

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-531985  
(P2010-531985A)

(43) 公表日 平成22年9月30日(2010.9.30)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>GO 1 N 33/53</b> (2006.01)	GO 1 N 33/53	D 4 B O 2 4
<b>C 1 2 Q 1/68</b> (2006.01)	C 1 2 Q 1/68	A 4 B O 6 3
<b>C 1 2 N 15/09</b> (2006.01)	C 1 2 N 15/00	F 4 C O 7 1
<b>A 6 1 P 35/00</b> (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C O 8 6
<b>A 6 1 P 29/00</b> (2006.01)	A 6 1 P 29/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 84 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-513787 (P2010-513787)  
 (86) (22) 出願日 平成20年6月25日 (2008. 6. 25)  
 (85) 翻訳文提出日 平成22年2月25日 (2010. 2. 25)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/005437  
 (87) 国際公開番号 W02009/003706  
 (87) 国際公開日 平成21年1月8日 (2009. 1. 8)  
 (31) 優先権主張番号 07111484.7  
 (32) 優先日 平成19年6月29日 (2007. 6. 29)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 300049958  
 バイエル・シエーリング・ファーマ アク  
 チエンゲゼルシャフト  
 ドイツ連邦共和国 デー-1 3 3 5 3 ベ  
 ルリン ミューラーシュトラッセ 1 7 8  
 (74) 代理人 100099759  
 弁理士 青木 篤  
 (74) 代理人 100077517  
 弁理士 石田 敬  
 (74) 代理人 100087871  
 弁理士 福本 積  
 (74) 代理人 100087413  
 弁理士 古賀 哲次  
 (74) 代理人 100108903  
 弁理士 中村 和広

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エポチロンによる病的障害治療に対する反応性決定の方法、キット及び化合物

(57) 【要約】

本発明は、非小細胞肺癌 (NSCLC) を含む病的障害に罹患している対象から得られた試料中の遺伝子発現プロファイル及び/又はある種の分子マーカを分析することにより、エポチロンによる治療に対する該対象の可能性のある反応性を決定するための方法、キット及び化合物を提供する。本発明は、任意に他の治療薬と組み合わせた、該病的障害に罹患している対象の治療のための方法、化合物及び該化合物の使用に更に関する。その発現レベルがエポチロンレスポンドーとエポチロンノンレスポンドーの間で異なると決定されている遺伝子及び/又はそれらによりコードされたタンパク質も提供される。

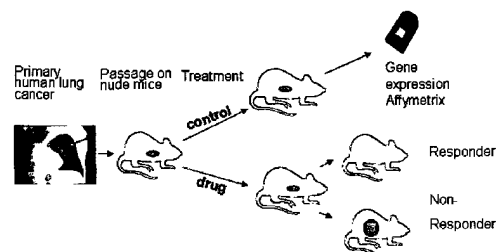


Figure 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

エポチロンによる病的障害の治療に対する対象の可能性のある反応性を決定する方法であって、該方法が、該対象からの試料中の、少なくとも1つの遺伝子又はそれによりコードされたタンパク質の発現レベルを分析する工程を含み、ここで該タンパク質は、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2(CES2)、p53(TP53)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2、9及び12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、トランスフェリン(TF)、HIF-プロリル水酸化酵素(ELGN3)、E2F3、EIF4E及びEIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1又はそれらの任意の組合せからなる群から選択される、前記方法。

10

## 【請求項 2】

前記タンパク質が、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、PGK1、トランスフェリン、及びHIF-プロリル水酸化酵素(ELGN3)からなる群から選択される、請求項1記載の方法。

20

## 【請求項 3】

前記タンパク質が、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2(CES2)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2及び9(CA2、CA9)、PGK1、トランスフェリン(TF)、HIF-プロリル水酸化酵素(ELGN3)、E2F3、EIF4E及びEIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1又はそれらの任意の組合せからなる群から選択される、請求項1記載の方法。

30

## 【請求項 4】

エポチロンによる病的障害の治療に対する対象の可能性のある反応性を決定する方法であって、ここで該方法が、該対象からの試料中の複数の遺伝子の発現レベルを分析する工程；並びに、該遺伝子の発現レベルを、脱調節経路の指標の参照プロファイルと比較することにより、脱調節経路(低酸素症/HIF1経路として)の存在を検出する工程；を含み、ここで脱調節経路の存在は、該対象の該エポチロンによる治療に対する可能性のある低下した反応性(エポチロンノンレスポonder)の指標である、前記方法。

40

## 【請求項 5】

前記マーカータンパク質の発現レベルが、少なくとも約1.5倍増加される、請求項1記載の方法。

## 【請求項 6】

エポチロンによる病的障害の治療に対する対象の可能性のある反応性を決定する方法における、マーカータンパク質をコードしている核酸又はそれらの断片の使用であって、ここで該マーカータンパク質が、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、ミクロソームの

50

エポキシド加水分解酵素 (EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素 (EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2、p53 (TP53)、プロアポトーシス Fas 仲介パートナー (DAXX)、ニューレグリン1 (NRG1)、肝細胞増殖因子 (HGF)、ジストロフィン (DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ (HMOX1)、NIP3 (BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2、9及び12 (CA2、CA9、CA12)、PGK1、トランスフェリン、HIF-プロリル水酸化酵素 (EGLN3)、E2F3、EIF4E及びEIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1からなる群から選択される、前記使用。

10

【請求項7】

マーカータンパク質が、シトクロムP (CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素 (EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素 (EPHX2)、p53 (TP53)、プロアポトーシス Fas 仲介パートナー (DAXX)、ニューレグリン1 (NRG1)、肝細胞増殖因子 (HGF)、ジストロフィン (DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF (VEGFa)、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ (HMOX1)、NIP3 (BNIP3)、PGK1、トランスフェリン、及びHIF-プロリル水酸化酵素 (EGLN3)からなる群から選択される、請求項6記載の方法におけるマーカータンパク質若しくはそれらの断片をコードしている核酸、又はそれらに対する相補配列を有する核酸の、使用。

20

【請求項8】

シトクロムP (CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素 (EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素 (EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2、p53 (TP53)、プロアポトーシス Fas 仲介パートナー (DAXX)、ニューレグリン1 (NRG1)、肝細胞増殖因子 (HGF)、ジストロフィン (DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF (VEGFa)、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ (HMOX1)、NIP3 (BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2、9及び12 (CA2、CA9、CA12)、PGK1、トランスフェリン、HIF-プロリル水酸化酵素 (EGLN3)、E2F3、EIF4E及びEIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1からなる群から選択されるマーカータンパク質をコードしている遺伝子に、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズする核酸の使用。

30

【請求項9】

請求項1~5のいずれか1項記載の方法における、シトクロムP (CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素 (EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素 (EPHX2)、p53 (TP53)、プロアポトーシス Fas 仲介パートナー (DAXX)、ニューレグリン1 (NRG1)、肝細胞増殖因子 (HGF)、ジストロフィン (DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ (HMOX1)、NIP3 (BNIP3)、PGK1、トランスフェリン、及びHIF-プロリル水酸化酵素 (EGLN3)からなる群から選択されるマーカータンパク質をコードしている遺伝子にストリンジェントな条件下でハイブリダイズする核酸、又はそれらに対する相補的若しくは相同的配列を有する核酸の、請求項8記載の使用。

40

【請求項10】

前記核酸が、該マーカータンパク質をコードしている遺伝子のコード鎖配列に相補的である配列を有する、請求項9記載の使用。

【請求項11】

前記核酸が、マイクロアレイに固定され、好ましくは該マイクロアレイが、タンパク質

50

-、RNA - 若しくはcDNA - ベースのマイクロアレイであるか、又はSNPアレイである、請求項9又は10記載の使用。

【請求項12】

シトクロムP(CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2、p53(TP53)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF(VEGFA)、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2、9及び12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、トランスフェリン、HIF-プロリル水酸化酵素(EGLN3)、E2F3、EIF4E及びEIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1からなる群から選択されるマーカータンパク質に対する抗体の使用。

10

【請求項13】

前記マーカータンパク質が、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、p53(TP53)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、PGK1、トランスフェリン、及びHIF-プロリル水酸化酵素(EGLN3)からなる群から選択される、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法における、請求項12記載の使用。

20

【請求項14】

エポチロンによる病的障害の治療に対する対象の可能性のある反応性を決定する方法における、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2、p53(TP53)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF(VEGFA)、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2、9及び12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、トランスフェリン、HIF-プロリル水酸化酵素(EGLN3)、E2F3、EIF4E及びEIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1からなる群から選択される、マーカー遺伝子の少なくとも1つの発現産物に特異的に結合するか又は検出することが可能である抗体若しくは抗体由来の結合部分の使用。

30

【請求項15】

病的障害に罹患している対象を治療する方法であって：

40

a) 請求項1～5のいずれか1項記載の方法により、対象がエポチロンによる治療に反応するかどうかを決定するために、該対象の遺伝子発現プロファイルを分析する工程；及び

b) 前記分析が、該対象が該エポチロンによる治療に対し反応することを示す場合に、エポチロンで対象を治療する工程を含む、前記方法。

【請求項16】

悪性疾患、腫瘍疾患、炎症疾患、神経変性疾患、血管新生関連疾患、多発性硬化症、アルツハイマー病、骨粗鬆症、骨疾患、又は関節リウマチからなる群から選択される病的障害に罹患した対象の治療に関する医薬組成物の製造のための、エポチロン及び少なくとも

50

1種の他の治療薬の使用であって、ここで治療される対象が、請求項1～5のいずれか1項記載の方法により該エポチロンによる治療に対し非反応性であることが決定されており、並びに更にここで少なくとも1種の他の治療薬が、エポチロンにより治療される該対象の非反応性の指標である経路の活性レベルを変調することが可能である、使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

#### 発明の分野

本発明は、非小細胞肺癌（NSCLC）を含む病的障害に罹患している対象から得られた試料中の遺伝子発現プロファイル及び/又はある種の分子マーカーの分析により、エポチロンによる治療に対する該対象の可能性のある反応性を決定するための方法、キット及び化合物を提供する。本発明は、任意に他の治療薬と組み合わせた、該病的障害に罹患している対象の治療のための方法、化合物及び該化合物の使用に更に関する。その発現レベルがエポチロンレスポンダーとエポチロンノンレスポンダーの間で異なることが決定されている遺伝子及び/又はそれらによりコードされたタンパク質も提供される。

【背景技術】

【0002】

#### 発明の背景

癌は、重篤かつ蔓延した疾患であると考えられる。米国立癌研究所（NCI）は、米国内だけで、3名に1名が生涯に癌に罹患すると推定している。癌に罹ったヒトのおよそ50%～60%よりも多くが、最終的に本疾患で死亡している。肺癌は、最も一般的な癌のひとつであり、2003年について新規症例推定172,000、死亡例157,000と見積もられた（Jemalら、CA Cancer J. Clin., 53, 5-26, 2003）。肺癌は典型的には、小細胞肺癌（SCLC）又は非小細胞肺癌（NSCLC）のいずれかとして分類される。SCLCは、全肺癌の約20%を構成し、NSCLCは残りのおよそ80%を構成している。NSCLCは、腺癌（AC）（全症例の約30～35%）、扁平上皮癌（SCC）（全症例の約30%）及び大細胞癌（LCC）（全症例の約10%）に更に分類される。追加のNSCLC亜型は、本文献においては明確に規定されていないが、腺扁平上皮癌（ASCC）、及び気管支肺胞癌（BAC）を含む。

【0003】

肺癌は、世界中で癌死の主因であり、より詳細には非小細胞肺癌は、疾患の全症例のおよそ80%を占める（Cancer Facts and Figures, 米国癌協会(ACS), 2002, アトランタ, 11頁）。非小細胞肺癌には、腺癌、扁平上皮癌、気管支肺胞癌、及び大細胞癌を含む4つの主要型がある。腺癌及び扁平上皮癌は、細胞形態を基にしたNSCLCの最も一般的な型である（Travisら、Lung Cancer Principles and Practice, Lippincott-Raven, 1996, ニューヨーク, 361-395頁）。腺癌は、肺の比較的辺縁部の配置により特徴付けられ、K-ras癌遺伝子に変異を有することが多い（Gazdarら、Anticancer Res. 14:261-267, 1994）。扁平上皮癌は典型的には、より中心に位置し、頻繁にp53遺伝子変異を有する（Niklinskaら、Folia Histochem. Cytobiol. 39:147-148, 2001）。癌のひとつの特に蔓延している型は、特に女性において、乳癌である。女性における有力な死因である乳癌の罹患率は、米国においては最近30年にわたり次第に上昇している。1997年に、181,000例の新規乳癌症例が米国において報告され、かつ44,000名が乳癌で死亡していると推定された（Parkerら、CA Cancer J. Clin. 47:5-27, 1997; Chuら、J. Nat. Cancer Inst. 88:1571-1579, 1996）。

【0004】

遺伝子発現署名の形のゲノム情報は、疾患予後の臨床に関連するリスク因子を規定する確立された能力を有する。最近の研究は、乳癌の（West, M.ら、Proc. Natl. Acad. Sci, USA, 98, 11462-11467, 2001; Spang, R.ら、In Silico Biol. 2, 0033, 2002; van'T Veer, L. J.ら、Nature, 415, 530-536, 2002; van de Vijver, M. J.ら、N. Engl. J. Med. 347, 1999-2009, 2002を参照のこと）、更にはその他の癌の（Pomeroy, S. L.ら、Nature

, 415, 436-442, 2002 ; Alizadeh, A. A.ら、Nature, 403, 503-511, 2000 ; Bhattacharjee, A.ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 13790-13795, 2001 ; Ramaswamy, S.ら、Proc. Natl. Acad. Sci. 98, 15149-15154, 2001 ; Golub, T. R.ら、Science, 286, 531-537, 1999 ; Shipp, M. A.ら、Nat. Med. 8, 68-74, 2002 ; Yeoh, E.-J.ら、Cancer Cell, 1, 133-143, 2002を参照のこと)、及び癌でない疾患状況での、リンパ節転移及び疾患再発に関連しているそのような署名を作製した。療法に関するかなりの研究にも関わらず、これらの癌及び他の癌は、効果的に診断し治療することが依然困難である。従って、当該技術分野において、そのような癌を分類しかつ治療する改善された方法の必要性がある。

【 0 0 0 5 】

最近 10 年間に、腫瘍治療のための一連の高度に有効な新規化学療法薬が開発された。これらのあらゆる努力にも関わらず、治療の選択肢及び治療ウィンドウは、これらの医薬品の高い固有の毒性により限定されている。

【 0 0 0 6 】

投与される物質の量のごくわずかな部分が、典型的には腫瘍に到達し (Andersonら、Clin Pharmacokinet, 27, 191-201, 1994 ; Thorpeら、Breast Cane Res Treat, 36, 237-251, 1995)、物質の最大量は、健康な組織により取り入れられ、その結果多くの望ましくない副作用の原因となる。

【 0 0 0 7 】

この理由のために、全身投与された化学療法薬の標的部位での選択的放出は、常に化学的挑戦となっている。より最近の開発は、例えば、プロドラッグ型への転換による細胞増殖抑制剤の無毒化、及び無毒のプロドラッグの腫瘍到達時のみの腫瘍に会合された酵素による切断を目標としている。この概念は、Bossletにより、グルクロン酸に化学的に連結されているドキシソルピシンをベースにした無毒のプロドラッグの例で立証された (Bossletら、Cane Res, 58, 1195-1201, 1998)。この場合、上昇したリソソーム - D - グルクロニダーゼ活性が、多くの腫瘍の壊死領域において認められるという知見が、使用された。

【 0 0 0 8 】

特に特異的腫瘍抗原からのモノクローナル抗体又はそれらの断片の分野における、結合領域の認識に関する理解の更なる発展は、標的部位での抗-腫瘍活性成分の特異的放出による選択的腫瘍療法を考案することを可能にしている。この複合体は、標的部位に到達した場合、細胞表面に結合し、かつその活性成分は、複合体全体が最初にインターナリゼーションされた後任意に放出され得る。

【 0 0 0 9 】

しかし特にモノクローナル抗体による固形腫瘍の療法での成功は、腫瘍内抗体の不適切な浸透に加え、腫瘍組織内の対応する腫瘍関連抗原の不均一な分布により、制限され得る。

【 0 0 1 0 】

従ってこれらの制限は、特異的方法で攻撃された腫瘍-血管システムを有することにより避けることができるであろう。体積約  $2 \text{ mm}^3$  未満の腫瘍の増殖は、血管新生を基にしている。更なる腫瘍増殖は、栄養素の供給又は老廃物の廃棄を確実にする、完全な血管系を基にしている。従ってこのシステムの選択的破壊は、腫瘍の壊死を生じる。腫瘍の血管システムへの攻撃は、腫瘍それ自身への直接攻撃と比較して多くの利点をもたらす。腫瘍組織は浸透されないのので、腫瘍細胞と比べ、内皮細胞は、容易にアクセスされる。単独の腫瘍血管の損傷は、数千の腫瘍細胞の壊死を生じる。腫瘍血管を損傷するために、全ての内皮細胞を根絶することは不要である。腫瘍内又は腫瘍近傍の内皮細胞の特異的攻撃は、全身の副作用を最小化する。内皮細胞は、遺伝子的に非常に安定しており、その結果腫瘍治療薬に対する耐性の発達の確率は低い。

【 0 0 1 1 】

エポチロン及びそれらのアナログの構造的クラスは、当該技術分野において認められた欠点の一部を回避する可能性をもたらす。エポチロンは、アポトーシス誘導する抗-腫瘍化合物の新規クラスを提示している。様々な刊行物及び研究結果の報告 (例えば、IDrugs,

10

20

30

40

50

5(10):949-954, 2002)は、それらの抗癌活性を証明している。これらの細胞に対するその活性強度は、臨床の実践において使用されている化学療法薬、例えばタキソール、ドキソルピシン、シスプラチン又はカンプトテシンなどと比べ、最大10,000倍大きいことができる。用法は、試験報告書から又は他の刊行物から、例えばエポチロンA及びBに関してはWO99/43320から、公知である。

【0012】

エポチロン誘導体は、例えば、WO93/10102、WO99/02514、WO2000/066589、WO2001/027308、及びWO2002/080846から、当該技術分野において公知である。

【0013】

エポチロンは、微小管を安定化する細胞毒物質の新規クラスを提示している(Gerth, K.ら、J. Antibiot., 49, 560-3, 1996;又は、Hoefleら、Angew. Chem. [Applied Chem.], 108, 1671-1673, 1996を参照のこと)。これらの細胞毒性有糸分裂阻害剤は、紡錘体-ペプチドチューブリンへ結合することにより、増殖している細胞の有糸分裂紡錘体をブロックし、その結果アポトーシスを引き起こす(K.-H. Altmann, Curr. Opin. Chem. Biol., 5, 424-431, 2001)。

【0014】

天然の生成物であるエポチロンA及びBに加えいくつかのそれらの合成誘導体は、癌の治療に結びつけて興味深いことが最近わかり、多くの研究がそれらの合成(K. Nicolaouら、Angew. Chem., 110, 2120-2153, 1998)及び修飾された構造の合成について成されている。

【0015】

WO99/07692、WO99/02514、WO99/67252、及びWO2004/014919は、エポチロン誘導体、それらの合成及び医薬用途を開示している。WO00/66589は、大環状環の6(10)-位にアルケニル-、アルキニル-、又は環状エーテルを含む置換基を有するエポチロン誘導体の合成及び医薬用途を開示している。WO00/49021は、16(3)-位にハロゲン置換基を伴うエポチロン誘導体及びそれらの合成を開示している。WO00/71521は、オレフィン系エポチロンの合成方法を開示している。WO98/25929は、エポチロンアナログのライブラリーの作製を開示している。

【0016】

しかし、エポチロンを含む任意の抗癌剤により、ある患者が、所与の治療に対しては良く反応するが、別のものには反応しないことを普通に観察する。これに関して、遺伝子プロファイリングは、レスポナーと称されるある化学療法的治療に反応する患者を、ノンレスポナーから識別するのに有用な道具を証明している。特定の化学療法薬に対するレスポナー、対、ノンレスポナーの遺伝子発現プロファイルは、これらの薬物に対する個々の患者の反応を予測することができ、従ってより効果的治療計画が可能になる。更に具体的な薬物に関する遺伝子発現プロファイルは、多剤投薬計画の成功の予測と組み合わせることができる(A. Pottiら、Nature Medicine, 12(11), 1294-1300, 2006参照のこと)。

【0017】

様々な型の癌細胞における多数の遺伝的マーカーの発現は、マイクロアレイ技術及び他の方法により研究することができる(例えば、P.A. Clarkeら、Eur. J. Cancer, 40, 2560-2591, 2004; G. Muller-Hagenら、Drug Discovery & Development, 7(3), 291-303, 2004を参照のこと)。前述のように、具体的な遺伝的マーカーは具体的な化学療法薬に対しレスポナー及びノンレスポナーにおいて示差的発現を示すので、これらの研究は有用である。しかし、各薬物に対する患者の反応プロファイルは、個別に決定されなければならない(A. Pottiら、Nature Medicine, 12(11), 1294-1300, 2006を参照のこと)。最近、肺癌治療においてEGFRチロシンインヒビターに対し感受性がある患者の遺伝子発現の特許(patent)が研究され(J.M. Balkoら、BMC Genomics, 7, 289, 2006)、別の研究において、パ

10

20

30

40

50

クリタキセルに対する感受性の決定因子である特異的遺伝子が同定された(C. Swantonら、Cancer Cell, 11, 498-512, 2007)。

【0018】

しかし、ある種の化学療法化合物に対する患者の感受性を示す遺伝的マーカーは、各薬物について個別に同定されることが必要であるので、個別の治療計画を決定する際の遺伝子発現プロファイルの有用性は、その遺伝的マーカーが公知である薬物に限定される。

【0019】

従って近年癌治療において驚くべき進歩があるにもかかわらず、療法から恩恵を得る確率が高い患者をより理論的に選択し、かつその薬物の無効性により引き起こされる副作用を避けるために、所与の抗癌剤に反応する患者の亜群を同定することが依然必要とされ続けている。これは特に、エポチロンの構造クラスに当てはまる。

10

【0020】

従って本発明の目的は、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を推定するのに適している新規マーカーを提供することである。これ及び他の目的は、以下に本発明において説明される方法により実現される。

【発明の概要】

【0021】

発明の概要

本発明者らは、本明細書において提供された方法、キット及び化合物は、エポチロンによる非小細胞肺癌などの病的障害の治療に反応することが予想される患者亜群を同定するためにうまく使用することができることを発見した。

20

【0022】

ここで第一の態様において、本発明は、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法を提供し、ここで該方法は、タンパク質が、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2(CES2)、p53(TP53)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2、9及び12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、トランスフェリン(TF)、HIF-プロリル水酸化酵素(ELGN3)、E2F3、EIF4E及びEIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1又はそれらの任意の組合せからなる群から選択される、該対象からの試料中の、少なくとも1つの遺伝子又はそれによりコードされたタンパク質の発現レベルを分析する工程を含む。

30

【0023】

別の態様において、本発明は、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法を提供し、ここで該方法は、タンパク質が、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、PGK1、トランスフェリン、及びHIF-プロリル水酸化酵素(ELGN3)からなる群から選択される、該対象からの試料中の、少なくとも1つの遺伝子又はそれによりコードされたタンパク質の発現レベルを分析する工程を含む。

40

【0024】

別の態様において、本発明は、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性

50

のある反応性を決定する方法を提供し、ここで該方法は、タンパク質が、シトクロムP (CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、p53、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン、HIF-プロリル水酸化酵素又はそれらの任意の組合せからなる群から選択される、該対象からの試料中の、少なくとも1つの遺伝子又はそれによりコードされたタンパク質の発現レベルを分析する工程を含む。

【0025】

別の態様において、本発明は、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法を提供し、ここで該方法は、タンパク質が、シトクロムP (CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、p53(TP53)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、PGK1、トランスフェリン(TF)、HIF-プロリル水酸化酵素(EGLN3)又はそれらの任意の組合せからなる群から選択される、該対象からの試料中の、少なくとも1つの遺伝子又はそれによりコードされたタンパク質の発現レベルを分析する工程を含む。

【0026】

更なる態様において、本発明は、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法を提供し、ここで該方法は、タンパク質が、シトクロムP (CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、p53(TP53)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン、HIF-プロリル水酸化酵素又はそれらの任意の組合せからなる群から選択される、該対象からの試料中の、少なくとも1つの遺伝子又はそれによりコードされたタンパク質の発現レベルを分析する工程を含む。

【0027】

更なる態様において、本発明は、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法を提供し、ここで該方法は、タンパク質が、シトクロムP (CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、p53(TP53)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF、GLUT1、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3、PGK1、トランスフェリン(TF)、HIF-プロリル水酸化酵素又はそれらの任意の組合せからなる群から選択される、該対象からの試料中の、少なくとも1つの遺伝子又はそれによりコードされたタンパク質の発現レベルを分析する工程を含む。

【0028】

ひとつの態様において、本発明は、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法を提供し、ここで該方法は、タンパク質が、シトクロムP (CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、アルド

10

20

30

40

50

ラーゼ A、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン、HIF-プロリル水酸化酵素又はそれらの任意の組合せからなる群から選択される、該対象からの試料中の、少なくとも1つの遺伝子又はそれによりコードされたタンパク質の発現レベルを分析する工程を含む。

【0029】

ひとつの態様において、本発明は、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法を提供し、ここで該方法は、タンパク質が、シトクロム P (CYP) アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素 (EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素 (EPHX2)、プロアポトーシス Fas 仲介パートナー (DAXX)、ニューレグリン1 (NRG1)、肝細胞増殖因子 (HGF)、ジストロフィン (DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF、GLUT1、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン (TF)、HIF-プロリル水酸化酵素 (EGLN3) 又はそれらの任意の組合せからなる群から選択される、該対象からの試料中の、少なくとも1つの遺伝子又はそれによりコードされたタンパク質の発現レベルを分析する工程を含む。

10

【0030】

更に別の態様において、本発明は、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法を提供し、ここで該方法は、タンパク質が、シトクロム P (CYP) アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素 (EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素 (EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2 (CES2)、p53 (TP53)、プロアポトーシス Fas 仲介パートナー (DAXX)、ニューレグリン1 (NRG1)、肝細胞増殖因子 (HGF)、ジストロフィン (DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF (VEGFA)、GLUT1 (SLC2A1)、ALDOC、ヘムオキシゲナーゼ (HMOX1)、NIP3 (BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2、9及び12 (CA2、CA9、CA12)、PGK1、トランスフェリン (TF)、HIF-プロリル水酸化酵素 (EGLN3)、E2F3、EIF4E及びEIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1 又はそれらの任意の組合せからなる群から選択される、該対象からの試料中の、少なくとも1つの遺伝子又はそれによりコードされたタンパク質の発現レベルを分析する工程を含む。

20

30

【0031】

更に別の態様において、本発明は、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法を提供し、ここで該方法は、タンパク質が、シトクロム P (CYP) アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素 (EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素 (EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2 (CES2)、p53 (TP53)、プロアポトーシス Fas 仲介パートナー (DAXX)、ニューレグリン1 (NRG1)、肝細胞増殖因子 (HGF)、ジストロフィン (DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF (VEGFA)、GLUT1 (SLC2A1)、ALDOC、ヘムオキシゲナーゼ (HMOX1)、NIP3 (BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2及び9 (CA2、CA9)、PGK1、トランスフェリン (TF)、HIF-プロリル水酸化酵素 (EGLN3)、E2F3、EIF4E及びEIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1 又はそれらの任意の組合せからなる群から選択される、該対象からの試料中の、少なくとも1つの遺伝子又はそれによりコードされたタンパク質の発現レベルを分析する工程を含む。

40

【0032】

更なる態様において、本発明は、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法を提供し、ここで該方法は、タンパク質が、シトクロム P (CYP) アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素 (EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素 (EPHX2)、カル

50

ボキシルエステラーゼ 2 (CES 2)、プロアポトーシス Fas 仲介パートナー (DAXX)、ニューレグリン 1 (NRG 1)、肝細胞増殖因子 (HGF)、ジストロフィン (DMD)、UGT 1A 3、UGT 1A 4、UGT 1A 8、UGT 1A 10、VEGF (VEGFA)、GLUT 1 (SLC 2A 1)、ALDOC、ヘムオキシゲナーゼ (HMOX 1)、NIP 3 (BNIP 3)、BNIP 3L、炭酸脱水酵素 2 及び 9 (CA 2、CA 9)、PGK 1、トランスフェリン (TF)、HIF - プロリル水酸化酵素 (EGLN 3)、E 2 F 3、EIF 4 E 及び EIF 4 A B P 1、EPHA 4、ITGA 6、KIFAP 3、TIMP 2、RPS 6KB 1、TIMP 2、FSHPRH 1 又はそれらの任意の組合せからなる群から選択される、該対象からの試料中の、少なくとも 1 つの遺伝子又はそれによりコードされたタンパク質の発現レベルを分析する工程を含む。

10

## 【0033】

更に別の本発明の態様において、前記リストのタンパク質の任意の部分組合せを、対象のエポチロン、特にサゴピロン (sagopilone) による病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法において使用することができ、ここで該方法は、該対象の試料中の少なくとも 1 種の遺伝子又はそれをコードしているタンパク質の発現レベルを分析する工程を含む。

## 【0034】

別の態様において、本発明は、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法を提供し、ここで該方法は、該対象からの試料中の複数の遺伝子の発現レベルを分析する工程；並びに、該遺伝子の発現レベルを脱調節経路の指標の参照プロファイルと比較することにより、脱調節経路の存在を検出する工程；を含み、ここで脱調節経路の存在は、該エポチロンによる治療に対する該対象の可能性のある低下した反応性 (エポチロンノンレスポンド) の指標である。

