

【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12月16日 (2010.12.16)

【公表番号】特表2010-509306(P2010-509306A)

【公表日】平成22年3月25日 (2010.3.25)

【年通号数】公開・登録公報2010-012

【出願番号】特願2009-535815(P2009-535815)

【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 25/00 (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)

C 1 2 P 17/10 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 225/02 C S P

A 6 1 K 31/395 Z N A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 33/06

A 6 1 P 31/10

A 6 1 P 25/00

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

C 1 2 P 17/10

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成22年10月25日 (2010.10.25)

【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

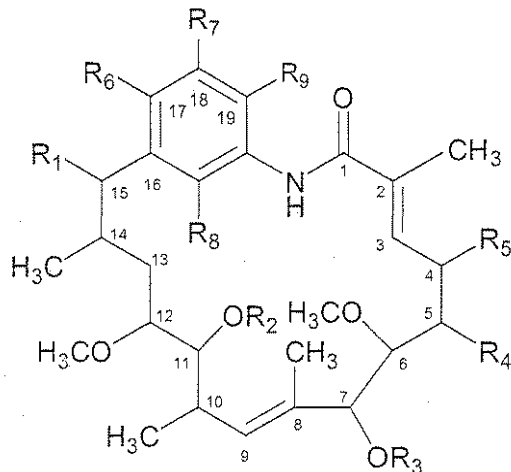
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 ( I ) の化合物、またはそれらの医薬として許容し得る塩：

## 【化 1】



(I)

( 式中、

 $R_1$  は、H、OH、OMeを表し； $R_2$  は、HまたはMeを表し； $R_3$  は、HまたはCONH<sub>2</sub>を表し； $R_4$  および  $R_5$  は、両方ともHを表すか、また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、F、OH、OMe、Br、Cl、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、SH、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>またはNR<sub>10a</sub>R<sub>11a</sub>を表し； $R_7$  は、H、F、OH、OMe、Br、Cl、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、SH、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>またはNR<sub>10b</sub>R<sub>11b</sub>を表し； $R_8$  は、H、F、OH、OMe、Br、Cl、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、SH、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>またはNR<sub>10c</sub>R<sub>11c</sub>を表し； $R_9$  は、H、F、OH、OMe、Br、Cl、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、SH、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>またはNR<sub>10d</sub>R<sub>11d</sub>を表し； $R_{10a}$ 、 $R_{11a}$ 、 $R_{10b}$ 、 $R_{11b}$ 、 $R_{10c}$ 、 $R_{11c}$ 、 $R_{10d}$ 、 $R_{11d}$ は、独立に、H、CH<sub>3</sub>またはCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>を表し；

ただし：

( i )  $R_6$  がHを表し、 $R_7$  がOHを表し、かつ  $R_8$  がOHを表す場合、 $R_9$  はHを表さず；( ii )  $R_7$  がOHを表し、 $R_8$  がHを表し、かつ  $R_9$  がHを表す場合、 $R_6$  はH、OHおよびOMeを表さず；および( iii )  $R_7$  がOMeを表し、 $R_8$  がHを表し、かつ  $R_9$  がHを表す場合、 $R_6$  はOMeを表さない)。

## 【請求項 2】

( iv )  $R_6$  がH、OH、またはOMeを表し、 $R_7$  がHを表し、かつ  $R_8$  がHを表す場合、 $R_9$  はOH、ClおよびNH<sub>2</sub>を表さず；および( v )  $R_6$  がH、OH、またはOMeを表し、 $R_8$  がHを表し、かつ  $R_9$  がHを表す場合、 $R_7$  はNH<sub>2</sub>を表さない、請求項 1 記載の化合物。

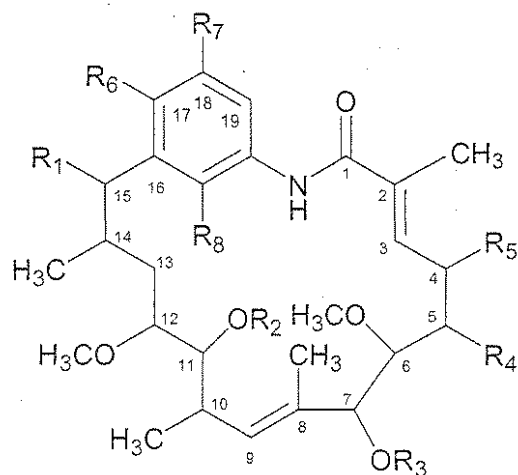
## 【請求項 3】

( vi )  $R_6$  がHまたはOHを表す場合、 $R_7$ 、 $R_8$  および  $R_9$  は全てがHを表すわけではない、請求項 1 または請求項 2 記載の化合物。

## 【請求項 4】

下記式 ( I A ) の化合物、また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：

## 【化 2】



(IA)

