

【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25年8月15日(2013.8.15)

【公開番号】特開2013-100285(P2013-100285A)

【公開日】平成25年5月23日(2013.5.23)

【年通号数】公開・登録公報2013-026

【出願番号】特願2012-251584(P2012-251584)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C 1 2 N 5/09 (2010.01)

C 1 2 Q 1/04 (2006.01)

C 1 2 Q 1/37 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/495 (2006.01)

C 0 7 D 295/14 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00 Z N A

C 1 2 N 5/00 2 0 2 U

C 1 2 Q 1/04

C 1 2 Q 1/37

C 1 2 Q 1/02

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 43/00

A 6 1 K 31/495

C 0 7 D 295/14 C S P A

【手続補正書】

【提出日】平成25年6月27日(2013.6.27)

【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】

癌細胞におけるアポトーシスを選択的に誘導する方法であって、

(a) 前記癌細胞のプロカスパーゼ - 3 分子を修飾することができる化合物を当該癌細胞に投与するステップと、

(b) アポトーシスを誘導するように前記プロカスパーゼ - 3 分子を修飾するステップと、

を含む方法。

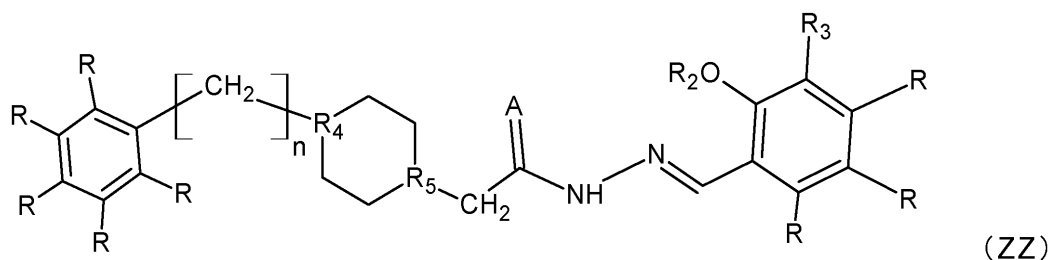
【請求項 2】

前記癌細胞が、処置を必要とする患者に存在する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記化合物が下記式 Z Z を有する、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【化 1】

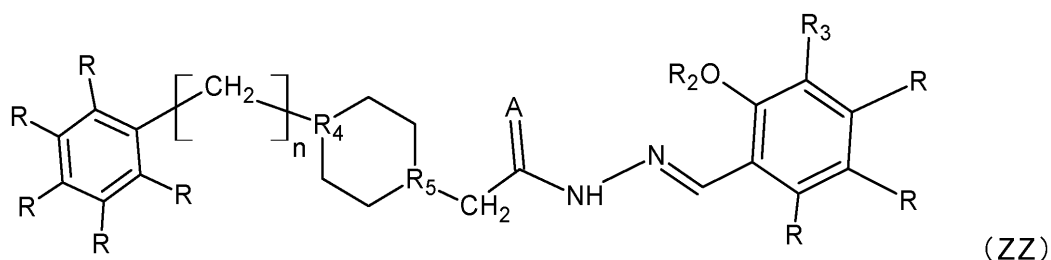


[式中、 n は 1 又は 2 であり、 R は各々、他の R とは独立して、水素、ハロゲン、アリル又は短鎖アルキルであり、 R_2 は、水素、短鎖アルキル、エステル、又は生理学的条件下で除去可能な部分であり、 R_3 は、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アリル、アルケニル、アルケノール、アルカノール又はハロアルケニルであり、 R_4 及び R_5 は、いずれも N であるか、 R_4 が N で R_5 が C であるか、いずれも C であり、 A は酸素又は硫黄である。]

【請求項 4】

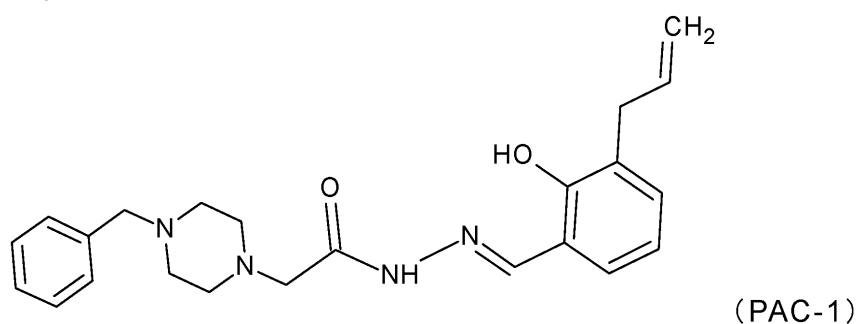
前記化合物が、下記式 ZZ 、 $PAC-1$ 及び構造 5 からなる群より選択される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【化 2】