20

## 【0035】

更に別の本発明の態様は、悪性疾患に罹患した対象のエポチロンによる該的障害の治療に対する可能性のある反応性に関するマーカーを決定する方法に関し、ここでこの方法は、腫瘍細胞を対象からヌードマウスへ移す工程、免疫欠損マウス又はラットにおいて成長している原発性腫瘍、又は任意に継代された異種移植片腫瘍が、エポチロンによる治療に反応するかどうかを決定する工程、これらのマウス若しくはラットからの該異種移植片中又は血液若しくは他の組織中の複数の遺伝子又はそれらによりコードされたタンパク質の発現レベルを決定する工程、並びに、該エポチロン治療に対し反応するこれらのマウス又はラットからの少なくとも 1 種の異種移植片又は血液若しくは他の組織中の該遺伝子又はそれによりコードされたタンパク質の発現レベルを、該エポチロン治療に反応しないこれらのマウス又はラットからの少なくとも 1 種の異種移植片又は血液若しくは他の組織中の同じ遺伝子又はタンパク質の発現レベルと比較することにより、マーカータンパク質又は該タンパク質をコードしている遺伝子を同定する工程を含むか、あるいはここで該発現レベルは、非悪性組織中の参照標準と比較され、これにより該マーカータンパク質は、ノンレスポンドと比べ、又は該参照標準発現レベルと比べ、レスポンドにおいて変更された発現レベルを有する。

30

## 【0036】

別の態様において、本発明は、マーカータンパク質が、シトクロム P (CYP) アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素 (EPHX 1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素 (EPHX 2)、カルボキシルエステラーゼ 2 (CES 2)、p 5 3 (TP 5 3)、プロアポトーシス Fas 仲介パートナー (DAXX)、ニューレグリン 1 (NRG 1)、肝細胞増殖因子 (HGF)、ジストロフィン (DMD)、UGT 1A 1、UGT 1A 3、UGT 1A 4、UGT 1A 8、UGT 1A 10、VEGF (VEGFA)、GLUT 1 (SLC 2A 1)、ALDOC、ヘムオキシゲナーゼ (HMOX 1)、NIP 3 (BNIP 3)、BNIP 3L、炭酸脱水酵素 2、9 及び 1 2 (CA 2、CA 9、CA 1 2)、PGK 1、トランスフェリン (TF)、HIF - プロリル水酸化酵素 (EGLN 3)、E 2 F 3、EIF 4 E 及び EIF 4 A B P 1、EPHA 4、ITGA 6、KIFAP 3

40

50

、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1からなる群から選択される、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法における該マーカータンパク質若しくはそれらの断片をコードしている核酸の1種以上、又はそれらに対する相補配列を有する核酸の使用に関する。

【0037】

別の態様において、本発明は、マーカータンパク質が、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2(CES2)、p53(TP53)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2、9及び12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、トランスフェリン(TF)、HIF-プロリル水酸化酵素(EGLN3)、E2F3、EIF4E及びEIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1からなる群から選択される、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法における該マーカータンパク質若しくはそれらの断片をコードしている核酸の1種以上、又はそれらに対する相補配列を有する核酸の使用に関する。

10

【0038】

ひとつの態様において、本発明は、マーカータンパク質が、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2(CES2)、p53(TP53)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2及び9(CA2、CA9)、PGK1、トランスフェリン(TF)、HIF-プロリル水酸化酵素(EGLN3)、E2F3、EIF4E及びEIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1からなる群から選択される、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法における該マーカータンパク質若しくはそれらの断片をコードしている核酸の1種以上、又はそれらに対する相補配列を有する核酸の使用に関する。

20

30

【0039】

ひとつの態様において、本発明は、マーカータンパク質が、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2(CES2)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2及び9(CA2、CA9)、PGK1、トランスフェリン(TF)、HIF-プロリル水酸化酵素(EGLN3)、E2F3、EIF4E及びEIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1からなる群から選択される、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法における該マーカータンパク質若しくはそれらの断片をコードしている核酸の1種以上、又はそれらに対する相補配列を有する核酸の使用に関する。

40

【0040】

50

別の本発明の態様は、マーカートンパク質が、シトクロムP (CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、p53、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン、HIF-プロリル水酸化酵素からなる群から選択される、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法における該マーカートンパク質若しくはそれらの断片をコードしている核酸の1種以上、又はそれらに対する相補配列を有する核酸の使用に関する。

10

## 【0041】

別の本発明の態様は、マーカートンパク質が、シトクロムP (CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、p53、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン、HIF-プロリル水酸化酵素からなる群から選択される、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法における該マーカートンパク質若しくはそれらの断片をコードしている核酸の1種以上、又はそれらに対する相補配列を有する核酸の使用に関する。

20

## 【0042】

別の本発明の態様は、マーカートンパク質が、シトクロムP (CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン、HIF-プロリル水酸化酵素からなる群から選択される、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法における該マーカートンパク質若しくはそれらの断片をコードしている核酸の1種以上、又はそれらに対する相補配列を有する核酸の使用に関する。

30

## 【0043】

別の本発明の態様は、マーカートンパク質が、シトクロムP (CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、p53(TP53)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF、GLUT1、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、PGK1、トランスフェリン、HIF-プロリル水酸化酵素(EGLN3)からなる群から選択される、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法における該マーカートンパク質若しくはそれらの断片をコードしている核酸の1種以上、又はそれらに対する相補配列を有する核酸の使用に関する。

40

## 【0044】

別の本発明の態様は、マーカートンパク質が、シトクロムP (CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF、GLUT1、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、PGK1、トランスフェリン、HIF-プロリル水酸化酵素(EGLN3)からなる群から選択される、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法における該マーカートン

50

ンパク質若しくはそれらの断片をコードしている核酸の1種以上、又はそれらに対する相補配列を有する核酸の使用に関する。

【0045】

更に別の本発明の態様において、前記リストに特定されたマーカートンパク質をコードしている核酸又はそれらの断片の任意の部分組合せを、対象のエポチロン、特にサゴピロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法において使用することができる。

【0046】

あるいは本発明の方法において使用される核酸は、該マーカートンパク質をコードしている遺伝子にストリンジェントな条件下でハイブリダイズすることができるか、又はこれは該マーカートンパク質をコードしている遺伝子のコード鎖配列に相補的である配列を有することができる。

10

【0047】

本発明の更なる態様は、抗体の、又は先に規定されたマーカートンパク質に対するいずれか他の抗体由来の結合剤の使用に関する。

【0048】

更に別の態様において、本発明は、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定するキットに関し、ここで該キットは、先に説明された核酸又は抗体を少なくとも1種備える。

【0049】

本発明の更なる態様は、病的障害に罹患した対象を治療する方法に関し、該対象の遺伝子発現プロファイルを分析し、対象がエポチロンによる治療に反応するかどうかを決定する工程、並びに、この分析が対象が該エポチロンによる治療に反応することを示す場合に、治療的有効量のエポチロンで該対象を治療する工程を含む。

20

【0050】

本発明に従う病的障害は、悪性疾患、腫瘍疾患、炎症疾患、神経変性疾患、血管新生関連疾患、多発性硬化症、アルツハイマー病、骨粗鬆症、骨疾患、又は関節リウマチからなる群から選択され、かつ好ましくは悪性疾患である。

【0051】

結果的に、本発明は、悪性疾患、腫瘍疾患、炎症疾患、神経変性疾患、血管新生関連疾患、多発性硬化症、アルツハイマー病、骨粗鬆症、骨疾患、又は関節リウマチから選択された病的障害に罹患している対象の治療のための調合薬の製造のためのエポチロンの使用にも関し、ここで治療される対象は、該エポチロンによる治療に反応性であることが決定されている。本調合薬は任意に、該疾患の治療に有効であることが公知である別の治療薬と一緒に投与されてよい。

30

【0052】

好ましくは該悪性疾患は、卵巣、胃、結腸、腺、乳、肺、前立腺、頭頸部の癌腫、悪性黒色腫、急性リンパ球性、骨髄性の白血病、骨転移、脳腫瘍及び脳転移からなる群から選択される。本発明のひとつの態様において、悪性疾患は、卵巣、胃、結腸、乳房、肺、前立腺、頭頸部の癌腫、脳腫瘍又は悪性黒色腫からなる群から選択される。別の本発明の態様において、悪性疾患は、肺癌、卵巣癌及び乳癌から選択されるが、最も好ましくは悪性疾患は非小細胞肺癌（NSCLC）である。

40

【0053】

別の本発明の態様は、悪性疾患、腫瘍疾患、炎症疾患、神経変性疾患、血管新生関連疾患、多発性硬化症、アルツハイマー病、骨粗鬆症、骨疾患、又は関節リウマチから選択された病的障害に罹患している対象の治療のための医薬組成物の製造に関するエポチロン及び少なくとも1種の他の治療薬の使用に関し、ここで治療される対象は、該エポチロンによる治療に対し非反応性である。この場合、少なくとも1種の他の治療薬は、エポチロンによる治療に対し非反応性の指標である経路の活性レベルを変調することが可能である。

【0054】

50

本発明の状況において、当該技術分野において公知のエポチロン、エポチロン誘導体、及びエポチロン複合体の全ては、本明細書において具体的に企図されている。例えば本発明のエポチロンは、エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC、13-アルキル-エポチロンC誘導体、エポチロンD、trans-エポチロンD、エポチロンE、エポチロンF、エポチロンのエフェクター複合体、サゴピロン、イクサベピロン(BMS-247550)、BMS-310705、EPO-906、パツピロン(patupilone)、Kos-862、Kos-1584、Kos-1803、ABJ879、又はこれらの化合物の医薬として許容される塩からなる群を含むが、これらに限定されるものではない。

【0055】

本発明のひとつの態様は、病的障害、特に癌疾患に罹患した対象の、エポチロン、より具体的には前述のエポチロン誘導体、好ましくはサゴピロンに対する可能性のある反応性を決定する方法、キット及び化合物に関する。

【図面の簡単な説明】

【0056】

#### 図面の簡単な説明

【図1】図1：前臨床肺癌試験デザイン：22例の非小細胞肺癌(NSCLC)異種移植片モデルを、術後患者の原発性腫瘍から直接入手し；サゴピロン及び標準化学療法に対し低い反応性のマウス継代を、評価し、かつ試料を、レスポナーとノンレスポナーにグループ分けした。未処置の対照腫瘍由来のRNAを、腫瘍反応によるベースライン時の遺伝子発現レベルの区別のために、Affymetrix遺伝子発現分析に供した。

【図2A】図2A：臨床判定基準により分析された非小細胞肺癌(NSCLC)モデルのサゴピロン及び標準化学療法による処置に対する反応；腫瘍縮小及び安定した疾患は、レスポナー(R)として分類され、腫瘍進行はノンレスポナー(NR)として分類された。サゴピロンは、レスポナーである22匹のモデル中14匹で最高の有効性を示す。N.D.は、試験せず/評価できず、tox：中毒死 $\geq 50\%$ 。

【図2B】図2B：処置試料、対、対照試料における腫瘍容積の関係(T/C値)により分析された、非小細胞肺癌(NSCLC)モデルのサゴピロン及び標準化学療法による処置に対する反応。サゴピロンは、22種のモデルの22全てにおいて反応を示す；+++：T/C比0~5%、+++T/C比6~20%、++T/C比21~35%、+T/C比35~50%、-T/C比 $> 50\%$ 、n.t.試験せず/評価できず、tox：中毒死 $\geq 50\%$ 、PLC：多形癌腫、SCC：扁平上皮癌、ADC：腺癌、LCC：大細胞癌、DDC：脱分化された癌腫。

【図3】図3：患者からの非小細胞肺癌(NSCLC)異種移植片モデルの反応特徴決定実験の例；サゴピロン治療日数は、赤矢印で示し；A：Lu7298：サゴピロン治療後の腫瘍縮小(レスポナー)、B：Lu7198：サゴピロン処置後の腫瘍進行(ノンレスポナー)。

【図4】図4：臨床判定基準により分析された、22名の患者由来の非小細胞肺癌(NSCLC)異種移植片モデルのサゴピロン処置開始後21日目の動物6匹/群の腫瘍容積中央値の変化を示す、ウォーターフォールプロット；腫瘍容積の中央値の変化 $> 30\% = TP$ ：赤色の腫瘍進行、腫瘍容積の変化 $> -30\% \sim (u) < 30\% = SD$ ：紫色の安定した疾患、腫瘍容積の変化 $< -30\% = TS$ ：青色の腫瘍縮小。

【図5】図5：EGFR、K-Ras及びTP53の22名の患者由来の非小細胞肺癌(NSCLC)異種移植片モデルの変異分析、並びに臨床パラメータに従う異種移植片モデルのサゴピロンに対する反応。動物6匹/群の腫瘍容積の中央値の変化。 $> 30\% = TP$ ：赤色の腫瘍進行、腫瘍容積の変化 $> -30\% \sim < 30\% = SD$ ：紫色の安定した疾患、腫瘍容積の変化 $< -30\% = TS$ ：青色の腫瘍縮小、fs = フレームシフト。タンパク質配列の変化による変異は、黄色で示す。TP53の変異状態は、サゴピロン反応と有意な相関関係を示す( $p < 0.05$ )。

【図6】図6：サゴピロン反応及びTP53変異状態(TP53Mut)に対する相関関係における、Affymetrix分析による22名の患者由来の非小細胞肺癌(NSCLC)異種

10

20

30

40

50

移植片モデルにおける TP53 (A) 及び HGF (B) 転写産物の遺伝子発現分析。TP : 赤色の腫瘍進行、SD : 紫色の安定した疾患、TS : 青色の腫瘍縮小、wt : 野生型、m : 変異型。変異した TP53 又は低い TP53 は、良好なサゴピロンを推定するのに対し、高い HGF レベルは、TP53 変異した試料におけるサゴピロン抵抗性を推定する。

【図 7】図 7 : サゴピロン反応に対する相関関係における、Affymetrix 分析による 22 名の患者由来の非小細胞肺癌 (NSCLC) 異種移植片モデルにおける CES2 (A)、CYP2C18 (B)、CYP2C9 (C) 転写産物の遺伝子発現分析。TP : 赤色の腫瘍進行、SD : 紫色の安定した疾患、TS : 青色の腫瘍縮小、wt : 野生型、m : 変異型。遺伝子の比較的高い発現は、おそらくサゴピロン療法後の腫瘍進行による異種移植片モデルにおけるサゴピロン代謝に関連している。

【図 8】図 8 : サゴピロン反応に対する相関関係における、Affymetrix 分析による 22 名の患者由来の非小細胞肺癌 (NSCLC) 異種移植片モデルにおける CA9 (A)、CA12 (B)、ITGA4 (C)、EPHA4 (D) 転写産物の遺伝子発現分析。TP : 赤色の腫瘍進行、SD : 紫色の安定した疾患、TS : 青色の腫瘍縮小。遺伝子の比較的高い発現は、サゴピロン療法後の腫瘍進行による異種移植片モデルにおける腫瘍低酸素症及び細胞接着に関連している。

【図 9】図 9 : Affymetrix 遺伝子発現プロファイリングにより各々 2 ~ 5 回反復した、サゴピロンレスポナーモデル (腫瘍縮小及び安定した疾患 : 14 モデル、54 試料) とノンレスポナーモデル (腫瘍進行 : 6 モデル、37 試料) の間の平均の遺伝子発現比及びウェルシュ検定の P 値 ; サゴピロンノンレスポナーモデルにおいてより高い発現を伴う示差的に発現されたサゴピロンバイオマーカー候補が示される。

【図 10】図 10 : Affymetrix 遺伝子発現プロファイリングにより各々 2 ~ 5 回反復した、サゴピロンレスポナーモデル (腫瘍縮小及び安定した疾患 : 14 モデル、54 試料) とノンレスポナーモデル (腫瘍進行 : 6 モデル、37 試料) の間の平均の遺伝子発現比及びウェルシュ検定の P 値 ; サゴピロンレスポナーモデルにおいてより高い発現を伴う示差的に発現されたサゴピロンバイオマーカー候補が示される。

【図 11】図 11 : ノードマウスに異種移植された A549 NSCLC 細胞。マウスは、示されたように腫瘍移植後 7 日目に処置が開始された : サゴピロン 6 mg / kg 又は 8 mg / kg を、矢印で示された移植後 17、32 及び 45 日目に投与され、アセタゾラミド 40 mg / 日の経口投与は、サゴピロン投与日に開始し、5 日間にわたり 1 日 1 回又は 1 日 2 回 (サゴピロンの適用の 2 時間前及び 2 時間後) のいずれかで投与された。

【発明を実施するための形態】

【0057】

#### 発明の詳細な説明

従って本発明の更なる態様は、先に指摘された各図面の開示に加え、この開示の請求項に従う方法、使用及びキットの態様との組合せに関する。

【0058】

本発明はとりわけ、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法、キット及び化合物に関する。この可能性のある反応性は一般に、該病的障害に罹患している対象からの試料中のある種のマーカー遺伝子又はそれらによりコードされたタンパク質の発現レベルを分析することにより決定され、ここでその変更された発現レベル又は変異状態は、エポチロンによるそのような治療に対する反応性又は非反応性の指標である。従って本発明は、エポチロン治療に対しおそらく反応しやすい患者亜群を同定することを可能にする。更なる利点は、本発明の方法は、エポチロンの投与により引き起こされる副作用の発生率及び重症度を低下する助けとなり、かつ好適な投薬計画を見つける助けともなることができることである。更にある種の反応性の指標となることがわかっているマーカーは、患者の決定された反応性に従い選択された慎重に選択された治療薬との併用療法を含む、合理的治療計画を開発する可能性ももたらす。

【0059】

別に規定されない限りは、本明細書において使用される技術用語及び科学用語は全て、

10

20

30

40

50

本発明が属する技術分野の業者により通常理解されるものと同じ意味を有する。

【0060】

用語「又は」は、文脈が明確に別に指摘しない限りは、用語「及び／又は」を意味するように本明細書において使用され、かつこれと互換的に使用される。用語「のような」は、語句「などであるが、これらに限定されるものではない」を意味するように本明細書において使用され、かつこれと互換的に使用される。

【0061】

「患者」又は「対象」は、ヒト又は非ヒト動物のいずれかを、好ましくは哺乳類を意味することができる。

【0062】

用語「発現」は、それによりポリペプチドがDNAから産生されるプロセスを意味するように本明細書において使用される。このプロセスは、その遺伝子のmRNAへの転写、及びこのmRNAのポリペプチドへの翻訳に参与している。それが使用される状況に応じて、「発現」は、RNA、タンパク質又は両方の産生を意味することができる。

【0063】

用語「病的障害」及び「疾患」は、包括的に使用され、かつ任意の体の部分、臓器若しくは系統、又はそれらの任意の組合せの正常な構造又は機能からの逸脱をいう。特異的疾患は、生物学的、化学的及び生理学的変化を含む、特徴的症狀及び兆候により顕在化され、かつ人口統計学的因子、環境因子、職業因子、遺伝因子及び病歴因子を含むが、これらに限定されるものではない、様々な他の因子に関連することが多い。ある種の特徴的兆候、症状、及び関連した因子は、様々な方法により定量化することができ、重要な診断情報を生じる。

【0064】

用語「予防的」又は「治療的」治療は、1種又は複数の対象験組成物の対象への投与をいう。望ましくない状態（例えば、癌又は癌の転移）が臨床で顕在化する前に投与される場合、この治療は、予防的であり、すなわちこれは、望ましくない状態の発達に対し宿主を保護するのに対し、望ましくない状態が顕在化した後に投与される場合、この治療は、治療的（すなわち、存在する望ましくない状態又はそれらからの副作用を消散、改善又は維持することが意図されている）である。

【0065】

用語「治療的作用」は、薬理学的活性物質により引き起こされた動物、特に哺乳類、より特定するとヒトにおける局所的又は全身作用をいう。従ってこの用語は、動物又はヒトにおける、疾患の診断、治癒、緩和、治療若しくは予防において、又は望ましい生理的若しくは精神的発達及び状態の増強において使用されることが意図された任意の物質を意味する。

【0066】

語句「治療的有効量」は、物質が任意の治療に適用可能な妥当なベネフィット／リスク比である望ましい局所作用又は全身作用を生じるような量を意味する。ある実施態様において、化合物の治療的有効量は、その治療係数、溶解度などによって決まるであろう。例えば、本発明のある株化細胞は、そのような治療に適用可能な妥当なベネフィット／リスク比を生じるのに十分な量で投与されてよい。

【0067】

本明細書において使用される用語「抗体」は、例えば任意のアイソタイプ（IgG、IgA、IgM、IgEなど）の抗体全体を含み、かつ同じく脊椎動物の、例えば哺乳類のタンパク質とも特異的に反応するそれらの断片を含むことが意図されている。抗体は、通常の技術を用い断片化されることができ、かつこれらの断片は、有用性及び／又は関心対象の特異的エピトープとの相互作用に関してスクリーニングされる。従って、この用語は、あるタンパク質と選択的に反応することが可能である抗体分子のタンパク質分解性に切断された又は組み換えにより調製された部分のセグメントを含む。そのようなタンパク質分解性及び／又は組み換え断片の非限定的例は、ペプチドリinkerにより結合されたV

10

20

30

40

50

[ L ] 及び / 又は V [ H ] ドメインを含む F a b、F ( a b ' )<sub>2</sub>、F a b '、F v、及び単鎖抗体 ( s c F v ) を含む。s c F v ' は、共有的又は非共有的に連結され、2 個以上の結合部位を有する抗体を形成する。用語抗体は、抗体のポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、又は他の精製された調製物及び組み換え抗体、部分的若しくは完全ヒト化された抗体若しくは抗体断片、更には抗体 - 様タンパク質若しくはオリゴヌクレオチド又はそれらの組合せも含む。任意の抗体 - 様タンパク質及び断片は、本明細書において、抗体由来結合部分とも称される。

【 0 0 6 8 】

用語「抗新生物薬」は、ヒトにおける新生物又は新生物形成性細胞増殖の、特に癌腫、肉腫、リンパ腫、白血病などの悪性（癌性）病巣の発達又は進行を阻害する機能特性を有するか、又は腫瘍内皮細胞及びストローマ細胞、並びに幹細胞を阻害 / 抑制する物質をいうよう、本明細書において使用される。

10

【 0 0 6 9 】

用語「シトクロム P ( C Y P ) アイソフォーム」は、C Y P 2 E 1、C Y P 2 C 9、C Y P 2 C 1 8、及び C Y P 1 B 1 を含むが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 7 0 】

用語「エポチロン」は、当該技術分野において公知のエポチロン、エポチロン誘導体、及びエポチロン複合体の全てを意味し、より詳細には本明細書において以下に説明されているようなエポチロンの群を、特にエポチロン A、エポチロン B、エポチロン C、1 3 - アルキル - エポチロン C 誘導体、エポチロン D、t r a n s - エポチロン D、エポチロン E、エポチロン F、サゴピロン、イクサベピロン ( B M S - 2 4 7 5 5 0 )、B M S - 3 1 0 7 0 5、E P O - 9 0 6、パツピロン、K o s - 8 6 2、K o s - 1 5 8 4、K o s - 1 8 0 3、A B J 8 7 9、又はこれらの化合物の医薬として許容される塩、又は任意のエポチロンのエフェクター複合体からなる群を意味し、最も好ましくは ( 1 S , 3 S , 7 S , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 S , 1 6 R ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 3 - ( 2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 1 0 - ( プロパ - 2 - エン - 1 - イル ) - 8 , 8 , 1 2 , 1 6 - テトラメチル - 4 , 1 7 - ジオキサピシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] - ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオンであるサゴピロンを意味する。

20

【 0 0 7 1 】

用語「過剰発現された」又は「過小発現された」は典型的には、各々、腫瘍又は他の組織内での核酸配列又はタンパク質の、非腫瘍細胞（すなわち正常対照）において又は本発明の状況において典型的に認められるレベルよりも、より高い又はより低いレベルの発現に関し、同じくここでこの発現レベルは、ノンレスポンドー腫瘍若しくは他の組織と比べ、所与の治療薬による治療と比べ、レスポンドーにおいて異なる。好ましい実施態様において、癌細胞において過剰発現される核酸又はタンパク質の発現のレベルは、正常対照と比べ、癌細胞において少なくとも 1 0 %、2 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、8 0 %、1 0 0 %、1 5 0 %、2 0 0 %、3 0 0 %、4 0 0 %、5 0 0 %、7 5 0 %、1 , 0 0 0 %、2 , 0 0 0 %、5 , 0 0 0 %、又は 1 0 , 0 0 0 % より大きい。

30

【 0 0 7 2 】

あるいは、用語過小発現及び過剰発現は、該マーカータンパク質の発現レベルが、少なくとも約 1 . 5、好ましくは少なくとも約 2 の因子だけ、増加又は減少されること、あるいは、該マーカータンパク質の発現レベルが、少なくとも約 3 倍、及び好ましくは少なくとも約 5 倍だけ増加されることも意味することができる。

40

【 0 0 7 3 】

本発明に従うエポチロンなどの治療薬に関する用語「レスポンドー」又は「反応性」は、該治療薬による治療が、その疾患の臨床判定基準に従い決定された回復又は少なくとも停滞につながる試料又は対象をいう。例えば、悪性疾患において、レスポンドーは、該治療薬による治療後又は治療中に、腫瘍の寛解 / 退行（すなわち、治療開始時に比べ腫瘍容積の減少）又は疾患の停滞（本質的に腫瘍進行せず、すなわち腫瘍容積は本質的に一定を維持する）のいずれかを示すであろう。ある好ましい実施態様において、腫瘍寛解は、腫

50

瘍容積の少なくとも1%、3%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、又は100%の減少をいうであろう。

【0074】

同様に、本発明に従うエポチロンなどの治療薬に関する用語「ノンレスポナー」又は「非反応性」は、該治療薬による治療が、その疾患の臨床判定基準に従い決定された回復又は少なくとも停滞につながらない試料又は対象をいう。例えば、悪性疾患において、レスポナーは、該治療薬による治療後又は治療中に、腫瘍進行の経験（すなわち、腫瘍容積は増加）を示すであろう。

【0075】

腫瘍退行/寛解又は腫瘍増殖は、例えば、治療薬又は治療薬の組成物による試料又は対象の治療後又は治療中の、当該技術分野において周知の標準曲線下腫瘍容積（TVUC）試験により決定されることができる。

10

【0076】

本明細書において使用されるように、用語「経路」は、生成物又は活性の作出を生じる2種以上の逐次的分子の相互作用に関連したシステム成分のセットを意味することが意図される。経路は、例えば、分子間相互作用、核酸若しくはポリペプチドの発現の変化、2種以上の分子間の複合体の形成若しくは解離、代謝産物の蓄積若しくは破壊、酵素活性若しくは結合活性の活性化若しくは失活を含むことができる、様々な生成物又は活性を作出することができる。従って用語「経路」は、例えば、生化学的経路、遺伝子発現経路及び調節経路などの様々な経路の種類を含む。同様に経路は、これらの例証的経路の種類を組合せを含むことができる。生化学的経路は、例えば、代謝におけるような、ひとつの化合物の別のものへの転換を生じる酵素的経路、並びに酵素活性、ポリペプチド構造、及びポリペプチド機能活性の変更を生じるシグナル伝達経路を含むことができる。他の経路は、解毒/体からの排泄のために化合物を調製するための、治療薬の代謝又は修飾に関連している経路の種類も含むことができる。

20

【0077】

一部の実施態様において、生化学的経路は、炭水化物代謝経路であってよく、これは特定の実施態様において、解糖系/糖新生、クエン酸サイクル（TCAサイクル）、ペントースリン酸経路、ペントースとグルクロン酸の相互転換、フルクトース及びマンノース代謝、ガラクトース代謝、アスコルビン酸及びアルガン酸代謝、デンプン及びショ糖代謝、アミノ糖代謝、糖ヌクレオチド代謝、ピルビン酸代謝、グリオキシル酸及びジカルボン酸代謝、プロピオン酸代謝、ブタン酸代謝、C5-分枝二塩基酸代謝、イノシトール代謝及びイノシトールリン酸代謝からなる群から選択される。他の経路は、エネルギー代謝経路を含み、これは特定の実施態様において、酸化リン酸化、ATP合成、光合成、炭素固定、還元的カルボン酸サイクル（CO<sub>2</sub>固定）、メタン代謝、窒素代謝及びイオウ代謝からなる群から選択される。

30

【0078】

一部の実施態様において、生化学的経路は、脂質代謝経路であり、これは特定の実施態様において、脂肪酸生合成（パス1）、脂肪酸生合成（パス2）、脂肪酸代謝、ケトン体の合成及び分解、ステロイドの生合成、胆汁酸生合成、C21-ステロイドホルモン代謝、アンドロゲン及びエストロゲン代謝、グリセロ脂質代謝、リン脂質分解、プロスタグランジン及びロイコトリエン代謝からなる群から選択される。

40

【0079】

一部の実施態様において、生化学的経路は、ヌクレオチド代謝経路であり、これは特定の実施態様において、プリン代謝及びピリミジン代謝からなる群から選択される。

【0080】

一部の実施態様において、生化学的経路は、アミノ酸代謝経路であり、これは特定の実施態様において、グルタミン酸代謝、アラニン及びアスパラギン酸代謝、グリシン、セリン及びトレオニン代謝、メチオニン代謝、システイン代謝、バリン、ロイシン及びイソロイシン分解、バリン、ロイシン及びイソロイシン生合成、リシン生合成、リシン分解、ア

50

ルギニン及びプロリン代謝、ヒスチジン代謝、チロシン代謝、フェニルアラニン代謝、トリプトファン代謝、フェニルアラニン、チロシン及びトリプトファン生合成、尿素回路、  
 - アラニン代謝、タウリン及びヒポタウリン代謝、アミノホスホン酸代謝、セレノアミノ酸代謝、シアノアミノ酸代謝、D - グルタミン及びD - グルタミン酸代謝、D - アルギニン及びD - オルニチン代謝、D - アラニン代謝並びにグルタチオン代謝からなる群から選択される。

【0081】

一部の実施態様において、生化学的経路は、グリカン生合成及び代謝経路であり、これは特定の実施態様において、N - グリカン生合成、N - グリカン分解、O - グリカン生合成、コンドロイチン硫酸/ヘパラン硫酸の生合成、ケラタン硫酸生合成、グリコサミノグリカン分解、リポ多糖生合成、グリコシル(clycosyl)ホスファチジルイノシトール(GPI) - アンカー生合成、ペプチドグリカン生合成、グリコスフィンゴ脂質代謝、血液型糖脂質生合成 - ラクトシリース、血液型糖脂質生合成 - ネオ - ラクトシリース、グロボシド代謝及びガングリオシド生合成からなる群から選択される。