(式中、

 $R_1$  が、H、OH、OMeを表し； $R_2$  が、HまたはMeを表し； $R_3$  が、HまたはCONH<sub>2</sub>を表し； $R_4$  および  $R_5$  が、両方ともHを表すか、またはこれら是一緒に結合を表す（すなわち、C4 - C5は二重結合である）かのいずれかであり； $R_6$  が、H、OH、OMeまたはFを表し； $R_7$  が、HまたはFを表し； $R_8$  が、HまたはFを表し； $R_9$  が、Hを表す）。

## 【請求項 5】

 $R_3$  がCONH<sub>2</sub>を表す、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 6】

 $R_7$  がHまたはFを表す、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

## 【請求項 7】

 $R_1$  がHを表し、 $R_2$  がHを表し、 $R_3$  がCONH<sub>2</sub>を表し、 $R_4$  および  $R_5$  が各々Hを表し、かつ  $R_6$  がOHを表す、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

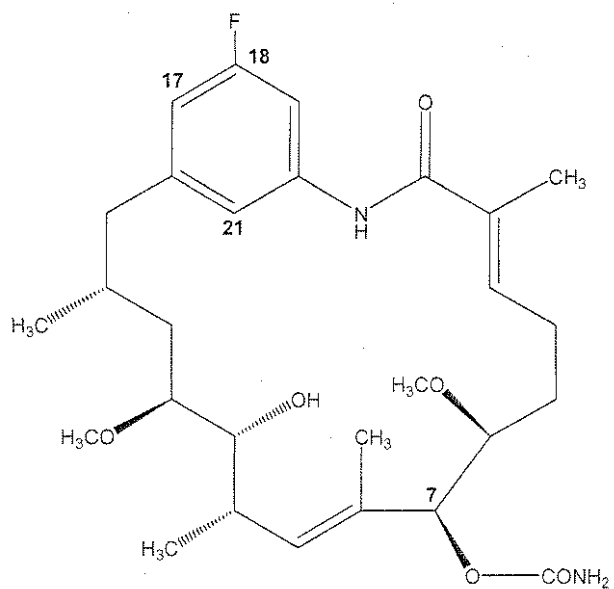
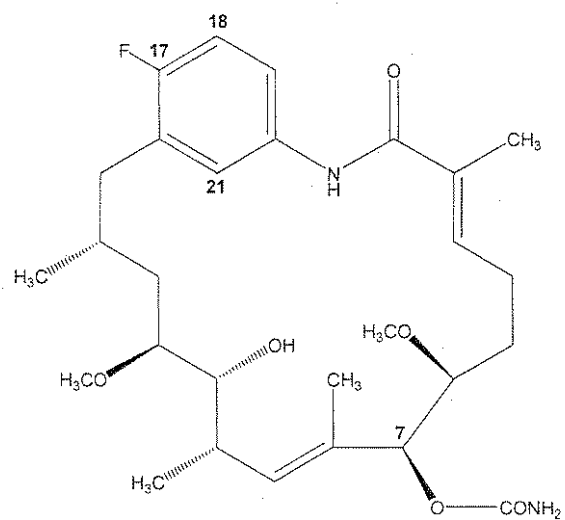
## 【請求項 8】

 $R_1$  がHを表し、 $R_2$  がHを表し、 $R_3$  がCONH<sub>2</sub>を表し、 $R_4$  および  $R_5$  が各々Hを表し、 $R_6$  がOHを表し、 $R_7$  がFを表し、かつ  $R_8$  がHを表す、請求項 4 に記載の化合物。

