

【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18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-508885(P2005-508885A)  
 【公表日】平成17年4月7日(2005.4.7)  
 【年通号数】公開・登録公報2005-014  
 【出願番号】特願2003-517229(P2003-517229)  
 【国際特許分類】

**A 6 1 K 31/7068 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/706 (2006.01)**  
**A 6 1 K 45/00 (2006.01)**  
**A 6 1 K 48/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**  
**C 0 7 H 19/067 (2006.01)**  
**C 1 2 N 15/09 (2006.01)**

【F I】

A 6 1 K 31/7068 Z N A  
 A 6 1 K 31/706  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 K 48/00  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 C 0 7 H 19/067  
 C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成17年7月27日(2005.7.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

細胞中の核酸メチル化を低減、防止または逆転する方法であって、低メチル化に有効な量の2-ピリミジノン誘導体を細胞に投与し、それにより細胞中のDNAメチル化を低減、防止または逆転する段階を含む方法。

【請求項2】

2-ピリミジノン誘導体またはその代謝物がDNAメチル基転位酵素を阻害する、請求項1記載の方法。

【請求項3】

細胞が細菌細胞、原生生物細胞、真菌細胞、植物細胞、または動物細胞である、請求項1記載の方法。

【請求項4】

細胞に高メチル化核酸分子を含むことが知られているか、または疑われる、請求項1記載の方法。

【請求項5】

既知の、または疑いがある高メチル化核酸分子がCpGジヌクレオチドを含む、請求項4記

載の方法。

【請求項6】

2-ピリミジノン誘導体が炭水化物誘導体を含む、請求項1記載の方法。

【請求項7】

2-ピリミジノン誘導体がゼブラリンまたはゼブラリン誘導体である、請求項6記載の方法。

【請求項8】

DNAメチル化を低減、防止または逆転することが細胞の腫瘍形成状態を改善する、請求項7記載の方法。

【請求項9】

2-ピリミジノン誘導体がオリゴヌクレオチドに組み込まれる、請求項6記載の方法。

【請求項10】

2-ピリミジノン誘導体がオリゴヌクレオチド中で細胞に投与される、請求項9記載の方法。

【請求項11】

2-ピリミジノン誘導体がRNAに組み込まれる、請求項9記載の方法。

【請求項12】

2-ピリミジノン誘導体がDNAに組み込まれる、請求項9記載の方法。

【請求項13】

細胞中の核酸が高メチル化されていると知られているか、または疑われる、請求項9記載の方法。

【請求項14】

細胞が細菌細胞、原生生物細胞、真菌細胞、植物細胞、または動物細胞である、請求項9記載の方法。

【請求項15】

細胞が過剰増殖細胞である、請求項9記載の方法。

【請求項16】

過剰増殖細胞が哺乳類腫瘍細胞である、請求項15記載の方法。

【請求項17】

シチジンデアミナーゼ阻害剤を細胞に事前または同時投与する段階をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項18】

シチジンデアミナーゼ阻害剤がテトラヒドロウリジンである、請求項17記載の方法。

【請求項19】

2-ピリミジノン誘導体が4,6-ジフルオロピリミジノン誘導体である、請求項1記載の方法。

【請求項20】

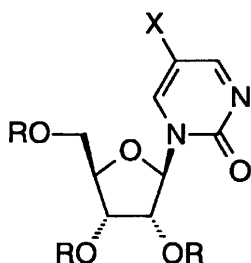
4,6-ジフルオロピリミジノン誘導体が4,6-ジフルオロ-ゼブラリン誘導体である、請求項19記載の方法。

【請求項21】

被験者の高メチル化関連疾患、状態、または障害を治療または改善する方法であって、被験者に低メチル化に有効な量のゼブラリン、または低メチル化活性を保持しているその類縁体もしくは誘導体を投与する段階を含む方法。

【請求項22】

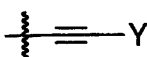
類縁体または誘導体が下記式



[ 式中、R基は独立に、カルボン酸エステル、リン酸エステルおよびエーテルからなる群より選択され、XはH、F、Cl、Br、アルキル、および下記式



または



( 式中、YはH、カルボン酸、カルボン酸エステル、およびハロゲンからなる群より選択される ) による基からなる群より選択される ] を有する、請求項21記載の方法。

