

【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29年11月30日(2017.11.30)

【公開番号】特開2017-190338(P2017-190338A)

【公開日】平成29年10月19日(2017.10.19)

【年通号数】公開・登録公報2017-040

【出願番号】特願2017-141932(P2017-141932)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 21/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 38/05 (2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)
 A 6 1 K 31/357 (2006.01)
 A 6 1 K 31/427 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4433 (2006.01)
 G 0 1 N 33/15 (2006.01)
 G 0 1 N 33/50 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/06
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 21/02
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 K 38/05
 A 6 1 K 31/422
 A 6 1 K 31/357
 A 6 1 K 31/427
 A 6 1 K 31/4433
 G 0 1 N 33/15 Z
 G 0 1 N 33/50 Z

【手続補正書】

【提出日】平成29年9月19日(2017.9.19)

【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】

癌を患っている被験体を治療するための組成物であって、プロテアソーム阻害剤とアグレソーム阻害剤とを含み、該アグレソーム阻害剤は、HDAC6 酵素活性を選択的に阻害する、組成物。

【請求項 2】

前記癌は、多発性骨髄腫、白血病、リンパ腫、乳癌、肺癌または肝癌である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

癌細胞を処理するための、プロテアソーム阻害剤およびアグレソーム阻害剤を含む、組成物であって、該アグレソーム阻害剤は、HDAC6 酵素活性を選択的に阻害する、組成物。

【請求項 4】

前記細胞は、被験体または培養細胞由来の細胞である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記被験体由来細胞は、骨髄間質細胞 (BMSC)、末梢血単核細胞 (PBMC)、リンパ球、血液細胞、他の上皮細胞、骨髄形質細胞、原発性癌細胞、患者由来腫瘍細胞、造血幹細胞、神経幹細胞、固形腫瘍細胞、星状細胞または毛嚢由来の細胞である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記培養細胞は、MM.1S、U266、RPMI8226、DOX40、MM.1R、INA-6、LR5、他の原発性癌細胞株および株化癌細胞株に由来する、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 7】

多発性骨髄腫を患っている被験体を治療するための、プロテアソーム阻害剤およびアグレソーム阻害剤を含む、組成物であって、該アグレソーム阻害剤は、HDAC6 酵素活性を選択的に阻害する、組成物。

【請求項 8】

被験体における癌を治療するためのキットであって、
HDAC6 を選択的に阻害するアグレソーム阻害剤を収容する容器；ならびに
該被験体における該癌の治療のために、プロテアソーム阻害剤と組み合わせて該アグレソーム阻害剤を使用するための説明書
を含む、キット。

【請求項 9】

前記容器が、前記アグレソーム阻害剤の治療上有効な量と、薬学的に受容可能なキャリアとを収容する、請求項 8 に記載のキット。

【請求項 10】

前記アグレソーム阻害剤がチューバシン (tubacin) である、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の組成物またはキット。

【請求項 11】

前記アグレソーム阻害剤が、金属結合部分を含む、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の組成物またはキット。

【請求項 12】

前記金属結合部分が亜鉛結合部分である、請求項 11 に記載の組成物またはキット。

【請求項 13】

前記亜鉛結合部分がヒドロキサメート部分である、請求項 12 に記載の組成物またはキ

ット。

【請求項 14】

前記ヒドロキサメート部分が、けい皮酸ヒドロキサメート、ヒドロキサメートの O - エーテルまたは環状ヒドロキサメートを含む、請求項 13 に記載の組成物またはキット。

【請求項 15】

前記ヒドロキサメート部分が、ヒドロキサメート基で置換されたアルキレン鎖を含む、請求項 13 に記載の組成物またはキット。

【請求項 16】

前記ヒドロキサメート部分が、アルキレン部分を有する、アミド基で置換されたフェニル基を含み、ここで、該アルキレン鎖が、4 個と 8 個との間の炭素原子を有し、かつ、該アルキレン鎖が、末端のヒドロキサメート基で置換されている、請求項 13 に記載の組成物またはキット。