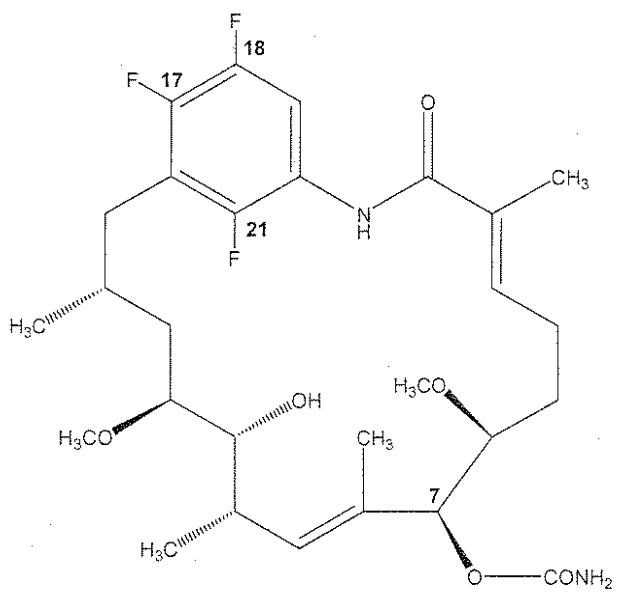
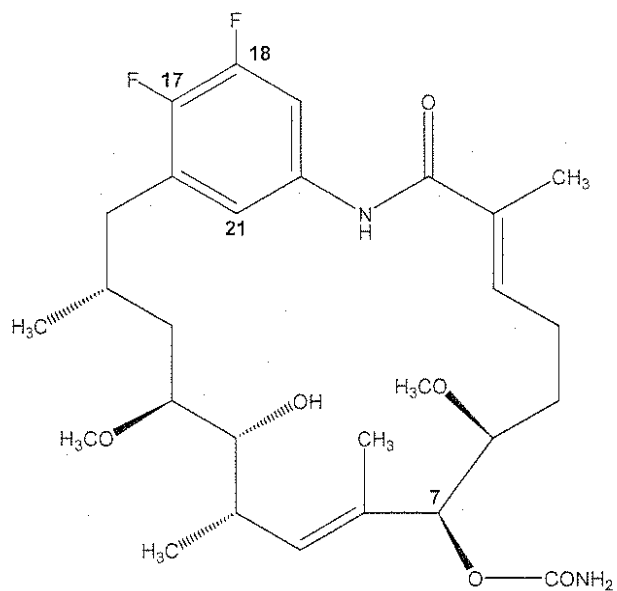
## 【請求項 9】

下記式：

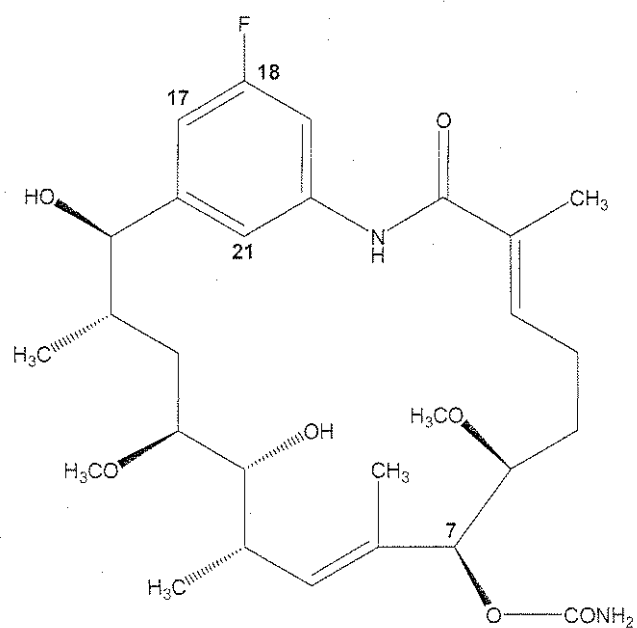
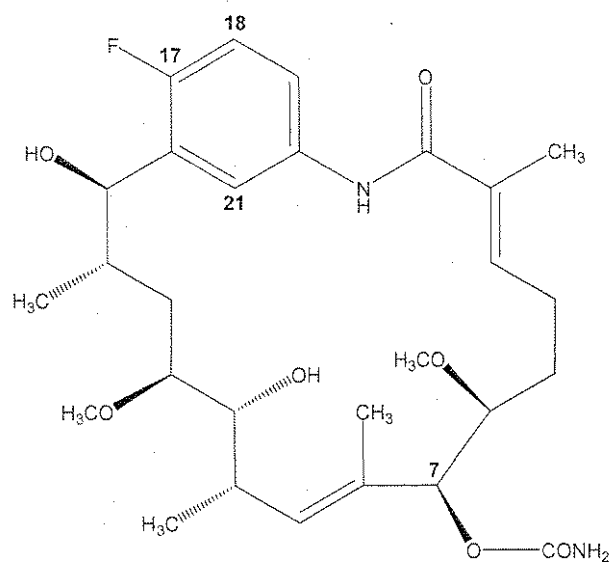
【化 4】