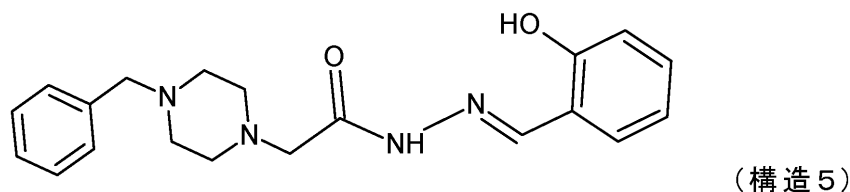


[式中、 n は 1 又は 2 であり、 R は各々、他の R とは独立して、水素、ハロゲン、アリル又は短鎖アルキルであり、 R_2 は、水素、短鎖アルキル、エステル、又は生理学的条件下で除去可能な部分であり、 R_3 は、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アリル、アルケニル、アルケノール、アルカノール又はハロアルケニルであり、 R_4 及び R_5 は、いずれも N であるか、 R_4 が N で R_5 が C であるか、いずれも C であり、 A は酸素又は硫黄である。]

【化 3】



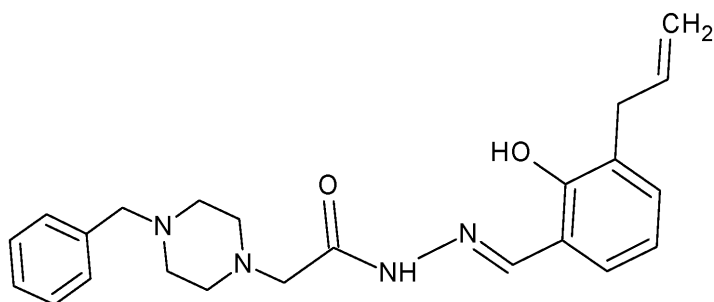
【化 4】



【請求項 5】

前記化合物が下記 $PAC-1$ である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【化 5】



(PAC-1)

