腫、および NF1 をコードする遺伝子の改変していないグリア芽腫からなる群より選択される、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 4】

グリア芽腫が、CD133、ATP 結合カセットサブファミリー G メンバー 2 (ABC G2)、アルデヒド脱水素酵素 1 (ALDH1A1)、ムサシホモログ 1 (MSI-1)、ネスチンおよび性決定領域 Y - ボックス 2 (SOX-2) からなる群より選択される遺伝子を過剰発現または発現する細胞を含む、請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 5】

グリア芽腫が幹様細胞の一部を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

投与から 10 日まで間、グリア芽腫細胞の細胞成長を遅らせる、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

X、Y、 R_1 、 R_2 および R_3 が請求項 1 の記載と同意義である、式 I、I I または I I I に記載の化合物を含む、グリア芽腫の治療のための医薬組成物。

【請求項 8】

(i) 化合物が、式 I で示され、 R_1 が水素、 R_2 がプレニル、X がカルボニル、および Y がカルボニルであるか；

(ii) 化合物が、式 I I で示され、 R_1 が水素、 R_2 がプレニル、 R_3 が水素、ならびに X および Y がヒドロキシメチルであるか；

(iii) 化合物が、式 I で示され、 R_1 が水素、 R_2 がプレニル、X がカルボニル、および Y がヒドロキシメチルであるか；

(iv) 化合物が、式 I で示され、 R_1 がアセチル、 R_2 がプレニル、X がカルボニル、および Y がカルボニルであるか；または

(v) 化合物が、式 I I I で示され、 R_1 が水素、 R_2 がプレニル、および X がカルボニルである、請求項 7 記載の医薬組成物

【請求項 9】

治療されるグリア芽腫が、原発性グリア芽腫、再発性グリア芽腫、O6 - メチルグアニン - メチルトランスフェラーゼ (MGMT) 遺伝子のプロモーターのメチル化が増大したグリア芽腫、MGMT のプロモーターのメチル化が増大していないグリア芽腫、p53 の変異したグリア芽腫、p53 の変異していないグリア芽腫、B - 細胞インヒビターにおけるカップ軽鎖ポリペプチド遺伝子エンハンサー (NFkBIA) をコードする遺伝子の改変しているグリア芽腫、NFkBIA をコードする遺伝子の改変していないグリア芽腫、上皮細胞成長因子受容体 (EGFR) をコードする遺伝子の改変しているグリア芽腫、EGFR をコードする遺伝子の改変していないグリア芽腫、血小板由来成長因子受容体 (P

D G F R A) をコードする遺伝子の改変しているグリア芽腫、P D G F R A をコードする遺伝子の改変していないグリア芽腫、イソクエン酸脱水素酵素 1 (I D H 1) をコードする遺伝子の改変しているグリア芽腫、I D H 1 をコードする遺伝子の改変していないグリア芽腫、1 型神経線維腫 (N F 1) をコードする遺伝子の改変しているグリア芽腫、および N F 1 をコードする遺伝子の改変していないグリア芽腫からなる群より選択される、請求項 7 または 8 記載の医薬組成物。

【請求項 1 0】

グリア芽腫が、C D 1 3 3、A T P 結合カセットサブファミリー G メンバー 2 (A B C G 2)、アルデヒド脱水素酵素 1 (A L D H 1 A 1)、ムサシホモログ 1 (M S I - 1)、ネスチンおよび性決定領域 Y - ボックス 2 (S O X - 2) からなる群より選択される遺伝子を過剰発現または発現する細胞を含む、請求項 7 または 8 記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

抗癌活性を有する少なくとも一つのさらなる化合物を付加的に含む、請求項 7 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

少なくとも一つのさらなる化合物がテモゾロマイドまたはその塩である、請求項 1 1 記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

X、Y、R₁、R₂ および R₃ が請求項 1 の記載と同意義である、式 I、I I または I I I で示される化合物を用いる治療が、患者に適しているかどうかを決定する方法であって、

a) 患者の腫瘍組織または腫瘍細胞のサンプル中の、C D 1 3 3、A T P 結合カセットサブファミリー G メンバー 2、アルデヒド脱水素酵素 1、ムサシホモログ 1、ネスチンおよび性決定領域 Y - ボックス 2 からなる群より選択される遺伝子の発現レベルを測定する工程；

b) 工程 a) で測定された発現レベルと、対照値とを比較する工程；

c) 工程 b) の比較結果に基づいて、式 I、I I または I I I で示される化合物を用いる治療が患者に適しているかどうかを決定する工程を含み、ここで過剰発現は該治療が患者に適していることを示す、方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 4

