

【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 6 部門第 1 区分

【発行日】令和 1 年 7 月 25 日 (2019.7.25)

【公表番号】特表 2018-520352 (P2018-520352A)

【公表日】平成 30 年 7 月 26 日 (2018.7.26)

【年通号数】公開・登録公報 2018-028

【出願番号】特願 2017-567207 (P2017-567207)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/69 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

【 F I 】

G 0 1 N 33/68

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/04

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 31/69

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 6 月 21 日 (2019.6.21)

【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】

がん患者における腫瘍の治療のための、有効量のアルギナーゼ阻害剤を提供する医薬組成物であって、

前記医薬組成物が、患者の肝臓においてアルギニンの蓄積を生じることなく、患者の腫瘍における一日あたりの治療有効濃度のアルギニンを提供する投薬レジメンで、患者に投与されるものである、医薬組成物。

【請求項 2】

がん患者における腫瘍の治療のための、有効量のアルギナーゼ阻害剤を提供する医薬組成物であって、

前記医薬組成物が、前記阻害剤のトラフレベル（最低血中濃度）で、アルギニンレベルが測定される場合に、患者の肝臓においてアルギニンレベルを増加させることなく、患者の腫瘍におけるアルギニンレベルを回復させる投薬レジメンで、患者に投与されるものである、医薬組成物。

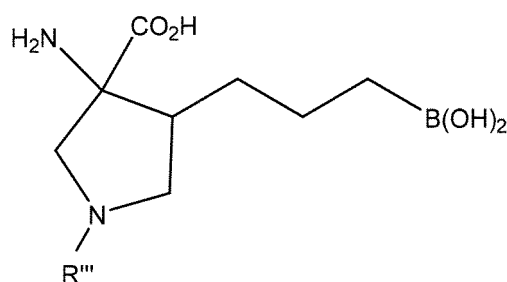
【請求項 3】

細胞傷害性 T リンパ球関連タンパク質 4（CTLA-4）の阻害剤およびアルギナーゼ阻害剤を含む、医薬組成物。

【請求項 4】

アルギナーゼ阻害剤が、以下の構造：

【化 1】



（式中、

R' 、 R'' 、 R''' が、H、OH、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ アリール、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-N[(C_1 - C_6) \text{ アルキル}]_2$ 、 $-C(O)NR^dR^e$ 、 $-C(O)(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-C(O)(C_3 - C_{14})$ アリール、 $-C(O)O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-C(O)O(C_3 - C_{14})$ アリール、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 - C_{14})$ ヘテロシクロアルキル、 $-C(O)(C_3 - C_{14})$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_3 - C_{14})$ ヘテロアリール、 $(C_3 - C_{14})$ アリール- $(C_1 - C_6)$ アルキレン-、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル- $(C_1 - C_6)$ アルキレン-、 $(C_3 - C_{14})$ ヘテロアリール- $(C_1 - C_6)$ アルキレン- および $(C_3 - C_{14})$ ヘテロシクロ- $(C_1 - C_6)$ アルキレン- から選択され；

ここで、アルキル、アルキレン、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、任意に、ハロゲン、オキソ、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-NR^dR^e$ 、 $-NR^gS(O)_2R^h$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 - C_{14})$ アリール、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキルおよび $(C_3 - C_{14})$ アリールオキシから選択される 1 つ以上のメンバーで置換されていてもよく；ならびに

R^d 、 R^e 、 R^g および R^h は、それぞれ独立して、H、直鎖または分岐の $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_{14})$ アリール $(C_1 - C_6)$ アルキレン-、 $(C_3 - C_{14})$ アリール、 $(C_1 - C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $(C_1 - C_6)$ アミノアルキル、 $H_2N(C_1 - C_6)$ アルキレン-、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 - C_{14})$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_3 - C_{14})$ ヘテロアリール、 $(C_3 - C_{14})$ アリール- $(C_1 - C_6)$ アルキレン- および $(C_3 - C_6)$ アリール- $(C_3 - C_{14})$ シクロアルキレン- から選択される。）

を有する化合物または医薬として許容されるその塩である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

R' 、 R'' 、 R''' が、H、OH、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ アリール、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-N[(C_1 - C_6) \text{ アルキル}]_2$ 、 $-C(O)(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-C(O)(C_3 - C_{14})$ アリール、 $-C(O)O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-C(O)O(C_3 - C_{14})$ アリール

