

【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28年9月1日 (2016.9.1)

【公表番号】特表2015-527316(P2015-527316A)

【公表日】平成27年9月17日 (2015.9.17)

【年通号数】公開・登録公報2015-058

【出願番号】特願2015-521033(P2015-521033)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/553 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 31/7105 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 31/5517 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/553 Z N A

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 31/7105

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 31/5517

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 35/00

C 1 2 N 15/00 G

【手続補正書】

【提出日】平成28年7月11日 (2016.7.11)

【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

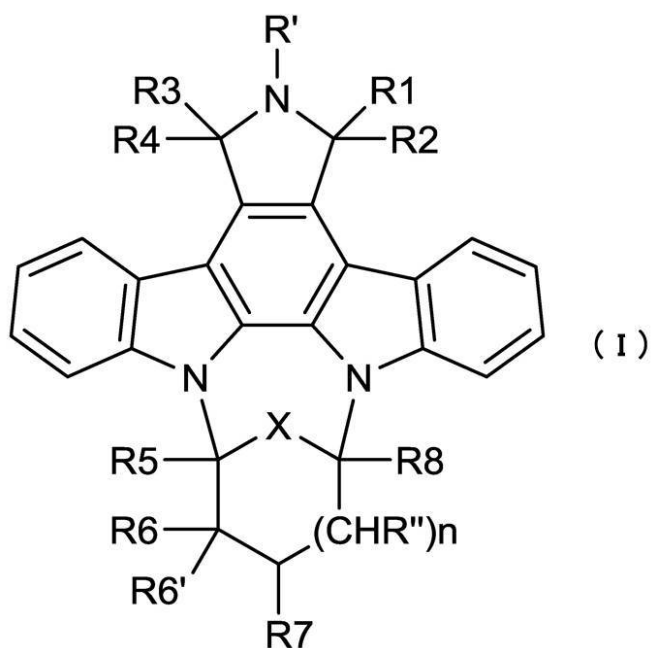
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医薬として用いるための、少なくとも 1 種類の H D A C 4 サイレンシング剤と、式 (I) :

【化 1】



(式中、

R' は、H 又はアルキルであり；

R'' は、H 又はアルコキシであり；

R1 及び R2 は、H であるか、又は一緒にオキソを形成し；

R3 及び R4 は、独立して H 若しくは OH であるか、又は一緒にオキソを形成し；

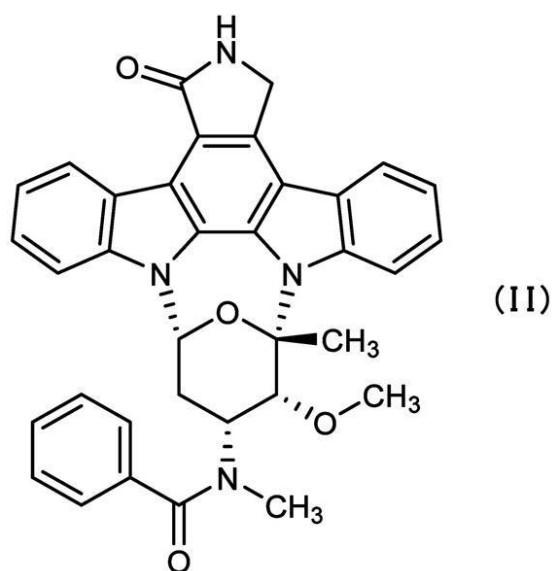
R5、R6、R6'、R7、及び R8 は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシルアルキル、アルコシカルボニル、モノアルキルアミノ及びジアルキルアミノからなる群から選択され；

X は、CH₂ 又は O であり；

n は、0 又は 1 である）

の化合物、又は式 (II)