10

【0082】

遺伝子発現経路は、例えば、特定の遺伝子の発現を誘導、増強又は抑制する分子を含むことができる。従って遺伝子発現経路は、1種以上の調節された遺伝子のプロモーター又は他の調節領域内の特定のDNA配列に結合するリプレッサー及び転写因子として機能するポリペプチドを含むことができる。遺伝子発現経路の例は、成長刺激に対し反応する細胞周期の遺伝子発現の誘導である。

20

【0083】

本明細書において使用される用語「脱調節された経路」は、「正常に」調節された経路と比べ、変更された活性を有する経路を意味することが意図されている。活性の変更は、例えば、特定の条件下で、経路成分の発現、活性、又は物理的相互作用における変化を誘導することを含む。用語「脱調節された経路」は、高活性化又は低活性化されたいずれかの経路を意味するように本明細書において使用される。経路は、正常経路よりも少なくとも10%、20%、50%、75%、100%、200%、500%、1000%より大きい活性/シグナル伝達を有する場合に、高活性化される。経路は、正常経路よりも少なくとも10%、20%、50%、75%、100%、200%、500%、1000%より小さい活性/シグナル伝達を有する場合に、低活性化される。活性化状態の変化は、遺伝子の変異(点変異、欠失、若しくは増幅など)、転写調節の変化(メチル化、リン酸化、若しくはアセチル化の変化など)、又はタンパク質調節の変化(翻訳機構若しくは翻訳後制御機構など)に起因し得る。ある実施態様において、脱調節は、該脱調節された経路においてアップレギュレートされた(すなわち過剰発現された)か又はダウンレギュレートされた(すなわち過小発現された)かのいずれかである1種又は複数の遺伝子又はそれらによりコードされたタンパク質により引き起こされる。

30

【0084】

一実施態様において、脱調節された経路は、調節経路である。調節経路は、例えば特定の条件下で細胞機能を制御する経路を含むことができる。調節経路は、例えばシステム成分の活性、又は生化学的、遺伝子発現若しくは他の種類の経路の活性を変更することにより、細胞機能を制御する。調節経路の具体例は、細胞増殖シグナルの存在に反応した細胞分化の阻害、並びにガラクトースの存在及び抑制糖質の非存在に反応するガラクトース取り込み及び触媒の活性化などのように、生化学システムの環境刺激に反応して細胞機能を活性化する経路を含む。用語「成分」は、ネットワーク又は経路に関して使用される場合、例えばポリペプチド、核酸、他の高分子又は他の生物学的分子などの、生化学システム、ネットワーク、又は経路の分子構成要因を意味することが意図される。

40

【0085】

別の実施態様において、脱調節された経路は、シグナル伝達経路である。シグナル伝達経路は、MAPKシグナル伝達経路、Wntシグナル伝達経路、TGF - シグナル伝達経路、tol1 - 様受容体シグナル伝達経路、Jak - STATシグナル伝達経路、セカ

50

ンドメッセンジャーシグナル伝達経路、及びホスファチジルイノシトールシグナル伝達経路を含む。

【0086】

ある実施態様において、本経路又は脱調節された経路は、腫瘍抑制因子又は癌遺伝子又は両方を含む。癌遺伝子又は腫瘍抑制因子の遺伝子が割り当てられた経路は、当該技術分野において周知であり、かつ遺伝子の機能及び経路へのそれらの分類を説明するいくつかのデータベースのいずれかを参考にすることにより、及び/又は文献を参考にすることにより、割り当てられることができる(同じく「Biochemical Pathways: An Atlas of Biochemistry and Molecular Biology」、Gerhard Michal(編集) Wiley, John&Sons,社,(1998));「Biochemistry of Signal Transduction and Regulation」、Gerhard Krauss, Wiley, John & Sons社,(2003);「Signal Transduction」、Bastien D. Gomperts, Academic Press社,(2003)を参照のこと)。使用することができるデータベースは、<http://www.genome.jp/kegg/kegg4.html>; Pubmed、OMIM及びEntrez、<http://www.ncbi.nih.gov>; Swiss-Protデータベース、<http://www.expasy.org/>、並びに多くの他の当該技術分野において公知のものを含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0087】

用語「発癌の経路」は、高活性化又は低活性化された場合に、癌の開始又は進行に寄与する経路を意味するように、本明細書において使用される。一実施態様において、発癌の経路は、癌遺伝子又は腫瘍抑制因子遺伝子を含むものである。

【0088】

本発明及びその好ましい実施態様を更に詳細に説明する前に、特定の実施態様の変更を行うことができ、かつ変更は依然添付された請求項の範囲内であるので、本発明は、以下に説明された本発明の特定の実施態様に限定されないことは理解されるべきである。使用される専門用語は、特定の実施態様を説明する目的のためであり、いかなる意味においても限定を意図しないことも理解されるべきである。

20

【0089】

好ましい実施態様の詳細な説明

本明細書において先に言及されたように、本発明のひとつの態様は、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法に関し、ここで該方法は、本発明者らにより同定された少なくとも1種のマーカー遺伝子(又はそれによりコードされたタンパク質)の発現レベルを該対象からの試料中で分析する工程を含む。エポチロン治療に対する患者の反応状態を決定するための可能性のあるマーカー遺伝子は、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2(CES2)、p53(TP53)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2、9及び12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、トランスフェリン(TF)、HIF-プロリル水酸化酵素(EGLN3)、E2F3、EIF4E及びEIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1又はそれらの任意の組合せからなる群から選択される。

30

40

【0090】

更なる本発明の態様において、エポチロン治療に対する患者の反応状態を決定するための可能性のあるマーカー遺伝子は、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2(CES2)、p53(TP53)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8

50

、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2、9及び12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、トランスフェリン(TF)、HIF-プロリル水酸化酵素(EGLN3)、E2F3、EIF4E及びEIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1又はそれらの任意の組合せからなる群から選択される。

【0091】

本発明の別の態様において、エポチロン治療に対する患者の反応状態を決定するための可能性のあるマーカー遺伝子は、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2(CES2)、p53(TP53)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2及び9(CA2、CA9)、PGK1、トランスフェリン(TF)、HIF-プロリル水酸化酵素(EGLN3)、E2F3、EIF4E及びEIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1又はそれらの任意の組合せからなる群から選択される。

10

【0092】

更に別の本発明の態様において、エポチロン治療に対する患者の反応状態を決定するための可能性のあるマーカー遺伝子は、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2(CES2)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2及び9(CA2、CA9)、PGK1、トランスフェリン(TF)、HIF-プロリル水酸化酵素(EGLN3)、E2F3、EIF4E及びEIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1又はそれらの任意の組合せからなる群から選択される。

20

30

【0093】

別の本発明の態様において、可能性のあるマーカー遺伝子は、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、特にCYP2E1、CYP2C9、CYP2C18、及びCYP1B1、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、p53、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン、及びHIF-プロリル水酸化酵素からなる群から選択されることができる。

40

【0094】

別の本発明の態様において、可能性のあるマーカー遺伝子は、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、特にCYP2E1、CYP2C9、CYP2C18、及びCYP1B1、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、p53(TP53)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3、PGK1、トランスフェリン、及びHIF-プロリル水酸化酵素(EGLN3)か

50

らなる群から選択されることができる。

【0095】

別の本発明の態様において、可能性のあるマーカー遺伝子は、シトクロムP (CYP) アイソフォーム、特にCYP2E1、CYP2C9、CYP2C18、及びCYP1B1、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素 (EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素 (EPHX2)、p53 (TP53)、プロアポトーシスFas 仲介パートナー (DAXX)、ニューレグリン1 (NRG1)、肝細胞増殖因子 (HGF)、ジストロフィン (DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF、GLUT1、ヘムオキシゲナーゼ (HMOX1)、NIP3、PGK1、トランスフェリン (TF)、及びHIF-プロリル水酸化酵素 (EGLN3) からなる群から選択されることができる。

10

【0096】

更に別の本発明の態様において、エポチロン治療に対する患者の反応状態を決定するための可能性のあるマーカー遺伝子は、シトクロムP (CYP) アイソフォーム、特にCYP2E1、CYP2C9、CYP2C18、及びCYP26A1、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、p53、プロアポトーシスFas 仲介パートナー (DAXX)、ニューレグリン1 (NRG1)、肝細胞増殖因子 (HGF)、ジストロフィン、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン、及びHIF-プロリル水酸化酵素からなる群から選択される。

20

【0097】

更に別の本発明の態様において、エポチロン治療に対する患者の反応状態を決定するための可能性のあるマーカー遺伝子は、シトクロムP (CYP) アイソフォーム、特にCYP2E1、CYP2C9、CYP2C18、及びCYP26A1、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、p53、プロアポトーシスFas 仲介パートナー (DAXX)、ニューレグリン1 (NRG1)、肝細胞増殖因子 (HGF)、ジストロフィン、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン、及びHIF-プロリル水酸化酵素からなる群から選択される。

30

【0098】

更に別の本発明の態様は、エポチロン治療に対する患者の反応状態を決定するための可能性のあるマーカー遺伝子が、シトクロムP (CYP) アイソフォーム、特にCYP2E1、CYP2C9、CYP2C18、及びCYP26A1、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、プロアポトーシスFas 仲介パートナー (DAXX)、ニューレグリン1 (NRG1)、肝細胞増殖因子 (HGF)、ジストロフィン、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン、及びHIF-プロリル水酸化酵素からなる群から選択されるものである。

40

【0099】

更に別の本発明の態様において、エポチロン治療に対する患者の反応状態を決定するための可能性のあるマーカー遺伝子は、シトクロムP (CYP) アイソフォーム、特にCYP2E1、CYP2C9、CYP2C18、及びCYP26A1、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、p53、プロアポトーシスFas 仲介パートナー (DAXX)、ニューレグリン1 (NRG1)、肝細胞増殖因子 (HGF)、ジストロフィン、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF、GLUT1、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン、及びHIF-プロリル水酸化酵素、アルドラーゼA、AKR1C2 からなる群から選択される。

50

## 【0100】

更に別の本発明の態様は、エポチロン治療に対する患者の反応状態を決定するための可能性のあるマーカー遺伝子が、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、特にCYP2E1、CYP2C9、CYP2C18、及びCYP26A1、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF、GLUT1、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン、及びHIF-プロリル水酸化酵素、アルドラーゼA、AKR1C2からなる群から選択されるものである。

## 【0101】

更に別の本発明の態様において、先のリストにおいて特定されたような可能性のあるマーカー遺伝子の任意の部分組合せは、エポチロン治療、特にサゴピロン治療に対する患者の反応状態を決定するために使用することができる。

## 【0102】

本文において、明確に特定されない場合は、前述のマーカー遺伝子の全てのアイソフォームが本明細書において企図されていることは理解されるであろう。本発明者らは、前述の遺伝子の発現レベル又は変異状態に関する以下の知見のいずれかは、エポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性又は低下した反応性(すなわち、本明細書において非反応性として定義される)の指標であることを認めている。

## 【0103】

例えば、エポチロンに対するレスポンドーは全て、p53の変異を有し、これは該遺伝子の機能表現型の喪失につながることを認められている。機能変異のp53喪失は、通常悪性疾患の特に悪い予後に結びつけられる。しかし驚くべきことに、変異したp53遺伝子を有する腫瘍は、エポチロン治療に対し特に良好に反応することが認められた(更なる詳細については、実施例の項を参照のこと)。従って機能の喪失に繋がる変異したp53遺伝子の存在は、エポチロンによる治療に対する患者の可能性のある反応性の指標である。従って、これらの事実を基にした方法、使用及びキットは、本発明の態様である。

## 【0104】

エポチロンによる治療に対する患者の可能性のある反応性のマーカー遺伝子指標に関する他の例は、DAXX遺伝子及びジストロフィン遺伝子である。本発明者らは、DAXX及び/又はジストロフィンの遺伝子発現の増加は、エポチロンによる治療に対する患者の可能性のある反応性の指標であることを認めている。

## 【0105】

本発明の方法の状況において、以下の遺伝子の少なくとも1種の増加した発現は、エポチロンによる治療に対する患者の可能性のある減少した反応性の指標である：CYP2E1、CYP2C9、CYP2C18、及びCYP26A1などのCYPアイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、NRG1、及び/又はHGF。可能性のある減少した反応性は、前述の遺伝子の少なくとも1種が増大した発現レベルを有することが認められる場合に、既に予測することができる。しかし通常、1種よりも多い、好ましくは2、3、4、5種よりも多い遺伝子が、非反応性患者において、増加した発現レベルを示すことが観察されるであろう。

## 【0106】

エポチロンによる治療に対し反応性であると同定された患者は、時々、本明細書においてエポチロンレスポンドーと称されるのに対し、本明細書で定義されたように減少した反応性を示すか又は反応性を示さない患者は、時々、本明細書においてエポチロンノンレスポンドーと称される。

## 【0107】

可能性のある反応性を決定する方法も本明細書において企図され、ここで該方法は、該対象からの試料中の複数の遺伝子の発現レベルを分析する工程；並びに、この遺伝子の発現レベルを脱調節経路の参照プロファイル指標と比較することにより、脱調節経路の存在

10

20

30

40

50

を検出する工程を含む。あるいは、発現プロファイルを、「正常」な患者/試料、すなわち該病的障害に罹患していない患者/試料の参照プロファイルと比較してもよい。本発明の方法に従い、脱調節経路の存在は、該エポチロンによる治療に対する該対象の可能性のある減少した反応性の指標である。別の言い方をすると、そのような患者は、エポチロンノンレスポnderとして分類することができる。

**【0108】**

エポチロンノンレスポnder対象において脱調節されることがわかっている経路は、UDPグルクロノシル-転移酵素経路及び低酸素症に対する反応(HIF1A)経路を含む。従って脱調節されたUDPグルクロノシル-転移酵素経路及び/又は脱調節された低酸素症に対する反応(HIF1A)経路の存在を決定する本発明の方法も、本明細書において企図されており、かつ患者がエポチロンによる治療に対しおそらく反応しないことを推定するのに適している。

10

**【0109】**

本発明の状況において、脱調節されたUDPグルクロノシル-転移酵素経路は、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、及びAKR1C2からなる群から選択されるタンパク質をコードしている遺伝子の少なくとも1種の増大した発現レベルが認められた場合に、存在するであろう。同様に、脱調節された低酸素症に対する反応(HIF1A)経路は、VEGF、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、BNIP3L、PGK1、トランスフェリン、及びHIF-プロリル水酸化酵素、CA9、CA12からなる群から選択されるタンパク質をコードしている遺伝子の少なくとも1種の増大した発現レベルが認められた場合に、存在するであろう。従ってこれらの遺伝子の群若しくはそれらの任意の亜群又は各タンパク質若しくはそれらの任意の亜群に従い、本発明に関して説明された使用、方法又はキットは、本発明の特別な態様である。

20

**【0110】**

本発明の別の態様は、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、及びAKR1C2からなる群、又はVEGF、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、BNIP3L、PGK1、トランスフェリン、及びHIF-プロリル水酸化酵素、CA9からなる群に従い本発明に関して説明されたような、使用、方法又はキットである。

30

**【0111】**

本発明の別の態様は、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、及びUGT1A10からなる群、又はVEGF、GLUT1、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3、BNIP3L、PGK1、トランスフェリン、及びHIF-プロリル水酸化酵素(EGLN3)、CA9からなる群に従い本発明に関して説明されたような、使用、方法又はキットである。

**【0112】**

エポチロンによる治療に対する可能性のある反応性を決定する方法に従う遺伝子又はそれによりコードされたタンパク質の発現レベルの決定は、好ましくはエクスピボにおいて、更にはインピトロにおいても実行される。発現レベルの決定は、当該技術分野において周知であり、いくつかの例は、当該技術分野において周知の手順に従い実施例の項目及び図面に示されている。発現レベルは、好ましくはベースライン状態から、すなわちエポチロンで(まだ)治療されていない試料から決定される。しかし、既にエポチロン又は他の治療薬により既に治療された対象由来の試料中の1種又は2種以上のマーカー遺伝子の発現レベルを決定することも可能である。しかし最良の結果のためには、この発現レベルは、未治療の試料において決定されなければならない。

40

**【0113】**

1種又は複数の遺伝子の発現レベルを決定するための様々な方法が、当該技術分野において公知であり、かつ本発明の方法に従い使用することができる。遺伝子発現プロファイルを都合良く得るためのひとつの好ましい技術は、いわゆるマイクロアレイの使用に関係

50

する。多くの様々なマイクロアレイが、当該技術分野において利用可能であり、これはタンパク質 - 、RNA - 又はcDNA - ベースのマイクロアレイ、SNPアレイ、又はマイクロRNAアレイを含むが、これらに限定されるものではない。例えば遺伝子発現プロファイルは、好都合なことに、例えば実施例の項目においてより詳細に説明されているAffymetrix社から入手可能である、いわゆる遺伝子チップの助けにより決定することができる。Affymetrix社からのもののような遺伝子チップマイクロアレイは、コーティングされた石英表面上の特定の位置で化学合成された小型DNA断片（ここではプローブと称される）で構成される。各プローブが合成される正確な位置は、特長(feature)と称され、及び数百万個の特長を1個のアレイ上に含むことができる。実験試料から核酸を抽出しかつ標識し、次にそれらの調製された試料をアレイにハイブリダイズすることにより、標識の量を、各特長でモニタリングすることができ、遺伝子を含む全ゲノムスケール及びエキソンのレベルの発現分析、新規転写産物発見、遺伝子タイピング、及び再配列決定における広範な適用を可能にする。

10

**【0114】**

あるいは、この発現レベルは、定量的RT-PCRなどのPCR - ベースの技術により、又は蛍光インサイチュハイブリダイゼーション(FISH)技術(例えば、アポトーシスに関するTUNEL)により、定量的に決定することができる。

**【0115】**

当然、所与のタンパク質の発現レベルの決定は、核酸ベースの検出法に限定されるものではない。従って所与のタンパク質の発現レベルを決定する他の可能性のある方法は、ウェスタンブロット技術、ELISA、RIA、免疫組織化学法、質量分析技術、例えばLC-MS/MS、ESI、又はMALDI-TOFなどの使用を含む。

20

**【0116】**

更に別のマーカータンパク質の発現レベルを決定する代替法は、一般に当該技術分野において公知のタンパク質マイクロアレイ及び組織アレイを含む、抗体 - ベースの技術の使用からなる。ここで使用される抗体は、ここで定義されるその最も広い意味で理解されるべきであり、かつ当業者は、多くの抗体、又は抗体由来の結合部分は、所与のタンパク質の発現レベルの定量に使用することができることを認めるであろう。好適な抗体の例は、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、又は他の精製された抗体の調製物及び組み換え抗体を含むが、これらに限定されるものではない。これらは、あるタンパク質と選択的に反応することが可能である抗体分子のタンパク質分解性に切断された又は組み換えにより調製された部分のセグメントも含む。そのようなタンパク質分解性及び/又は組み換え断片の非限定的例は、ペプチドリンカーにより結合されたV[L]及び/又はV[H]ドメインを含む、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fab'、Fv、及び単鎖抗体(scFv)を含む。scFvは、共有的又は非共有的に連結され、2個以上の結合部位を有する抗体を形成する。

30

**【0117】**

本発明の状況において、発現レベルの検出に使用される抗体、誘導体又は断片は、更に、それらの簡便な検出及び/又は定量をもたらす検出可能な標識を含むことができる。抗体などに結合することができる多くの好適な標識が、当該技術分野において公知である。例えばこの状況において使用される好ましい検出可能な標識は、1個以上の放射性原子又は発蛍光基質又は蛍光マーカーを含む標識である。しかし多くの他の好適な検出可能な標識が公知であり、かつ本発明の方法において同等に使用され得る。

40

**【0118】**

更なる態様において、本発明は、悪性疾患に罹患した対象のエポチロンによる該障害の治療に対する可能性のある反応性に関するマーカー(遺伝子又はそれによりコードされたタンパク質)を決定又は同定するための方法にも関する。本発明のこの態様に従いエポチロンで治療された対象の可能性のある反応性の(新規)マーカー遺伝子指標の同定は、悪性疾患に罹患した対象からの腫瘍細胞を、(免疫学的にチャレンジされた)ヌードマウスへ移行する工程、原発性腫瘍又はマウス若しくはラットで増殖している任意に継代された

50

異種移植された腫瘍が、エポチロンによる治療に対し反応性であるかどうかを決定する工程、並びにマウス若しくはラット上で増殖している該継代された異種移植された腫瘍又はそれらの動物からの血液若しくは組織中の1種、又は好ましくは複数の遺伝子又はそれらによりコードされたタンパク質を決定する工程を含む。一旦この発現データが得られたならば、この方法は、該エポチロン治療に対し反応性であるマウス若しくはラット上で増殖している継代された異種移植された腫瘍又はそれらの動物からの血液若しくは組織の少なくとも1種の中の該遺伝子又はそれによりコードされたタンパク質の発現レベルを、該エポチロン治療に非反応性であるマウス若しくはラット上で増殖している継代された異種移植された腫瘍又はそれらの動物からの血液若しくは組織の少なくとも1種の中の同じ遺伝子又はタンパク質の発現レベルと比較することにより、マーカータンパク質又は該タンパク質をコードしている遺伝子を同定する工程を更に含み、ここでこのマーカータンパク質は、レスポonderにおいてノンレスポonderと比べ変更された発現レベルを有する。この状況において変更された発現レベルは、増加した又は減少した発現レベルを意味してよい。あるいはマーカーは、レスポonder試料において、ノンレスポonder試料と比べ変更された変異状態を有してもよい。本明細書において既に説明されたマーカーの一例は、典型的には図5に示されたようにレスポonder対ノンレスポonderで異なる変異状態を有する、腫瘍抑制転写因子 p 5 3 である。

10

**【0119】**

あるいは、マウス若しくはラット上で増殖している継代された異種移植された腫瘍又はそれらの動物からの血液若しくは組織の少なくとも1種のレスポonderから得られた腫瘍試料中の発現レベルを、エポチロン治療に対しノンレスポonderであることがわかっている対象、非悪性組織から得られた参照標準と、又はその逆で比較することにより、マーカーを同定することは可能であることができ、ここでこのマーカータンパク質は、レスポonderにおいてノンレスポonderと比べ、又はその逆で、変更された発現レベルを有する。

20

**【0120】**

前述の方法に従う発現レベルは、一般に当該技術分野において公知の方法により決定することもでき、かつ本明細書に先に説明された方法と同じ又は異なることができる。特に好ましい実施態様において、1種又は複数の遺伝子の発現レベルは、本明細書に説明されたようなマイクロアレイの使用により決定される。

**【0121】**

エポチロン反応マーカーを同定するための前記方法に関するひとつの好適な例証的設定は、図1に示されているが、図1に示された設定の多くの修飾が当業者に明らかであろう。最も好ましくは、本悪性疾患は、肺癌(特にNSCLC、SCLC)、卵巣癌、前立腺癌、神経膠腫、メラノーマ、又は乳癌からなる群から選択される。好ましくは、本悪性疾患は、肺癌、卵巣癌又は乳癌からなる群から選択される。本発明の状況において特に好ましい悪性疾患は、非小細胞肺癌(NSCLC)である。

30

**【0122】**

当業者には、本発明の診断方法は、1種又は複数の遺伝子又はそれらによりコードされたタンパク質の発現レベルを検出するために核酸又はタンパク質を利用することは明らかであろう。

40

**【0123】**

従って本発明は、マーカータンパク質が、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2(CES2)、p53(TP53)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2、9及び12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、トランスフェリン(TF)、HIF-プロリル水酸化酵素(EGLN3)、E2F3、

50

E I F 4 E 及び E I F 4 A B P 1、E P H A 4、I T G A 6、K I F A P 3、T I M P 2、R P S 6 K B 1、T I M P 2、F S H P R H 1 又は先に定義されたようなマーカー遺伝子の選択のための亜群のいずれかからなる群から選択される、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法における、該マーカータンパク質をコードしている核酸又はそれらの断片の使用に更に関する。

【0124】

別の態様において、本発明は、マーカータンパク質が、シトクロムP (CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素 (EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素 (EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2 (CES2)、p53 (TP53)、プロアポトーシス Fas 仲介パートナー (DAXX)、ニューレグリン1 (NRG1)、肝細胞増殖因子 (HGF)、ジストロフィン (DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF (VEGFA)、GLUT1 (SLC2A1)、ALDOC、ヘムオキシゲナーゼ (HMOX1)、NIP3 (BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2、9及び12 (CA2、CA9、CA12)、PGK1、トランスフェリン (TF)、HIF-プロリル水酸化酵素 (EGLN3)、E2F3、E I F 4 E 及び E I F 4 A B P 1、E P H A 4、I T G A 6、K I F A P 3、T I M P 2、R P S 6 K B 1、T I M P 2、F S H P R H 1 からなる群から選択される、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法における、該マーカータンパク質をコードしている核酸又はそれらの断片の使用に関する。

10

【0125】

別の態様において、本発明は、マーカータンパク質が、シトクロムP (CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素 (EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素 (EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2 (CES2)、p53 (TP53)、プロアポトーシス Fas 仲介パートナー (DAXX)、ニューレグリン1 (NRG1)、肝細胞増殖因子 (HGF)、ジストロフィン (DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF (VEGFA)、GLUT1 (SLC2A1)、ALDOC、ヘムオキシゲナーゼ (HMOX1)、NIP3 (BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2及び9 (CA2、CA9)、PGK1、トランスフェリン (TF)、HIF-プロリル水酸化酵素 (EGLN3)、E2F3、E I F 4 E 及び E I F 4 A B P 1、E P H A 4、I T G A 6、K I F A P 3、T I M P 2、R P S 6 K B 1、T I M P 2、F S H P R H 1 からなる群から選択される、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法における、該マーカータンパク質をコードしている核酸又はそれらの断片の使用に関する。

20

30

【0126】

別の態様において、本発明は、マーカータンパク質が、シトクロムP (CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素 (EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素 (EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2 (CES2)、プロアポトーシス Fas 仲介パートナー (DAXX)、ニューレグリン1 (NRG1)、肝細胞増殖因子 (HGF)、ジストロフィン (DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF (VEGFA)、GLUT1 (SLC2A1)、ALDOC、ヘムオキシゲナーゼ (HMOX1)、NIP3 (BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2及び9 (CA2、CA9)、PGK1、トランスフェリン (TF)、HIF-プロリル水酸化酵素 (EGLN3)、E2F3、E I F 4 E 及び E I F 4 A B P 1、E P H A 4、I T G A 6、K I F A P 3、T I M P 2、R P S 6 K B 1、T I M P 2、F S H P R H 1 からなる群から選択される、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法における、該マーカータンパク質をコードしている核酸又はそれらの断片の使用に関する。

40

【0127】

別の態様において、本発明は、マーカータンパク質が、シトクロムP (CYP)アイソフォーム、例えばCYP2E1、CYP2C9、CYP2C18、及びCYP26A1な

50

ど、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、p 53、プロアポトーシス F a s 仲介パートナー ( D A X X )、ニューレグリン 1 ( N R G 1 )、肝細胞増殖因子 ( H G F )、ジストロフィン、UDP グルクロノシル - 転移酵素アイソフォーム U G T 1 A 1、U G T 1 A 3、U G T 1 A 4、U G T 1 A 8、U G T 1 A 1 0 ; A K R 1 C 2、V E G F、G L U T 1、アルドラーゼ A、ヘムオキシゲナーゼ、N I P 3、P G K 1、トランスフェリン、及び H I F - プロリル水酸化酵素からなる群から選択される、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法における、該マーカートンパク質をコードしている核酸又はそれらの断片の使用に関する。

【 0 1 2 8 】

別の態様において、本発明は、マーカートンパク質が、シトクロム P ( C Y P ) アイソフォーム、例えば C Y P 2 E 1、C Y P 2 C 9、C Y P 2 C 1 8、及び C Y P 2 6 A 1 など、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、p 53、プロアポトーシス F a s 仲介パートナー ( D A X X )、ニューレグリン 1 ( N R G 1 )、肝細胞増殖因子 ( H G F )、ジストロフィン、UDP グルクロノシル - 転移酵素アイソフォーム U G T 1 A 3、U G T 1 A 4、U G T 1 A 8、U G T 1 A 1 0 ; A K R 1 C 2、V E G F、G L U T 1、アルドラーゼ A、ヘムオキシゲナーゼ、N I P 3、P G K 1、トランスフェリン、及び H I F - プロリル水酸化酵素からなる群から選択される、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法における、該マーカートンパク質をコードしている核酸又はそれらの断片の使用に関する。

【 0 1 2 9 】

別の態様において、本発明は、マーカートンパク質が、シトクロム P ( C Y P ) アイソフォーム、例えば C Y P 2 E 1、C Y P 2 C 9、C Y P 2 C 1 8、及び C Y P 2 6 A 1 など、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、p 53、プロアポトーシス F a s 仲介パートナー ( D A X X )、ニューレグリン 1 ( N R G 1 )、肝細胞増殖因子 ( H G F )、ジストロフィン、UDP グルクロノシル - 転移酵素アイソフォーム U G T 1 A 3、U G T 1 A 4、U G T 1 A 8、U G T 1 A 1 0 ; V E G F、G L U T 1、ヘムオキシゲナーゼ、N I P 3、P G K 1、トランスフェリン、及び H I F - プロリル水酸化酵素からなる群から選択される、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法における、該マーカートンパク質をコードしている核酸又はそれらの断片の使用に関する。

【 0 1 3 0 】

別の態様において、本発明は、マーカートンパク質が、シトクロム P ( C Y P ) アイソフォーム、例えば C Y P 2 E 1、C Y P 2 C 9、C Y P 2 C 1 8、及び C Y P 2 6 A 1 など、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、脂肪質のエポキシド加水分解酵素、p 53、プロアポトーシス F a s 仲介パートナー ( D A X X )、ニューレグリン 1 ( N R G 1 )、肝細胞増殖因子 ( H G F )、ジストロフィン、UDP グルクロノシル - 転移酵素アイソフォーム U G T 1 A 1、U G T 1 A 3、U G T 1 A 4、U G T 1 A 8、U G T 1 A 1 0 ; V E G F、G L U T 1、ヘムオキシゲナーゼ、N I P 3、P G K 1、トランスフェリン、及び H I F - プロリル水酸化酵素からなる群から選択される、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法における、該マーカートンパク質をコードしている核酸又はそれらの断片の使用に関する。