ル、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₃ - C₁₄)ヘテロシクロアルキル、-C(O)(C₃ - C₁₄)ヘテロシクロアルキル、(C₃ - C₁₄)ヘテロアリール、(C₃ - C₁₄)アリール - (C₁ - C₆)アルキレン - 、(C₃ - C₆)シクロアルキル - (C₁ - C₆)アルキレン - 、(C₃ - C₁₄)ヘテロアリール - (C₁ - C₆)アルキレン - および(C₃ - C₁₄)ヘテロシクロ - (C₁ - C₆)アルキレン - から選択され；

ここで、アルキル、アルキレン、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、任意に、ハロゲン、オキソ、-COOH、-CN、-NO₂、-OH、-NR^dR^e、-NR^gS(O)₂R^h、(C₁ - C₆)アルコキシ、(C₃ - C₁₄)アリール、(C₁ - C₆)ハロアルキルおよび(C₃ - C₁₄)アリールオキシから選択される1つ以上のメンバーで置換されていてもよく；ならびに

R^d、R^e、R^gおよびR^hは、それぞれ独立して、H、直鎖または分岐の(C₁ - C₆)アルキル、(C₃ - C₁₄)アリール(C₁ - C₆)アルキレン - 、(C₃ - C₁₄)アリール、(C₁ - C₆)ヒドロキシアルキル、(C₁ - C₆)アミノアルキル、H₂N(C₁ - C₆)アルキレン - 、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₃ - C₁₄)ヘテロシクロアルキル、(C₃ - C₁₄)ヘテロアリール、(C₃ - C₁₄)アリール - (C₁ - C₆)アルキレン - および(C₃ - C₆)アリール - (C₃ - C₁₄) - シクロアルキレン - から選択される；

請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

R'、'、'が、-C(O)(C₁ - C₆)アルキル、-C(O)O(C₁ - C₆)アルキル、-C(O)O(C₃ - C₁₄)アリール、-C(O)(C₃ - C₁₄)ヘテロシクロアルキルおよび-C(O)(C₃ - C₁₄)アリールから選択され；

ここで、アルキル、アリールまたはヘテロシクロアルキルは、任意に、ハロゲン、オキソ、-COOH、-CN、-NO₂、-OH、-NR^dR^e、-NR^gS(O)₂R^h、(C₁ - C₆)アルコキシ、(C₃ - C₁₄)アリール、(C₁ - C₆)ハロアルキルおよび(C₃ - C₁₄)アリールオキシから選択される1つ以上のメンバーで置換されていてもよく；ならびに

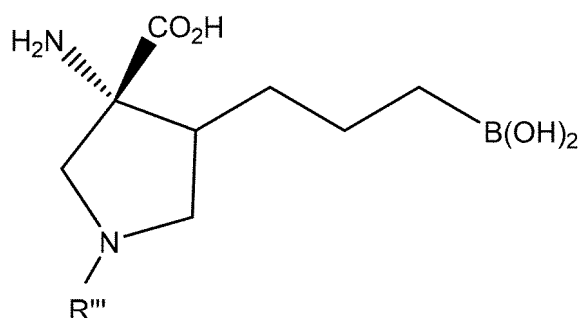
R^d、R^e、R^gおよびR^hは、それぞれ独立して、H、直鎖または分岐の(C₁ - C₆)アルキル、(C₃ - C₁₄)アリール(C₁ - C₆)アルキレン - 、(C₃ - C₁₄)アリール、(C₁ - C₆)ヒドロキシアルキル、(C₁ - C₆)アミノアルキル、H₂N(C₁ - C₆)アルキレン - 、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₃ - C₁₄)ヘテロシクロアルキル、(C₃ - C₁₄)ヘテロアリール、(C₃ - C₁₄)アリール - (C₁ - C₆)アルキレン - および(C₃ - C₆)アリール - (C₃ - C₁₄) - シクロアルキレン - から選択される；

請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項7】

アルギナーゼ阻害剤が、以下の構造：

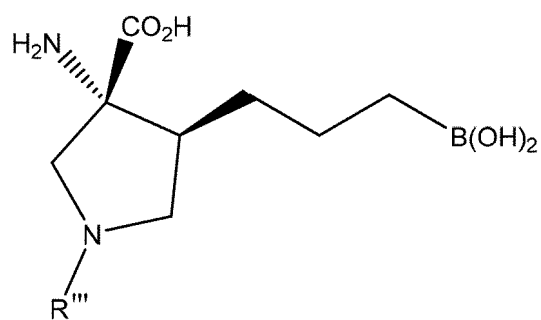
【化2】



を有する化合物または医薬として許容されるその塩である、請求項4から6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項8】

アルギナーゼ阻害剤が、以下の構造：
【化 3】



を有する化合物または医薬として許容されるその塩である、請求項 4 から 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。