【請求項 17】

前記アグレスーム阻害剤が、前記金属結合部分と、該アグレスーム阻害剤の、その生物学的標的に結合する原因となる標的結合部分との間に、リンカーアームまたはその他のスペーサ用部分を含む、請求項 11 から 16 のいずれかに記載の組成物またはキット。

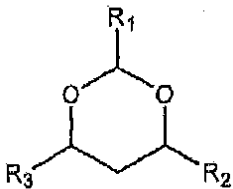
【請求項 18】

前記アグレスーム阻害剤の前記標的結合部分とその生物学的標的に結合するとき、前記リンカーアームまたはその他のスペーサ用部分が、前記金属結合部分を標的阻害に有利な位置へと向ける、請求項 17 に記載の組成物またはキット。

【請求項 19】

前記アグレスーム阻害剤は、以下の式：

【化 1】



のもの、またはその薬学的に受容可能な塩であり、

ここで、

R₁ は、環式または非環式、置換または非置換、分岐または非分岐脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分岐または非分岐ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分岐または非分岐アシル；置換または非置換、分岐または非分岐アリール；置換または非置換、分岐または非分岐ヘテロアリール；-OR_A；-C(=O)R_A；-CO₂R_A；-SR_A；-SOR_A；-SO₂R_A；-N(R_A)₂；-NHC(O)R_Aまたは-C(R_A)₃であり、各R_Aの箇所は、独立に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシまたはヘテロアリールチオ部分であり、

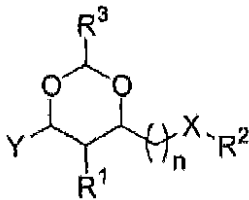
R₂ は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分岐または非分岐脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分岐または非分岐ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分岐または非分岐アシル；置換または非置換、分岐または非分岐アリール；置換または非置換、分岐または非分岐ヘテロアリール；-OR_B；-C(=O)R_B；-CO₂R_B；-CN；-SCN；-SR_B；-SOR_B；-SO₂R_B；-NO₂；-N(R_B)₂；-NHC(O)R_Bまたは-C(R_B)₃であり、各R_Bの箇所は、独立に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシまたはヘテロアリールチオ部分であり、そして

R₃ は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分岐または非分岐脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分岐または非分岐ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分岐または非分岐アシル；置換または非置換、分岐または非分岐アリール；置換または非置換、分岐または非分岐ヘテロアリール；-OR_C；-C(=O)R_C；-CO₂R_C；-CN；-SCN；-SR_C；-SOR_C；-SO₂R_C；-NO₂；-N(R_C)₂；-NHC(O)R_Cまたは-C(R_C)₃であり、各R_Cの箇所は、独立に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アシル部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシまたはヘテロアリールチオ部分である、請求項1から18のいずれか1項に記載の組成物またはキット。

【請求項20】

前記アグレスーム阻害剤は、以下の式：

【化2】



のもの、またはその薬学的に受容可能な塩であり、

R¹ は、水素、あるいは脂肪族部分、脂環式部分、ヘテロ脂肪族部分、複素環部分、芳香族部分またはヘテロ芳香族部分であり、

n は 1 ~ 5 であり、

R² は、水素、保護基、あるいは脂肪族部分、脂環式部分、ヘテロ脂肪族部分、複素環部分、芳香族部分またはヘテロ芳香族部分であり、

X は -O-、-C(R^{2A})₂-、-S- または -NR^{2A}- であり、R^{2A} は、水素、保護基、あるいは脂肪族部分、脂環式部分、ヘテロ脂肪族部分、複素環部分、芳香族部分またはヘテロ芳香族部分であり、