## 【化 5】

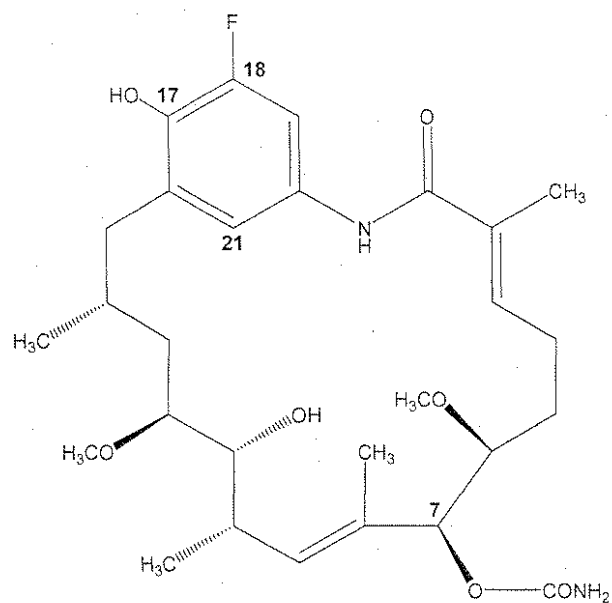


## 【化 6】



Chemical structures of compounds 17 and 18 are shown. Both structures are complex macrocyclic molecules. Compound 17 (top) features a fluorinated phenyl ring (labeled 18) attached to a chain containing a hydroxyl group (labeled 17), a methoxy group (labeled 21), and a methyl group (labeled 7). Compound 18 (bottom) is similar but lacks the fluorine atom. Both structures are labeled with 17, 18, 21, 7, and 20.

## 【化 8】

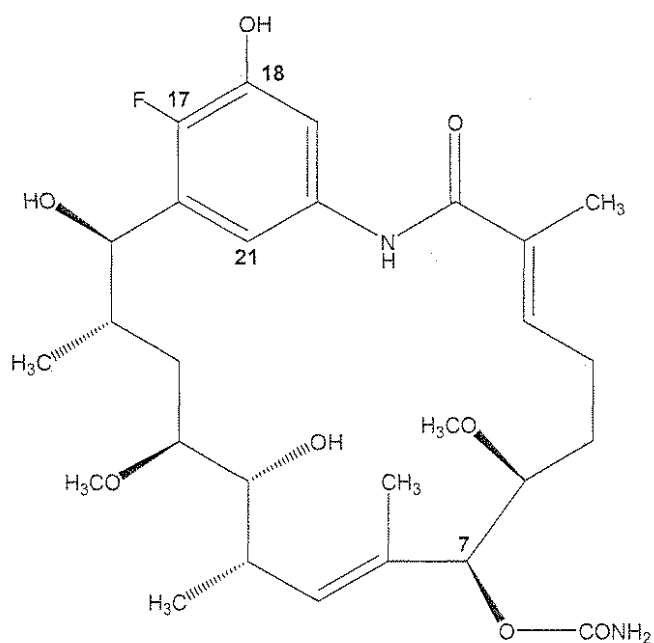


の化合物またはそれらの医薬として許容し得る塩から選択される、請求項 4 に記載の化合物。

## 【請求項 1 1】

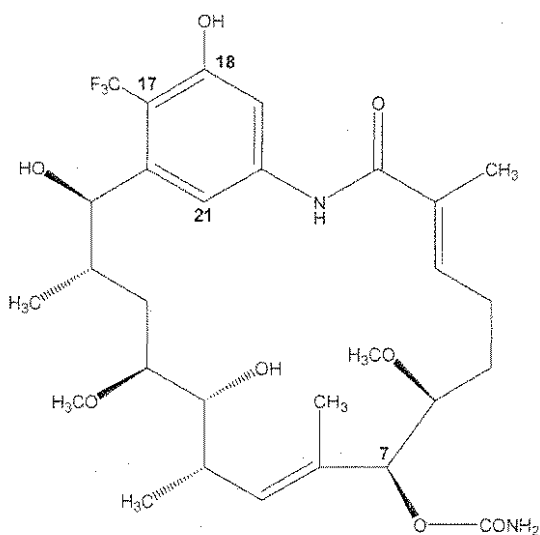
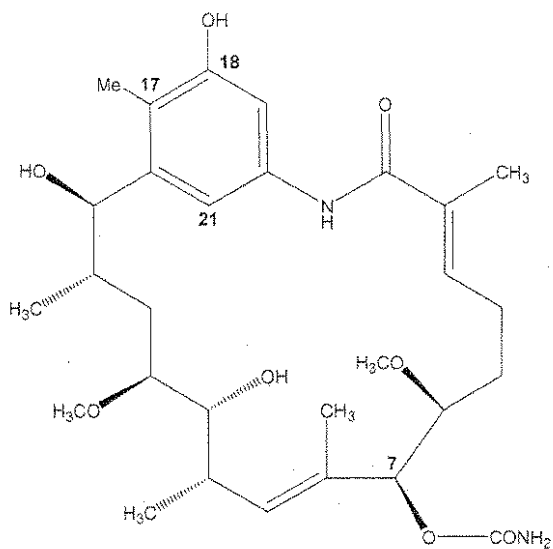
下記式：