【請求項 6】

癌細胞におけるプロカパーゼ - 3 又はカスパーゼ - 3 のパラメーターを評価するステップをさらに含み、

前記パラメーターが、半定量的若しくは定量的な量、機能的な量、又は前記プロカパーゼ - 3 若しくはカスパーゼ - 3 の活性レベル、の 1 つ又は複数である、

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

プロカパーゼ - 3 分子を修飾することができる化合物を直接、*in vitro* でスクリーニングするための方法であって、

(a) 試験化合物を提供するステップと、

(b) 精製したプロカパーゼ - 3 を提供するステップと、

(c) 前記精製したプロカパーゼ - 3 に前記試験化合物を暴露するステップと、

(d) 前記試験化合物への暴露の後でプロカパーゼ - 3 活性を測定するステップと、

(e) 前記試験化合物への前記暴露の際の試験活性を、前記試験化合物への暴露なしでの無修飾活性と比較することにより、修飾化合物を同定するステップと、を含み、

それにより、プロカパーゼ - 3 分子を修飾することができる化合物をスクリーニングする方法。

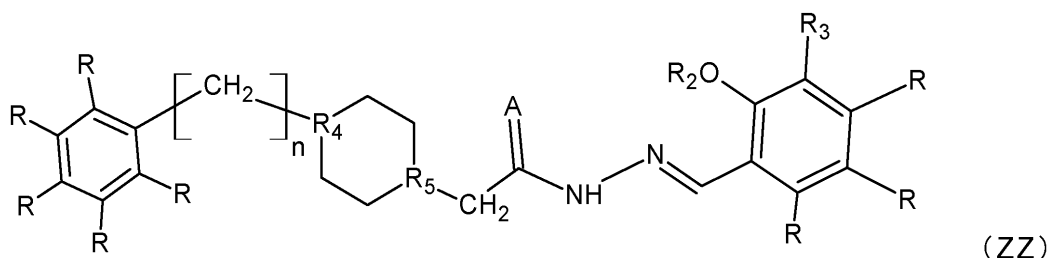
【請求項 8】

前記修飾活性又は前記無修飾活性を基準活性と比較するステップをさらに含み、

前記基準活性が、下記式 ZZ、PAC - 1 及び構造 5 からなる群より選択される化合物への暴露によるものである、

請求項 7 に記載の方法。

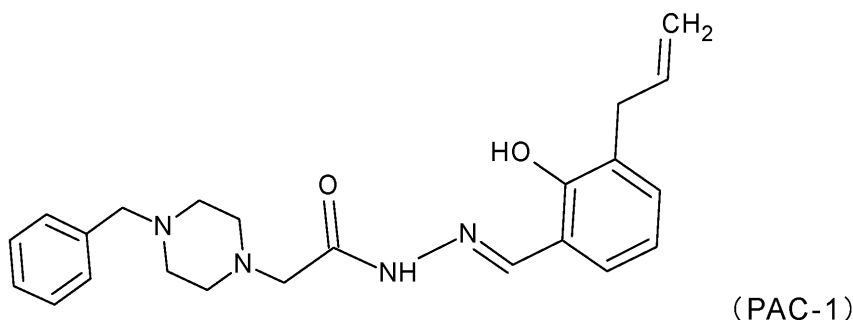
【化 6】



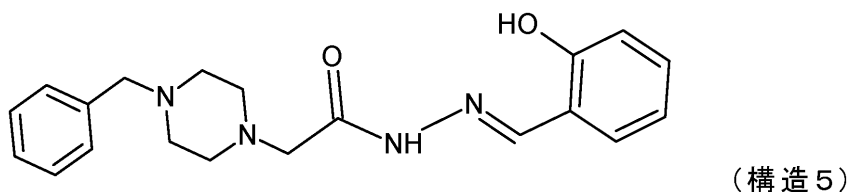
(ZZ)

[式中、 n は 1 又は 2 であり、 R は各々、他の R とは独立して、水素、ハロゲン、アリル又は短鎖アルキルであり、 R_2 は、水素、短鎖アルキル、エステル、又は生理学的条件下で除去可能な部分であり、 R_3 は、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アリル、アルケニル、アルケノール、アルカノール又はハロアルケニルであり、 R_4 及び R_5 は、いずれも N であるか、 R_4 が N で R_5 が C であるか、いずれも C であり、 A は酸素又は硫黄である。]

【化 7】



【化 8】



【請求項 9】

プロカスパーゼ - 3 分子を修飾することができる化合物の細胞スクリーニングのための方法であって、

- (a) 試験化合物を提供するステップと、
 - (b) プロカスパーゼ - 3 を推定上発現する細胞を提供するステップと、
 - (c) 前記試験化合物に前記細胞を暴露するステップと、
 - (d) 前記試験化合物への暴露の後で、細胞生存率、アポトーシス指標、及び他のパラメーターを含む細胞パラメーターの、1つ又は複数を測定するステップと、
 - (e) 前記試験化合物への前記暴露の際の試験細胞パラメーターを、前記試験化合物への暴露なしでの無修飾細胞パラメーターと比較することにより、修飾化合物を同定するステップと、
- を含み、

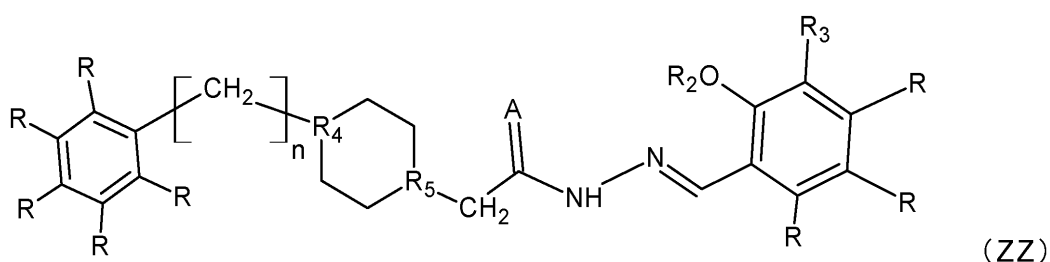
それにより、プロカスパーゼ - 3 分子を修飾することができる化合物をスクリーニングする方法。

