【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19年9月20日(2007.9.20)

【公表番号】特表2007-501775(P2007-501775A)
【公表日】平成19年2月1日(2007.2.1)
【年通号数】公開・登録公報2007-004
【出願番号】特願2006-522330(P2006-522330)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　45/00　　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　37/02　　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　37/06　　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｐ　43/00　　１１１
Ａ６１Ｐ　37/02
Ａ６１Ｐ　37/06
Ａ６１Ｐ　43/00　　１２１

【手続補正書】
【提出日】平成19年8月2日(2007.8.2)
【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】
免疫障害、免疫応答または免疫介在応答の処置、予防または抑制のための、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその薬学的に許容されるプロドラッグを含む医薬。
【請求項２】
臓器、組織または細胞移植のレシピエント患者における急性または慢性移植拒絶反応の予防または処置のための、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその薬学的に許容されるプロドラッグを含む医薬。
【請求項３】
動物に、移植処置の前に、同時にもしくは後に、有効量のヒストンデアセチラーゼ阻害剤化合物を投与することにより、移植後の移植片生存の促進に使用するための、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその薬学的に許容されるプロドラッグを含む医薬。
【請求項４】
免疫障害、免疫応答または免疫介在応答の処置、予防または抑制のための、第二の薬理学的活性剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその薬学的に許容されるプロドラッグと組み合わせて使用するための、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその薬学的に許容されるプロドラッグを含む医薬。
【請求項５】
臓器、組織または細胞移植のレシピエント患者における急性または慢性移植拒絶反応の予防または処置のための、第二の薬理学的活性剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその薬学的に許容されるプロドラッグと組み合わせて使用するための、ヒストンデアセ

チラーゼ阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその薬学的に許容されるプロドラッグを含む医薬。

【請求項６】

動物に、移植処置の前に、同時にもしくは後に、有効量のヒストンデアセチラーゼ阻害剤化合物を投与することにより、移植後の移植片生存の促進を促進するための、第二の薬理学的活性剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその薬学的に許容されるプロドラッグと組み合わせて使用するための、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその薬学的に許容されるプロドラッグを含む医薬。

【請求項７】

第二の薬理学的活性剤が、免疫抑制剤、免疫調節剤、抗生物質、抗ウイルス剤、ステロイド、ＮＳＡＩＤまたはそれらの混合物から選択される、請求項４－６のいずれかに記載の医薬。

【請求項８】

第二の薬理学的活性剤が、スフィンゴシン１－スフィンゴシンリン酸受容体アゴニスト、ｍＴＯＲ阻害剤；カルシニューリン阻害剤；ＴＡＦＡ９３、バイオリムス－７、バイオリムス－９、免疫抑制特性を有するアスコマイシン；シクロホスファミド；メトトレキサート；ソマトスタチン類似体；デオキシスペルグアリン化合物またはその誘導体もしくは類似体、白血球受容体またはそれらのリガンドに対するモノクローナル抗体、またはそのアンタゴニスト；他の免疫調節性化合物；接着分子阻害剤；または抗－ケモカイン抗体または抗－ケモカイン受容体抗体または低分子量ケモカイン受容体アンタゴニスト、およびそれらの混合物から選択される、請求項７記載の医薬。

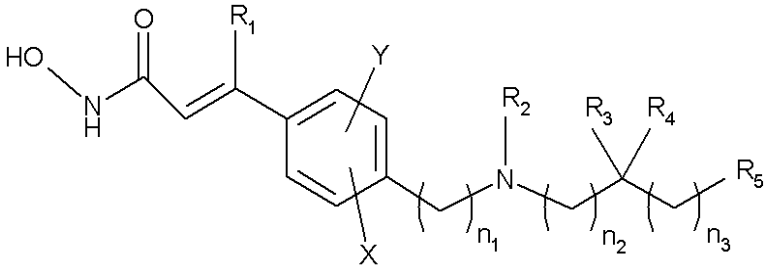
【請求項９】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が、マウスまたはヒト混合リンパ球反応(ＭＬＲ)において、＜５００nMのＩＣ５０を有する、請求項１－８のいずれかに記載の医薬。

【請求項１０】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が

【化１】



(I)

〔式中、

R_1はH、ハロまたは直鎖C_1－C_6アルキルであり；

R_2はH、C_1－C_{10}アルキル、C_4－C_9シクロアルキル、C_4－C_9ヘテロシクロアルキル、C_4－C_9ヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、－$(CH_2)_n$C(O)R_6、－$(CH_2)_n$OC(O)R_6、アミノアシル、HON－C(O)－CH＝C(R_1)－アリール－アルキル－および－$(CH_2)_n$ R_7から選択され；