## 【化 9】

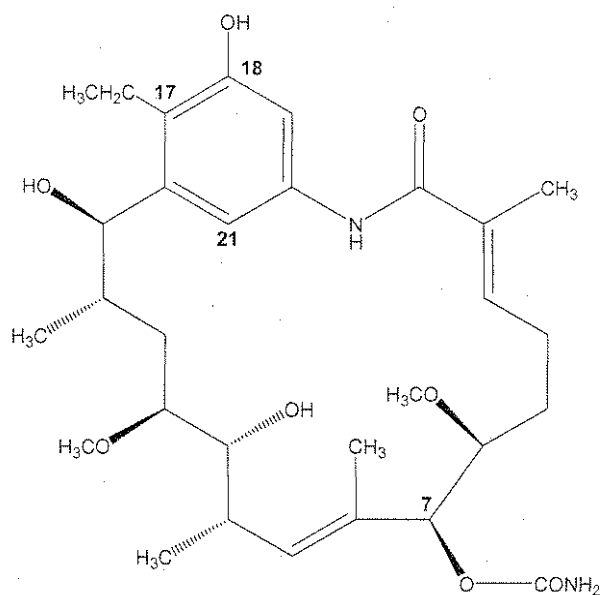




## 【化 1 0】



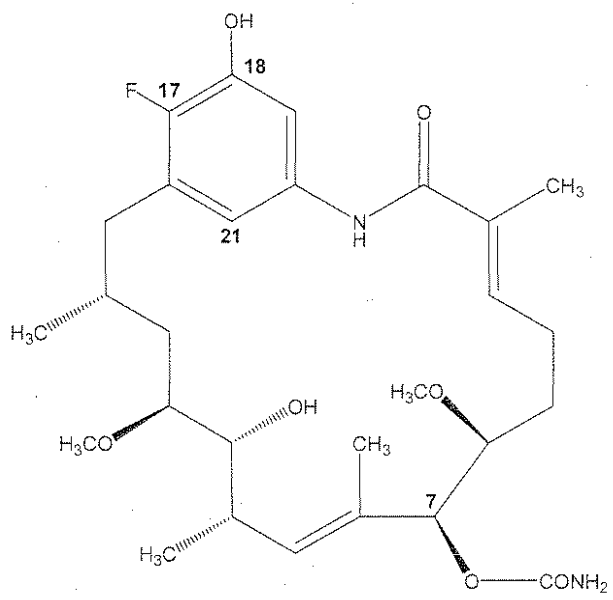
## 【化 1 1】



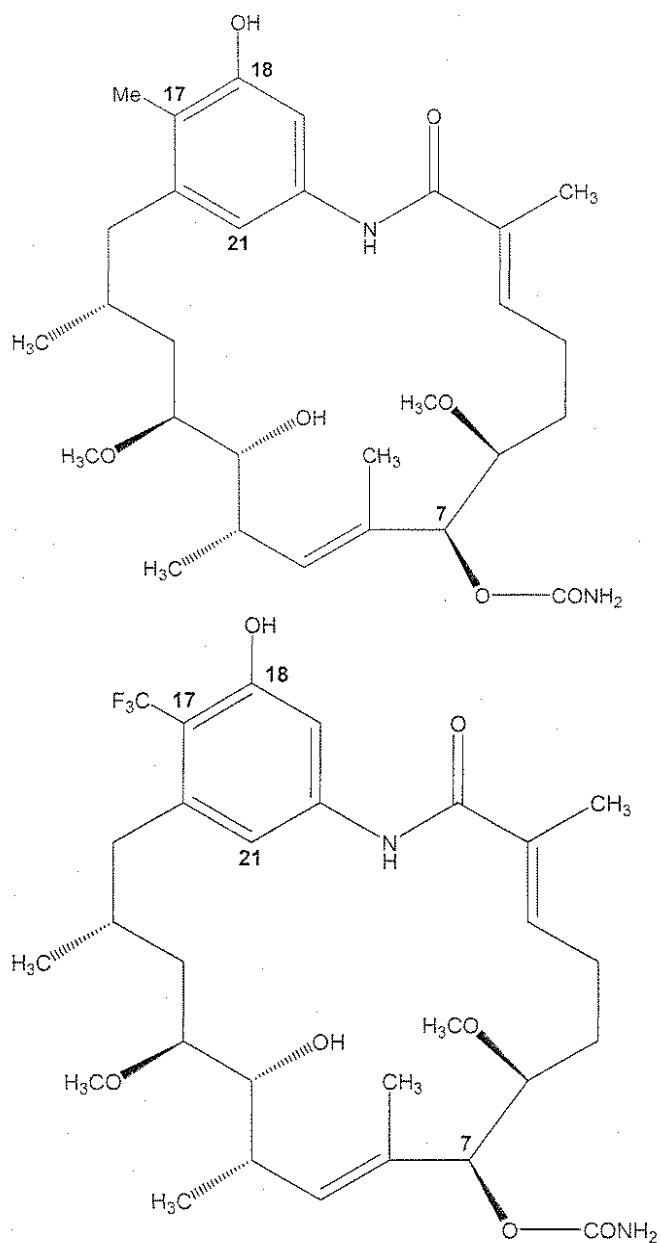
の化合物またはそれらの医薬として許容し得る塩から選択される、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 1 2】