【 0 1 3 1 】

別の態様において、本発明は、マーカートンパク質が、シトクロム P ( C Y P ) アイソフォーム、例えば C Y P 2 E 1、C Y P 2 C 9、C Y P 2 C 1 8、及び C Y P 2 6 A 1、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、プロアポトーシス F a s 仲介パートナー ( D A X X )、ニューレグリン 1 ( N R G 1 )、肝細胞増殖因子 ( H G F )、ジストロフィン、UDP グルクロノシル - 転移酵素アイソフォーム U G T 1 A 3、U G T 1 A 4、U G T 1 A 8、U G T 1 A 1 0 ; A K R 1 C 2、V E G F、G L U T 1、アルドラーゼ A、ヘムオキシゲナーゼ、N I P 3、P G K 1、トランスフェリ

10

20

30

40

50

ン、及びH I F - プロリル水酸化酵素からなる群から選択される、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法における、該マーカートンパク質をコードしている核酸又はそれらの断片の使用に関する。

【0132】

別の態様において、本発明は、マーカートンパク質が、シトクロムP (CYP) アイソフォーム、例えばCYP2E1、CYP2C9、CYP2C18、及びCYP26A1、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素 (EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素 (EPHX2)、プロアポトーシスFas 仲介パートナー (DAXX)、ニューレグリン1 (NRG1)、肝細胞増殖因子 (HGF)、ジストロフィン (DMD)、UDPグルクロノシル - 転移酵素アイソフォームUGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10; VEGF (VEGFA)、GLUT1、ヘムオキシゲナーゼ (HMOX1)、NIP3、PGK1、トランスフェリン、及びH I F - プロリル水酸化酵素 (EGLN3) からなる群から選択される、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法における、該マーカートンパク質をコードしている核酸又はそれらの断片の使用に関する。

10

【0133】

本発明の更に別の態様において、先に言及されたリストに特定されたマーカートンパク質をコードしている核酸又はそれらの断片の任意の部分組合せは、対象のエポチロンによる、特にサゴピロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法において使用することができる。

20

【0134】

当然該マーカートンパク質に対する相補配列を有する核酸も、本明細書において企図される。該マーカートンパク質の断片をコードしている核酸は、関心対象の遺伝子発現産物を特異的に同定するのに十分な長さを有さなければならず、典型的には少なくとも10個の、好ましくは少なくとも15、20、25、30個の、及び場合によってはそれよりも多い塩基を有するであろう。

【0135】

対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法において使用することができる他の核酸は、先に規定されたようなマーカートンパク質をコードしている遺伝子にストリンジェントな条件下でハイブリダイズする核酸、又はそれらに対する相補配列若しくは相同配列を有する核酸である。

30

【0136】

本明細書において使用される用語「相補的」とは、核酸分子のヌクレオチド単位間のワトソン - クリック型又はフーグスティーン型塩基対をいい、及び用語「結合」は、2つのポリペプチド若しくは化合物間の物理的若しくは化学的相互作用を、又は会合されたポリペプチド若しくは化合物若しくはそれらの組合せを意味する。

【0137】

「相同核酸配列」又は「相同アミノ酸配列」又はそれらの変形は、各々、ヌクレオチドレベル又はアミノ酸レベルでの相同性を特徴とする配列をいう。アイソフォームは、例えばRNAの選択的スプライシングの結果として同じ生物の異なる組織において発現されることができ、あるいは、アイソフォームは、様々な遺伝子によりコードされることができ。

40

【0138】

本発明のこの態様の好ましい実施態様において、核酸は、該マーカートンパク質をコードしている (好ましくはヒト) 遺伝子の配列に対し、60%よりも多い、70%よりも多い、80%よりも多い、90%よりも多い、93%よりも多い、95%、96%、97%、98%、99%又は更には100%もの相同性を有するであろう。最も好ましくは、本核酸配列は、該マーカートンパク質をコードしている遺伝子のコード鎖又は非コード鎖のいずれかの配列に正確に対応するであろう。

【0139】

50

本明細書において使用される語句「ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件」は、その下で本明細書において言及されるプローブ、プライマー又はオリゴヌクレオチド又は任意の他の核酸配列が、その標的配列とはハイブリダイズするが、他の配列とはハイブリダイズしないような条件をいう。ストリンジェントな条件は、配列 - 依存型であり、かつ異なる状況においては異なるであろう。比較的長い配列は、比較的短い配列よりもより高い温度で特異的にハイブリダイズする。一般にストリンジェントな条件は、規定されたイオン強度及びpHで、特定の配列に関する融解温度（ $T_m$ ）よりも約5%低いように選択される。この $T_m$ は、標的配列に相補的であるプローブの50%が、平衡状態で標的配列にハイブリダイズする温度（規定されたイオン強度、pH及び核酸濃度下）である。この標的配列は一般に過剰に存在するので、 $T_m$ では、プローブの50%は平衡状態で占拠されている。典型的にはストリンジェントな条件とは、塩濃度が、pH 7.0 ~ 8.3で約1.0 Mナトリウムイオン未満、典型的には約0.01 ~ 1.0 Mナトリウムイオン（又は他の塩）であり、かつ温度が、短いプローブ、プライマー又はオリゴヌクレオチド（例えば10 nt ~ 50 nt）に関して低くとも約30°C、及び比較的長いプローブ、プライマー及びオリゴヌクレオチドに関して低くとも約60°Cであるものであろう。ストリンジェントな条件は、ホルムアミドのような不安定化剤の添加によっても達成されることができる。ストリンジェントな条件は、当業者に公知であり、かつAusubelらの著書（編集）「CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY」、John Wiley&Sons社、N. Y. (1989)、6.3.1-6.3.6に見ることができる。

10

## 【0140】

20

本発明の核酸における好ましいストリンジェントなハイブリダイゼーション条件は、6 x SSC、50 mM トリス - HCl (pH 7.5)、1 mM EDTA、0.02% PVP、0.02% フィコール、0.02% BSA、及び500 mg/ml 変性サケ精子DNAを含有する高塩緩衝液中、65°Cにおけるハイブリダイゼーション、それに続く0.2 x SSC、0.01% BSA中、50°Cでの1回以上の洗浄である。

## 【0141】

本態様の別の好ましい実施態様において、エポチロン反応性の決定に使用される核酸は、本明細書に説明されたRNA - 又はcDNA - ベースのマイクロアレイのような装置上に固定されるであろう。結果的に、これらの方法において使用される核酸は、RNA又はDNAであることができ、かつ一本鎖又は二本鎖として使用されることができる。

30

## 【0142】

本核酸の使用は、本明細書において説明されたエポチロン反応性を決定する方法に限定されるものではないが、それにもかかわらず、この反応性は、本発明の方法に従い決定されることが好ましい。

## 【0143】

更に別のしかし関連のある態様において、本発明は、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法における抗体又は抗体由来の結合部分の使用に関する。本明細書において説明されるように、タンパク質レベルにおいて、すなわち先により詳細に規定されている抗体又は抗体由来の結合部分を利用することにより、その発現レベルを検出することは可能である。本発明のこの態様において使用される抗体及び抗体由来の結合部分は、シトクロムP (CYP) アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素 (EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素 (EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2 (CES2)、p53 (TP53)、プロアポトーシス Fas 仲介パートナー (DAXX)、ニューレグリン1 (NRG1)、肝細胞増殖因子 (HGF)、ジストロフィン (DMD)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF (VEGFA)、GLUT1 (SLC2A1)、ALDOC、ヘムオキシゲナーゼ (HMOX1)、NIP3 (BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2、9及び12 (CA2、CA9、CA12)、PGK1、トランスフェリン (TF)、HIF - プロリル水酸化酵素 (EGLN3)、E2F3、EIF4E及びEIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB

40

50

1、TIMP2、FSHPRH1からなる群から選択されるマーカー遺伝子の少なくとも1種の発現産物の特異的結合及び検出が可能でなければならない。既に本明細書において考察されるように、本抗体は好ましくは、それらの簡便な検出及び定量が可能である放射性標識、又は蛍光標識などの検出可能な標識に結合されるであろう。

【0144】

本発明の別の態様において、抗体及び抗体由来の結合部分は、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2(CES2)、p53(TP53)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2、9及び12(CA2、CA9、CA12)、PGK1、トランスフェリン(TF)、HIF-プロリル水酸化酵素(EGLN3)、E2F3、EIF4E及びEIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1からなる群から選択されるマーカー遺伝子の少なくとも1種の発現産物の特異的結合及び検出が可能である。

10

【0145】

本発明の別の態様において、抗体及び抗体由来の結合部分は、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2(CES2)、p53(TP53)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2及び9(CA2、CA9)、PGK1、トランスフェリン(TF)、HIF-プロリル水酸化酵素(EGLN3)、E2F3、EIF4E及びEIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1からなる群から選択されるマーカー遺伝子の少なくとも1種の発現産物の特異的結合及び検出が可能である。

20

30

【0146】

本発明の更に別の態様において、抗体及び抗体由来の結合部分は、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、カルボキシルエステラーゼ2(CES2)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF(VEGFA)、GLUT1(SLC2A1)、ALDOC、ヘムオキシゲナーゼ(HMOX1)、NIP3(BNIP3)、BNIP3L、炭酸脱水酵素2及び9(CA2、CA9)、PGK1、トランスフェリン(TF)、HIF-プロリル水酸化酵素(EGLN3)、E2F3、EIF4E及びEIF4ABP1、EPHA4、ITGA6、KIFAP3、TIMP2、RPS6KB1、TIMP2、FSHPRH1からなる群から選択されるマーカー遺伝子の少なくとも1種の発現産物の特異的結合及び検出が可能である。

40

【0147】

本発明の別の態様において、抗体及び抗体由来の結合部分は、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、例えばCYP2E1、CYP2C9、CYP2C18、及びCYP26A1など、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、p53、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン、UDPグルクロノシル-転移酵素アイソフォームUGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A

50

10 ; A K R 1 C 2、V E G F、G L U T 1、アルドラーゼ A、ヘムオキシゲナーゼ、N I P 3、P G K 1、トランスフェリン、及び H I F - プロリル水酸化酵素からなる群から選択される。

【 0 1 4 8 】

本発明の別の態様において、抗体及び抗体由来の結合部分は、シトクロム P ( C Y P ) アイソフォーム、例えば C Y P 2 E 1、C Y P 2 C 9、C Y P 2 C 1 8、及び C Y P 2 6 A 1 など、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、p 5 3、プロアポトーシス F a s 仲介パートナー ( D A X X )、ニューレグリン 1 ( N R G 1 )、肝細胞増殖因子 ( H G F )、ジストロフィン、UDP グルクロノシル - 転移酵素アイソフォーム U G T 1 A 1、U G T 1 A 3、U G T 1 A 4、U G T 1 A 8、U G T 1 A 1 0 ; V E G F、G L U T 1、ヘムオキシゲナーゼ、N I P 3、P G K 1、トランスフェリン、及び H I F - プロリル水酸化酵素からなる群から選択される。

10

【 0 1 4 9 】

本発明の更なる態様において、抗体及び抗体由来の結合部分は、シトクロム P ( C Y P ) アイソフォーム、例えば C Y P 2 E 1、C Y P 2 C 9、C Y P 2 C 1 8、及び C Y P 2 6 A 1 など、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、p 5 3、プロアポトーシス F a s 仲介パートナー ( D A X X )、ニューレグリン 1 ( N R G 1 )、肝細胞増殖因子 ( H G F )、ジストロフィン、UDP グルクロノシル - 転移酵素アイソフォーム U G T 1 A 3、U G T 1 A 4、U G T 1 A 8、U G T 1 A 1 0 ; A K R 1 C 2、V E G F、G L U T 1、アルドラーゼ A、ヘムオキシゲナーゼ、N I P 3、P G K 1、トランスフェリン、及び H I F - プロリル水酸化酵素からなる群から選択されるマーカー遺伝子の少なくとも 1 種の発現産物の特異的結合及び検出が可能である。

20

【 0 1 5 0 】

本発明の更なる態様において、抗体及び抗体由来の結合部分は、シトクロム P ( C Y P ) アイソフォーム、例えば C Y P 2 E 1、C Y P 2 C 9、C Y P 2 C 1 8、及び C Y P 2 6 A 1 など、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、p 5 3、プロアポトーシス F a s 仲介パートナー ( D A X X )、ニューレグリン 1 ( N R G 1 )、肝細胞増殖因子 ( H G F )、ジストロフィン、UDP グルクロノシル - 転移酵素アイソフォーム U G T 1 A 3、U G T 1 A 4、U G T 1 A 8、U G T 1 A 1 0 ; V E G F、G L U T 1、ヘムオキシゲナーゼ、N I P 3、P G K 1、トランスフェリン、及び H I F - プロリル水酸化酵素、アルドラーゼ A、A K R 1 C 2 からなる群から選択されるマーカー遺伝子の少なくとも 1 種の発現産物の特異的結合及び検出が可能である。

30

【 0 1 5 1 】

本発明の更なる態様において、抗体及び抗体由来の結合部分は、シトクロム P ( C Y P ) アイソフォーム、例えば C Y P 2 E 1、C Y P 2 C 9、C Y P 2 C 1 8、及び C Y P 2 6 A 1 など、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、プロアポトーシス F a s 仲介パートナー ( D A X X )、ニューレグリン 1 ( N R G 1 )、肝細胞増殖因子 ( H G F )、ジストロフィン、UDP グルクロノシル - 転移酵素アイソフォーム U G T 1 A 3、U G T 1 A 4、U G T 1 A 8、U G T 1 A 1 0 ; A K R 1 C 2、V E G F、G L U T 1、アルドラーゼ A、ヘムオキシゲナーゼ、N I P 3、P G K 1、トランスフェリン、及び H I F - プロリル水酸化酵素からなる群から選択されるマーカー遺伝子の少なくとも 1 種の発現産物の特異的結合及び検出が可能である。

40

【 0 1 5 2 】

本発明の更なる態様において、抗体及び抗体由来の結合部分は、シトクロム P ( C Y P ) アイソフォーム、例えば C Y P 2 E 1、C Y P 2 C 9、C Y P 2 C 1 8、及び C Y P 2 6 A 1 など、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、プロアポトーシス F a s 仲介パートナー ( D A X X )、ニューレグリン 1 ( N R G 1 )、肝細胞増殖因子 ( H G F )、ジストロフィン、UDP グルクロノシル - 転移酵素アイソフォーム U G T 1 A 3、U G T 1 A 4、U G T 1 A 8、U G T 1 A 1 0 ; V E G F、G L U T 1、ヘムオキシゲナーゼ、N I P 3、P G K 1、トランスフェリン、及び H I F - プ

50

ロリル水酸化酵素、アルドラーゼ A、AKR1C2 からなる群から選択されるマーカー遺伝子の少なくとも 1 種の発現産物の特異的結合及び検出が可能である。

【0153】

本発明の更に別の態様において、先に特定されたリストのマーカー遺伝子の少なくとも 1 種の発現産物の特異的結合及び検出が可能である抗体及び / 又は抗体由来の結合部分の部分組合せは、対象のエポチロンによる、特にサゴピロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法において使用することができる。

【0154】

前述の核酸の使用と同様に、これらの抗体又は抗体由来の結合部分の使用も、本明細書において説明されたエポチロン反応性を決定する方法に限定されない。しかしそれにもかかわらず、この反応性は、本発明の方法に従い決定されることが好ましい。

10

【0155】

本発明の更に別の態様は、対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定するキットに関し、ここでこのキットは、先に本明細書において規定された核酸を少なくとも 1 種備える。しかし好ましくは、このキットは、1 種よりも多い核酸、すなわち各核酸が単独のタンパク質をコードしているか又はハイブリダイズし、従ってマーカータンパク質をコードしている複数の遺伝子の発現レベルを決定するのに適している異なる核酸を非常に多数備えるであろう。好ましい実施態様において、本キット内の異なる核酸の数は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、又は 25 (すなわち、エポチロン反応性に関するマーカーとして本明細書に説明されたタンパク質 / アイソフォームのサブセット若しくは全て) であろう。

20

【0156】

本明細書において企図された対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する別のキットは、本明細書において先に規定されたような抗体又は抗体由来の結合部分を少なくとも 1 種備える。好ましくは本キットは、1 種よりも多い抗体又は抗体由来の結合部分を備えるであろう。別の言い方をすると、本キットは、異なる抗体又は抗体由来の結合部分を非常に多数備え、ここで各抗体又は抗体由来の結合部分は、規定されたマーカータンパク質を検出することが可能である。従ってこのようなキットは、複数のマーカータンパク質の発現レベルを決定するのに適している。好ましい実施態様において、キット内の異なる抗体の数は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、又は 25 (すなわち、エポチロン反応性に関するマーカーとして本明細書に説明されたタンパク質 / アイソフォームのサブセット若しくは全て) であろう。当然、本キットは、単独のキット内にある種のマーカーの核酸及び抗体又は抗体由来の結合部分も備えることができる。

30

【0157】

ある実施態様において、本発明のキットは、先に説明されたようなマイクロアレイ上に固定された核酸又は抗体若しくは抗体由来の結合部分を備えるであろう。本キットは、更に緩衝液、添加剤などの化合物を任意に備えることができ、かつ追加的に例えば対象のエポチロンによる病的障害の治療に対する可能性のある反応性を決定する方法、若しくはエポチロン反応性に関して (更なる) マーカーを同定する方法において、本キットの成分をいかにして利用するかをキットの使用者に説明するような、使用に関する指示書を備えることができる。本キットの化合物は、単独の容器又は複数の容器中に存在することができ、かつ溶液 (例えば水性若しくはアルコール性) 中に、又は乾燥した若しくは凍結乾燥された形で、又は固形チップに付着された / 固定されたなどで存在してよい。

40

【0158】

本発明により提供された診断方法は、エポチロンによる治療に対し反応することが予想される病的障害に罹患している対象の同定を可能にする。同様に本方法は、対象が、エポチロン治療に対し無反応性、又は少なくとも低反応性であることが予想されるかどうかを

50

決定するために使用することができる。

【0159】

従って本発明は、本明細書に説明された診断方法から得られた価値のある情報を基に、更なる態様において、病的障害に罹患した対象を治療する方法を提供し、ここで該方法は、該対象のマーカートンパク質をコードしている遺伝子の少なくとも1種の発現レベルを分析し、該対象がエポチロンによる治療に対し反応性であるかどうかを決定する工程、及び本分析が該対象が該エポチロンによる治療に対し反応性であることを示す場合は、該対象をエポチロンで治療する工程を含む。好ましくは本方法は、病的障害に罹患している対象の遺伝子発現プロファイルの分析を含み、ここで該遺伝子発現プロファイルは、シトクロムP (CYP) アイソフォーム、例えばCYP2E1、CYP2C9、CYP2C18、及びCYP26A1など、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、p53、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン、UDPグルクロノシル-転移酵素アイソフォームUGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10; AKR1C2、VEGF、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン、及びHIF-プロリル水酸化酵素からなる群から選択されるマーカー遺伝子のサブセット又は全てについて決定される。

10

【0160】

この遺伝子発現プロファイルは、シトクロムP (CYP) アイソフォーム、例えばCYP2E1、CYP2C9、CYP2C18、及びCYP26A1など、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、p53(TP53)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UDPグルクロノシル-転移酵素アイソフォームUGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10; VEGF、GLUT1、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン、及びHIF-プロリル水酸化酵素からなる群から選択されるマーカー遺伝子のサブセット又は全てについて決定されることができる。

20

【0161】

この遺伝子発現プロファイルは同じく、シトクロムP (CYP) アイソフォーム、例えば、CYP2E1、CYP2C9、CYP2C18、及びCYP26A1など、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、p53(TP53)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UDPグルクロノシル-転移酵素アイソフォームUGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10; VEGF(VEGFA)、GLUT1、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン、及びHIF-プロリル水酸化酵素からなる群から選択されるマーカー遺伝子のサブセット又は全てについて決定されることができる。

30

【0162】

本発明の別の態様において、この遺伝子発現プロファイルは、シトクロムP (CYP) アイソフォーム、例えばCYP2E1、CYP2C9、CYP2C18、及びCYP26A1など、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素(EPHX1)、細胞質のエポキシド加水分解酵素(EPHX2)、プロアポトーシスFas仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン(DMD)、UDPグルクロノシル-転移酵素アイソフォームUGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10; VEGF(VEGFA)、GLUT1、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン、及びHIF-プロリル水酸化酵素からなる群から選択されるマーカー遺伝子のサブセット又は全てについても決定されることができる。

40

【0163】

本発明のこの実施態様の好ましい実施態様類において、分析は、本明細書に説明された診断方法に従い実行される。

50

## 【0164】

異なるが関連のある態様において、本発明は、悪性疾患、腫瘍疾患、炎症疾患、神経変性疾患、血管新生関連疾患、多発性硬化症、アルツハイマー病、骨粗鬆症、骨疾患、又は関節リウマチから選択された病的障害に罹患した対象を治療するための調合薬を製造するためのエポチロンの使用にも関し、ここで治療される対象は、該エポチロンによる治療に対し反応性であることが決定されている。好ましくはエポチロン反応性は、本明細書に説明された診断方法のいずれかにより決定されるが、しかし必ずしもでない。

## 【0165】

本発明の更に別の態様は、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、p53、プロアポトーシスFas 仲介パートナー(DAXX)、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、ジストロフィン、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン、及びHIF-プロリル水酸化酵素からなる群から選択される遺伝子の少なくとも1種の変更された発現により特徴付けられた腫瘍の治療のための調合薬の製造のためのエポチロンの使用に関する。

## 【0166】

好ましい実施態様において、エポチロンにより治療される腫瘍は、下記の状態のいずれか1つ又は2つ以上により特徴付けられる：エポチロンノンレスポンドー又は参照非腫瘍組織における発現レベルと比べ、p53機能喪失(低下した発現及び変異)、DAXX及び/又はジストロフィンの増大した発現、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン、又はHIF-プロリル水酸化酵素の低下した又は少なくとも増加していない発現。

## 【0167】

別の好ましい実施態様において、エポチロンにより治療される腫瘍は、下記の状態のいずれか1つ又は2つ以上により特徴付けられる：エポチロンノンレスポンドー又は参照非腫瘍組織における発現レベルと比べ、p53機能喪失(低下した発現及び変異)、DAXX及び/又はジストロフィンの増大した発現、シトクロムP(CYP)アイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、ニューレグリン1(NRG1)、肝細胞増殖因子(HGF)、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF、GLUT1、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン、又はHIF-プロリル水酸化酵素の低下した又は少なくとも増加していない発現。

## 【0168】

本発明者らにより示されるように、前述の状態のいずれか1つに従い特徴付けられる腫瘍は、エポチロン治療に対し少なくともおそらくより反応するであろう(すなわち腫瘍寛解)。

## 【0169】

本発明の好ましい実施態様において、腫瘍疾患は、肺癌、卵巣癌及び乳癌の群から選択される。最も好ましくは、本腫瘍疾患は、非小細胞肺癌(NSCLC)である。

## 【0170】

本発明のある実施態様に関して、本発明のエポチロンを含有する調合薬は、該病的障害の治療に有効であることがわかっている他の治療薬を少なくとも1種更に含有することができる。この少なくとも1種の他の治療薬は、該障害に関連した経路の活性レベルを変調することがわかっていることが好ましい。そのような他の治療薬の例は、抗新生物薬、抗炎症薬、神経保護薬、血管新生関連疾患、多発性硬化症、アルツハイマー病、骨粗鬆症、骨疾患、又は関節リウマチの治療に有効な薬剤の群から選択されることが好ましい。好ま

10

20

30

40

50

しくは、この少なくとも1種の他の治療薬は、増強された細胞死（アポトーシス）又は壊死を誘発する。

【0171】

抗新生物薬の好適な例は、エトポシド、シスプラチン、カルボプラチン、ゲムシタピン、カベシタピン、フルオロウラシル、タキソール、ドセタキセル、ナベルピン、セツキシマブ、エルロチニブ、ビノレルピン、及びマイトマイシン、キナーゼを標的とする薬物、例えばEGFR-インヒビターであるラパチニブ、又は増殖因子抗体であるハーセプチン、セツキシマブ、VEGFR-キナーゼであるソラフェニブ、スーテント、IGFR-キナーゼ、mTORインヒビター、HDAC-インヒビターであるSAHA、プロテアソームインヒビターであるベルケード、ステロイド受容体アンタゴニストである抗エストロゲン薬、アロマターゼインヒビター、抗男性ホルモン薬、DNA-メチル転移酵素インヒビターであるアザシチジンなどを含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0172】

本発明の更に別の態様は、悪性疾患、腫瘍疾患、炎症疾患、神経変性疾患、血管新生関連疾患、多発性硬化症、アルツハイマー病、骨粗鬆症、骨疾患、又は関節リウマチから選択された病的障害に罹患した対象を治療するための医薬組成物の製造のための、エポチロン及び少なくとも1種の他の治療薬の使用に関し、ここで治療される対象は、本発明の診断方法に従い該エポチロンによる治療に対し非反応性であることがわかっているか又は決定されている。この態様において、少なくとも1種の他の治療薬は、エポチロンによる治療に対する該対象の非反応性の指標である経路の活性レベルを変調することが可能であるように、選択される。別の言い方をすると、この他の治療薬は、観察されたエポチロン非反応性の原因である経路に影響を及ぼすことが可能であろう。原則として、いかにして細胞がエポチロンの作用を妨害若しくは少なくとも縮小することができるかに関して、いくつかの可能性のある方法が存在する。ひとつは、エポチロンを代謝するアップレギュレート経路であり（すなわちエポチロンの代謝による失活）、別の可能性は、細胞がエポチロンと反応する方法の変化、例えばより少ないアポトーシス誘導につながるある遺伝子の発現レベルの変化である。従って成功する併用療法は、細胞のこれらの代謝による適応に影響を及ぼし、理想的にはこれを妨害する別の治療薬を慎重に選択することにより可能である。本明細書に提供された知見に従い、CYPアイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、NRG1、HGF、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン、及びHIF-プロリル水酸化酵素からなる群、又は、CYPアイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、NRG1、HGF、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、AKR1C2、VEGF、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン、及びHIF-プロリル水酸化酵素からなる群、又は、CYPアイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、NRG1、HGF、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A10、VEGF、GLUT1、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン、及びHIF-プロリル水酸化酵素からなる群から選択される、タンパク質をコードしている遺伝子の少なくとも1種の発現レベルを低下することが可能である治療薬から、少なくとも1種、及び好ましくは少なくとも2、3、4、5又は6種の他の治療薬を、選択することが特に好ましい。

20

30

40

【0173】

あるいは、少なくとも1種、及び好ましくは少なくとも2、3、4、5又は6種の他の治療薬が、DAXX及び/又はジストロフィンをコードしている遺伝子の発現レベルを増

50

加することが可能である治療薬から選択される。

【0174】

本明細書に提供された全ての調合薬及び医薬組成物は、更なる成分、例えば医薬として許容し得る担体、希釈剤及び/又は賦形剤などを任意に含むことができる。

【0175】

本発明のいずれかの態様に関して、すなわち全ての診断方法に加え治療方法、キット、組成物及び使用に関して、本明細書において言及された病的障害は、エポチロンの投与により影響を受けることがわかっている任意の障害を含む。従って本発明の状況における好ましい病的障害は、悪性疾患、腫瘍疾患、炎症疾患、神経変性疾患、血管新生関連疾患、多発性硬化症、アルツハイマー病、骨粗鬆症、骨疾患、又は関節リウマチを含む。

10

【0176】

単剤療法又は細胞死(アポトーシス)及び壊死の誘発を増大する物質との併用のいずれかとしての、手術により接近することができない原発性腫瘍及び/又は転移の治療のための本発明のエポチロンの使用が、特に好ましく、その結果これは細胞が分解する際に、正常な細胞内のリソソームの酵素、例えばグルクロニダーゼなどの上昇した放出を生じ、このことは本発明の複合体のより強力な反応を生じる。

【0177】

本発明のエポチロンと組合せた投与に関して、例えば該物質がいわゆる「血管の標的化」に使用される治療薬が企図されている。これらの物質は、特に腫瘍内皮の破壊を生じ、これは引き続き栄養素の供給の欠乏のために、腫瘍壊死の増大を生じる。

20

【0178】

この場合の前述の物質と組合せた治療又は投与は、同時(混合物中及び個別の投与量での両方)を含むが、その組合せの個別の成分の各々別の投与、例えば、交互投与に加え、一方の成分が長期間の投薬として与えられ、他方の成分が短期間にわたり規則的若しくは不規則的間隔で追加投与されるような投与スキームも含むことができる。この場合、この組合せの成分は、同じ又は異なる投与経路により供給されることができる。組合せにおける前述の投与において、この組合せの成分が相加作用を実現するものが好ましく;相乗作用が実現されるような投与スキームが、特に好ましい。

【0179】

エポチロンにより治療される好ましい悪性疾患は、癌腫、メラノーマ、リンパ腫、肉腫及び白血病を含むが、これらに限定されるものではない。特に好ましい病的障害は、肺癌、卵巣癌及び乳癌から選択される。実施例の項目に示されているように、一般にエポチロンによる治療に応じやすい特に好ましい癌型のひとつは、非小細胞肺癌(NSCLC)である。別の言い方をすると、本発明が病的障害に言及する場合は常に、前述の障害又は疾患のいずれかが含まれると理解されるべきである。

30

【0180】

同様に、本発明がエポチロンに言及する時は常に、エポチロン、エポチロン誘導体、エポチロン複合体及びそれらのアナログの構造クラスに属する任意の化合物が含まれるべきである。本発明の目的に関して、エポチロンは、16-員環及び変動可能な置換基及びチュープリンに結合する細胞増殖抑制剤としての医薬活性を伴う環状分子として本明細書において規定される(Asnesら、Anal. Biochem. 1979, 98, 64-73; Jobら、Cellular Pharmacol. 1993, 1 (補遺I), S7-S10; Lichtnerら、PNAS, 2001, 98, 11743-11748)。