【請求項 10】

前記修飾活性又は前記無修飾活性を基準活性と比較するステップをさらに含み、

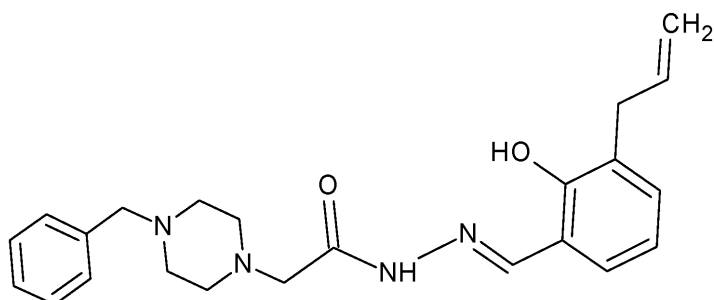
前記基準活性が、下記式 ZZ、PAC - 1 及び構造 5 からなる群より選択される化合物への暴露によるものである、
請求項 9 に記載の方法。

【化 9】



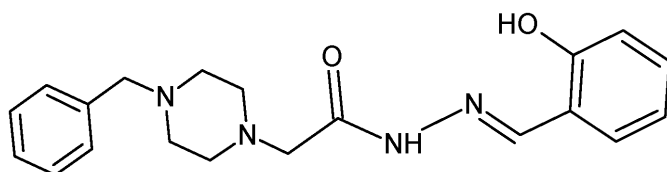
[式中、n は 1 又は 2 であり、R は各々、他の R とは独立して、水素、ハロゲン、アリル又は短鎖アルキルであり、R₂ は、水素、短鎖アルキル、エステル、又は生理学的条件下で除去可能な部分であり、R₃ は、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アリル、アルケニル、アルケノール、アルカノール又はハロアルケニルであり、R₄ 及び R₅ は、いずれも N であるか、R₄ が N で R₅ が C であるか、いずれも C であり、A は酸素又は硫黄である。]

【化 1 0】



(PAC-1)

【化 1 1】



(構造5)

【請求項 1 1】

プロカスパーゼ活性化化合物による癌細胞の処置に対する潜在的感受性を同定又は診断するための方法であって、

(a) 前記癌細胞内のプロカスパーゼパラメーターを評価するステップと、

(b) 前記パラメーターによりプロカスパーゼの活性化に対する感受性が上昇したかどうかを判定するステップと、
を含む方法。

【請求項 1 2】

前記プロカスパーゼパラメーターがプロカスパーゼ - 3 レベルであり、前記プロカスパーゼがプロカスパーゼ - 3 である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記プロカスパーゼパラメーターがプロカスパーゼ - 7 レベルであり、前記プロカスパーゼがプロカスパーゼ - 7 である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 4】

癌細胞を処置するための方法であって、

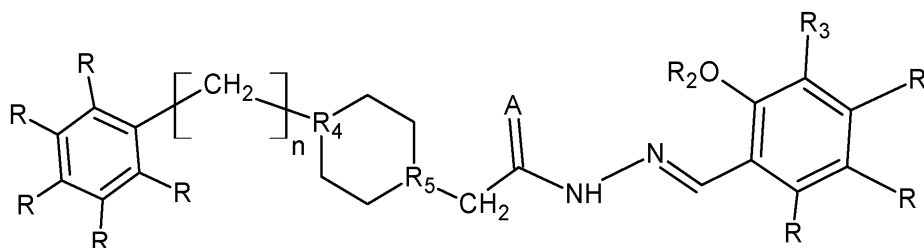
(a) プロカスパーゼ活性化化合物による癌細胞の処置に対する潜在的感受性を同定するステップと、

(b) 有効な量の前記プロカスパーゼ活性化化合物に前記癌細胞を暴露するステップと、
を含む方法。

【請求項 1 5】

前記プロカスパーゼ活性化化合物が、下記式 ZZ、PAC - 1 及び構造 5 からなる群より選択される、請求項 1 4 に記載の方法。

【化 1 2】

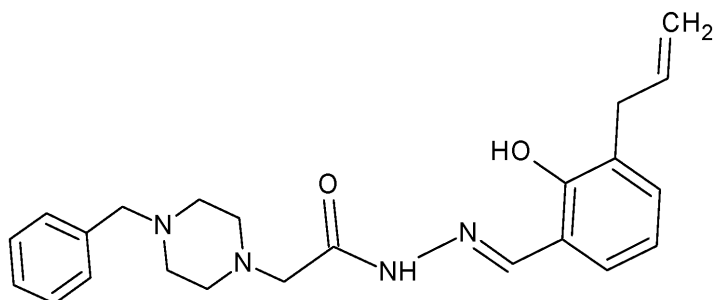


(ZZ)