あるいは、R² および R^{2A} の二つ以上の箇所は、一緒に、脂環式部分または複素環部分、あるいはアリール部分またはヘテロアリール部分を形成し、

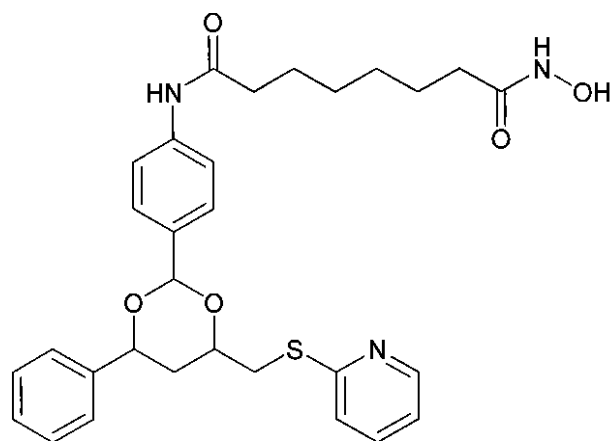
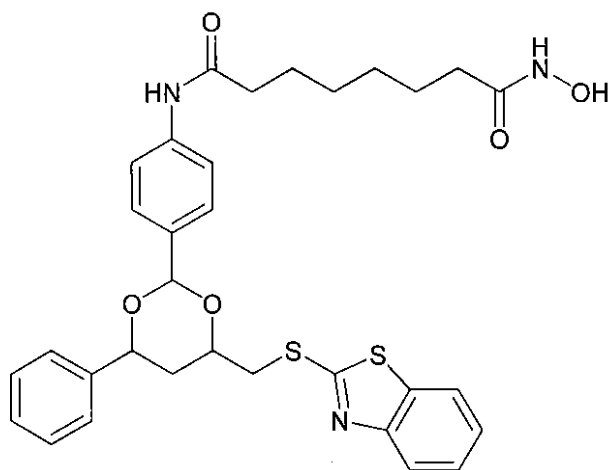
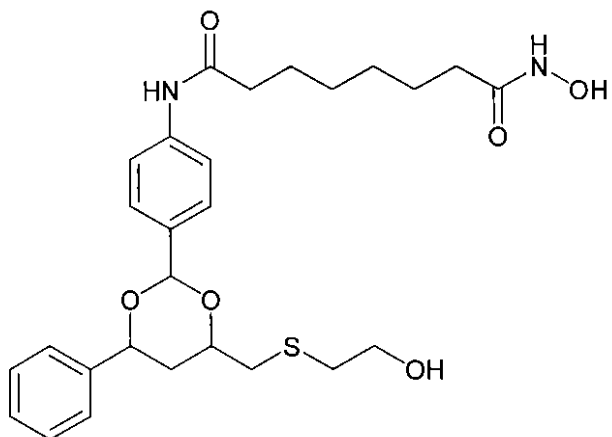
R³ は、脂肪族部分、脂環式部分、ヘテロ脂肪族部分、複素環部分、芳香族部分またはヘテロ芳香族部分であり、

Y は、水素、あるいは脂肪族部分、脂環式部分、ヘテロ脂肪族部分、複素環部分、芳香族部分またはヘテロ芳香族部分である、請求項1から18のいずれか1項に記載の組成物またはキット。