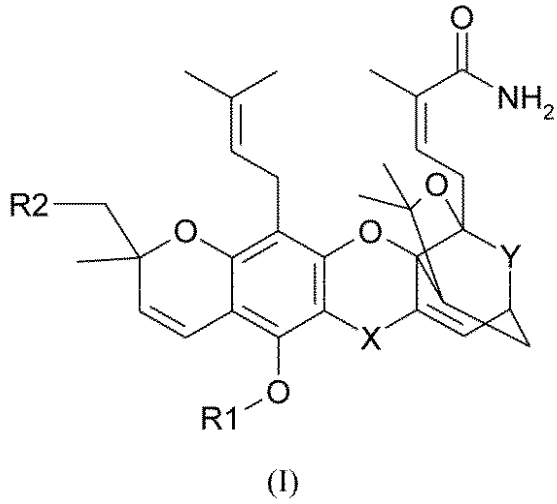
【補正方法】変更

【補正の内容】

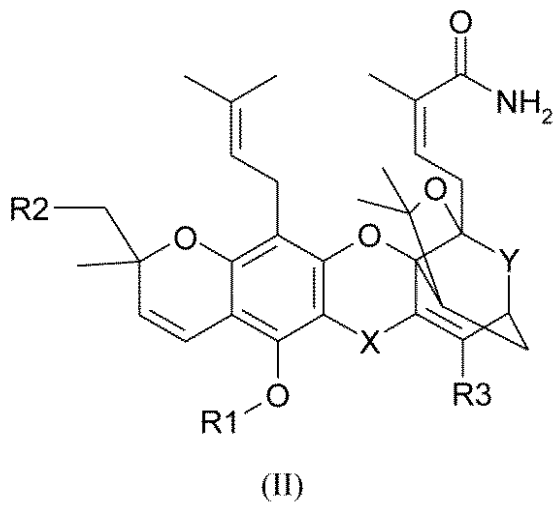
【0 0 0 4】

第一の態様において、本発明は、グリア芽腫の治療に用いるための、式 I、I I または I I I：

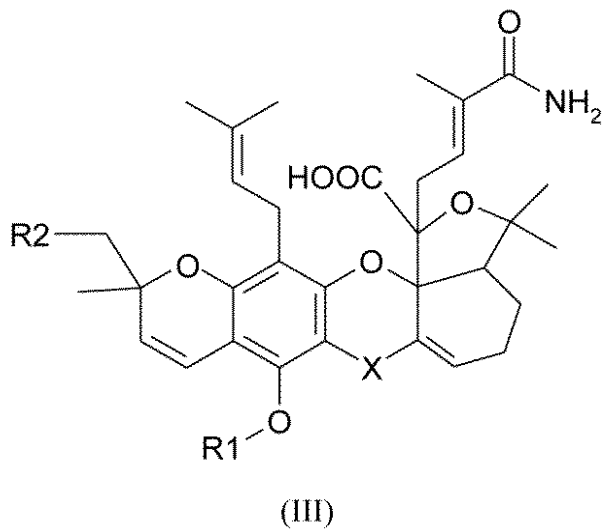
【化 1】



【化 2】



【化 3】



[式中、

Xはカルボニル、メチレン、ヒドロキシメチニル、アルコキシメチニル、アミノメチニル、オキシム、ヒドラゾン、アリールヒドラゾンまたはセミカルバゾンであり；

Yはカルボニル、メチレン、ヒドロキシメチニル、アルコキシメチニル、アミノメチニル、オキシム、ヒドラゾン、アリールヒドラゾンまたはセミカルバゾンであり；

R_1 は水素、置換アルキル、アシル (R_aCO)、カルバミル (R_bR_cNCO) またはスルホニル (R_dSO_2) であり；ここで、 R_a は水素、置換低級アルキル、置換アリール、置換低級アラルキル基または N -スクシンイミジルであり； R_b および R_c は、独立して、水素、置換ヘテロアルキル、置換低級アルキル、置換アリール、置換ヘテロアリールまたは置換低級アラルキル基であり；

R_2 はプレニルまたは水素であり；および

R_3 は、あるとすれば、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、置換アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオまたはアミノを意味する]
で示される化合物に関する。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