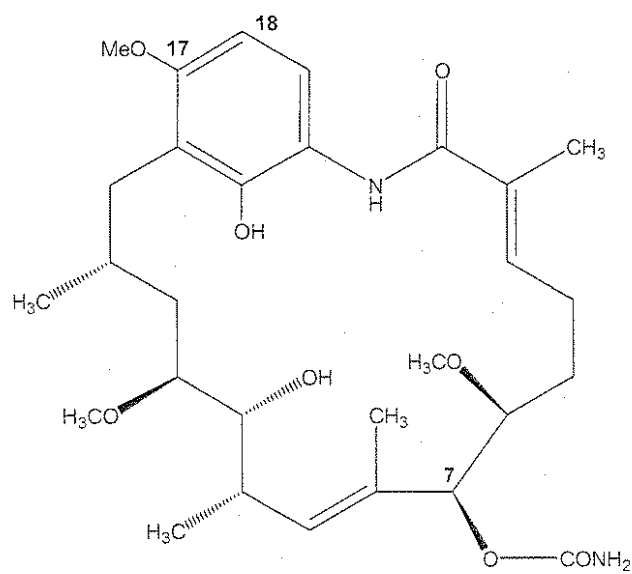
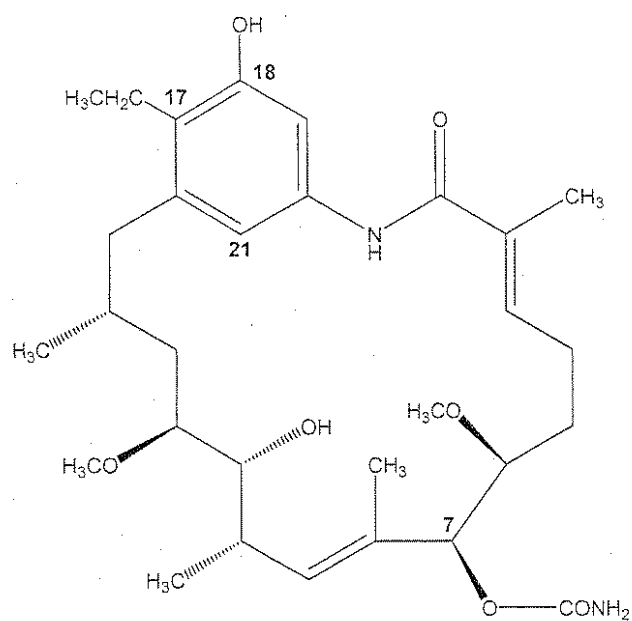
下記式：  
【化 1 2】