R_3およびR_4は、同一または異なり、かつ独立して、H、C_1－C_6アルキル、アシルまたはアシルアミノであるか、またはR_3およびR_4は、それらが結合している炭素と一体となって、C＝O、C＝SもしくはC＝NR_8を示すか、またはR_2は、それが結合している窒素と一体となり、そしてR_3は、それが結合している炭素と一体となり、C_4－C_9ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ポリヘテロアリール、非芳香族性ポリヘテロ環またはアリールと非アリールポリヘテロ環の混合環を形成してよく；

R_5はH、C_1－C_6アルキル、C_4－C_9シクロアルキル、C_4－C_9ヘテロシクロアルキル、アシル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキ

ル、芳香族性多環、非芳香族性多環、アリールと非アリールの混合多環、ポリヘテロアリール、非芳香族性ポリヘテロ環およびアリールと非アリールの混合ポリヘテロ環から選択され；
n、n_1、n_2およびn_3は、同一または異なり、かつ独立して０－６から選択され、n_1が１－６であるとき、各炭素原子は、所望によりかつ独立してR_3および／またはR_4で置換されていてよく；
XおよびYは、同一または異なり、かつ独立してH、ハロ、C_1－C_4アルキル、NO_2、C(O)R_1、OR_9、SR_9、CNおよび$NR_{10}R_{11}$から選択され；
R_6はH、C_1－C_6アルキル、C_4－C_9シクロアルキル、C_4－C_9ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、OR_{12}および$NR_{13}R_{14}$から選択され；
R_7はOR_{15}、SR_{15}、S(O)R_{16}、SO_2R_{17}、$NR_{13}R_{14}$および$NR_{12}SO_2R_6$から選択され；
R_8はH、OR_{15}、$NR_{13}R_{14}$、C_1－C_6アルキル、C_4－C_9シクロアルキル、C_4－C_9ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルから選択され；
R_9はC_1－C_4アルキルおよびC(O)－アルキルから選択され；
R_{10}およびR_{11}は、同一または異なり、かつ独立してH、C_1－C_4アルキルおよび－C(O)－アルキルから選択され；
R_{12}はH、C_1－C_6アルキル、C_4－C_9シクロアルキル、C_4－C_9ヘテロシクロアルキル、C_4－C_9ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリールと非アリールの混合多環、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルから選択され；
R_{13}およびR_{14}は、同一または異なり、かつ独立してH、C_1－C_6アルキル、C_4－C_9シクロアルキル、C_4－C_9ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アミノアシルから選択されるか、またはR_{13}およびR_{14}は、それらが結合している窒素と一体となって、C_4－C_9ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ポリヘテロアリール、非芳香族性ポリヘテロ環またはアリールと非アリールの混合ポリヘテロ環であり；
R_{15}はH、C_1－C_6アルキル、C_4－C_9シクロアルキル、C_4－C_9ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよび$(CH_2)_mZR_{12}$から選択され；
R_{16}はC_1－C_6アルキル、C_4－C_9シクロアルキル、C_4－C_9ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ポリヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよび$(CH_2)_mZR_{12}$から選択され；
R_{17}はC_1－C_6アルキル、C_4－C_9シクロアルキル、C_4－C_9ヘテロシクロアルキル、アリール、芳香族性多環、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ポリヘテロアリールおよび$NR_{13}R_{14}$から選択され；
mは０～６から選択される整数であり；そして
ZはO、NR_{13}、SおよびS(O)から選択される。〕
またはその薬学的に許容される塩である、請求項１－９のいずれかに記載の医薬。
【請求項１１】
同時に、一緒に、別々にまたは連続して使用するための、(ａ)ヒストンデアセチラーゼ阻害剤および(ｂ)第二の薬理学的活性剤を含む(ここで、(ａ)および(ｂ)は、いずれの場合も遊離形またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容されるプロドラッグの形で存在する)、免疫障害、免疫応答または免疫介在応答の処置、予防または抑制に、または臓器、組織または細胞移植のレシピエント患者における急性または慢性移植拒絶反応の予防または処置に使用するための、組み合わせ剤。
【請求項１２】
第二の薬理学的活性剤が、請求項７または８に記載の群から選択される、請求項１１記