【化 2】



の化合物との組合せ。

【請求項 2】

前記 HDAC4 サイレンシング剤が、siRNA 分子、DsiRNA 分子、人工 miR

N A 前駆体、s h R N A 分子、アンチセンスオリゴヌクレオチド、及びリボザイムからなる群から選択される、請求項 1 に記載の組合せ。

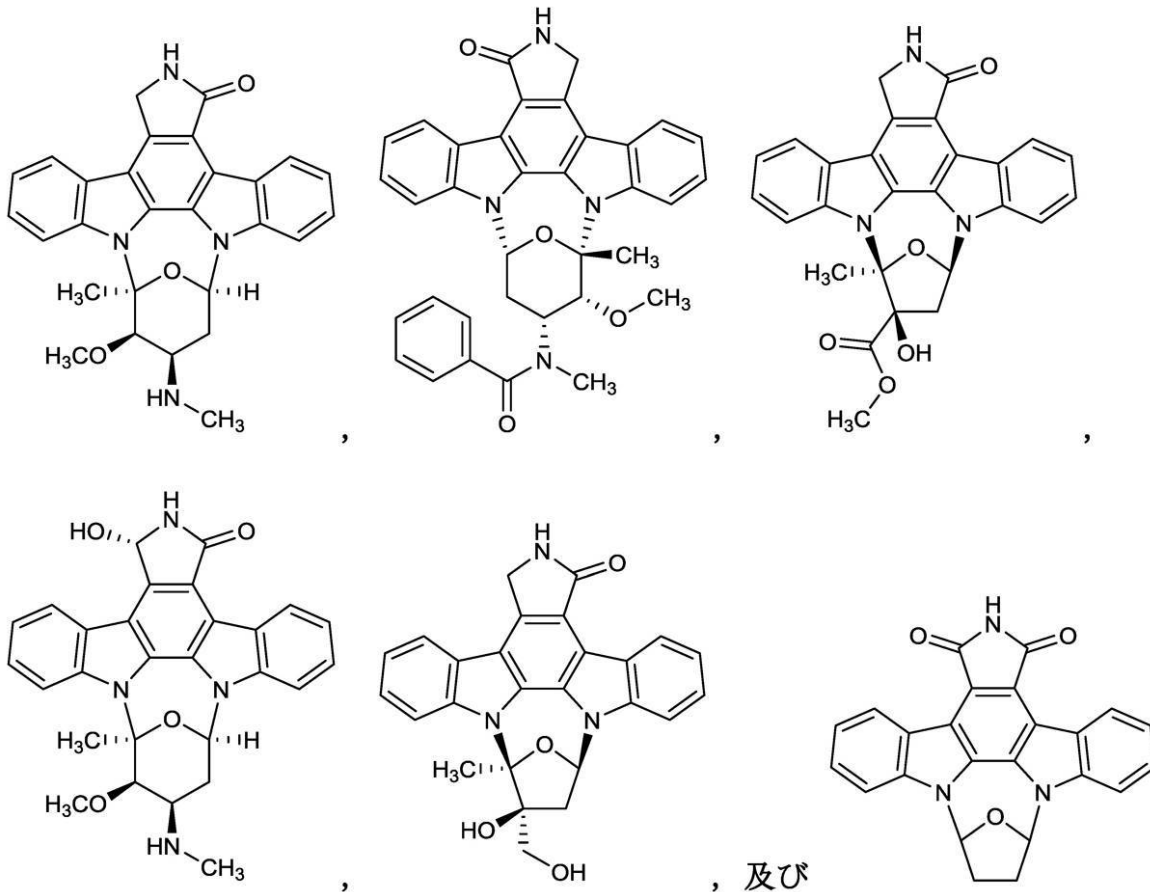
【請求項 3】

前記 H D A C 4 サイレンシング剤が、配列番号 1 から 1 7 0 からなる群から選択される核酸配列を含む、請求項 1 に記載の組合せ。

【請求項 4】

式 (I) 又は (I I) の前記化合物が、

【化 3】



からなる群から選択される、請求項 1 に記載の組合せ。

【請求項 5】

脳がん、神経膠腫、星状細胞腫、及びグリア芽細胞腫からなる群から選択される過剰増殖性疾患の処置で用いるための、請求項 1 に記載の組合せ。

【請求項 6】

前記 H D A C 4 サイレンシング剤及び式 (I) 又は (I I) の前記化合物が、同時に、逐次に、又は別々に投与される、請求項 1 から 5 までのいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項 7】

請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載の組合せ、及び少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