40

【0181】

本発明の状況におけるエポチロンは、WO2004/050089及びWO2004/012735に開示されたもののようなエポチロン複合体も含み、それらの開示はその全体が参照により本明細書中に組み込まれている。更なるエポチロンは、WO93/10102、WO98/25929、WO99/02514、WO99/07692、WO99/02514、WO99/67252、WO00/49021、WO00/66589、WO00/71521、WO01/027308、WO02/080846、WO03/074053、WO2004/014919、及びWO2005/074901に開示さ

50

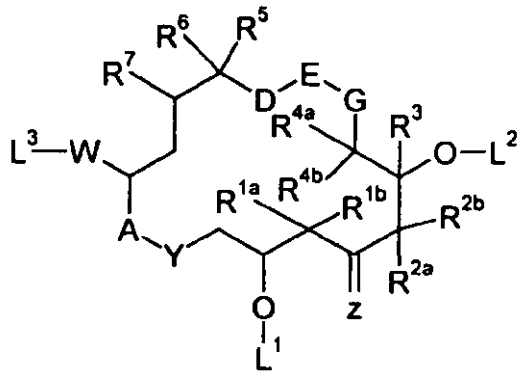
れており、同様にそれらの開示はそれらの全体が参照により本明細書中に組み込まれている。別の言い方をすると、本明細書において使用される「エポチロン」は、前述の国際出願又はその対応特許番号(family number)のいずれかに説明されたエポチロン化合物を少なくとも含むと理解されなければならない。

【0182】

従って本発明は、一般式 I のエポチロン複合体：

【0183】

【化1】



10

20

【0184】

(式中：

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ は、互いに独立して、水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、アリール、アラルキルであるか、又は一緒に  $-(CH_2)_m$ 基(式中、 $m$ は2~5である)であり、

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ は、互いに独立して、水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、アリール、アラルキルであるか、又は一緒に  $-(CH_2)_n$ 基(式中、 $n$ は2~5である)、又は $C_2 - C_{10}$ アルケニル若しくは $C_2 - C_{10}$ アルキニルであり、

$R^3$ は、水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、アリール又はアラルキルであり、及び

$R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ は、互いに独立して、水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、アリール、アラルキルであるか、又は一緒に  $-(CH_2)_p$ 基(式中、 $p$ は2~5である)であり、

$R^5$ は、水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、アリール、アラルキル、 $CO_2H$ 、 $CO_2$ アルキル、 $CH_2OH$ 、 $CH_2O$ アルキル、 $CH_2O$ アシル、 $CN$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2N$ (アルキル、アシル) $_{1,2}$ 、又は $CH_2Hal$ であり、

$Hal$ は、ハロゲン原子であり、

$R^6$ 、 $R^7$ は、各場合において、水素であるか、又は一緒に追加の結合であるか、又は一緒に酸素原子、若しくは一緒に $NH$ 基、若しくは一緒に $N$ -アルキル基、若しくは一緒に $CH_2$ 基であり、並びに

$G$ は、酸素原子又は $CH_2$ であり、

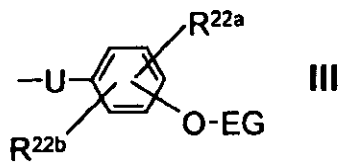
$D - E$ は、基 $H_2C - CH_2$ 、 $HC = CH$ 、 $C - C$ 、 $CH(OH) - CH(OH)$ 、 $CH(OH) - CH_2$ 、 $CH_2 - CH(OH)$ 、

【0185】

30

40

【化2】



【0186】

10

O-CH<sub>2</sub>であるか、又はGがCH<sub>2</sub>基を表す場合は、CH<sub>2</sub>-Oであり、

Wは、基C(=X)R<sup>8</sup>であるか、又は二環式若しくは三環式の芳香族若しくは複素芳香族ラジカルであり、

L<sup>3</sup>は、水素であるか、又はW中のラジカルがヒドロキシル基を含む場合は、これと一緒に基O-L<sup>4</sup>を形成するか、又はW中のラジカルがアミノ基を含む場合は、これと一緒に、基NR<sup>25</sup>-L<sup>4</sup>を形成し、

R<sup>25</sup>は、水素又はC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルであり、

Xは、酸素原子、又は2個のOR<sup>20</sup>基、又はC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキレンジオキシ基（これは直鎖又は分枝鎖でなければならない）、又はH/OR<sup>9</sup>、又はCR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>基であり、

R<sup>8</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、アリール、アラルキル、ハロゲン又はCNであり、及び

20

R<sup>9</sup>は、水素又は保護基PG<sup>X</sup>であり、

R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>は、各場合において互いに独立して、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、アリール、若しくはアラルキルであるか、又はメチレン炭素原子と一緒に5-~7-員の炭素環式環を形成し、

Zは、酸素又はH/OR<sup>12</sup>を表すことができ、

R<sup>12</sup>は、水素又は保護基PG<sup>Z</sup>を表すことができ、

A-Yは、基O-C(=O)、O-CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>-C(=O)、NR<sup>21</sup>-C(=O)、又はNR<sup>21</sup>-SO<sub>2</sub>を表すことができ、

R<sup>20</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキルを表すことができ、

30

R<sup>21</sup>は、水素原子又はC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルを表すことができ、

PG<sup>X</sup>、PG<sup>Y</sup>、及びPG<sup>Z</sup>は、保護基PGを表すことができ、かつ

L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、L<sup>4</sup>は互いに独立して、水素、基C(=O)Cl、基C(=S)Cl、基PG<sup>Y</sup>、又は一般式(III)のリンカー認識単位を表し；

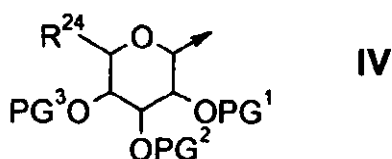
置換基L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>又はL<sup>4</sup>の少なくとも1個は、一般式(III)のリンカー認識単位又は一般式(V)のリンカーを表すことを条件とし；置換基L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>又はL<sup>4</sup>の少なくとも1個は、一般式(III)のリンカー認識単位又は一般式(V)のリンカーを表すことを条件とし；

一般式(III)のリンカー認識単位は、下記構造を有し：

【0187】

40

【化3】



【0188】

50

(式中：

$R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ は、互いに独立して、水素、 $C_1 - C_{20}$ アルキル、 $C_1 - C_{20}$ アシル、 $C_1 - C_{20}$ アシルオキシ、アリール、アラルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2$ アルキル、ハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、又は $N_3$ を表すことができ、

$U$ は、 $-C(=O)NR^{23}-$ 、 $-C(=S)NR^{23}-$ 、 $-C(=O)NR^{23}-CH_2-$ 、 $-C(=S)NR^{23}-CH_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=S)O-$ 、 $-C(=O)O-CH_2-$ 、 $-C(=S)O-CH_2-$ を表すことができ、

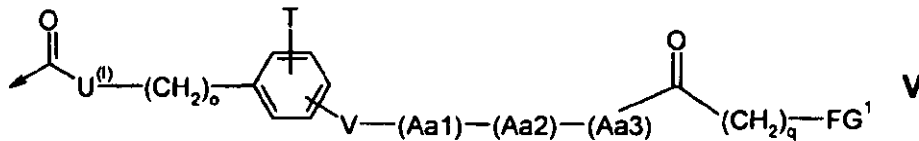
$R^{23}$ は、水素又は $C_1 - C_{10}$ アルキルを表すことができ、並びに

$EG$ は、一般式IVの認識単位であり：

【0189】

【化4】

10



【0190】

(式中：

$R^{24}$ は、基 $CH_2OPG^4$ 又は基 $CO_2R^{26}$ を表すことができ、

$PG^1$ 、 $PG^2$ 、 $PG^3$ 、及び $PG^4$ は、互いに独立して、水素又は保護基 $PG$ を表すことができ、

$R^{26}$ は、水素、 $C_1 - C_{20}$ アルキル、 $C_1 - C_{20}$ アルケニル、酸素原子を含むことができる $C_4 - C_7$ -シクロアルキル、アリール、アラルキル、トリス( $C_1 - C_{20}$ -アルキル)シリル、ビス( $C_1 - C_{20}$ アルキル)-アリールシリル、( $C_1 - C_{20}$ アルキル)-ジアリールシリル、又はトリス(アラルキル)-シリルを表すことができ、

$PG^X$ 、 $PG^Y$ 、及び $PG^Z$ は、保護基 $PG$ を表すことができる。)、)、

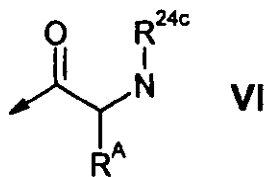
一般式(V)のリンカー単位は、下記構造を有し：

【0191】

【化5】

20

30



【0192】

(式中：

$T$ は、ハロゲン、 $OH$ 、 $O$ -アルキル、 $CO_2H$ 、 $CO_2$ -アルキル、 $-NHR^{23a}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $C_1 - C_{20}$ -アルキル、 $C_1 - C_{20}$ -アシル、又は $C_1 - C_{20}$ -アシルオキシ基を表し、

$U^{(1)}$ は、結合、酸素、又は $NR^{24a}$ を表し、

$o$ は、 $0 \sim 5$ を表し、

$V$ は、酸素又は $NR^{24b}$ を表し、

$Aa1$ は、結合又は一般式VIの基を表し、及び

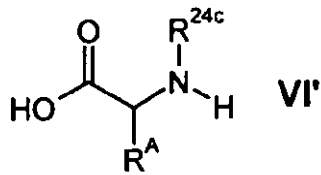
$Aa2$ 、 $Aa3$ は、互いに独立して、一般式VIの基を表し、

【0193】

40

50

【化6】



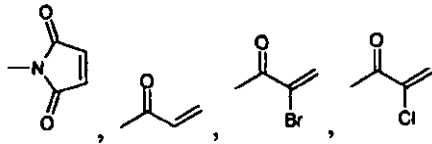
【0194】

10

(これは、一般式VI'の天然又は非天然のアミノ酸HO-Aa1-H、HO-Aa2-H、又はHO-Aa3-Hに由来する：

【0195】

【化7】



20

【0196】

(式中：

R<sup>A</sup>は、HO-Aa1-H、HO-Aa2-H、又はHO-Aa3-Hにおいて同じ又は異なることができ、かつa-置換基は、天然又は非天然のアミノ酸を表す。)、

R<sup>22</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、アリール又はアラルキルを表すことができ、

R<sup>23a</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、又はC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アシルを表すことができ、

R<sup>24a</sup>、R<sup>24b</sup>、R<sup>24c</sup>は、互いに独立して、水素又はC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルを表すことができ、

30

qは、1~20であることができ、

FG<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル-S<sub>3</sub>、

【0197】

【化8】



40

【0198】

又はCO<sub>2</sub>Hを表すことができる。)、)、

を、均一な異性体若しくは異なる異性体の混合物として、及び/又はそれらの医薬として許容される塩としても含む。

【0199】

以下に言及された下記化合物は、本発明のエポチロンにおけるエフェクターエレメントとして特に好ましい：

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E))-4, 8-ジヒドロキシ-5, 5, 7, 9, 13-ペンタメチル-16-[1-メチル-2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-ビニル]-オキサシクロヘキサデカ-13-エン-2, 6-ジオン；

50

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 - [2 - (2 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - ビニル] - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E)) - 16 - [2 - (2 - アミノメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - ビニル] - 4, 8 - ジヒドロキシ - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(1S, 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 3 - [1 - メチル - 2 - (2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - ビニル] - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(1S, 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 3 - [2 - (2 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - ビニル] - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(1S, 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 3 - [2 - (2 - アミノメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - ビニル] - 7, 11 - ジヒドロキシ - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - 16 - [1 - メチル - 2 - (2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - ビニル] - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 - [2 - (2 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - ビニル] - 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E)) - 16 - [2 - (2 - アミノメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - ビニル] - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(1S, 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 3 - [1 - メチル - 2 - (2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - ビニル] - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(1S, 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 3 - [2 - (2 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - ビニル] - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(1S, 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 3 - [2 - (2 - アミノメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - ビニル] - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - 16 - [1 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - ビニル] - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 - [2 - (2 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - フルオロ - ビニル] - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

10

20

30

40

50

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 16 - [2 - (2 - アミノメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - フルオロ - ビニル] - 4, 8 - ジヒドロキシ - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン ;

(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 3 - [1 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - ビニル] - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;

(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 3 - [2 - (2 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - フルオロ - ビニル] - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;

(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 3 - [2 - (2 - アミノメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - フルオロ - ビニル] - 7, 11 - ジヒドロキシ - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - 16 - [1 - クロロ - 2 - (2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - ビニル] - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン ;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 - [2 - (2 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - クロロ - ビニル] - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン ;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 16 - [2 - (2 - アミノメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - クロロ - ビニル] - 4, 8 - ジヒドロキシ - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン ;

(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 3 - [1 - クロロ - 2 - (2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - ビニル] - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;

(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 3 - [2 - (2 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - クロロ - ビニル] - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;

(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 3 - [2 - (2 - アミノメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - クロロ - ビニル] - 7, 11 - ジヒドロキシ - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - 16 - [1 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - ビニル] - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン ;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 - [2 - (2 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - フルオロ - ビニル] - 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン ;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 16 - [2 - (2 - アミノメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - フルオロ - ビニル] - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン ;

10

20

30

40

50

(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 3 - [1 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - ビニル] - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14 . 1 . 0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 3 - [2 - (2 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - フルオロ - ビニル] - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14 . 1 . 0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 3 - [2 - (2 - アミノメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - フルオロ - ビニル] - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14 . 1 . 0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - 16 - [1 - クロロ - 2 - (2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - ビニル] - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 - [2 - (2 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - クロロ - ビニル] - 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 16 - [2 - (2 - アミノメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - クロロ - ビニル] - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 3 - [1 - クロロ - 2 - (2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - ビニル] - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14 . 1 . 0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 3 - [2 - (2 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - クロロ - ビニル] - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14 . 1 . 0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 3 - [2 - (2 - アミノメチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 - クロロ - ビニル] - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14 . 1 . 0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - 16 - [1 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - ビニル] - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(1S, 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 3 - [1 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - ビニル] - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14 . 1 . 0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - 16 - [1 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - ビニル] - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(1S, 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 3 - [1 - メチル - 2 - (2 - ピリジル) - ビニル] - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14 . 1 . 0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

10

20

30

40

50

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - 16 - [1 - フルオロ - 2 - (2 - ピリジル) - ビニル] - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 3 - [1 - フルオロ - 2 - (2 - ピリジル) - ビニル] - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0]ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - 16 - [1 - クロロ - 2 - (2 - ピリジル) - ビニル] - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 3 - [1 - クロロ - 2 - (2 - ピリジル) - ビニル] - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0]ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - 16 - [1 - フルオロ - 2 - (2 - ピリジル) - ビニル] - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 3 - [1 - フルオロ - 2 - (2 - ピリジル) - ビニル] - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0]ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - 16 - [1 - クロロ - 2 - (2 - ピリジル) - ビニル] - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 3 - [1 - クロロ - 2 - (2 - ピリジル) - ビニル] - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0]ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - 16 - [1 - メチル - 2 - (2 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - ビニル] - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 - [2 - (2 - ヒドロキシメチル - オキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - ビニル] - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E)) - 16 - [2 - (2 - アミノメチル - オキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - ビニル] - 4, 8 - ジヒドロキシ - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(1S, 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 3 - [1 - メチル - 2 - (2 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - ビニル] - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0]ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(1S, 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 3 - [2 - (2 - ヒドロキシメチル - オキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - ビニル] - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0]ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(1S, 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 3 - [2 - (2 - アミノメチル - オキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - ビニル] - 7, 11 - ジヒドロキシ - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0]ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

10

20

30

40

50

1.0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - 16 - [1 - メチル - 2 - (2 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - ビニル] - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン ;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 - [2 - (2 - ヒドロキシメチル - オキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - ビニル] - 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン ;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(E)) - 16 - [2 - (2 - アミノメチル - オキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - ビニル] - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン ;

(1S, 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 3 - [1 - メチル - 2 - (2 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - ビニル] - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14 . 1 . 0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;

(1S, 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 3 - [2 - (2 - ヒドロキシメチル - オキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - ビニル] - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14 . 1 . 0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;

(1S, 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 3 - [2 - (2 - アミノメチル - オキサゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - ビニル] - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14 . 1 . 0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - 16 - [1 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - ビニル] - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン ;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 - [2 - (2 - ヒドロキシメチル - オキサゾール - 4 - イル) - 1 - フルオロ - ビニル] - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン ;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 16 - [2 - (2 - アミノメチル - オキサゾール - 4 - イル) - 1 - フルオロ - ビニル] - 4, 8 - ジヒドロキシ - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン ;

(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 3 - [1 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - オキサゾール - 4 - イル) - ビニル] - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14 . 1 . 0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;

(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 3 - [2 - (2 - ヒドロキシメチル - オキサゾール - 4 - イル) - 1 - フルオロ - ビニル] - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14 . 1 . 0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;

(1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 3 - [2 - (2 - アミノメチル - オキサゾール - 4 - イル) - 1 - フルオロ - ビニル] - 7, 11 - ジヒドロキシ - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14 . 1 . 0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - 16 - [1 - クロロ - 2 - (2 - メチル - オキサゾール

10

20

30

40

50

- 4 - イル) - ビニル] - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン ;  
 (4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 -  
 [2 - (2 - ヒドロキシメチル - オキサゾール - 4 - イル) - 1 - クロロ - ビニル] - 5  
 , 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジ  
 オン ;  
 (4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 16 - [2 - (2 - アミノメチ  
 ル - オキサゾール - 4 - イル) - 1 - クロロ - ビニル] - 4, 8 - ジヒドロキシ - 5, 5  
 , 7, 9, 13 - ペンタメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン  
 ;
- (1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロ 10  
 キシ - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 3 - [1 - クロロ - 2 - (2 - メチル  
 - オキサゾール - 4 - イル) - ビニル] - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14 . 1 . 0  
 ] ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;  
 (1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロ  
 キシ - 3 - [2 - (2 - ヒドロキシメチル - オキサゾール - 4 - イル) - 1 - クロロ - ビ  
 ニル] - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [1  
 4 . 1 . 0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;  
 (1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 3 - [2 - (2 - ア  
 ミノメチル - オキサゾール - 4 - イル) - 1 - クロロ - ビニル] - 7, 11 - ジヒドロキシ 20  
 シ - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14 .  
 1 . 0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;  
 (4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - エ  
 チル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - 16 - [1 - フルオロ - 2 - (2 - メチル - オ  
 キサゾール - 4 - イル) - ビニル] - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジ  
 オン ;  
 (4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 -  
 [2 - (2 - ヒドロキシメチル - オキサゾール - 4 - イル) - 1 - フルオロ - ビニル] -  
 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン -  
 2, 6 - ジオン ;
- (4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 16 - [2 - (2 - アミノメチ 30  
 ル - オキサゾール - 4 - イル) - 1 - フルオロ - ビニル] - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 -  
 エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2,  
 6 - ジオン ;  
 (1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロ  
 キシ - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 3 - [1 - フルオロ - 2 - (2 -  
 メチル - オキサゾール - 4 - イル) - ビニル] - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [1  
 4 . 1 . 0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;  
 (1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロ  
 キシ - 3 - [2 - (2 - ヒドロキシメチル - オキサゾール - 4 - イル) - 1 - フルオロ - 40  
 ビニル] - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビ  
 シクロ [14 . 1 . 0] ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;  
 (1S, 3S(Z), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 3 - [2 - (2 - ア  
 ミノメチル - オキサゾール - 4 - イル) - 1 - フルオロ - ビニル] - 7, 11 - ジヒドロ  
 キシ - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシク  
 ロ [14 . 1 . 0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;
- (4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - エ  
 チル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - 16 - [1 - クロロ - 2 - (2 - メチル - オキ  
 サゾール - 4 - イル) - ビニル] - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジ  
 オン ;
- (4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S(Z)) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 - 50

[ 2 - ( 2 - ヒドロキシメチル - オキサゾール - 4 - イル ) - 1 - クロロ - ビニル ] - 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

( 4 S, 7 R, 8 S, 9 S, 13 Z, 16 S ( Z ) ) - 16 - [ 2 - ( 2 - アミノメチル - オキサゾール - 4 - イル ) - 1 - クロロ - ビニル ] - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

( 1 S, 3 S ( Z ), 7 S, 10 R, 11 S, 12 S, 16 R ) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 3 - [ 1 - クロロ - 2 - ( 2 - メチル - オキサゾール - 4 - イル ) - ビニル ] - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

( 1 S, 3 S ( Z ), 7 S, 10 R, 11 S, 12 S, 16 R ) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 3 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシメチル - オキサゾール - 4 - イル ) - 1 - クロロ - ビニル ] - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

( 1 S, 3 S ( Z ), 7 S, 10 R, 11 S, 12 S, 16 R ) - 3 - [ 2 - ( 2 - アミノメチル - オキサゾール - 4 - イル ) - 1 - クロロ - ビニル ] - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

( 4 S, 7 R, 8 S, 9 S, 13 Z, 16 S ( E ) ) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - 16 - [ 2 - ( 2 - メチル - チアゾール - 4 - イル ) - ビニル ] - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

( 4 S, 7 R, 8 S, 9 S, 13 Z, 16 S ( E ) ) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 4 - イル ) - ビニル ] - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

( 4 S, 7 R, 8 S, 9 S, 13 Z, 16 S ( E ) ) - 16 - [ 2 - ( 2 - アミノメチル - チアゾール - 4 - イル ) - ビニル ] - 4, 8 - ジヒドロキシ - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

( 1 S, 3 S ( E ), 7 S, 10 R, 11 S, 12 S, 16 R ) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 3 - [ 2 - ( 2 - メチル - チアゾール - 4 - イル ) - ビニル ] - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

( 1 S, 3 S ( E ), 7 S, 10 R, 11 S, 12 S, 16 R ) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 3 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 4 - イル ) - ビニル ] - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

( 1 S, 3 S ( E ), 7 S, 10 R, 11 S, 12 S, 16 R ) - 3 - [ 2 - ( 2 - アミノメチル - チアゾール - 4 - イル ) - ビニル ] - 7, 11 - ジヒドロキシ - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

( 4 S, 7 R, 8 S, 9 S, 13 Z, 16 S ( E ) ) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - 16 - [ 2 - ( 2 - メチル - チアゾール - 4 - イル ) - ビニル ] - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

( 4 S, 7 R, 8 S, 9 S, 13 Z, 16 S ( E ) ) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 4 - イル ) - ビニル ] - 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

( 4 S, 7 R, 8 S, 9 S, 13 Z, 16 S ( E ) ) - 16 - [ 2 - ( 2 - アミノメチル - チアゾール - 4 - イル ) - ビニル ] - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

( 1 S, 3 S ( E ), 7 S, 10 R, 11 S, 12 S, 16 R ) - 7, 11 - ジヒドロ

10

20

30

40

50

キシ - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 3 - [ 2 - ( 2 - メチル - チアゾール - 4 - イル ) - ビニル ] - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;

( 1 S, 3 S ( E ), 7 S, 10 R, 11 S, 12 S, 16 R ) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 3 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 4 - イル ) - ビニル ] - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;

( 1 S, 3 S ( E ), 7 S, 10 R, 11 S, 12 S, 16 R ) - 3 - [ 2 - ( 2 - アミノメチル - チアゾール - 4 - イル ) - ビニル ] - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;

( 4 S, 7 R, 8 S, 9 S, 13 Z, 16 S ( E ) ) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - 16 - [ 2 - ( 2 - ピリジル ) - ビニル ] - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン ;

( 1 S, 3 S ( E ), 7 S, 10 R, 11 S, 12 S, 16 R ) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 3 - [ 2 - ( 2 - ピリジル ) - ビニル ] - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;

( 4 S, 7 R, 8 S, 9 S, 13 Z, 16 S ( E ) ) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - 16 - [ 2 - ( 2 - ピリジル ) - ビニル ] - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン ;

( 1 S, 3 S ( E ), 7 S, 10 R, 11 S, 12 S, 16 R ) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - エチル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 3 - [ 2 - ( 2 - ピリジル ) - ビニル ] - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;

( 4 S, 7 R, 8 S, 9 S, 13 Z, 16 S ) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - 16 - ( 2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン ;

( 4 S, 7 R, 8 S, 9 S, 13 Z, 16 S ) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン ;

( 4 S, 7 R, 8 S, 9 S, 13 Z, 16 S ) - 16 - ( 2 - アミノメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン ;

( 1 S, 3 S, 7 S, 10 R, 11 S, 12 S, 16 R ) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 3 - ( 2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;

( 1 S, 3 S, 7 S, 10 R, 11 S, 12 S, 16 R ) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;

( 1 S, 3 S, 7 S, 10 R, 11 S, 12 S, 16 R ) - 3 - ( 2 - アミノメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 8, 8, 10, 12, 16 - ペンタメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン ;

( 4 S, 7 R, 8 S, 9 S, 13 Z, 16 S ) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - 16 - ( 2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン ;

( 4 S, 7 R, 8 S, 9 S, 13 Z, 16 S ) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 7 - エチル - 5, 5, 9, 13 - テ

10

20

30

40

50

トラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 13 Z , 16 S ) - 16 - ( 2 - アミノメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 7 - エチル - 5 , 5 , 9 , 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 1 S , 3 S , 7 S , 10 R , 11 S , 12 S , 16 R ) - 7 , 11 - ジヒドロキシ - 10 - エチル - 8 , 8 , 12 , 16 - テトラメチル - 3 - ( 2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 4 , 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 1 S , 3 S , 7 S , 10 R , 11 S , 12 S , 16 R ) - 7 , 11 - ジヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 10 - エチル - 8 , 8 , 12 , 16 - テトラメチル - 4 , 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] - ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 1 S , 3 S , 7 S , 10 R , 11 S , 12 S , 16 R ) - 3 - ( 2 - アミノメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 7 , 11 - ジヒドロキシ - 10 - エチル - 8 , 8 , 12 , 16 - テトラメチル - 4 , 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 13 Z , 16 S ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 7 - プロピル - 5 , 5 , 9 , 13 - テトラメチル - 16 - ( 2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 13 Z , 16 S ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 16 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 7 - プロピル - 5 , 5 , 9 , 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 13 Z , 16 S ) - 16 - ( 2 - アミノメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 7 - プロピル - 5 , 5 , 9 , 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 1 S , 3 S , 7 S , 10 R , 11 S , 12 S , 16 R ) - 7 , 11 - ジヒドロキシ - 10 - プロピル - 8 , 8 , 12 , 16 - テトラメチル - 3 - ( 2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 4 , 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 1 S , 3 S , 7 S , 10 R , 11 S , 12 S , 16 R ) - 7 , 11 - ジヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 10 - プロピル - 8 , 8 , 12 , 16 - テトラメチル - 4 , 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] - ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 1 S , 3 S , 7 S , 10 R , 11 S , 12 S , 16 R ) - 3 - ( 2 - アミノメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 7 , 11 - ジヒドロキシ - 10 - プロピル - 8 , 8 , 12 , 16 - テトラメチル - 4 , 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 13 Z , 16 S ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 7 - ブチル - 5 , 5 , 9 , 13 - テトラメチル - 16 - ( 2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 13 Z , 16 S ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 16 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 7 - ブチル - 5 , 5 , 9 , 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 13 Z , 16 S ) - 16 - ( 2 - アミノメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 7 - ブチル - 5 , 5 , 9 , 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 1 S , 3 S , 7 S , 10 R , 11 S , 12 S , 16 R ) - 7 , 11 - ジヒドロキシ - 10 - ブチル - 8 , 8 , 12 , 16 - テトラメチル - 3 - ( 2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 4 , 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

10

20

30

40

50

( 1 S , 3 S , 7 S , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 S , 1 6 R ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 1 0 - ブチル - 8 , 8 , 1 2 , 1 6 - テトラメチル - 4 , 1 7 - ジオキサ - ビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] - ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 1 S , 3 S , 7 S , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 S , 1 6 R ) - 3 - ( 2 - アミノメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 - ブチル - 8 , 8 , 1 2 , 1 6 - テトラメチル - 4 , 1 7 - ジオキサ - ビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 1 3 Z , 1 6 S ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 7 - アリル - 5 , 5 , 9 , 1 3 - テトラメチル - 1 6 - ( 2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - オキサシクロヘキサデカ - 1 3 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 1 3 Z , 1 6 S ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 1 6 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 7 - アリル - 5 , 5 , 9 , 1 3 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 1 3 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 1 3 Z , 1 6 S ) - 1 6 - ( 2 - アミノメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 7 - アリル - 5 , 5 , 9 , 1 3 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 1 3 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 1 S , 3 S , 7 S , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 S , 1 6 R ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 - アリル - 8 , 8 , 1 2 , 1 6 - テトラメチル - 3 - ( 2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 4 , 1 7 - ジオキサ - ビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 1 S , 3 S , 7 S , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 S , 1 6 R ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 1 0 - アリル - 8 , 8 , 1 2 , 1 6 - テトラメチル - 4 , 1 7 - ジオキサ - ビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] - ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 1 S , 3 S , 7 S , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 S , 1 6 R ) - 3 - ( 2 - アミノメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 - アリル - 8 , 8 , 1 2 , 1 6 - テトラメチル - 4 , 1 7 - ジオキサ - ビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 1 3 Z , 1 6 S ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 7 - プロパ - 2 - イニル - 5 , 5 , 9 , 1 3 - テトラメチル - 1 6 - ( 2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - オキサシクロヘキサデカ - 1 3 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 1 3 Z , 1 6 S ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 1 6 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 7 - プロパ - 2 - イニル - 5 , 5 , 9 , 1 3 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 1 3 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 1 3 Z , 1 6 S ) - 1 6 - ( 2 - アミノメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 7 - プロパ - 2 - イニル - 5 , 5 , 9 , 1 3 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 1 3 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 1 S , 3 S , 7 S , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 S , 1 6 R ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 - プロパ - 2 - イニル - 8 , 8 , 1 2 , 1 6 - テトラメチル - 3 - ( 2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 4 , 1 7 - ジオキサ - ビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 1 S , 3 S , 7 S , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 S , 1 6 R ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 1 0 - プロパ - 2 - イニル - 8 , 8 , 1 2 , 1 6 - テトラメチル - 4 , 1 7 - ジオキサ - ビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] - ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 1 S , 3 S , 7 S , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 S , 1 6 R ) - 3 - ( 2 - アミノメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 - プロパ - 2 - イニル - 8 , 8 , 1 2 , 1 6 - テトラメチル - 4 , 1 7 - ジオキサ - ビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] - ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