載の組み合わせ剤。
【請求項１３】
ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が、請求項１０記載の式(Ｉ)の化合物である、請求項１１または１２に記載の組み合わせ剤。
【請求項１４】
ヒストンデアセチラーゼ阻害剤が、Ｎ－ヒドロキシ－３－[４－[[(２－ヒドロキシエチル)[２－(１Ｈ－インドール－３－イル)エチル]－アミノ]メチル]フェニル]－２Ｅ－２－プロペンアミド、Ｎ－ヒドロキシ－３－[４－[[[２－(１Ｈ－インドール－３－イル)エチル]－アミノ]メチル]フェニル]－２Ｅ－２－プロペンアミドおよびＮ－ヒドロキシ－３－[４－[[[２－(２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル)－エチル]－アミノ]メチル]フェニル]－２Ｅ－２－プロペンアミド、またはその薬学的に許容される塩もしくはその薬学的に許容されるプロドラッグからなる群から選択される、請求項１３記載の組み合わせ剤。
【請求項１５】
ＨＤＡＩ化合物および第二の薬学的活性剤が、相乗的に有効な量で存在する、請求項１１から１４のいずれかに記載の組み合わせ剤。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００６６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００６６】
第二の薬理学的活性剤の具体例は、ステロイド(例えば、メチルプレドニゾロン酢酸塩)；免疫調節剤(例えば、スフィンゴシン１－スフィンゴシンリン酸受容体アゴニストＦＴＹ－７２０)；ＮＳＡＩＤ；およびアザチオプリン、１５－デオキシスペルグアリン、シクロスポリン、ミゾルビン、ミコフェノール酸モフェチル、ミコフェノール酸またはその塩、ブレキナールナトリウム、レフルノミド、ＦＫ－５０６またはＦＫ－７７８のような他の既知の免疫抑制剤を含む。抗炎症適用のために、ＨＤＡＩ化合物は、抗炎症剤、例えば、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンおよびデキサメタゾンのようなコルチコステロイドと投与できる。これらの活性剤の投与量は、処置すべき状態および個体に依存して変化するであろう。
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００６７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００６７】
第二の薬理学的活性剤のさらなる例は、スフィンゴシン１－スフィンゴシンリン酸受容体アゴニスト、例えばＦＴＹ－７２０またはその類似体、例えば１９９４年４月２８日公開のＷＯ９４／０８９４３、ＥＰ１００２７９２Ａ１、ＥＰ０７７８,２６３Ａ１,ＷＯ０２／１８３９５、ＷＯ０２／０７６９９５、ＷＯ０２／０６２６８、ＪＰ－１４３１６９８５、ＷＯ０３／２９１８４、ＷＯ０３／２９２０５、ＷＯ０３／０６２２５２、ＷＯ０３／０６２２４８またはＷＯ０３／０６１５６７に記載のもの、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばラパマイシン、４０－Ｏ－(２－ヒドロキシエチル)－ラパマイシンおよび１９９４年４月２８日公開のＷＯ９４／０９０１０１に記載の化合物、カルシニューリン阻害剤、シクロスポリン、ＣＣＩ７７９、ＡＢＴ５７８、ラパログまたはＡＰ２３５７３、ＡＰ２３４６４、ＡＰ２３６７５またはＡＰ２３８４１；ＴＡＦＡ９３、バイオリムス－７、バイオリムス－９、免疫抑制特性を有するアスコマイシン、例えばＡＢＴ－２８１、ＡＳＭ９８１など；シクロホスファミド；メトトレキサート；オクトレオチド、ランレオチド、バプレオチド(vapreotide)またはＳＯＭ２３０のようなソマトスタチン類似体；デオキシスペル

グアリン化合物またはその誘導体もしくは類似体、例えば１５－ＤＳＧ、白血球受容体、例えば、ＭＨＣ、ＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ７、ＣＤ８、ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８、ＣＤ２５、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ４０。ＣＤ４５、ＣＤ５８、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３４、ＣＤ１３７、ＩＣＯＳ、ＣＤ１５０(ＳＬＡＭ)、ＣＤ１５２、ＯＸ４０、４－１ＢＢまたはそれらのリガンド、例えばＣＤ１５４に対するモノクローナル抗体、またはそのアンタゴニスト；他の免疫調節性化合物、例えばＣＴＬＡ４またはその変異体の細胞外ドメインの少なくとも一部、例えば非ＣＴＬＡ４タンパク質配列と結合したＣＴＬＡ４またはその変異体の少なくとも一部を有する組み換え結合分子、例えばＣＴＬＡ４Ｉｇ(例えばＡＴＣＣ６８６２９と命名)またはその同族体または変異体、例えばＬＥＡ２９Ｙ；接着分子阻害剤、例えばＬＦＡ－１アンタゴニスト、ＩＣＡＭ－１または－３アンタゴニスト、抗－ＬＦＡ－１または抗－ＩＣＡＭ抗体、ＶＣＡＭ－４アンタゴニストまたはＶＬＡ－４アンタゴニスト；または抗－ケモカイン抗体または抗－ケモカイン受容体抗体または低分子量ケモカイン受容体アンタゴニスト、例えば抗ＭＣＰ－１抗体を含む。好ましくは、移植拒絶反応の予防、遅延または処置に有用な薬剤は、カルシニューリン阻害剤、もっとも好ましくはシクロスポリンＡ、ＦＫ５０６またはＦＫ７７８である。