【請求項 2 3】

疾患が過剰増殖性疾患である、請求項21記載の方法。

【請求項 2 4】

ゼブラリンが薬学的組成物の形で投与される、請求項21記載の方法。

【請求項 2 5】

ゼブラリンがオリゴヌクレオチドに組み込まれる、請求項21記載の方法。

【請求項 2 6】

オリゴヌクレオチドがRNAである、請求項25記載の方法。

【請求項 2 7】

オリゴヌクレオチドがDNAである、請求項25記載の方法。

【請求項 2 8】

ゼブラリンがオリゴヌクレオチド中で提供される、請求項21記載の方法。

【請求項 2 9】

細胞の腫瘍形成状態を改善する方法であって、細胞内のCpGジヌクレオチドのシトシンのメチル化を低下させるため、低メチル化に有効な量のゼブラリンを細胞に投与し、それにより細胞の腫瘍形成状態を改善する段階を含む方法。

【請求項 3 0】

抗癌剤を細胞に投与する段階をさらに含む、請求項29記載の方法。

【請求項 3 1】

抗癌剤がイフォスファミド、シスプラチン、メトトレキサート、プロカリジン、エトボシド、BCNU、ビンクリスチン、ピンブラスチン、シクロホスファミド、ゲムシタビン、5-フルオロウラシル、パクリタキセル、ドキソルビシン、およびその組み合わせからなる群より選択される、請求項30記載の方法。

【請求項 3 2】

ゼブラリンが薬学的組成物の形で提供される、請求項29記載の方法。

【請求項 3 3】

細胞が被験者の細胞である、請求項29記載の方法。

【請求項 3 4】

標的配列のメチル化阻害法であって、配列を標的配列の少なくとも一部に相補的な誘導体化オリゴヌクレオチドと接触させる段階を含み、誘導体化オリゴヌクレオチドが少なくとも一つの2-ピリミジノン部分を含む方法。

【請求項 3 5】

オリゴヌクレオチドがDNAを含む、請求項34記載の方法。

【請求項36】

オリゴヌクレオチドがRNAを含む、請求項34記載の方法。

【請求項37】

標的配列がCpGジヌクレオチドを含む、請求項34記載の方法。

【請求項38】

標的配列が腫瘍抑制遺伝子の調節領域を含む、請求項34記載の方法。

【請求項39】

接触が細胞内で起こる、請求項34記載の方法。

【請求項40】

細胞が細菌細胞、原生生物細胞、真菌細胞、植物細胞、または動物細胞である、請求項39記載の方法。

【請求項41】

誘導体化オリゴヌクレオチドが少なくとも一つのゼブラリン残基を含む、請求項38記載の方法。

【請求項42】

ゼブラリンに比べ生体系における低メチル化活性を保持している、ゼブラリンの誘導体。

【請求項43】

ゼブラリンに比べてより強い低メチル化活性を有する、請求項42記載の誘導体。

【請求項44】

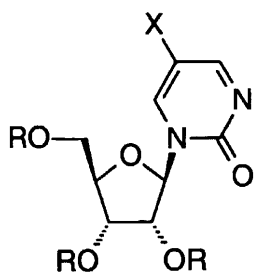
リン酸化ゼブラリン誘導体である、請求項42記載の誘導体。

【請求項45】

2'-デオキシ-ゼブラリン誘導体である、請求項44記載の誘導体。

【請求項46】

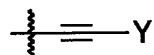
下記式



[式中、R基は独立に、カルボン酸エステル、リン酸エステルおよびエーテルからなる群より選択され、XはH、F、Cl、Br、アルキル、および下記式



または



(式中、YはH、カルボン酸、カルボン酸エステル、およびハロゲンからなる群より選択される)による基からなる群より選択される]を有する、請求項44記載の誘導体。

【請求項47】

核酸メチル化を低減、防止または逆転するためのキットであって、有効な量の2-ピリミジノン誘導体を含むキット。

【請求項48】

2-ピリミジノン誘導体が4,6-ジフルオロ-ゼブラリン誘導体である、請求項47記載のキ

ット。

【請求項49】

阻害を必要としていることが疑われる被験者の高メチル化仲介性疾患または障害を治療するための、請求項47記載のキット。

【請求項50】

説明書をさらに含む、請求項47記載のキット。

【請求項51】

治療を必要とする被験者に少なくとも一回用量の治療物質を投与するための用法を説明書に含む、請求項50記載のキット。

【請求項52】

2-ピリミジノン誘導体がゼブラリンである、請求項47記載のキット。

【請求項53】

2-ピリミジノン誘導体およびテトラヒドロウリジンを含む薬学的組成物。

【請求項54】

2-ピリミジノン誘導体がゼブラリン類縁体である、請求項53記載の組成物。

【請求項55】

2-ピリミジノン誘導体がゼブラリンである、請求項54記載の組成物。