[式中、n は 1 又は 2 であり、R は各々、他の R とは独立して、水素、ハロゲン、アリル又は短鎖アルキルであり、R₂ は、水素、短鎖アルキル、エステル、又は生理学的条件下で除去可能な部分であり、R₃ は、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アリル、

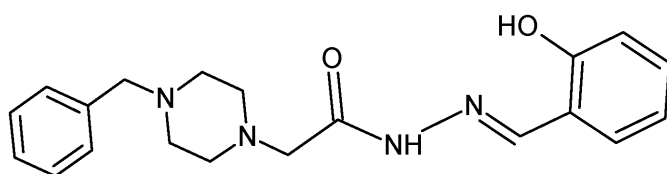
アルケニル、アルケノール、アルカノール又はハロアルケニルであり、 R_4 及び R_5 は、いずれも N であるか、 R_4 が N で R_5 が C であるか、いずれも C であり、A は酸素又は硫黄である。]

【化 1 3】



(PAC-1)

【化 1 4】



(構造 5)

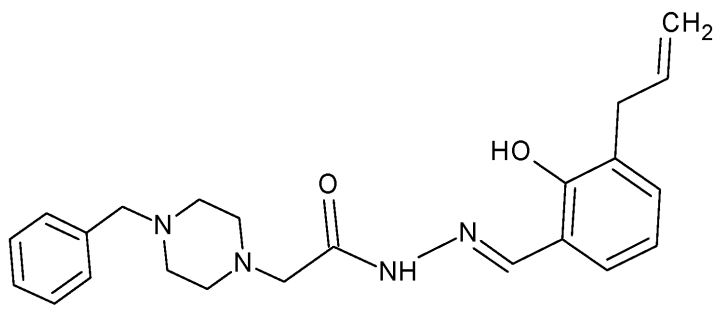
【請求項 16】

前記プロカスパーゼ活性化化合物が、プロカスパーゼ - 3、プロカスパーゼ - 7、又はプロカスパーゼ - 3 及びプロカスパーゼ - 7 の両方を活性化することができる、請求項 14 又は 15 に記載の方法。

【請求項 17】

下記 PAC - 1 を合成するための方法であって、スキーム 1 のステップを含む方法。

【化 1 5】

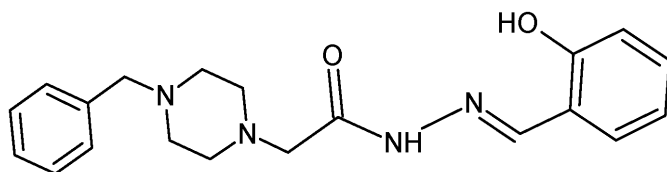


(PAC-1)

【請求項 18】

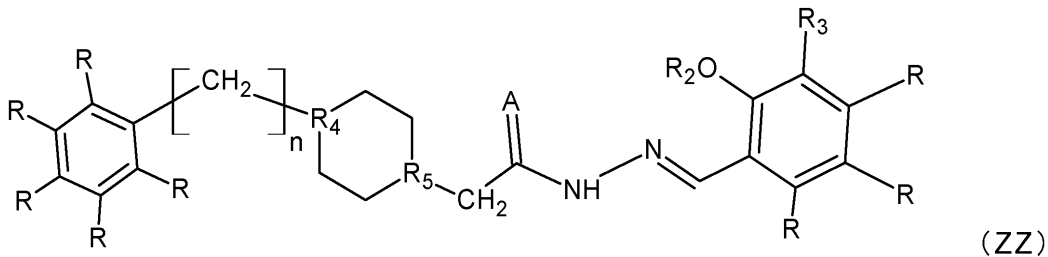
下記構造 5 又は式 ZZ の化合物を合成するための方法であって、適切な変更を有するスキーム 1 のステップを含む方法。

【化 1 6】



(構造 5)

【化 17】



[式中、 n は 1 又は 2 であり、 R は各々、他の R とは独立して、水素、ハロゲン、アリル又は短鎖アルキルであり、 R_2 は、水素、短鎖アルキル、エステル、又は生理学的条件下で除去可能な部分であり、 R_3 は、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アリル、アルケニル、アルケノール、アルカノール又はハロアルケニルであり、 R_4 及び R_5 は、いずれも N であるか、 R_4 が N で R_5 が C であるか、いずれも C であり、 A は酸素又は硫黄である。]