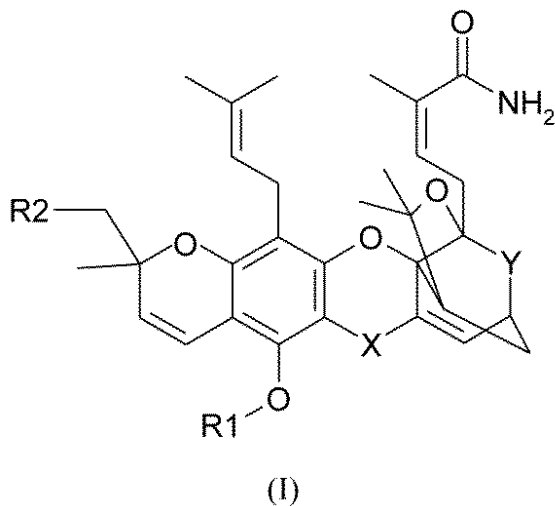
【補正方法】変更

【補正の内容】

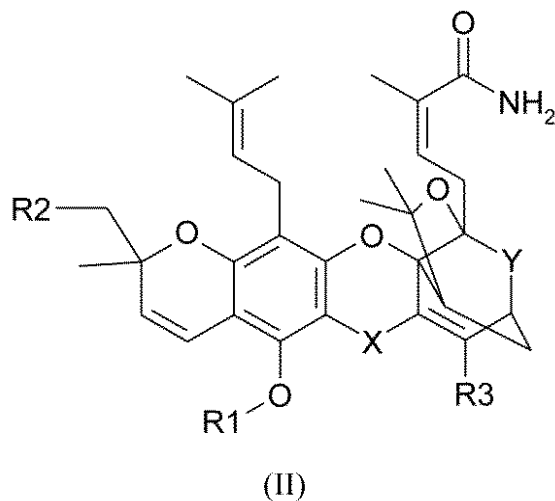
【0013】

好ましい態様において、該化合物は、式 I、II または III :

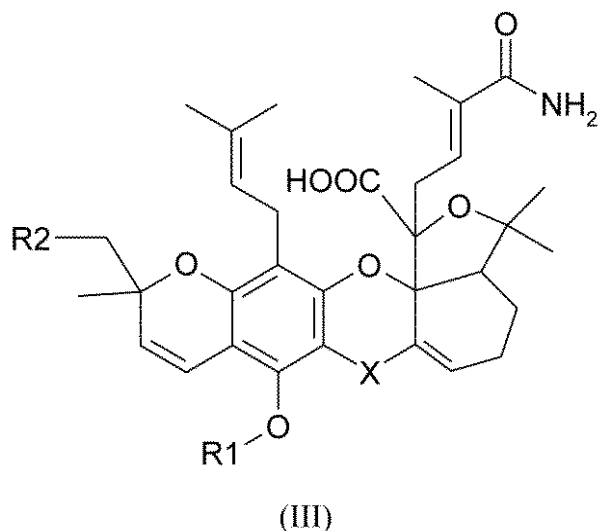
【化 4】



【化 5】



【化 6】



[式中

Xはカルボニル、メチレン、ヒドロキシメチニル、アルコキシメチニル、アミノメチニル、オキシム、ヒドラゾン、アリールヒドラゾンまたはセミカルバゾン、好ましくはカルボニルであり；

Yはカルボニル、メチレン、ヒドロキシメチニル、アルコキシメチニル、アミノメチニル、オキシム、ヒドラゾン、アリールヒドラゾンまたはセミカルバゾン、好ましくはカルボニルであり；

R₁は水素、置換アルキル、アシル(R_aCO-)またはカルバミル(R_bR_cNCO-)であり；ここで、R_aは水素、置換低級アルキル、置換アリール、置換低級アラルキル基またはN-スクシンイミジルであり；R_bおよびR_cは、独立して、水素、置換ヘテロアルキル、置換低級アルキル、置換アリール、置換ヘテロアリールまたは置換低級アラルキル基、好ましくは水素であり；

R₂はプレニルまたは水素、好ましくはプレニルであり；および

R₃は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、置換アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオまたはアミノ、好ましくは水素を意味する]

で示される化合物またはその塩である。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

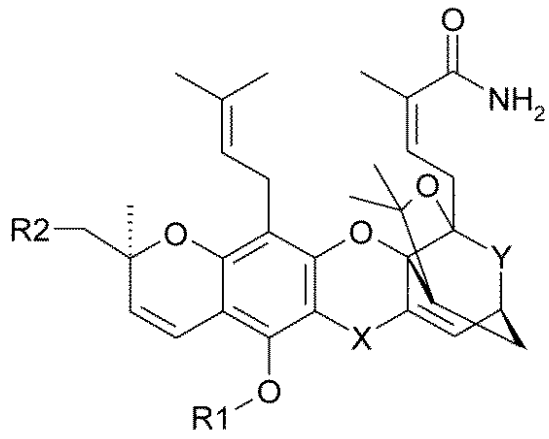
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0027】

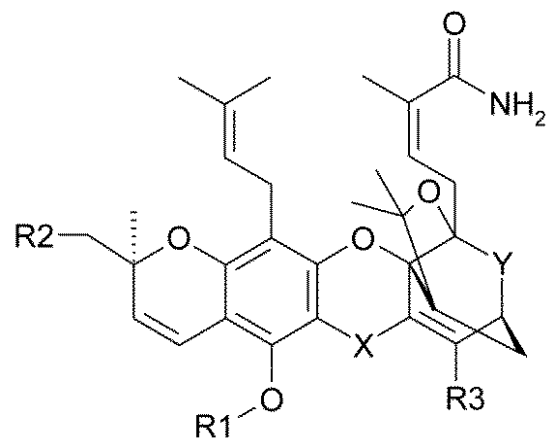
好ましくは、式(I)および(II)で示される化合物は、式(Ia)および(IIa)：

【化7】



(Ia)

【化8】



(IIa)

で示される立体化学構造を有する。