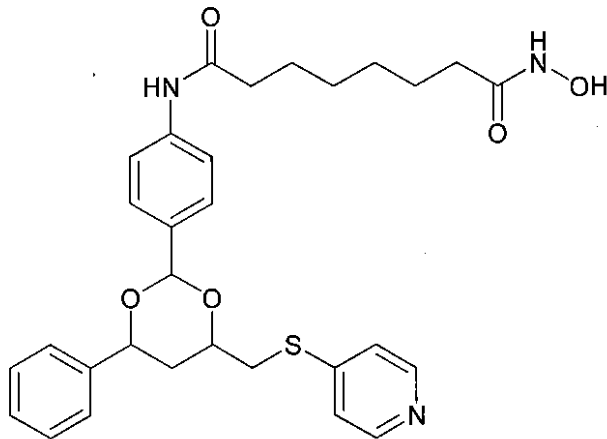
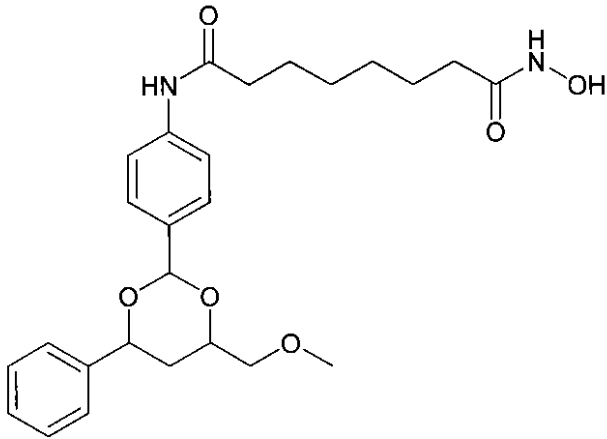
【請求項21】

前記アグレスーム阻害剤は、以下の式：

【化 4】



【化5】

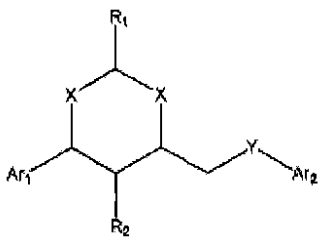


の一つまたはその薬学的に受容可能な塩である、請求項1から18のいずれか1項に記載の組成物またはキット。

【請求項22】

前記アグレソーム阻害剤は、式

【化6】



の化合物であり、

各Xは、独立に、O、S、CH₂またはNR₃であり、

Yは、O、S、CH₂またはNR₄であり、

Ar₁およびAr₂は、それぞれ独立にアリール基であり、

R₁は、低級アルキル基またはアリール基であり、

R₂は、水素、低級アルキル基またはアリール基であり、そして

R₃は、水素、低級アルキル基、アリール基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基またはアミノカルボニル基である、請求項1から18のいずれか1項に記載の組成物またはキット。

【請求項23】

請求項22に記載の組成物またはキットであって、

両方の箇所のXはOであり、

YはSであり、

A r₁ はフェニルまたは置換フェニルであり、
A r₂ はヘテロアリールであり、
R₁ はフェニルまたは置換フェニルであり、そして
R₂ は水素である、組成物またはキット。

【請求項 24】

化学療法薬剤、照射、ホルモン薬剤、生物薬剤および/または抗炎症薬剤の一つ以上と
同時に前記被験体に投与されることを特徴とする、請求項 1 から 23 のいずれか 1 項に記
載の組成物またはキット。

【請求項 25】

前記化学療法薬剤は、タモキシフェン、トラスツザマブ、ラロキシフェン、ドキソルビ
シン、フルオロウラシル / 5 - f u、パミドロネート二ナトリウム、アナストロゾール、
エクセメスタン、シクロホスファミド、エピルピシン、レトロゾール、トレミフェン、フ
ルベストラント、フルオキシメステロン、トラスツズマブ、メトトレキセート、メガスト
ロールアセテート、ドセタキセル、パクリタキセル、テストラクトン、アジリジン、ピン
ブラスチン、カペシタピン、ゴセレリンアセテート、ゾレドロン酸、タキソール、ピンブ
ラスチンまたはピンクリスチンである、請求項 24 に記載の組成物またはキット。

【請求項 26】

前記被験体はヒトであるかまたは前記細胞はヒト細胞である、請求項 1 から 25 のい
ずれか 1 項に記載の組成物またはキット。

【請求項 27】

前記プロテアソーム阻害剤が、M G 1 3 2、s a p o j a r g o n および N P I - 0 0
5 2 からなる群より選択される、請求項 1 から 26 のいずれか 1 項に記載の組成物または
キット。