10

20

30

40

50

(4 S, 7 R, 8 S, 9 S, 13 Z, 16 S) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - ブタ - 3 - エニル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - 16 - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(4 S, 7 R, 8 S, 9 S, 13 Z, 16 S) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 - (2 - ヒドロキシメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - 7 - ブタ - 3 - エニル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(4 S, 7 R, 8 S, 9 S, 13 Z, 16 S) - 16 - (2 - アミノメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - ブタ - 3 - エニル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(1 S, 3 S, 7 S, 10 R, 11 S, 12 S, 16 R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - ブタ - 3 - エニル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 3 - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

10

(1 S, 3 S, 7 S, 10 R, 11 S, 12 S, 16 R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - 10 - ブタ - 3 - エニル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(1 S, 3 S, 7 S, 10 R, 11 S, 12 S, 16 R) - 3 - (2 - アミノメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - ブタ - 3 - エニル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

20

(4 S, 7 R, 8 S, 9 S, 13 Z, 16 S) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - ブタ - 3 - エニル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - 16 - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(4 S, 7 R, 8 S, 9 S, 13 Z, 16 S) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 - (2 - ヒドロキシメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - 7 - ブタ - 3 - エニル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(4 S, 7 R, 8 S, 9 S, 13 Z, 16 S) - 16 - (2 - アミノメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - ブタ - 3 - エニル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

30

(1 S, 3 S, 7 S, 10 R, 11 S, 12 S, 16 R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - ブタ - 3 - エニル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 3 - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(1 S, 3 S, 7 S, 10 R, 11 S, 12 S, 16 R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - 10 - ブタ - 3 - エニル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(1 S, 3 S, 7 S, 10 R, 11 S, 12 S, 16 R) - 3 - (2 - アミノメチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - ブタ - 3 - エニル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

40

(4 S, 7 R, 8 S, 9 S, 13 Z, 16 S) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - 16 - (2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(4 S, 7 R, 8 S, 9 S, 13 Z, 16 S) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 - (2 - ヒドロキシメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(4 S, 7 R, 8 S, 9 S, 13 Z, 16 S) - 16 - (2 - アミノメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 5, 5, 7, 9, 13 - ペンタメチル

50

- オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2 , 6 - ジオン ;  
 ( 1 S , 3 S , 7 S , 10 R , 11 S , 12 S , 16 R ) - 7 , 11 - ジヒドロキシ -  
 8 , 8 , 10 , 12 , 16 - ペンタメチル - 3 - ( 2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 5  
 - イル ) - 4 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;  
 ( 1 S , 3 S , 7 S , 10 R , 11 S , 12 S , 16 R ) - 7 , 11 - ジヒドロキシ -  
 3 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - 8 , 8 , 10 , 12 ,  
 16 - ペンタメチル - 4 , 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5  
 , 9 - ジオン ;  
 ( 1 S , 3 S , 7 S , 10 R , 11 S , 12 S , 16 R ) - 3 - ( 2 - アミノメチル -  
 ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - 7 , 11 - ジヒドロキシ - 8 , 8 , 10 , 12 , 16  
 - ペンタメチル - 4 , 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9  
 - ジオン ;  
 ( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 13 Z , 16 S ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 7 - エチル -  
 5 , 5 , 9 , 13 - テトラメチル - 16 - ( 2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル  
 ) - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2 , 6 - ジオン ;  
 ( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 13 Z , 16 S ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 16 - ( 2 -  
 ヒドロキシメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - 7 - エチル - 5 , 5 , 9 , 13 -  
 テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2 , 6 - ジオン ;  
 ( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 13 Z , 16 S ) - 16 - ( 2 - アミノメチル - ベンゾ  
 オキサゾール - 5 - イル ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 7 - エチル - 5 , 5 , 9 , 13 - テト  
 ラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2 , 6 - ジオン ;  
 ( 1 S , 3 S , 7 S , 10 R , 11 S , 12 S , 16 R ) - 7 , 11 - ジヒドロキシ -  
 10 - エチル - 8 , 8 , 12 , 16 - テトラメチル - 3 - ( 2 - メチル - ベンゾオキサゾ  
 ール - 5 - イル ) - 4 , 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 ,  
 9 - ジオン ;  
 ( 1 S , 3 S , 7 S , 10 R , 11 S , 12 S , 16 R ) - 7 , 11 - ジヒドロキシ -  
 3 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - 10 - エチル - 8 , 8  
 , 12 , 16 - テトラメチル - 4 , 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] ヘプタデ  
 カン - 5 , 9 - ジオン ;  
 ( 1 S , 3 S , 7 S , 10 R , 11 S , 12 S , 16 R ) - 3 - ( 2 - アミノメチル -  
 ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - 7 , 11 - ジヒドロキシ - 10 - エチル - 8 , 8 , 1  
 2 , 16 - テトラメチル - 4 , 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] ヘプタデカン  
 - 5 , 9 - ジオン ;  
 ( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 13 Z , 16 S ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 7 - プロピル  
 - 5 , 5 , 9 , 13 - テトラメチル - 16 - ( 2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イ  
 ル ) - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2 , 6 - ジオン ;  
 ( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 13 Z , 16 S ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 16 - ( 2 -  
 ヒドロキシメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - 7 - プロピル - 5 , 5 , 9 , 13  
 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2 , 6 - ジオン ;  
 ( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 13 Z , 16 S ) - 16 - ( 2 - アミノメチル - ベンゾ  
 オキサゾール - 5 - イル ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 7 - プロピル - 5 , 5 , 9 , 13 - テ  
 ラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2 , 6 - ジオン ;  
 ( 1 S , 3 S , 7 S , 10 R , 11 S , 12 S , 16 R ) - 7 , 11 - ジヒドロキシ -  
 10 - プロピル - 8 , 8 , 12 , 16 - テトラメチル - 3 - ( 2 - メチル - ベンゾオキサ  
 ザール - 5 - イル ) - 4 , 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5  
 , 9 - ジオン ;  
 ( 1 S , 3 S , 7 S , 10 R , 11 S , 12 S , 16 R ) - 7 , 11 - ジヒドロキシ -  
 3 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - 10 - プロピル - 8 ,  
 8 , 12 , 16 - テトラメチル - 4 , 17 - ジオキサ - ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] ヘプタ  
 デカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 1 S , 3 S , 7 S , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 S , 1 6 R ) - 3 - ( 2 - アミノメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 - プロピル - 8 , 8 , 1 2 , 1 6 - テトラメチル - 4 , 1 7 - ジオキサ - ビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 1 3 Z , 1 6 S ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 7 - ブチル - 5 , 5 , 9 , 1 3 - テトラメチル - 1 6 - ( 2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - オキサシクロヘキサデカ - 1 3 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 1 3 Z , 1 6 S ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 1 6 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - 7 - ブチル - 5 , 5 , 9 , 1 3 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 1 3 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 1 3 Z , 1 6 S ) - 1 6 - ( 2 - アミノメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 7 - ブチル - 5 , 5 , 9 , 1 3 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 1 3 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 1 S , 3 S , 7 S , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 S , 1 6 R ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 - ブチル - 8 , 8 , 1 2 , 1 6 - テトラメチル - 3 - ( 2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - 4 , 1 7 - ジオキサ - ビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 1 S , 3 S , 7 S , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 S , 1 6 R ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - 1 0 - ブチル - 8 , 8 , 1 2 , 1 6 - テトラメチル - 4 , 1 7 - ジオキサ - ビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 1 S , 3 S , 7 S , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 S , 1 6 R ) - 3 - ( 2 - アミノメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 - ブチル - 8 , 8 , 1 2 , 1 6 - テトラメチル - 4 , 1 7 - ジオキサ - ビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 1 3 Z , 1 6 S ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 7 - アリル - 5 , 5 , 9 , 1 3 - テトラメチル - 1 6 - ( 2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - オキサシクロヘキサデカ - 1 3 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 1 3 Z , 1 6 S ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 1 6 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - 7 - アリル - 5 , 5 , 9 , 1 3 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 1 3 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 1 3 Z , 1 6 S ) - 1 6 - ( 2 - アミノメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 7 - アリル - 5 , 5 , 9 , 1 3 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 1 3 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 1 S , 3 S , 7 S , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 S , 1 6 R ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 - アリル - 8 , 8 , 1 2 , 1 6 - テトラメチル - 3 - ( 2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - 4 , 1 7 - ジオキサ - ビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 1 S , 3 S , 7 S , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 S , 1 6 R ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - 1 0 - アリル - 8 , 8 , 1 2 , 1 6 - テトラメチル - 4 , 1 7 - ジオキサ - ビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 1 S , 3 S , 7 S , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 S , 1 6 R ) - 3 - ( 2 - アミノメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 - アリル - 8 , 8 , 1 2 , 1 6 - テトラメチル - 4 , 1 7 - ジオキサ - ビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 1 3 Z , 1 6 S ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 7 - プロパ - 2 - イニル - 5 , 5 , 9 , 1 3 - テトラメチル - 1 6 - ( 2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - オキサシクロヘキサデカ - 1 3 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 1 3 Z , 1 6 S ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 1 6 - ( 2 -

10

20

30

40

50

ヒドロキシメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 7 - プロパ - 2 - イニル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S) - 16 - (2 - アミノメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - プロパ - 2 - イニル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(1S, 3S, 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - プロパ - 2 - イニル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 3 - (2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(1S, 3S, 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 10 - プロパ - 2 - イニル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(1S, 3S, 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 3 - (2 - アミノメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - プロパ - 2 - イニル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] - ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - プタ - 3 - エニル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - 16 - (2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 - (2 - ヒドロキシメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 7 - プタ - 3 - エニル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S) - 16 - (2 - アミノメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - プタ - 3 - エニル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(1S, 3S, 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - プタ - 3 - エニル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 3 - (2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(1S, 3S, 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 10 - プタ - 3 - エニル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(1S, 3S, 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 3 - (2 - アミノメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - プタ - 3 - エニル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - プタ - 3 - イニル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - 16 - (2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 - (2 - ヒドロキシメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 7 - プタ - 3 - イニル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(4S, 7R, 8S, 9S, 13Z, 16S) - 16 - (2 - アミノメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 7 - プタ - 3 - イニル - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - オキサシクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン;

(1S, 3S, 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - プタ - 3 - イニル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 3 - (2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ [14.1.0] ヘプタデ

10

20

30

40

50

カン - 5 , 9 - ジオン ;

( 1 S , 3 S , 7 S , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 S , 1 6 R ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 3 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - 1 0 - ブタ - 3 - イニル - 8 , 8 , 1 2 , 1 6 - テトラメチル - 4 , 1 7 - ジオキサ - ビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 1 S , 3 S , 7 S , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 S , 1 6 R ) - 3 - ( 2 - アミノメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 - ブタ - 3 - イニル - 8 , 8 , 1 2 , 1 6 - テトラメチル - 4 , 1 7 - ジオキサ - ビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン。

【 0 2 0 0 】

前述のエレメントのひとつを含む一般式 ( I ) の化合物において、前述のエレメント中の水素原子は、式 ( I ) に示された位置でラジカル  $L^1 - L^3$  により置換され、これによりラジカル  $L^1 - L^3$  は先に示された意味を有する。

【 0 2 0 1 】

前述の複合体は、1つ又は複数の認識単位を含むことができ；この場合、複合体に関連づけられている認識単位は、同じ又は異なることができる。複合体の認識単位は同じであることが好ましい。

【 0 2 0 2 】

一般式 I の化合物は、それらの -、- 若しくは - シクロデキストリン包接化合物又はそれらの置換された -、- 若しくは - シクロデキストリン包接化合物の形で、又はリポソームの若しくは P E G 化された組成物の形で使用されることができる。

【 0 2 0 3 】

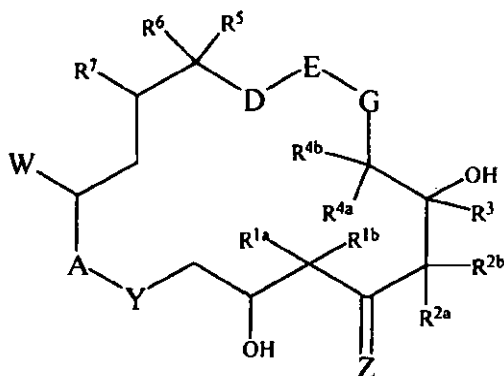
別の好ましい実施態様において、本エポチロン分子は、ラクトン又はラクタム部分を含む。

【 0 2 0 4 】

別の好ましい本発明における使用のためのエポチロンの群は、下記一般式の化合物：

【 0 2 0 5 】

【 化 9 】



【 0 2 0 6 】

( 式中 :

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ は、各々独立して水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、アリール、アラルキルであるか、又は一緒に  $-(CH_2)_m$  基 ( 式中、 $m$  は 2 ~ 5 である ) を形成し；

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ は、各々独立して水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、アリール、アラルキルであるか、又は一緒に  $-(CH_2)_n$  基 ( 式中、 $n$  は 2 ~ 5 である ) を形成するか、又は  $C_2 - C_{10}$ アルケニル若しくは  $C_2 - C_{10}$ アルキニルであり；

$R^3$ は、水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、アリール又はアラルキルであり；

10

20

30

40

50

R<sup>4a</sup>、R<sup>4b</sup>は、各々独立して水素、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、アリール、アラルキルであるか、又は一緒に-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>基(式中、pは2~5である)を形成し;

R<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、アリール、アラルキル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>アルキル、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>Oアルキル、CH<sub>2</sub>Oアシル、CN、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>N(アルキル、アシル)<sub>1,2</sub>、又はCH<sub>2</sub>Halであり;

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>は、各々水素であるか、又は一緒に追加の結合を形成するか、又は一緒にエポキシ官能性を形成し;

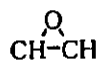
Gは、O又はCH<sub>2</sub>であり;

D-Eは一緒に、基-H<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-、-HC=CH-、-C-C-、-CH(OH)-CH(OH)-、-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-、-CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>2</sub>-、又は、

【0207】

【化10】

10



【0208】

であり、これによりGがOである場合は、D-EはCH<sub>2</sub>-Oではないか;又は

D-E-Gは一緒に、基H<sub>2</sub>C-CH=CHであり;

Wは、基C(=X)R<sup>8</sup>であるか、又は二環式若しくは三環式の芳香族若しくは複素芳香族ラジカルであり、

Xは、O、又は2個のOR<sup>20</sup>基、又はC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>アルキレンジオキシ基(これは直鎖又は分枝鎖であってよい)、又はH及びOR<sup>9</sup>基、又はCR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>基であり;

R<sup>8</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、アリール、アラルキル、ハロゲン又はCNであり;

R<sup>9</sup>は、水素又は保護基PG<sup>x</sup>であり、

R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>は、各々独立して、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、アリール、アラルキルであるか、又はメチレン炭素と一緒に5~7員の炭素環式環を形成し;

Zは、O又はH及びOR<sup>12</sup>基であり;

R<sup>12</sup>は、水素又は保護基PG<sup>z</sup>であり;

A-Yは、基O-C(=O)、O-CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>-C(=O)、NR<sup>21</sup>-C(=O)、又はNR<sup>21</sup>-SO<sub>2</sub>であり;

R<sup>20</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル基であり;

R<sup>21</sup>は、水素又はC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルであり;

PG<sup>x</sup>、PG<sup>z</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル(これは該環に1個以上の酸素原子を含んでよい)、アリール、アラルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アシル、アロイル、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキルスルホニル、アリールスルホニル、トリ(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル)シリル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル)アリールシリル、(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>アルキル)ジアリールシリル、又はトリ(アラルキル)シリルである。);

の、単独の立体異性体又は異なる立体異性体の混合物として、及び/又はそれらの医薬として許容される塩としてである。

【0209】

別の好ましい本発明における使用のためのエポチロンの群は、下記一般式の化合物:

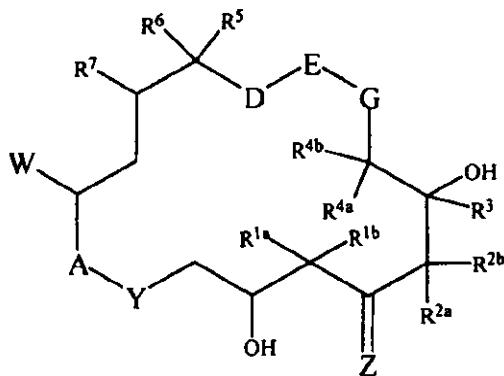
【0210】

20

30

40

## 【化 1 1】



10

## 【 0 2 1 1】

(式中：

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ は、各々独立して水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、アリール、アラルキルであるか、又は一緒に  $-(CH_2)_m$  基 (式中、 $m$  は 2 ~ 5 である) を形成し；

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ は、各々独立して水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、アリール、アラルキルであるか、又は一緒に  $-(CH_2)_n$  基 (式中、 $n$  は 2 ~ 5 である) を形成するか、又は  $C_2 - C_{10}$ アルケニル若しくは  $C_2 - C_{10}$ アルキニルであり；

20

$R^3$ は、水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、アリール又はアラルキルであり；

$R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ は、各々独立して水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、アリール、アラルキルであるか、又は一緒に  $-(CH_2)_p$  基 (式中、 $p$  は 2 ~ 5 である) を形成し；

$R^5$ は、水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、アリール、アラルキル、 $CO_2H$ 、 $CO_2$ アルキル、 $CH_2OH$ 、 $CH_2O$ アルキル、 $CH_2O$ アシル、 $CN$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CH_2N$  (アルキル、アシル) $_{1,2}$ 、又は  $CH_2Hal$ 、 $CHal_3$  であり；

$R^6$ 、 $R^7$ は、各々水素であるか、又は一緒に追加の結合を形成するか、又は一緒にエポキシ官能性を形成し；

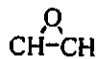
30

$G$ は、 $O$  又は  $CH_2$  であり；

$D - E$  は一緒に、基  $-H_2C - CH_2-$ 、 $-HC = CH-$ 、 $-C - C-$ 、 $-CH(OH) - CH(OH)-$ 、 $-CH(OH) - CH_2-$ 、 $-CH_2 - CH(OH)-$ 、 $-CH_2 - O-$ 、 $-O - CH_2-$ 、又は、

## 【 0 2 1 2】

【化 1 2】



40

## 【 0 2 1 3】

であり、これにより  $G$  が  $O$  である場合は、 $D - E$  は  $CH_2 - O$  であることはできないか；又は

$D - E - G$  は一緒に、基  $H_2C - CH = CH$  であり；

$W$  は、基  $C(=X)R^8$  であるか、又は芳香族若しくは複素芳香族ラジカルであり；

$X$  は、 $O$  又は、 $CR^9R^{10}$  基であり；

$R^8$  は、水素、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、アリール、アラルキル、ハロゲン、 $CN$  であり；

$R^9$ 、 $R^{10}$  は、各々独立して、水素、 $C_1 - C_{20}$ アルキル、アリール、アラルキルであるか、又はメチレン炭素と一緒に 5 - ~ 7 - 員の炭素環式環を形成し；

50

Zは、O又はH及びOR<sup>11</sup>基であり；

R<sup>11</sup>は、水素又は保護基PG<sup>Z</sup>であり；

A - Yは、基O - C(=O)、O - CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub> - C(=O)、NR<sup>12</sup> - C(=O)、又はNR<sup>12</sup> - SO<sub>2</sub>であり；

R<sup>12</sup>は、水素又はC<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキルであり；

PG<sup>Z</sup>は、C<sub>1</sub> - C<sub>20</sub>アルキル、C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルキル（これは該環に1個以上の酸素原子を含んでよい）、アリール、アラルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>20</sub>アシル、アロイル、C<sub>1</sub> - C<sub>20</sub>アルキルスルホニル、アリールスルホニル、トリ（C<sub>1</sub> - C<sub>20</sub>アルキル）シリル、ジ（C<sub>1</sub> - C<sub>20</sub>アルキル）アリールシリル、（C<sub>1</sub> - C<sub>20</sub>アルキル）ジアリールシリル、又はトリ（アラルキル）シリルである。）；

の、単独の立体異性体又は異なる立体異性体の混合物として、及び/又はそれらの医薬として許容される塩としてである。

【0214】

またエポチロンの更なる群は、式Iのエポチロン：

（式中：

R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>は、各々独立して水素、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルであるか、又は一緒に - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>基（式中、mは2～5である）を形成し；

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>は、各々独立して水素、C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>アルキルであるか、又は一緒に - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>基（式中、nは2～5である）を形成するか、又はC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルケニル若しくはC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキニルであり；

R<sup>3</sup>は、水素であり；

R<sup>4a</sup>、R<sup>4b</sup>は、各々独立して水素、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルであり；

R<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、C(Hal)<sub>3</sub>であり；

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>は、各々水素であるか、又は一緒に追加の結合を形成するか、又は一緒にエポキシ官能性を形成し；

Gは、CH<sub>2</sub>であり；

D - Eは、基H<sub>2</sub>C - CH<sub>2</sub>であるか；又は

D - E - Gは一緒に、基H<sub>2</sub>C - CH = CHであり；

Wは、基C(=X)R<sup>8</sup>であるか、又は二環式若しくは三環式の芳香族若しくは複素芳香族ラジカルであり；

Xは、CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>基であり；

R<sup>8</sup>は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、ハロゲンであり；

R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>は、各々独立して、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、アリール、アラルキルであり；

；

Zは、Oであり；

A - Yは、基O - C(=O)、NR<sup>12</sup> - C(=O)であり；

R<sup>12</sup>は、水素又はC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルアルキルである。）；

の、単独の立体異性体又は異なる立体異性体の混合物として、及び/又はそれらの医薬として許容される塩としてである。

【0215】

本発明の意味において有用であるエポチロンの更に好ましい群は、式(I)のエポチロン：

（式中：

R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>は、各々独立して水素、C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>アルキルであるか、又は一緒に - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>基（式中、mは2～5である）を形成し；

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>は、各々独立して水素、C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>アルキルであるか、又は一緒に - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>基（式中、nは2～5である）を形成するか、又はC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルケニル若しくはC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキニルであり；

R<sup>3</sup>は、水素であり；

R<sup>4a</sup>、R<sup>4b</sup>は、各々独立して水素、C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>アルキルであり；

10

20

30

40

50

R<sup>5</sup>は、水素又はメチル又はトリフルオロメチルであり；

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>は、一緒に追加の結合を形成するか、又は一緒にエポキシ官能性を形成し；

Gは、CH<sub>2</sub>であり；

D - Eは、基H<sub>2</sub>C - CH<sub>2</sub>であるか；又は

D - E - Gは一緒に、基H<sub>2</sub>C - CH = CHであり；

Wは、基C(=X)R<sup>8</sup>であるか、又はチアゾリル、オキサゾリル、ピリジル、N - オキソ - ピリジル；C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アミノアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキルスルホニルにより任意に置換される、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリルであり；

Xは、CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>基であり；

R<sup>8</sup>は、水素、メチル、クロロ、フルオロであり；

R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>は、各々独立して、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、チアゾリル、オキサゾリル、ピリジル、N - オキソ - ピリジルであり、これらは任意にC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - ヒドロキシアルキル、アラキルにより置換されており；

Zは、Oであり；

A - Yは、基O - C(=O)、NR<sup>12</sup> - C(=O)であり；

R<sup>12</sup>は、水素又はC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルアルキルである。)；

の、単独の立体異性体又は異なる立体異性体の混合物として、及び/又はそれらの医薬として許容される塩としてである。

#### 【0216】

本発明の状況において特に好ましいエポチロン又はエポチロンアナログ若しくは誘導体は、エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC、13 - アルキル - エポチロンC誘導体、エポチロンD、trans - エポチロンD、エポチロンE、エポチロンF、エポチロンのエフェクター複合体、サゴピロン、又は文献においてイクサベピロン(BMS - 247550)、BMS - 310705、EPO - 906、パツピロン、Kos - 862、Kos - 1584、Kos - 1803、ABJ879と称されるエポチロンのいずれかを含む。当然、前述のエポチロン類の任意の医薬として許容される塩も、本明細書に含まれるものとする。

#### 【0217】

前述のエポチロン及びエポチロン複合体の全てに関して、ラジカルは、以下の意味を有すると理解されるものとする。

#### 【0218】

アルキル基R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>4b</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22a</sup>、R<sup>22b</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>25</sup>、R<sup>26</sup>及びR<sup>27</sup>として、炭素原子1 ~ 20個を伴う直鎖又は分枝鎖アルキル基は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert - ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘプチル、ヘキシル、及びデシルなどと考えることができる。

#### 【0219】

アルキル基R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>4b</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22a</sup>、R<sup>22b</sup>、R<sup>25</sup>、R<sup>26</sup>及びR<sup>27</sup>は、過フッ素化されるか、又は1 ~ 5個のハロゲン原子、ヒドロキシ基、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ基、若しくはC<sub>6</sub> - C<sub>12</sub> - アリール基(これはハロゲン原子1 ~ 3個により置換されることができ)により置換されることができ。

#### 【0220】

アリールラジカルR<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>4b</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>22a</sup>、R<sup>22b</sup>、R<sup>26</sup>及びR<sup>27</sup>として、1個以上のヘテロ原子を伴う、置換及び非置換の炭素環式又は複素環式ラジカル、例えばフェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピリジル、ピラゾリル、ピリミジニル、オキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、キノリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリルなどであって、1つ以上の位置で、ハロゲン、OH、O - アルキル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub> - アルキル、- NH<sub>2</sub>、- NO<sub>2</sub>、- N<sub>3</sub>

10

20

30

40

50

、 - CN、 $C_1 - C_{20}$  - アルキル、 $C_1 - C_{20}$  - アシル、 $C_1 - C_{20}$  - アシルオキシ基により置換されることができ、適している。ヘテロ原子は、結果としてその芳香族の特徴が失われる場合に、酸化されることができ、例えばピリジルのピリジル - N - 酸化物への酸化などである。

#### 【0221】

二環式及び三環式アリーラジカルWとして、置換及び非置換の炭素環式ラジカル又は1個以上のヘテロ原子を伴う複素環式ラジカル、例えばナフチル、アントリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾフラニル、インドリル、インダゾリル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チエノピリジニル、ピリドピリジニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、又はジヒドロインドリルなどであって、1つ以上の位置で、ハロゲン、OH、O - アルキル、 $CO_2H$ 、 $CO_2$  - アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $C_1 - C_{20}$  - アルキル、 $C_1 - C_{20}$  - アシル、又は $C_1 - C_{20}$  - アシルオキシ基により置換されることができ、適している。ヘテロ原子は、結果としてその芳香族の特徴が失われる場合に、酸化されることができ、例えばキノリルのキノリル - N - 酸化物への酸化などである。好ましいラジカルWは、ベンゾチアゾリル及びベンゾオキサゾリルである。

10

#### 【0222】

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、 $R^{26}$ 及び $R^{27}$ におけるアラルキル基は、環内に、最大14個のC原子、好ましくは6~10個のC原子を、及びアルキル鎖内に、1~8個、好ましくは1~4個の原子を含むことができる。アラルキルラジカルとして、例えば、ベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチル、ナフチルエチル、フリルメチル、チエニルエチル、及びピリジルプロピルが考えられる。これらの環は、1つ以上の位置で、ハロゲン、OH、O - アルキル、 $CO_2H$ 、 $CO_2$  - アルキル、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $C_1 - C_{20}$  - アルキル、 $C_1 - C_{20}$  - アシル、又は $C_1 - C_{20}$  - アシルオキシ基により置換されることができ、

20

#### 【0223】

代表的な保護基PGとして、トリス( $C_1 - C_{20}$ アルキル)シリル、ビス( $C_1 - C_{20}$ アルキル) - アリーラシリル、( $C_1 - C_{20}$ アルキル) - ジアリーラシリル、トリス(アラルキル) - シリル、 $C_1 - C_{20}$  - アルキル、 $C_2 - C_{20}$  - アルケニル、 $C_4 - C_7$  - シクロアルキルであって、追加的に環内に酸素原子を含むことができるもの、アリーラ、 $C_7 - C_{20}$  - アラルキル、 $C_1 - C_{20}$  - アシル、アロイル、 $C_1 - C_{20}$  - アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_{20}$  - アルキルスルホニル、更にはアリーラスルホニルを挙げることができる。

30

#### 【0224】

保護基PGに関するアルキル、シリル及びアシルラジカルとして、特に当業者に公知のラジカルが考えられる。好ましいのは、対応するアルキルエーテル及びシリルエーテルから容易に切断可能であるアルキル又はシリルラジカルであり、例えばメトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、tert - ブチルジメチルシリル、tert - ブチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル、トリエチルプロピルシリル、ベンジル、para - ニトロベンジル、又はpara - メトキシベンジルラジカル、更にはアルキルスルホニル及びアリーラスルホニルラジカルなどである。アルコキシカルボニルラジカルとして、例えばトリクロロエチルオキシカルボニル(Tr oc)が適している。アシルラジカルとして、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、トリクロロメチルカルボニル、ピバリル、ブチリル又はベンゾイルであって、アミノ基及び/又はヒドロキシ基により置換されることができ、適している。

40

#### 【0225】

アミノ保護基PGとして、当業者に公知のラジカルが考えられる。例えば、All oc、B oc、Z、ベンジル、f - M oc、Tr oc、スタベース(Stabase)又はベンゾスタベース基を挙げることができる。

50

## 【0226】

ハロゲン原子として、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素が考えられる。

## 【0227】

アシル基は、炭素原子1～20個を含むことができ、これによりホルミル、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル及びピバリル基が好ましい。