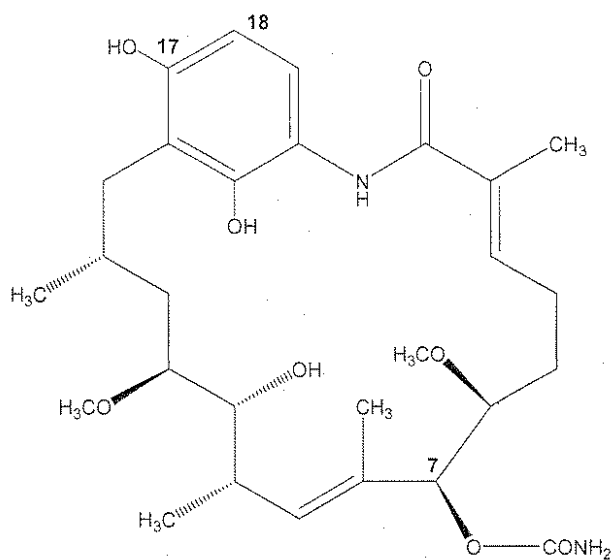
## 【化 1 3】

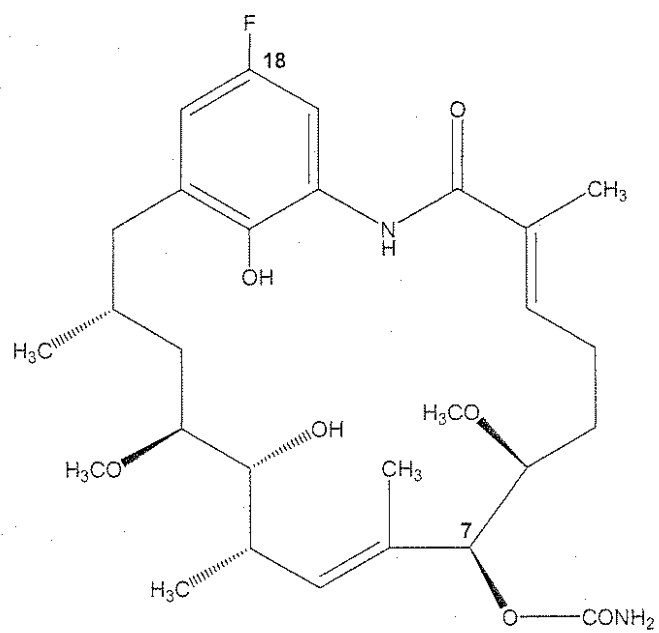


## 【化 1 4】

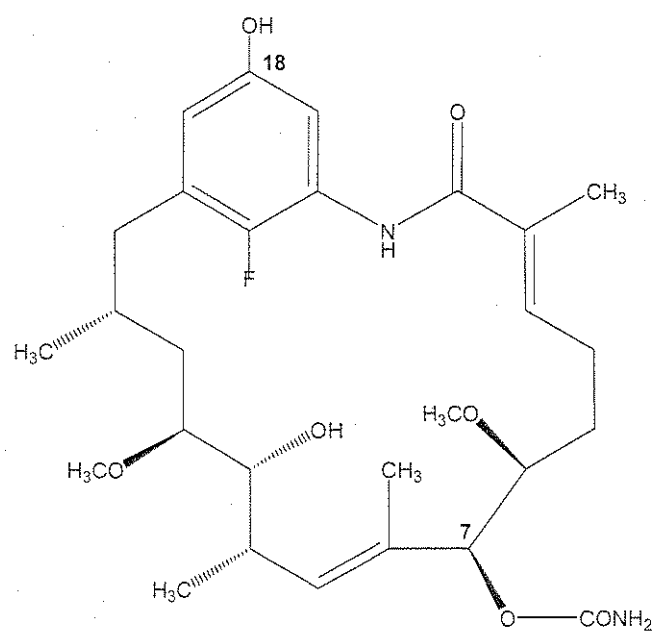


## 【化 1 5】

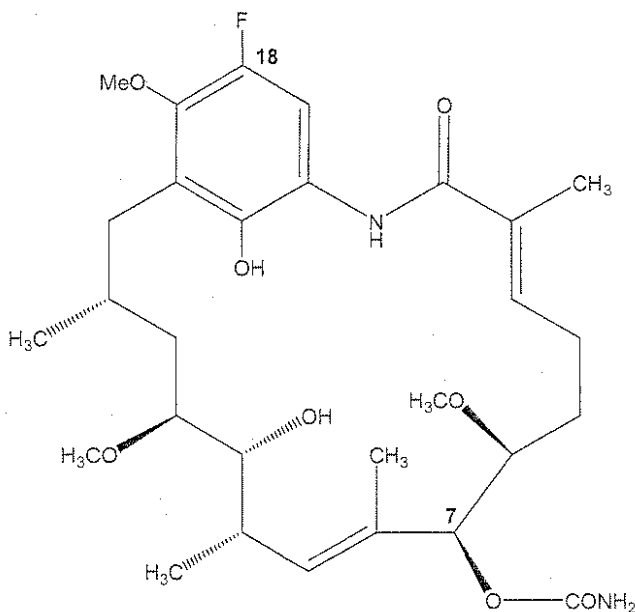
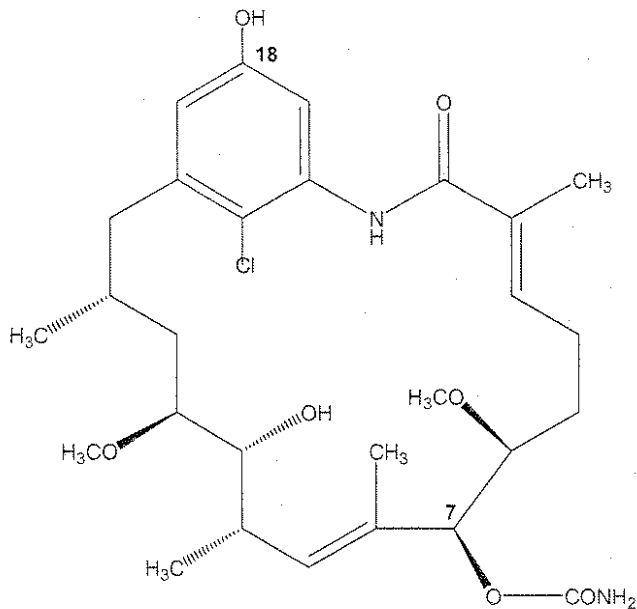


[illegible]

Chemical structure of compound 18, a 14-membered macrocyclic lactam. The structure features a ring with two double bonds, a chlorine atom, a hydroxyl group, and several methoxy and methyl substituents. The numbering 18 is at the top, and 7 is near the bottom right.



