

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成21年11月26日(2009.11.26)

【公表番号】特表2009-528287(P2009-528287A)

【公表日】平成21年8月6日(2009.8.6)

【年通号数】公開・登録公報2009-031

【出願番号】特願2008-555888(P2008-555888)

【国際特許分類】

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

C 0 9 K 11/06 (2006.01)

C 0 9 B 57/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 471/04 1 1 2 Z

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 1 2 Q 1/68 A

C 0 9 K 11/06

C 0 9 B 57/00 C S P V

【手続補正書】

【提出日】平成21年10月6日(2009.10.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0159

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0159】

分子モデリング

ウェブから入手可能なソフトウェアCORINA(<http://www2.chemie.uni-erlangen.de/software/corina/corina.html>)(Sadowski, J., 2004, Gasteiger, J.(編集), Handbook of Chemoinformatics - From Data to Knowledge. Wiley-VCH, Weinheim, 231-261頁)を用いて、pdbフォーマットで化合物Iの3次元原子配置を入手した。コンピュータに基づくモデリングには、本発明者らは、低エネルギー結合様式を見つけだすAScore又はLamarckian遺伝的アルゴリズム(Morris, G.M., et al., 1998, J. Computational Chemistry, 19, 1639-1662)によるスコアリング機能を用いたArgusLabソフトウェア(Thompson, M.A.(2004) ArgusLab 4.0.1. Planaria Software LLC, シアトル、ワシントン州)を採用した。dsDNA内への化合物Iのドッキングには、本発明者らは、Aa/Tt塩基ステップ(Base Step)にインターカレートしたアクリジン-ペプチド薬物と共に結晶化されたDNA12量体5'-D(CGC GAATTC GCG)-3'(配列番号1)の3次元配置を用いた(protein data bank PDB ID-1G3X(Malinina, L., et al., 2002, Biochemistry, 41, 9341-9348))。化合物Iのドッキングに先立ち、N()-(9-アクリジノイル)テトラアルギニンアミドをDNAとの複合体から取り除き、化合物IとDNAの両方に水素を付加した。カリフォルニア大学サンフランシスコ校のResource for Biocompu

ting, Visualization, and Informatics が作製した UCSF Chimera パッケージ (Pettersen, E. F., et al., 2004, J Comput Chem, 25, 1605 - 1612) を用いて分子グラフィック画像を作製した。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0173

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0173】

化合物 I の DNA への結合の分子モデリング

化合物 I の構造のモデリングにより、フレキシブルな正に帯電した側鎖を有する平坦で強固な複素環コアが予測される (図 1B)。流体力学試験により化合物 I が DNA 鎖の間にインターカレートすることが示されたことから、本発明者らは、DNA 構造に挿入された化合物 I の推定上のモデルを提唱した。このため、本発明者らは ArgusLab 4.0.1 ソフトウェア並びにアクリジン - ペプチド薬物と複合体形成した dsDNA 12 量体 5' - D (CGCGAATTCGCG) - 3' (配列番号 1) の原子配置を用いた。ドッキングについては、本発明者らは、ArgusLab スコアリング機能 AScore と前記 12 量体全体を包み込むグリッドを用いた。図 4 に示す最もエネルギーの低いコンフォメーション (-4.00 kcal/mol) では、2 組のヌクレオチド (AT/AT) の間にスタックした化合物 I が表されている。遺伝的アルゴリズムによるスコアリング機能又は 2 組の GC ヌクレオチドを用いて同様の結果を得た。