## 【0228】

用語N(アルキル, アシル)<sub>1,2</sub>は、N(アルキル)<sub>2</sub>、N(アルキル)(アシル)、N(アシル)<sub>2</sub>を含み、これによりアルキル基は、先に規定されたようなC<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-アルキルであり、及びアシル基は、先に規定されているが、ベンゾイルも含む。

## 【0229】

Xに関して可能であるC<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-アルキレン- , -ジオキシ基は、エチレンケタール又はネオペンチルケタール基が好ましい。

## 【0230】

ひとつの態様において、本発明は、下記群のエポチロンに関する方法、使用及びキットに関し：

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 - (2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 1 - オキサ - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - 7 - (プロパ - 2 - エン - 1 - イル) - シクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン；

(1S/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - (プロパ - 2 - エン - 1 - イル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサビシクロ[14.1.0]ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン；

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - 1 - オキサ - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - 7 - (プロパ - 2 - エン - 1 - イル) - シクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン；

(1S/R, 3S, 7S, 10R, 11S, 12S, 16R/S) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - (プロパ - 2 - エン - 1 - イル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサビシクロ[14.1.0]ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン；

(1S/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - (プロパ - 2 - エン - 1 - イル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオキサビシクロ[14.1.0]ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン；

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - 1 - オキサ - 9, 13 - ジメチル - 5, 5 - (1, 3 - トリメチレン) - 7 - (プロパ - 2 - エン - 1 - イル) - シクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン；

(1S/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - (プロパ - 2 - エン - 1 - イル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - 12, 16 - ジメチル - 8, 8 - (1, 3 - トリメチレン) - 4, 17 - ジオキサビシクロ[14.1.0]ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン；

(4S, 7R, 8S, 9S, 13E/Z, 16S) - 4, 8 - ジヒドロキシ - 16 - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - 1 - オキサ - 5, 5, 9, 13 - テトラメチル - 7 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) - シクロヘキサデカ - 13 - エン - 2, 6 - ジオン；

(1S/R, 3S, 7S, 10R, 11R, 12S, 16R/S) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) - 3 - (1 - メチル - 2 - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 4, 17 - ジオ

10

20

30

40

50

キサビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 1 3 E / Z , 1 6 S ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 1 6 - ( キノリン - 7 - イル ) - 1 - オキサ - 5 , 5 , 9 , 1 3 - テトラメチル - 7 - ( プロパ - 2 - エン - 1 - イル ) - シクロヘキサデカ - 1 3 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 1 S / R , 3 S , 7 S , 1 0 R , 1 1 R , 1 2 S , 1 6 R / S ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 - ( プロパ - 2 - エン - 1 - イル ) - 3 - ( キノリン - 7 - イル ) - 8 , 8 , 1 2 , 1 6 - テトラメチル - 4 , 1 7 - ジオキサビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 1 3 E / Z , 1 6 S ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 1 6 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 1 - オキサ - 5 , 5 , 9 , 1 3 - テトラメチル - 7 - ( プロパ - 2 - エン - 1 - イル ) - シクロヘキサデカ - 1 3 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 1 S / R , 3 S , 7 S , 1 0 R , 1 1 R , 1 2 S , 1 6 R / S ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 - ( プロパ - 2 - エン - 1 - イル ) - 3 - ( 1 , 2 - ジメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 8 , 8 , 1 2 , 1 6 - テトラメチル - 4 , 1 7 - ジオキサビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ;

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 1 3 E / Z , 1 6 S ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 1 6 - ( 2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 1 - アザ - 5 , 5 , 9 , 1 3 - テトラメチル - 7 - ( プロパ - 2 - エン - 1 - イル ) - シクロヘキサデカ - 1 3 - エン - 2 , 6 - ジオン ;

( 1 S / R , 3 S , 7 S , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 S , 1 6 R / S ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 - ( プロパ - 2 - エン - 1 - イル ) - 3 - ( 1 - メチル - 2 - ( 2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 8 , 8 , 1 2 , 1 6 - テトラメチル - 4 - アザ - 1 7 - オキサビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン、及び

( 1 S / R , 3 S , 7 S , 1 0 R , 1 1 R , 1 2 S , 1 6 R / S ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 1 0 - ( プロパ - 2 - エン - 1 - イル ) - 3 - ( 1 - メチル - 2 - ( 2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 8 , 8 , 1 2 , 1 6 - テトラメチル - 4 - アザ - 1 7 - オキサビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン、

( 1 S , 3 S ( E ) , 7 S , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 S , 1 6 R ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 8 , 8 , 1 0 , 1 2 , 1 6 - ペンタメチル - 3 - [ 1 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル ) プロパ - 1 - エン - 2 - イル ] - 4 , 1 7 - ジオキサビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン、

( 1 S , 3 S ( E ) , 7 S , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 S , 1 6 R ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 8 , 8 , 1 0 , 1 2 , 1 6 - ペンタメチル - 3 - [ 1 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル ) プロパ - 1 - エン - 2 - イル ] - 1 7 - オキサ - 4 - アザビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン、

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 1 3 Z , 1 6 S ( E ) ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 5 , 5 , 7 , 9 , 1 3 - ペンタメチル - 1 6 - [ 1 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル ) プロパ - 1 - エン - 2 - イル ] - オキサシクロヘキサデカ - 1 3 - エン - 2 , 6 - ジオン、

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 1 0 E , 1 3 Z , 1 6 S ( E ) ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 5 , 5 , 7 , 9 , 1 3 - ペンタメチル - 1 6 - [ 1 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル ) プロパ - 1 - エン - 2 - イル ] - オキサシクロヘキサデカ - 1 0 , 1 3 - ジエン - 2 , 6 - ジオン、

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 1 0 E , 1 3 Z , 1 6 S ( E ) ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 5 , 5 , 7 , 9 - テトラメチル - 1 3 - トリフルオロメチル - 1 6 - [ 1 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル ) プロパ - 1 - エン - 2 - イル ] - オキサシクロヘキサデカ - 1 0 , 1 3 - ジエン - 2 , 6 - ジオン、

( 1 S , 3 S ( E ) , 7 S , 1 0 R , 1 1 S , 1 2 S , 1 6 R ) - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 8 , 8 , 1 0 , 1 2 , 1 6 - ペンタメチル - 3 - [ 1 - ( 2 - メチルスルファニル

10

20

30

40

50

- 1, 3 - チアゾール - 4 - イル) プロパ - 1 - エン - 2 - イル] - 4, 17 - ジオキサ  
 ビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5, 9 - ジオン;

が、単独の立体異性体又は異なる立体異性体の混合物として、及び/又はそれらの医薬と  
 して許容される塩として適している。

【 0 2 3 1 】

本発明の別の態様において、下記のエポチロンが使用される：

( 4 S , 7 R , 8 S , 9 S , 13 E / Z , 16 S ) - 4 , 8 - ジヒドロキシ - 16 - ( 2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 1 - オキサ - 5 , 5 , 9 , 13 - テトラメ  
 チル - 7 - ( プロパ - 2 - エン - 1 - イル ) - シクロヘキサデカ - 13 - エン - 2 , 6 -  
 ジオン;

10

( 1 S / R , 3 S , 7 S , 10 R , 11 R , 12 S , 16 R / S ) - 7 , 11 - ジヒド  
 ロキシ - 10 - ( プロパ - 2 - エン - 1 - イル ) - 3 - ( 2 - メチル - ベンゾチアゾール  
 - 5 - イル ) - 8 , 8 , 12 , 16 - テトラメチル - 4 , 17 - ジオキサビシクロ [ 14  
 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン;

( 1 S / R , 3 S , 7 S , 10 R , 11 S , 12 S , 16 R / S ) - 7 , 11 - ジヒド  
 ロキシ - 10 - ( プロパ - 2 - エン - 1 - イル ) - 3 - ( 2 - メチル - ベンゾチアゾール  
 - 5 - イル ) - 8 , 8 , 12 , 16 - テトラメチル - 4 , 17 - ジオキサビシクロ [ 14  
 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン、

又は、単独の立体異性体若しくは異なる立体異性体の混合物としてのそれらの任意の立体  
 異性体、及び/又はそれらの医薬として許容される塩。

20

【 0 2 3 2 】

本発明の意味において最も好ましいエポチロンは、( 1 S , 3 S , 7 S , 10 R , 11  
 S , 12 S , 16 R ) - 7 , 11 - ジヒドロキシ - 10 - ( プロパ - 2 - エン - 1 - イル  
 ) - 3 - ( 2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 8 , 8 , 12 , 16 - テトラメ  
 チル - 4 , 17 - ジオキサビシクロ [ 14 . 1 . 0 ] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン ( サ  
 ゴピロン ) である。

【 0 2 3 3 】

好ましい認識単位 EG として、例えば、増殖している組織における好適な酵素の過剰発  
 現により、化合物から切断されることができ EG が考えられる。例えば、グルクロニダ  
 ーゼを、これに関して言及することができる。

30

【 0 2 3 4 】

一般式 I の好ましい化合物は、A - Y が、O - C ( = O ) 又は  $\text{NR}^{21} - (\text{C} = \text{O})$  を表  
 し；D - E が、 $\text{H}_2\text{C} - \text{CH}_2$  基又は  $\text{HC} = \text{CH}$  基を表し；G が、 $\text{CH}_2$  基を表し；Z が、  
 酸素原子を表し； $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$  は、各場合において、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル、又は一緒に - (  $\text{CH}_2$  )<sub>p</sub> 基を表し ( p は 2 若しくは 3 若しくは 4 と等しい ) ； $\text{R}^{2a}$ 、 $\text{R}^{2b}$  は、互いに独立  
 して、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$  アルケニル、又は  $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$  アルキニルを表  
 し； $\text{R}^3$  は、水素を表し； $\text{R}^{4a}$ 、 $\text{R}^{4b}$  は、互いに独立して、水素又は  $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$  アルキル  
 を表し； $\text{R}^5$  は、水素又は  $\text{C}_1 - \text{C}_4$  アルキル又は  $\text{CH}_2\text{OH}$  又は  $\text{CH}_2\text{NH}_2$  又は  $\text{CH}_2\text{N}$  ( ア  
 ルキル、アシル )<sub>1,2</sub> 又は  $\text{CH}_2\text{Hal}$  を表し； $\text{R}^6$  及び  $\text{R}^7$  は、一緒に追加の結合を形成す  
 るか、又は酸素原子と一緒に若しくは NH 基と一緒に若しくは N - アルキル基と一緒に若しくは  
 $\text{CH}_2$  基と一緒にであり；W は、基  $\text{C} ( = \text{X} ) \text{R}^8$ 、又は 2 - メチルベンゾチアゾール - 5 -  
 イルラジカル若しくは 2 - メチルベンゾオキサゾール - 5 - イルラジカル若しくはキノリ  
 ン - 7 - イルラジカル若しくは 2 - アミノメチルベンゾチアゾール - 5 - イルラジカル若  
 しくは 2 - ヒドロキシメチルベンゾチアゾール - 5 - イルラジカル若しくは 2 - アミノメ  
 チルベンゾオキサゾール - 5 - イルラジカル若しくは 2 - ヒドロキシメチル - ベンゾオキ  
 サゾール - 5 - イルラジカルを表し；X は、 $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$  基を表し； $\text{R}^8$  は、水素又は  $\text{C}_1 -$   
 $\text{C}_4$  アルキル又はフッ素原子又は塩素原子又は臭素原子を表し； $\text{R}^{10} / \text{R}^{11}$  は、水素 / 2  
 - メチルチアゾール - 4 - イル又は水素 / 2 - ピリジル又は水素 / 2 - メチルオキサゾー  
 ル - 4 - イル又は水素 / 2 - アミノメチルチアゾール - 4 - イル又は水素 / 2 - アミノメ  
 チルオキサゾール - 4 - イル又は水素 / 2 - ヒドロキシメチルチアゾール - 4 - イル又は

40

50

水素 / 2 - ヒドロキシメチルオキサゾール - 4 - イルを表すものである。

【 0 2 3 5 】

好ましい実施態様において、ラジカル  $R^{22a}$  及び  $R^{22b}$  は、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、 $CN$ 、 $N_3$ 、 $NH_2$  及び  $CO_2 - (C_1 - C_8 - \text{アルキル})$  からなる群から選択される。この連結において特に好ましいのは、ラジカルであるメチル、エチル、プロピル、*i* - プロピル、*t* - ブチル、 $CF_3$ 、 $C_2F_5$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、ニトロ、 $CN$ 、 $N_3$ 、 $NH_2$ 、 $CO_2 - \text{メチル}$ 、 $CO_2 - \text{エチル}$ 、 $CO_2 - \text{プロピル}$  及び  $CO_2 - i - \text{プロピル}$  である。

【 0 2 3 6 】

別の好ましい実施態様において、ラジカル  $R^{26}$  は、 $C_1 - C_8$  - アルキル及び  $C_2 - C_8$  - アルケニルからなる群から選択される。この連結において特に好ましいのは、ラジカルであるメチル、エチル、プロピル、*i* - プロピル、*t* - ブチル、 $CF_3$ 、プロペニル及びブテニルである。

10

【 0 2 3 7 】

別の好ましい実施態様において、ラジカル  $R^{2a}$  又は  $R^{2b}$  の一方は水素を表し、各場合において他方のラジカルは、 $C_1 - C_7$  - アルキル、 $C_2 - C_7$  - アルケニル及び  $C_2 - C_7$  - アルキニルからなる群から選択されるよう、ラジカル  $R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  は選択される。この連結において特に好ましいのは、ラジカルであるメチル、エチル、プロピル、*i* - プロピル、プロペニル、ブテニル、プロピニル及びブチニルである。

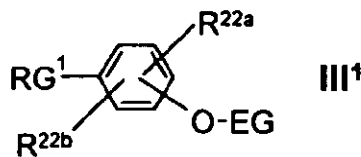
【 0 2 3 8 】

好ましいリンカー認識単位は、一般式  $III^1$  :

20

【 0 2 3 9 】

【 化 1 3 】



30

【 0 2 4 0 】

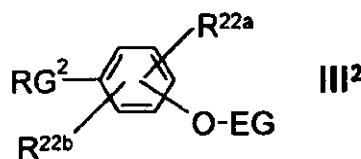
( 式中 :

$RG^1$  は、 $O = C = N$  基、又は  $S = C = N$  基、又は  $O = C = N - CH_2$  基、又は  $S = C = N - CH_2$  基を表し ; 並びに

$R^{22a}$ 、 $R^{22b}$ 、及び  $EG$  は、先に示された意味を有する。 ) に加え ;  
一般式  $III^2$  のリンカー認識単位 :

【 0 2 4 1 】

【 化 1 4 】



40

【 0 2 4 2 】

( 式中 :

$RG^2$  は、 $HO - CH_2$  基、又は  $HNR^{23} - CH_2$  基を表し ; 並びに

50

R<sup>22a</sup>、R<sup>22b</sup>及びEGは、先に示された意味を有する。)であるが、下記の化合物は含まれないことを条件とするもの:

(4-ヒドロキシメチル)フェニル-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-ガラクトピラノシド;

(2-ヒドロキシメチル)フェニル-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-ガラクトピラノシド;

(4-ヒドロキシメチル)フェニル-2,3,4-トリ-O-アセチル-D-グルクロニド-6-メチルエステル;

(2-ヒドロキシメチル)フェニル-2,3,4-トリ-O-アセチル-D-グルクロニド-6-メチルエステル;

(4-ヒドロキシメチル)フェニル-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシド;

(2-ヒドロキシメチル-4-ニトロ)フェニル-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-ガラクトピラノシド;

(4-ヒドロキシメチル-2-ニトロ)フェニル-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-ガラクトピラノシド;

(2-ヒドロキシメチル-4-ニトロ)フェニル-2,3,4-トリ-O-アセチル-D-グルクロニド-6-メチルエステル;

(4-ヒドロキシメチル-2-ニトロ)フェニル-2,3,4-トリ-O-アセチル-D-グルクロニド-6-メチルエステル;

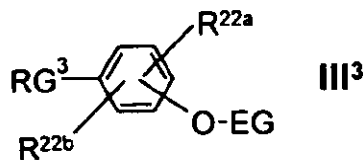
(2-クロロ-4-ヒドロキシメチル)フェニル-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-ガラクトピラノシド;

(2-クロロ-4-ヒドロキシメチル)フェニル-2,3,4-トリ-O-アセチル-D-グルクロニド-6-メチルエステル;に加え、

一般式III<sup>3</sup>のリンカー認識単位:

【0243】

【化15】



30

【0244】

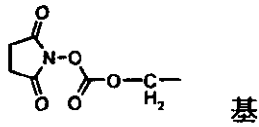
(式中:

RG<sup>3</sup>は、Hal-C(=O)-CH<sub>2</sub>基、又はHal-C(=S)-CH<sub>2</sub>基、又はR<sup>27</sup>-C(=O)-O-C(=O)-CH<sub>2</sub>基、又はR<sup>27</sup>-C(=O)-O-C(=S)-CH<sub>2</sub>基、又はH<sub>2</sub>基、又は

40

【0245】

## 【化 1 6】



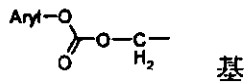
## 【 0 2 4 6】

10

基、又は

## 【 0 2 4 7】

## 【化 1 7】



20

## 【 0 2 4 8】

基を表し；

R<sup>27</sup>は、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキル、アリアル又はアラルキルであり；並びに

R<sup>22a</sup>、R<sup>22b</sup>及びEGは、先に示された意味を有する。)であるが、下記の化合物は含まれないことを条件とするもの：

2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル - [ 4 - ( 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシル ) - ベンジル ] カーボネート；

2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル - [ 2 - ( 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシル ) - ベンジル ] カーボネート；

2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル - [ 4 - ( ( 2, 3, 4 - トリ - O - アセチル - D - グルコピラノシル ) - メチルウロネート ) ベンジル ] カーボネート； 30

4 - ニトロフェニル - [ 2 - ( ( 2, 3, 4 - トリ - O - アセチル - D - グルコピラノシル ) メチルウロネート ) - ベンジル ] カーボネート；

2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル - [ 4 - ( 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - グルコピラノシル ) ベンジル ] - カーボネート；

4 - ニトロフェニル - [ 2 - ( 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - D - ガラクトピラノシル ) - 5 - ニトロベンジル ] - カーボネート；

4 - ニトロフェニル - [ 2 - ( ( 2, 3, 4 - トリ - O - アセチル - D - グルコピラノシル ) メチルウロネート ) - 5 - ニトロベンジル ] - カーボネート；

4 - ニトロフェニル - [ 4 - メトキシ - 5 - ニトロ - 2 - ( ( 2, 3, 4 - トリ - O - アセチル - D - グルコピラノシル ) メチルウロネート ) ベンジル ] カーボネート； 40

4 - ニトロフェニル - [ 4 - ( ( 2, 3, 4 - トリ - O - アセチル - D - グルコピラノシル ) メチルウロネート ) - 5 - ニトロベンジル ] カーボネート；

4 - クロロフェニル - [ 2 - ( ( 2, 3, 4 - トリ - O - アセチル - D - グルコピラノシル ) メチルウロネート ) - 5 - ニトロベンジル ] カーボネート：を有する。

## 【 0 2 4 9】

ある好ましい実施態様において、エポチロン複合体は、1個よりも多い認識単位を含んでよく、任意にこの認識単位は同じであってよい。この認識単位は、例えば、CD 19、CD 20、CD 40、CD 22、CD 25、CD 5、CD 52、CD 10、CD 2、CD 7、CD 33、CD 38、CD 40、CD 72、CD 4、CD 21、CD 37、CD 30 50

、VCAM、CD31、ELAM、エンドグリン、VEGFRI/II、VEGFRvII、scFv(14E1)、v3、Tie1/2、TES23(CD44ex6)、ホスファチジルセリン、PSMA、VEGFR/VEGF複合体及びED-B-フィブロネクチンからなる群から選択される抗原に特異的である抗体、又はその抗原-結合断片から選択されることができる。

【0250】

下記実施例は、(1S, 3S, 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11 - ジヒドロキシ - 10 - アリル - 8, 8, 12, 16 - テトラメチル - 3 - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - 4, 17 - ジオキサ - ビシクロ[14.1.0]ヘプタデカン - 5, 9 - ジオンであるSAGOPILONE又はサゴピロンと命名された好ましいエポチロン誘導体により実行される。

10

【0251】

エポチロン、それらの前駆体及び誘導体の製造は一般に、当業者に公知の方法により実行される。好適な方法は、例えば、DE19907588、WO98/25929、WO99/58534、WO99/2514、WO99/67252、WO99/67253、WO99/7692、EP99/4915、WO00/485、WO00/1333、WO00/66589、WO00/49019、WO00/49020、WO00/49021、WO00/71521、WO00/37473、WO00/57874、WO01/92255、WO01/81342、WO01/73103、WO01/64650、WO01/70716、US6204388、US6387927、US6380394、US02/52028、US02/58286、US02/62030、WO02/32844、WO02/30356、WO02/32844、WO02/14323、及びWO02/8440に開示されている。

20

【0252】

本明細書に説明された実施態様の多くの修飾及び変更は、本発明の精神及び範囲から逸脱しない限りは可能であることは当業者には明らかであろう。本発明及びその利点は、以下の非限定的実施例において更に例証される。これらの実施例において説明された遺伝子又はタンパク質の全ての亜群、並びに該亜群と組合せられた本発明の方法、使用及びキットは、本発明の特定の態様である。

30

【実施例】

【0253】

実施例

実施例1：肺癌異種移植片モデル

肺癌異種移植片モデルは、NSCLC患者からの新鮮な腫瘍材料の、ヌードマウスへの皮下移植により確立した。腫瘍型は、多形癌腫(7187、7336)、扁平上皮癌(7126、7177、7298、7343、7462、7433、7530)、脱分化した癌腫(7668)、腺癌(7064、7198、7406、7387、7466、7612)、及び小細胞肺癌(7530)を含んだ。本試験デザインの図式的概要は、図1に示されている。

40

【0254】

本インビボモデルは、前述の癌腫の分析に限定されるものではなく、他の型の癌又は疾患を有する患者の、化合物又は化合物の混合物に対する反応を分析するためにも使用することができることは明らかであろう。

【0255】

抗腫瘍活性は、処置マウス、対、対照マウスにおける腫瘍面積の減少(T/C比)、又はベースライン時(処置1日目)の容積と比較した絶対腫瘍容積の平均変化のいずれかを用いて決定した。

【0256】

確立された癌を有する患者から得られた1°肺癌生検材料を、ヌードマウスに移植した。エトポシド、カルボプラチン、ゲムシタピン、タキソール、ナベルピン、セツキシマブ

50

、エルロチニブ及びサゴピロンによる処置に関する腫瘍増殖曲線を作製した。p 53の変異状態を、当該技術分野において公知の方法により、これらのモデルにおいて分析した。14匹のサゴピロンレスポナー及び8匹のサゴピロンノンレスポナーを、長期実験において特徴付けた。PBS対照群は、屠殺前24時間にわたり、PBS又はサゴピロンにより処置した。サゴピロンのレスポナーモデル及びノンレスポナーモデルに関するRNAを、当該技術分野において公知の方法で単離し、アレイ上に、製造業者の指示に従いハイブリダイズした。

#### 【0257】

本明細書において明らかにされたように、サゴピロンは、NSCLC異種移植片の範囲を超えて、優れた腫瘍増殖阻害活性を示した。サゴピロンは、カルボプラチン、パクリタキセル、ゲムシタピン、エトポシド及びビノレルピンなどのNSCLCにおいて通常使用される細胞毒性物質に比べ、優れた活性及び忍容性を示した(図2a及び2b)。

10

#### 【0258】

22種の異なる肺癌異種移植片のサゴピロン及び他の抗腫瘍治療に対する感受性を分析した場合(図2a及び2b)、サゴピロンは、22種の肺腫瘍全てにおいて腫瘍増殖を阻害した唯一の物質であり、12種のNSCLCにおいてT/C比<20%と顕著であり(76.5%)、このことは、80%よりも大きい増殖の減少を意味する。サゴピロンの活性を、NSCLCの管理において使用される標準の化学療法(カルボプラチン、パクリタキセル、ゲムシタピン、エトポシド及びビノレルピン)と比較した。

#### 【0259】

これらの評価したその他の化学療法薬の中で、ゲムシタピンも、高い割合で反応を生じた(全体で80.0%、及びT/C比<20%が47.0%)が、サゴピロンとは異なり、著しい毒性を随伴していた。パクリタキセルは、腫瘍の81.2%において反応を誘起し、56.2%がT/C比<20%を有し、並びにカルボプラチンは、腫瘍の68.8%において反応を生じたが、T/C比<20%は試料のわずかに25.0%であった(図2a及び2b)。

20

#### 【0260】

ゲムシタピンによる反応も高かったが(61.5%)、サゴピロンとは対照的に、1群(n=6)あたり少なくとも2匹の動物は、毒性のためにこれらのモデルの7つにおいて評価されず、毒性は、これらのモデルの2つにおいていずれのマウスの評価も妨害したことに注意しなければならない(図2a及び2b)。

30

#### 【0261】

まとめると、サゴピロンは、カルボプラチン、パクリタキセル、ゲムシタピン、エトポシド及びビノレルピンを含む、NSCLC治療において通常使用される他の物質と比べ、対照(溶媒)と比べて腫瘍容積の優れた減少を示した(図2及び3)。サゴピロンは、一連の新規NSCLC異種移植片モデルに対し、高い活性がある。肺異種移植片モデルの反応は、サゴピロンにより最高であった。図4は、22種のNSCLC異種移植片モデルのサゴピロンに対する反応を示している。サゴピロンによる処置後、11種の試料は、腫瘍退行を示し、3種の試料は安定した疾患を示し(まとめて14のレスポナー)、8種は腫瘍進行(ノンレスポナー)を示した。

40

#### 【0262】

##### 実施例2：発現された遺伝子の分析

2×2×2mm<sup>3</sup>の腫瘍組織試料を、屠殺した動物から採取した。試料を、瞬間凍結し、使用時まで液体窒素中で保存した。腫瘍試料の総RNAを、Trizol試薬(Invitrogen社, Karlsruhe, 独国)を用い調製し、その後RNeasy(登録商標)ミニキット(Qiagen社、ヒルデン、独国)により製造業者の推奨に従いクリーンアップした。ゲノムDNAを除去するために、DNase I(Qiagen社)消化工程を含んだ。総RNAの品質を、Agilent Bioanalyzer 2100(Agilent Technologies社, 米国)上のRNA LabChipを使用し完全性について、及びPeqlab NanoDrop上で濃度をチェックした。

#### 【0263】

50

Affymetrix遺伝子発現プロファイリング(Affymetrix社, カリフォルニア州, 米国)を、製造業者の指示に従い、原発性腫瘍及び継代された異種移植片について行った。

【0264】

Affymetrix(PN 900493)からの1サイクル真核細胞標的標識アッセイを、製造業者の指示に従い使用した。簡単に述べると、高品質の総RNAの2 $\mu$ gを、1本鎖cDNA合成反応において、T7タグ付きオリゴ-dTプライマーを用い逆転写した。RNase H-媒介した第2鎖cDNA合成後、2本鎖化されたcDNAを精製し、かつ鋳型として引き続きのインビトロ転写反応に使用し、ビオチン-標識された相補的RNA(cRNA)を作製した。その後ビオチン化されたcRNAを、クリーンアップし、断片化し、約54675種のプローブセットを含むGeneChip HGU133Plus2.0発現アレイ(Affymetrix社, サンタクララ, CA, 米国)にハイブリダイズした。このGeneChipを洗浄し、GeneChip Fluidics Station 450(Affymetrix社, サンタクララ, CA, 米国)上でストレプトアビジン-フィコエリトリンにより染色した。GeneChip Fluidics Station 450上で洗浄後、これらのアレイを、オートローダー及びバーコードリーダーを装備したAffymetrix GeneChip 3000スキャナー(Affymetrix社, サンタクララ, CA, 米国)で走査した。HGU133Plus2.0アレイは、製造業者の指示に従い用いた。

10

【0265】

実施例3：示差的に発現された遺伝子の同定

Affymetrix HGU133Plus2.0試験の目的は、推定バイオマーカーを示す可能性がある、サゴピロンレスポンダーモデルとノンレスポンダーモデルの間で示差的に発現された遺伝子を同定することであった。

20

【0266】

ハイブリダイズされたアレイの品質を、Expressionist Pro 4.0 Refiner(GeneData社, バーゼル, スイス)ソフトウェアにより解析した。ここでは、個々のオリゴヌクレオチド特長(プローブ)の生の強度を基に、下記の解析を行った：これらの実験は、類似性に従い群別し、可能性のある外れ値実験を除外(又は、再ハイブリダイゼーション、再断片化のために選択)することができ、特定の実験の品質を、その群の全てのアレイの全ての特長強度の平均としてコンピュータ処理される仮想の参照実験と比較した。更にこのアレイ上の欠損をマスキングした。ここで各アレイに関して、空間的シグナルの分布を、それが属する実験群の参照実験と比較した。参照実験と比べ貫してより高い又はより低い特長強度を有する鮮明な境界を持つ領域を、欠損としてフラッグをつけ、更なる解析から除外した。加えて、シグナル補正(歪み及び勾配)を実行し、対照遺伝子統計を算出し、これらの実験の品質の全般的分類を供した。

30

【0267】

各アレイ上のプローブ強度を、MAS5.0要約アルゴリズムにより要約し、精緻化され(refined)要約されたデータを、CoBiデータベース(Genedata, バーゼル, スイス)にロードした。これらのプローブセット特異的シグナル強度の解析は、Expressionist Pro 4.0 Analyst(GeneData, バーゼル, スイス)ソフトウェアにより行った。Expressionist Analystを用いる解析は、Boxプロット、中央値正規化後のBoxプロット、Global Analyses、Principal成分解析、Hierarchicalクラスター化、マーカー遺伝子解析、Valid value proportion及び統計学的検定：ウェルチ相関によるt-検定を含んだ。このデータセットは、正規化された中央値であった。