【請求項 19】

癌患者の候補者を、前記候補者においてプロカスパーゼレベルの上昇を同定することにより、プロカスパーゼ活性化剤による可能な処置についてスクリーニングするための方法であって、

前記候補者から細胞又は組織の試験サンプルを得るステップと、

前記試験サンプル中のプロカスパーゼレベルを評価するステップと、

前記プロカスパーゼレベルが、基準レベルに比べて前記試験サンプル中で上昇したかどうかを判定するステップと、
を含み、

それにより、癌患者の候補者を、プロカスパーゼ活性化剤による可能な処置についてスクリーニングする方法。

【請求項 20】

前記プロカスパーゼが、プロカスパーゼ - 2、プロカスパーゼ - 3、プロカスパーゼ - 6、プロカスパーゼ - 7、プロカスパーゼ - 8 及びプロカスパーゼ - 9 からなる群より選択される、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記プロカスパーゼがプロカスパーゼ - 3 である、請求項 19 又は 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記試験サンプルの前記上昇レベルが前記基準レベルの少なくとも約 2 倍である、請求項 19 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記試験サンプルの前記上昇レベルが前記基準レベルの少なくとも約 4 倍である、請求項 19 ~ 22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

前記基準レベルが、同一患者からの第 2 の試験サンプルからのものである、請求項 19 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記基準レベルが正常細胞又は正常組織のサンプルからのものである、請求項 19 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記基準レベルが細胞株からのものである、請求項 19 ~ 25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

前記基準レベルが癌細胞株からのものである、請求項 19 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

前記基準レベルが正常細胞株からのものである、請求項 19 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

前記基準レベルが絶対閾値の量である、請求項 19 ~ 28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

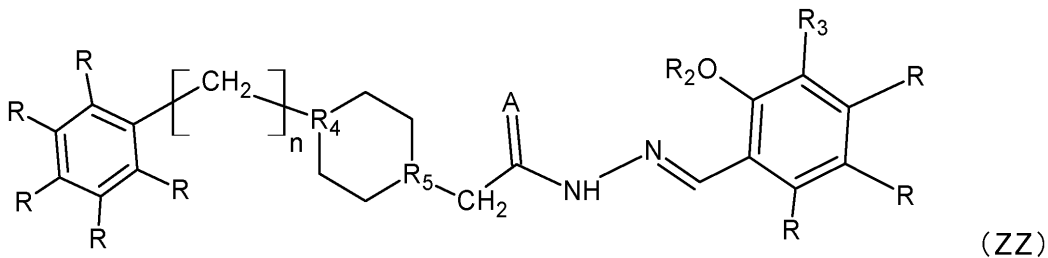
癌細胞における死を誘導するための方法であって、

当該癌細胞のプロカスパーゼ - 3 分子を活性化することができる化合物を当該癌細胞に投与するステップを含む方法。

【請求項 31】

前記化合物が下記式 ZZ を有する、請求項 30 に記載の方法。

【化 18】

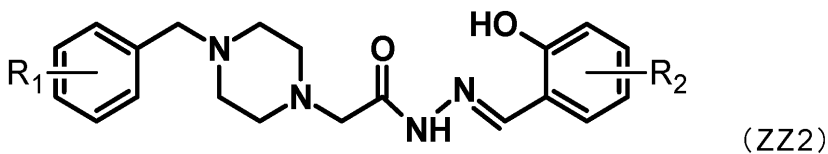


[式中、n は 1 又は 2 であり、R は各々、他の R とは独立して、水素、ハロゲン、アリル又は短鎖アルキルであり、R₂ は、水素、短鎖アルキル、エステル、又は生理学的条件下で除去可能な部分であり、R₃ は、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アリル、アルケニル、アルケノール、アルカノール又はハロアルケニルであり、R₄ 及び R₅ は、いずれも N であるか、R₄ が N で R₅ が C であるか、いずれも C であり、A は酸素又は硫黄である。]

【請求項 32】

前記化合物が下記式 ZZ2 を有する、請求項 30 に記載の方法。

【化 19】



[式中、R₁ 及び R₂ は、各々独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アリル、ハロアルキル、アルケニル、アルケノール、アルカノール又はハロアルケニルである。]