## 【化 18】



の化合物またはそれらの医薬として許容し得る塩から選択される、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 13】

a) 好適な条件下で培養した場合に、アンサマイシン又はその類似体を生成する菌株を提供する工程；

b) 前記菌株へ A H B A ではないスターターユニットを、該スターターユニットが前記アンサマイシン類似体に組込まれるように供給する工程；

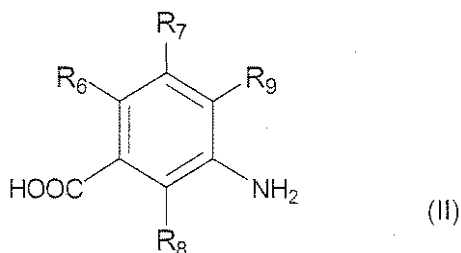
c) 前記菌株を、アンサマイシン類似体の生成に適した条件下で培養する工程；及び

d) 任意に、生成された化合物を単離する工程：を含む、アンサマイシン類似体の製造方法。

## 【請求項 14】

該スターターユニットが、

## 【化 19】



(式中、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 及び $R_9$ は、請求項1～12のいずれか1項で定義された通りである)、又は該式中の酸部分が誘導体化されている類似体から選択される、請求項13記載の製造方法。

## 【請求項15】

該菌株がアンサマイシン産生株であり、かつ該スターターユニットが、該菌株が18, 21-ジデスオキシアンサマイシン類似体を生成するように選択される、請求項13または14記載の製造方法。

## 【請求項16】

該スターターユニットが、該菌株がフッ素で置換されていてもよい18, 21-ジデスオキシアンサマイシン類似体を生成するように選択される、請求項15記載の製造方法。

## 【請求項17】

該スターターユニットが、該菌株がフッ素で置換されている18, 21-ジデスオキシアンサマイシン類似体を生成するように選択される、請求項16記載の製造方法。

## 【請求項18】

a) 任意に1種以上のポスト-PKS遺伝子が欠失又は不活化されている、かつ/又は1種以上のスターターユニット生合成遺伝子が欠失又は不活化されている適切な条件下で培養した場合に、アンサマイシン又はその類似体を生成する第一の宿主菌株を提供する工程；

b) 前記菌株に非天然のスターターユニットを供給する工程；

c) 前記修飾された宿主菌株を、アンサマイ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、アンサマイシン類似体の製造方法。

## 【請求項19】

請求項1～12のいずれか1項記載のアンサマイ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20】

医薬品として使用するための、請求項1～12のいずれか1項記載のアンサマイ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21】

癌、B-細胞性悪性腫瘍、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の製造における、請求項1～12のいずれか1項記載のアンサマイシン類似体又はそれらの医薬として許容し得る塩の使用。

## 【請求項22】

癌、B-細胞性悪性腫瘍、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1～12のいずれか1項記載のアンサマイ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23】



請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載のアンサマイシン類似体又はそれらの医薬として許容し得る塩の有効量を、それを必要とする患者へ投与することを含む、癌、B - 細胞性悪性腫瘍、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、又は癌の予防的前処置の方法。

【請求項 24】

アンサマイシン類似体又はそれらの医薬として許容し得る塩が、他の治療と組合せて投与される、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項記載のアンサマイシン類似体又はそれらの医薬として許容し得る塩、組成物、使用又は方法。

【請求項 25】

該他の治療が、ブレオマイシン、カペシタビン、シスプラチン、シタラビン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、5 - フルオロウラシル、ゲムシタビン、ロイコボリン、メトトレキセート、ミトキサントン、パクリタキセル及びドセタキセルを含むタキサン類、ビンクリスチン、ビンブラスチン及びビノレルビン；ホルモン療法、アナストロゾール、ゴセレリン、酢酸メゲストロール、プレニゾン、タモキシフェン及びトレミフェン；モノクローナル抗体療法、例えばトラスツズマブ（抗 - H e r 2）、セツキシマブ（抗 - E G F R）及びペバシズマブ（抗 - V E G F）など；並びに、プロテインキナーゼ阻害剤、例えばイマチニブ、ダサチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、テムシロリムスなど；プロテアソーム阻害剤、例えばボルテゾミブなど；ヒストンデアセチラーゼ（H D A C）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、放射線治療及び手術からなる群から選択される、請求項 24 記載のアンサマイシン類似体又はそれらの医薬として許容し得る塩、組成物、使用又は方法。

【請求項 26】

g d m M 又はその相同体及び 1 種以上のスターターユニット生合成遺伝子、並びに任意に更にポスト - P K S 遺伝子が欠失又は不活化されているアンサマイシン産生株を基にした操作された菌株。