40

【0268】

実施例4：エポチロン反応性に関する可能性のあるバイオマーカーの分析

可能性のあるバイオマーカーの分析を、実施例2及び3において明らかにされた方法を用い、サゴピロンに対するレスポンダー、対、ノンレスポンダーの遺伝子発現パターンを比較するために実行した。p53、EGFR及びRas-変異状態のクローサー分析(closer analysis)を、図5に示したように行った。更にp53、HGF、CES2、CYP2C18、CYP2C19、CA9、CA12、ITGA4、EPHA4としての個別の遺伝子の詳細な遺伝子発現分析を、図6-8に示した。バイオマーカーとして示唆された

50

全ての示差的に発現された遺伝子の概要は、図9及び10に示している。変異したp53遺伝子の存在又は減少したp53 mRNA発現レベルは、p53タンパク質の機能喪失につながるが、これは驚くべきことに、サゴピロンのようなエポチロンに対する該対象の可能性のある反応性の指標である(図5及び6)。DAXX及びジストロフィンの増大した遺伝子発現は、サゴピロンのようなエポチロンに対する該対象の可能性のある反応性を示す。CYPアイソフォーム、ミクロソームのエポキシド加水分解酵素、細胞質のエポキシド加水分解酵素、カルボキシルエステラーゼ、CA9、CA12、ITGA4、EPHA4、NRG1、及び/又はHGFの増大した遺伝子発現は、サゴピロン治療に対する該対象の低下した可能性のある反応性の指標である(図6-8)。

#### 【0269】

従って、エポチロンレスポンダーをノンレスポンダーから識別する候補遺伝子/経路のセットが同定された。例えばVEGF、GLUT1、アルドラーゼA、ヘムオキシゲナーゼ、NIP3、PGK1、トランスフェリン、炭酸脱水酵素(carboanhydrase)などの、低酸素症/HIF1 $\alpha$ 経路の一部であるいくつかの遺伝子発現又はタンパク質レベルのダウンレギュレーション又はアップレギュレーションは、エポチロンノンレスポンダーにおいてアップレギュレートされることが認められる(図9)。更にエポチロンの炭酸脱水酵素であるアセタゾラミドとの組合せは、エポチロン(epoghilone)に対する増感につながる(図11に示す)。

#### 【0270】

#### 実施例5：異種移植片モデルと原発性腫瘍の比較

原発性腫瘍及び継代された異種移植片の代表的試料を、組織学的検査のために処理し、切片を組織の組織学を評価し、かついくつかのタンパク質の発現レベルを決定するために染色した(H&E染色)。

#### 【0271】

NSCLC腫瘍異種移植片は、原発性腫瘍と実際同等であることがわかった。ヌードマウスにおける第1継代後、この異種移植片の組織学及び細胞表面タンパク質発現は、原発性腫瘍のそれとよく照合され、このことは、異種移植片は、それらの原発性腫瘍の特徴を維持していることを示している。遺伝子発現プロファイリングは、異種移植片化された腫瘍は、様々な継代後に対応する原発性腫瘍と一緒にクラスター化されることを明らかにしている。加えて比較は、様々な試料間の良好な相関関係を示した。このプロファイリングは、ヌードマウスにおける異種移植後に増殖した腫瘍は、それらの対応する患者腫瘍と比べ、それらの特徴が有意には変更されないことを明らかにしている。本発明において説明されたモデルは、プロスペクティブな抗癌化合物のプロファイリングにとって価値のある道具を表している。

10

20

30

【 図 1 】

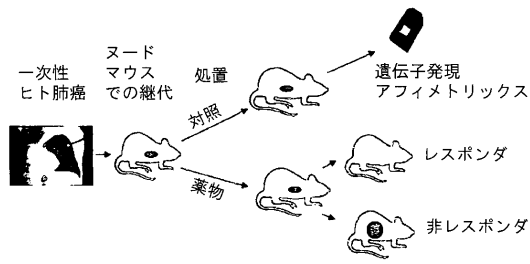


Figure 1

【 図 2 A 】

A

モデル#	サゴピロン	カルボプラチン	パクリタキセル	ゲンシタビン
Lu7298	R	NR	NR	NR
Lu7700	R	NR	NR	R
Lu7860	R	NR	R	NR
Lu7387	R	NR	R	NR
Lu7668	R	R	R	tox
Lu7462	R	NR	NR	R
Lu7336	R	NR	R	R tox
Lu7466	R	NR	R	R
Lu7506	R	R	R	NR
Lu7177	R	NR	NR	R
Lu7433	R	R	R	NR
Lu7064	R	NR	R	NR
Lu7343	R	NR	NR	R
Lu7414	R	NR	NR	NR
Lu7747	NR	NR	NR	NR
Lu7558	NR	R	NR	R
Lu7166	NR	NR	NR	NR
Lu7198	NR	NR	NR	NR tox
Lu7126	NR	NR	N.D.	R
Lu7612	NR	R	R	NR tox
Lu7406	NR	NR	NR	NR
Lu7187	NR	NR	NR	R
応答	14/22	5/22	9/21	9/21
%応答	64%	23%	43%	43%

Figure 2A

【 図 2 B 】

B

モデル#	組織学	サゴピロン	エトポシド	カルボプラチン	ゲンシタビン	パクリタキセル	ナベルピン	応答
Lu7064	PLC	+	++	-	-	++	-	3/6
Lu7126	SCC	+	-	-	+++	n.t.	-	2/6
Lu7166	LCC	+++	++	++	+	-	-	4/6
Lu7177	SCC	+++	-	++	+++	-	-	3/6
Lu7187	PLC	+++	-	++	+++	-	++	4/6
Lu7198	ADC	+	-	+	+	+	+	5/6
Lu7298	SCC	++++	+	+	++	++	+	6/6
Lu7336	PLC	+++	-	+	++	+++	n.t.	4/5
Lu7343	SCC	+++	-	+++	+++	++	-	4/6
Lu7387	ADC	++++	-	-	+++	++++	+	4/6
Lu7406	ADC	+	+	+	+++	+++	-	5/6
Lu7414	SCC	+++	-	++	+++	+++	n.t.	4/5
Lu7433	SCC	+++	-	+++	-	++++	n.t.	3/5
Lu7462	ADC	++++	-	+	++++	+++	n.t.	4/5
Lu7466	ADC	++++	-	-	++++	++++	-	3/6
Lu7506	SCC	+++	-	++++	+	+++	n.t.	4/5
Lu7658	PLC	++	-	++++	+++	-	n.t.	3/5
Lu7612	SCC	+++	-	++++	-	+++	n.t.	3/5
Lu7668	DDC	++++	-	+++	tox	++++	n.t.	3/5
Lu7700	ADC	++++	-	-	++++	++	n.t.	3/5
Lu7747	SCC	+++	-	++	-	++	n.t.	3/5
Lu7860	SCC	+++	+	-	++	+++	n.t.	4/5
応答		22/22	5/22	16/22	17/21	17/21	4/11	

Figure 2B

【 図 3 】

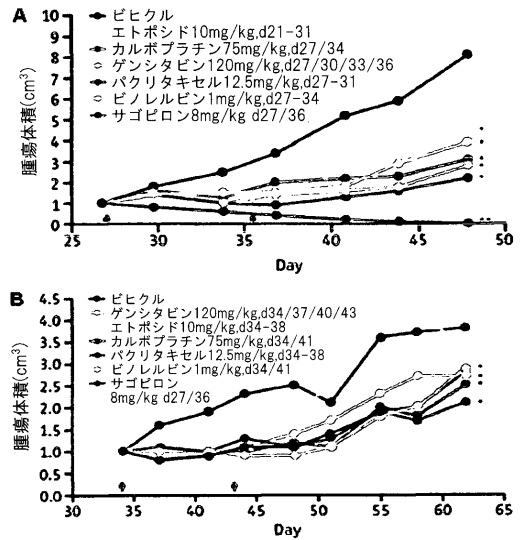


Figure 3

【 図 4 】

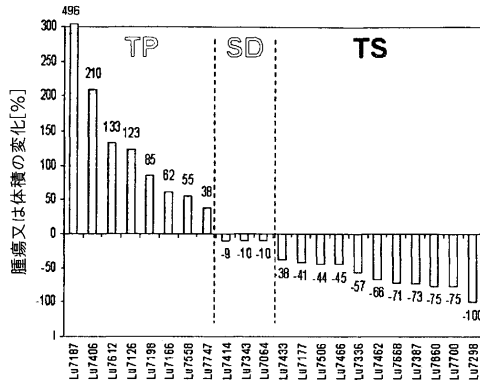


Figure 4

【 図 5 】

モデル#	サゴピロン 応答	EGFR	K-RAS	TP53
Lu7298	TS	wt	wt	Y234C
Lu7700	TS	wt	wt	H193Y
Lu7860	TS	Q787Q	wt	V153F
Lu7387	TS	wt	wt	wt
Lu7668	TS	wt	wt	wt
Lu7462	TS	wt	G12C	G245V
Lu7336	TS	Q787Q	G12D	P190L
Lu7466	TS	wt	wt	R196P
Lu7506	TS	wt	wt	A190fs
Lu7177	TS	wt	wt	M246V
Lu7433	TS	R836R	wt	E258X
Lu7064		wt	wt	A162fs
Lu7343		wt	wt	wt
Lu7414		wt	wt	wt
Lu7747		wt	wt	wt
Lu7558		wt	wt	I232F
Lu7166		wt	wt	wt
Lu7198		IVS18+19; IVS18+73	G12C	wt
Lu7126		wt	wt	wt
Lu7612		wt	wt	wt
Lu7406		wt	wt	P278T
Lu7187		wt	G12C	wt

Figure 5

【 図 6 】

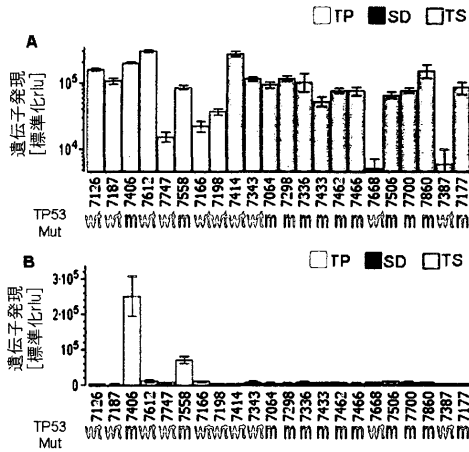


Figure 6

【 図 7 】

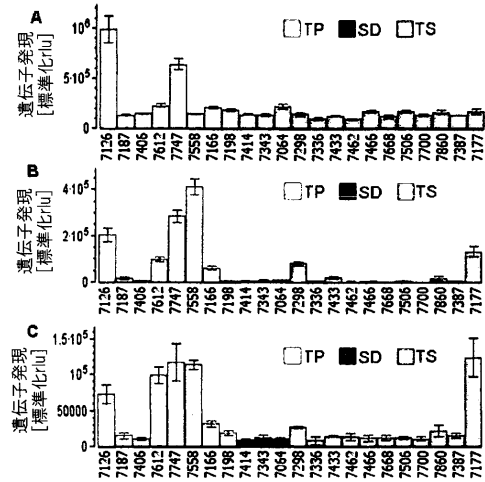


Figure 7

【 図 8 】

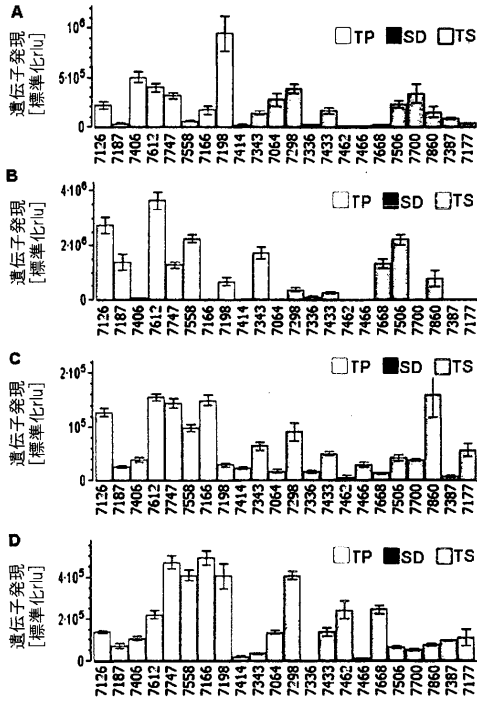


Figure 8

【 図 9 】

遺伝子記号	遺伝子説明	遺伝子ID	平均率	P値
ALDOC	アルドースC,フルクトースビスホスフェート	230	1.5	1.6E-02
BNIP3	BCL2/アデノウイルスE1B 19kDa相互作用タンパク	664	1.7	5.1E-04
BNIP3L	BCL2/アデノウイルスE1B 19kDa相互作用タンパク	666	1.8	2.5E-07
CA12	炭酸脱水酵素II	771	6.3	3.4E-06
CA2	炭酸脱水酵素II	760	4.8	2.3E-03
CA9	炭酸脱水酵素IX	768	3.1	1.0E-05
CES2	カルボキシエステラーゼ2(腸,肝臓)	8824	1.8	2.9E-05
CYP2C18	チクロムP450,ファミリー2,サブファミリー-C,ホリヘプチド18	1562	7.9	3.4E-07
CYP2C9	チクロムP450,ファミリー2,サブファミリー-C,ホリヘプチド9	1559	3.6	9.1E-08
CYP2E1	チクロムP450,ファミリー2,サブファミリー-E,ホリヘプチド1	1571	1.8	5.2E-02
EGLN3	egl 9ホモログ3(C,エレガンス)	112399	1.9	5.0E-02
EIF4E	真核細胞翻訳開始因子4E	1977	1.6	1.3E-05
EIF4EBP1	真核細胞翻訳開始因子4E結合タンパク	1978	1.4	3.7E-04
EPHA4	EPH受容体A4	2043	4.0	1.3E-09
EPHX1	エホキントヒドラーゼ1,ミクロソーム(生体異物)	2052	1.2	3.1E-01
EPHX2	エホキントヒドラーゼ2,細胞	2053	2.0	6.2E-03
HGF	肝細胞増殖因子(ヘパトイエンA;分散因子)	3082	4.1	1.5E-03
HMOX1	ヘムオキシゲナーゼ(デサイクリン)1	3162	1.8	1.3E-02
ITGA6	インテグリン,α6	3655	3.1	2.8E-08
NRG1	ニューレリン1	3084	2.4	5.8E-05
PGK1	ホスホグリセレートキナーゼ1	5230	1.6	4.2E-04
SLC2A1	溶質運搬体ファミリー2(促進性グルコース	6513	2.4	9.9E-05
TF	トランスファー,メンバ-1	7018	4.3	1.0E-03
TP53	腫瘍タンパクp53(リ-フラウメニ症候群)	7157	1.3	2.5E-01
UGT1A1,	UDPグルコシルトランスフェラーゼ1ファミリー,	54575-600,		
UGT1A3-A10	ホリヘプチドA1,A3-A10	54657-9	1.8	2.6E-01
VEGFA	血管内皮増殖因子A	7422	1.4	5.3E-03

Figure 9

【 図 1 0 】

遺伝子記号	遺伝子説明	遺伝子ID	平均率	P値
CYP1B1	チクロムP450,ファミリー1,サブファミリー-B,ホリヘプチド1	1545	0.1	2.4E-11
DAXX	細胞死関連タンパク質6	1616	0.7	4.5E-05
DMD	デュシェン型及びびッカ-型)	1756	0.4	3.7E-03
E2F3	E2F転写因子3	1871	0.6	2.1E-10
FSHPRH1	セントロメアタンパク質1	2491	0.6	3.0E-07
KIFAP3	キネソム関連タンパク質3	22920	0.7	3.6E-02
RPS3KB1	リボソムタンパク質S6キナーゼ,70kDa,	6198	0.6	6.7E-10
TIMP2	ホリヘプチド1	7077	0.4	1.7E-05

Figure 10

【 図 1 1 】

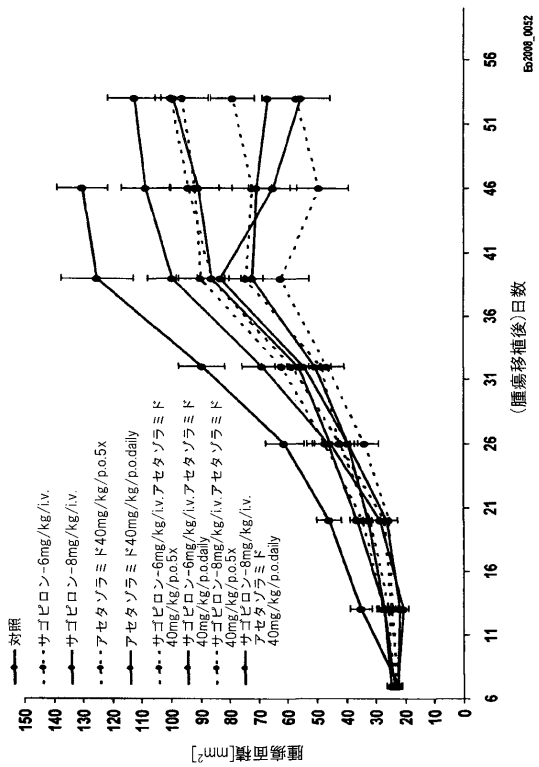


Figure 11

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/005437

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C12Q1/68 G01N33/574		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12Q G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MANI SRIDHAR ET AL: "Activation of the Steroid and Xenobiotic Receptor (Human Pregnane X Receptor) by Nontaxane Microtubule-Stabilizing Agents" CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 11, no. 17, 1 January 2005 (2005-01-01), page 6359, XP008090405 ISSN: 1078-0432 the whole document page 6360, right-hand column	8
X	WO 2006/037993 A (AUVATION LTD [GB]; MURRAY GRAEME IAN [GB]; TELFER COLIN MATHESON [GB];) 13 April 2006 (2006-04-13) the whole document table 2	12
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
*E* earlier document but published on or after the international filing date		*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*&* document member of the same patent family
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search  25 September 2008		Date of mailing of the international search report  14/01/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Pinta, Violaine

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No  
 PCT/EP2008/005437

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/47627 A (US HEALTH [US]; GELBOIN HARRY V [US]; GONZALEZ FRANK J [US]; KRAUSZ KR) 17 August 2000 (2000-08-17) the whole document page 25 - page 26	12
Y	US 2003/220378 A1 (LEE FRANCIS Y F [US]) 27 November 2003 (2003-11-27)  the whole document page 21, left-hand column	1-3,6,7, 9-11, 13-15
Y	KAMATH A V ET AL: "Preclinical pharmacokinetics and oral bioavailability of BMS-310705, a novel epothilone B analog" CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY 2005 GERMANY, vol. 56, no. 2, 2005, pages 145-153, XP002457616 ISSN: 0344-5704 the whole document page 149, left-hand column; table 2	1-3,6,7, 9-11, 13-15
Y	WO 2007/046823 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; LEE HYERIM [US]; SHAW PETER [US]; CLARK) 26 April 2007 (2007-04-26) page 50, line 20 - page 51, line 20 the whole document examples 1,2; tables 1,2	1-3,6,7, 9-11, 13-15
A	BASELGA J ET AL: "Predicting response to ixabepilone: genomics study in patients receiving single agent ixabepilone as neoadjuvant treatment for breast cancer (BC)." BREAST CANCER RESEARCH AND TREATMENT, vol. 94, no. Suppl. 1, 2005, pages S31-S32, XP002457557 & 28TH ANNUAL SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM; SAN ANTONIO, TX, USA; DECEMBER 08 -11, 2005 ISSN: 0167-6806 abstract Affymetrix HGU133 2.0	
A	ATADJA PETER ET AL: "Gene expression profiling of epothilone A-resistant cells" NOVARTIS FOUNDATION SYMPOSIUM, WILEY, CHICHESTER, GB, vol. 243, 2002, pages 119-132, XP008085499 ISSN: 1528-2511 the whole document tables 2,3	

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2008/005437
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/010585 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BECKER RICHARD PAUL [US];) 2 February 2006 (2006-02-02) the whole document	16
A	ESCUIN DANIEL ET AL: "Both microtubule-stabilizing and microtubule-destabilizing drugs inhibit hypoxia-inducible factor-1alpha accumulation and activity by disrupting microtubule function." CANCER RESEARCH 1 OCT 2005, vol. 65, no. 19, 1 October 2005 (2005-10-01), pages 9021-9028, XP002457555 ISSN: 0008-5472 the whole document	
A	IOFFE MARGARITA L ET AL: "Epothilone induced cytotoxicity is dependent on p53 status in prostate cells." THE PROSTATE 1 NOV 2004, vol. 61, no. 3, 1 November 2004 (2004-11-01), pages 243-247, XP002457556 ISSN: 0270-4137 the whole document	
A	WINSEL SEBASTIAN ET AL: "Translational oncology research results strongly support the clinical evaluation of the novel epothilone ZK-EPO in breast cancer." PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL MEETING, vol. 48, April 2007 (2007-04), page 338, XP001537709 & 98TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-CANCER-RESEARCH; LOS ANGELES, CA, USA; APRIL 14 -18, 2007 ISSN: 0197-016X abstract	
A	HAMMER STEFANIE ET AL: "Promising antitumor activity of the novel epothilone ZK-EPO in multidrug-resistant tumor models." PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL MEETING, vol. 48, April 2007 (2007-04), page 545, XP001537708 & 98TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-CANCER-RESEARCH; LOS ANGELES, CA, USA; APRIL 14 -18, 2007 ISSN: 0197-016X abstract	

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/005437

G(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BECKER M ET AL: "Distinct gene expression patterns in a tamoxifen-sensitive human mammary carcinoma xenograft and its tamoxifen-resistant subline MaCa 3366/TAM" MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 4, no. 1, January 2005 (2005-01), pages 151-168, XP002317300 ISSN: 1535-7163 the whole document	
A	WO 03/057916 A (RIKEN INST OF PHYSICAL AND CHE [JP]; KATAGIRI TOYOMASA [JP]; OHNISHI Y) 17 July 2003 (2003-07-17) the whole document	
A	ZEMBUTSU H ET AL: "Genome-wide cDNA microarray screening to correlate gene expression profiles with sensitivity of 85 human cancer xenografts to anticancer drugs" CANCER RESEARCH, vol. 62, no. 2, 15 January 2002 (2002-01-15), pages 518-527, XP002224797 ISSN: 0008-5472 the whole document	
P, Y	WO 2007/117439 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; LEE HYERIM [US]; CLARK EDWIN A [US]; WU) 18 October 2007 (2007-10-18) the whole document claims 1-3,5-7; tables 2,3; sequences 1, 13	16
P, Y	WO 2007/121088 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BURKE GREGORY [US]; LINNA) 25 October 2007 (2007-10-25) the whole document claims 1-31	16
P, Y	WO 2007/140299 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; COHEN MARVIN BARRY [US]) 6 December 2007 (2007-12-06) the whole document	16

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2008/005437**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2008/005437

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

Invention 1: claims 1-3, 6-16 all partially.

method for determining potential responsiveness of a subject to treatment of a pathologic disorder with an epothilone comprising analyzing the expression level of at least one gene or protein encoded by it (marker gene/protein), use of a nucleic acid coding for a marker protein or fragment thereof in a method for determining potential responsiveness of a subject to treatment of a pathologic disorder with an epothilone, use of a nucleic acid hybridizing under stringent conditions to the gene coding for a marker protein, use of an antibody against a marker protein, use of an antibody or antibody-derived binding moiety binding at least one of the expression products of a marker gene in a method for determining potential responsiveness of a subject to treatment of a pathologic disorder with an epothilone, wherein the marker gene or protein is a cytochrome P (CYP) isoform, or the combination of marker genes or proteins comprises said marker gene or protein, where applicable.

Inventions 2-20: claims 1-3, 6-16 all partially.

as for invention 1, wherein the marker gene or protein is

- for invention 2: microsomal epoxide hydrolase (EPHX1),
- for invention 3: cytoplasmic epoxide hydrolase (EPHX2),
- for invention 4: carboxyl esterase 2 (CES2),
- for invention 5: p53 (TP53),
- for invention 6: pro-apoptotic Fas-interacting partner (DAXX),
- for invention 7: neuregulin 1 (NRG1),
- for invention 8: hepatocyte growth factor (HGF),
- for invention 9: dystrophin (DMD),
- for invention 10: aldolase C (ALDOC),
- for invention 11: Carboanhydrase 2 (CA2),
- for invention 12: E2F3,
- for invention 13: EIF4E,
- for invention 14: EIF4ABP1,
- for invention 15: EPHA4,
- for invention 16: ITGA6,
- for invention 17: KIFAP3,
- for invention 18: TIMP2,
- for invention 19: RPS6KB1,
- for invention 20: FSHPRHL.

Invention 21: claims 1-3, 6-16 partially, 4-5 completely

International Application No. PCT/EP2008/005437

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

Invention 22: claims 1-3, 6-16 partially, 4-5 completely as for invention 1, and method for determining potential responsiveness of a subject to treatment of a pathologic disorder with an epothilone, wherein said method comprises detecting the presence of a pathway deregulation, wherein the marker gene or protein consists in UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A8, UGT1A10, or the combination of marker genes or proteins comprises said marker gene or protein, where applicable.

---

Invention 22: claims 1-3, 6-16 partially, 4-5 completely

as for invention 1, and method for determining potential responsiveness of a subject to treatment of a pathologic disorder with an epothilone, wherein said method comprises detecting the presence of a pathway deregulation, wherein the marker gene or protein consists in VEGF (VEGFA), GLUT (SLC2A1), heme oxygenase (HMOX1), NIP3 (BNIP3), BNIP3L, Carboanhydrases 9 and 12 (CA9, CA12), PGK1, transferrin (TF), HIF-prolyl hydroxylase (EGLN3), or the combination of marker genes or proteins comprises said marker gene or protein, where applicable.

---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/005437

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006037993	A	13-04-2006	NONE
WO 0047627	A	17-08-2000	AU 3489400 A US 6623960 B1 US 2005075487 A1
US 2003220378	A1	27-11-2003	NONE
WO 2007046823	A	26-04-2007	CA 2589482 A1 EP 1844334 A2 JP 2008532481 T US 2006121511 A1 US 2008318228 A1
WO 2006010585	A	02-02-2006	AU 2005266484 A1 BR PI0513825 A CA 2573949 A1 CN 1988904 A EP 1773334 A1 JP 2008507573 T KR 20070037498 A
WO 03057916	A	17-07-2003	AU 2003201741 A1 EP 1466016 A2 EP 1953244 A1 JP 2005532036 T US 2003165954 A1
WO 2007117439	A	18-10-2007	EP 1994412 A2
WO 2007121088	A	25-10-2007	AU 2007238307 A1 EP 2004184 A2
WO 2007140299	A	06-12-2007	NONE

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
G 0 1 N 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
C 0 7 D 493/04	(2006.01)	G 0 1 N 37/00	1 0 2
		G 0 1 N 33/53	M
		C 0 7 D 493/04	1 1 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100134784

弁理士 中村 和美

(72)発明者 ハンマー, シュテファニー

ドイツ連邦共和国, 1 0 4 0 7 ベルリン, ベルナルト - リヒテンベルク シュトラーセ 1 1 /  
イー

(72)発明者 ホフマン, イェンス

ドイツ連邦共和国, 1 6 5 6 7 ミューレンベック, パルターシュトラーセ 1 3

(72)発明者 ゾンマー, アネッテ

ドイツ連邦共和国, 1 0 4 3 5 ベルリン, スピネミュンダー シュトラーセ 6

Fターム(参考) 4B024 AA12 HA14

4B063 QA19 QQ02 QQ52 QR32 QR55 QS03 QS34 QS36 QX02

4C071 AA01 BB01 CC12 DD35 EE02 FF09 HH08 JJ04 LL01

4C086 AA01 AA02 BA17 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA16 ZA97 ZB11

ZB15 ZB26

专利名称(译)	用于确定用埃坡霉素治疗病理性疾病的反应性的方法，试剂盒和化合物		
公开(公告)号	<a href="#">JP2010531985A</a>	公开(公告)日	2010-09-30
申请号	JP2010513787	申请日	2008-06-25
[标]申请(专利权)人(译)	拜耳先灵制药公司		
申请(专利权)人(译)	拜耳先灵医药股份公司		
[标]发明人	ハンマーシュテファニー ホフマンイエンス ゾンマーアネッテ		
发明人	ハンマー,シュテファニー ホフマン,イエンス ゾンマー,アネッテ		
IPC分类号	G01N33/53 C12Q1/68 C12N15/09 A61P35/00 A61P29/00 A61P25/00 A61P25/28 A61P19/10 A61P19/02 A61K31/427 G01N37/00 C07D493/04		
CPC分类号	A61P19/02 A61P19/08 A61P19/10 A61P25/00 A61P25/28 A61P29/00 C12Q1/6886 C12Q2600/106 C12Q2600/158 G01N33/57423 G01N33/57484 G01N2800/52		
FI分类号	G01N33/53.D C12Q1/68.A C12N15/00.F A61P35/00 A61P29/00 A61P25/00 A61P25/28 A61P19/10 A61P19/02 A61K31/427 A61P29/00.101 G01N37/00.102 G01N33/53.M C07D493/04.111		
F-TERM分类号	4B024/AA12 4B024/HA14 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ52 4B063/QR32 4B063/QR55 4B063/QS03 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QX02 4C071/AA01 4C071/BB01 4C071/CC12 4C071/DD35 4C071/EE02 4C071/FF09 4C071/HH08 4C071/JJ04 4C071/LL01 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BA17 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA14 4C086/ZA01 4C086/ZA16 4C086/ZA97 4C086/ZB11 4C086/ZB15 4C086/ZB26		
代理人(译)	青木 笃 石田 敬 中村弘 渡边洋一 喀米·金加缪拉		
优先权	2007111484 2007-06-29 EP		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

本发明提供了通过分析基因表达谱和/或某些分子标志物来确定患有包括非小细胞肺癌 ( NSCLC ) 在内的病理疾病的受试者对埃坡霉素治疗的潜在反应性的方法，试剂盒和化合物。从所述受试者获得的样品中。本发明进一步涉及所述化合物用于治疗患有所述病理性疾病的受试者的方法，化合物和用途，任选地与其他治疗剂组合。还提供了由它们编码的基因和/或蛋白质，其表达水平已确定在埃坡霉素应答者和埃坡霉素无应答者之间是不同的。