【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００７１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００７１】
他の態様において本発明は、とりわけ本明細書に記載のものから、もっともとりわけ好ましいとして記載したものから選択されるヒストンデアセチラーゼ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくはその薬学的に許容されるプロドラッグを、所望により、少なくとも１個の薬学的に許容される担体と共に含む、免疫障害、免疫応答または免疫介在応答の処置、予防または抑制のための(とりわけ該免疫障害は自己免疫疾患または炎症性疾患から選択されるものである)、または臓器、組織または細胞移植のレシピエント患者における急性または慢性移植拒絶反応の予防または処置のための、医薬組成物に関する。

【手続補正５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００７４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００７４】
細胞アッセイ：同種混合リンパ球反応(ＭＬＲ)：
本発明の薬剤は、Ｔ細胞阻害活性を示す。より特に、本発明の薬剤は、例えば下記試験法により証明されるように、例えば水溶液中のＴ細胞活性化および／または増殖を防止する。２方向ＭＬＲを標準法に従い行う(J. Immunol. Methods, 1973, 2, 279およびMeo T. et al., Immunological Methods, New York, Academic Press, 1979, 227-39)。簡単に述べると、ＣＢＡおよびＢＡＬＢ／ｃマウスからの脾臓細胞(平底組織培養マイクロタイタープレート中、各系由来の細胞１．６×１０^{5}／ウェル、合計３．２×１０^{5})を、１０％ＦＣＳ、１００Ｕ／mlペニシリン、１００μｇ／mlストレプトマイシン(Gibco BRL, Basel, Switzerland)、５０μＭ　２－メルカプトエタノール(Fluka, Buchs, Switzerland)および連続希釈した化合物を含むＲＰＭＩ培地中でインキュベートする。試験化合物あたり、７個の３倍希釈工程をデュプリケートで行う。４日間のインキュベート後、１μＣｉ^{3}Ｈ－チミジンを添加する。細胞を、さらに５時間のインキュベーション時間の後に回収し、取り込まれた^{3}Ｈ－チミジンを、標準法に従い測定する。ＭＬＲの背景値(低対照)は、ＢＡＬＢ／ｃ細胞単独の増殖である。低対照をすべての値から減ずる。いずれのサンプルも含まない高対照を１００％増殖として取る。サンプルによる阻害パーセントを計算し、５０％阻害に必要な濃度(ＩＣ$_{50}$値)を決定する。このアッセイにおいて、本発明の薬

剤は、１nMから１０μM、好ましくは１nMから５００nMの範囲のＩＣ$_{50}$値を有する。式(Ｉ)の化合物、例えばＮ－ヒドロキシ－３－[４－[[[２－(２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル)－エチル]－アミノ]メチル]フェニル]－２Ｅ－２－プロペンアミドは、９nMのＩＣ$_{50}$値を示す。

【手続補正６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００８５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００８５】

ＨＤＡ阻害剤と第二の薬学的活性剤の併用投与は、いずれかの化合物を別々に投与して達成される効果の加算よりも大きい効果である、相乗効果をもたらし得る。具体的に、相乗効果は、ＨＤＡＩを、スフィンゴシン１－スフィンゴシンリン酸受容体アゴニストのような免疫調節剤と併用投与したときに観察される。相乗効果はまた、ＨＤＡＩをｍＴＯＲ阻害剤、例えば４０－Ｏ－(２－ヒドロキシエチル)－ラパマイシンと併用投与したときにも観察される。具体的に、相乗効果は、Ｎ－ヒドロキシ－３－[４－[[[２－(２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル)－エチル]－アミノ]メチル]フェニル]－２Ｅ－２－プロペンアミドを、スフィンゴシン１－スフィンゴシンリン酸受容体アゴニストと併用投与したときに見られる。さらに、相乗効果は、Ｎ－ヒドロキシ－３－[４－[[[２－(２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル)－エチル]－アミノ]メチル]フェニル]－２Ｅ－２－プロペンアミドを、ｍＴＯＲ阻害剤、例えば４０－Ｏ－(２－ヒドロキシエチル)－ラパマイシンと併用投与したときに見られる。

【手続補正７】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１１１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０１１１】

実施例２

ラット心臓移植

使用した血統の組み合わせは、雄Lewis(ＲＴ１ハプロタイプ)およびＢＮ(ＲＴ１ハプロタイプ)である。動物を吸入イソフルオランを使用して麻酔する。ドナーラットを、大動脈を介した放血をしながら腹部下大静脈を介してヘパリン処理した後、胸部を開放して、心臓を急速に冷却する。大動脈を、最初の分枝に対して遠位で結紮して分け、腕頭動脈を最初の分岐点で分ける。左肺動脈を結紮して分け、右側を分けるが、開放したままにする。他のすべての血管を自由に切断し、結紮して分け、ドナー心臓を氷冷食塩水上に出す。