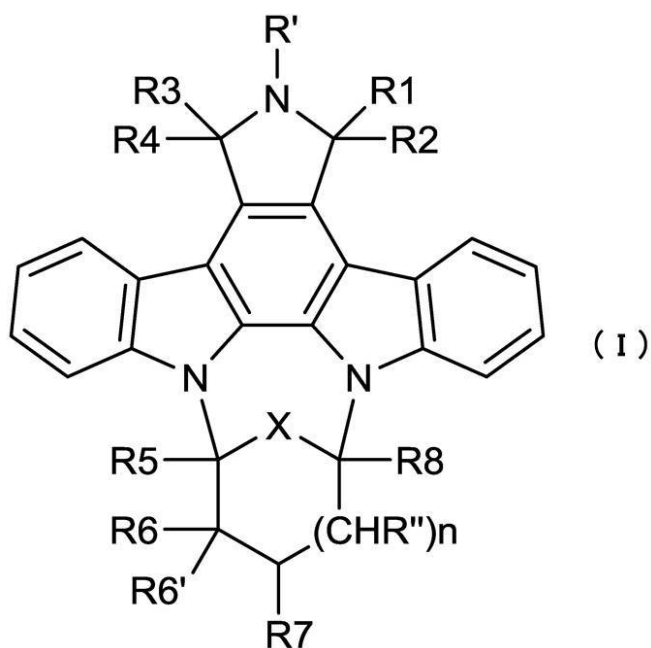
【請求項 8】

少なくとも 1 種類の H D A C 4 サイレンシング剤を含む、過剰増殖性細胞を化学療法剤に対して感作させる医薬組成物。

【請求項 9】

少なくとも 1 種類の H D A C 4 サイレンシング剤を含む、化学療法剤と組合せて過剰増殖性疾患を処置する医薬組成物であって、該化学療法剤が、式 (I) :

【化 4】



(式中、

R ' は、H 又はアルキルであり；

R ' ' は、H 又はアルコキシであり；

R 1 及び R 2 は、H であるか、又は一緒にオキソを形成し；

R 3 及び R 4 は、独立してH、OHであるか、又は一緒にオキソを形成し；

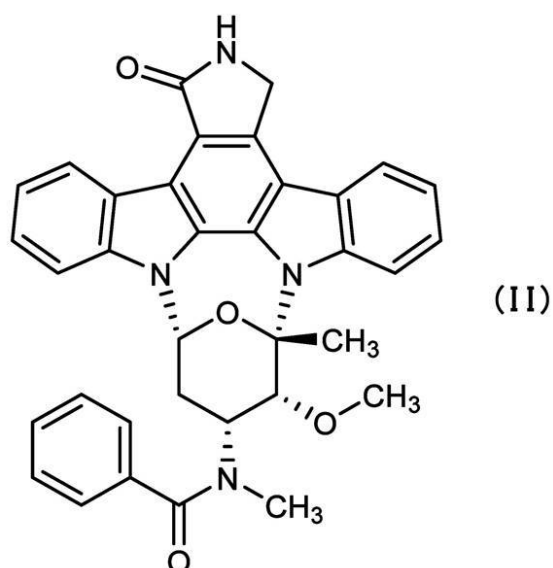
R 5、R 6、R 6 '、R 7、及び R 8 は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシルアルキル、アルコシカルボニル、モノアルキルアミノ及びジアルキルアミノからなる群から選択され；

X は、C H ₂ 又はOであり；

n は、0 又は1である）

の化合物、又は式 (I I)

【化 5】



の化合物を含み、該 H D A C 4 サイレンシング剤と化学療法剤は、併用して、同時に、又は逐次に対象に投与される、医薬組成物。

【請求項 1 0】

前記HDAC4サイレンシング剤が、siRNA分子、DsiRNA分子、人工miRNA前駆体、shRNA分子、アンチセンスオリゴヌクレオチド、及びリボザイムからなる群から選択される、請求項8又は9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記HDAC4サイレンシング剤が、配列番号1から170からなる群から選択される核酸配列を含む、請求項8～10までのいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項12】

脳がん、神経膠腫、星状細胞腫、及びグリア芽細胞腫からなる群から選択される過剰増殖性疾患の処置のための、請求項8～11までのいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記HDAC4サイレンシング剤及び式(I)の前記化合物が、同時に、逐次に、又は別々に投与される、請求項8から12までのいずれか一項に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

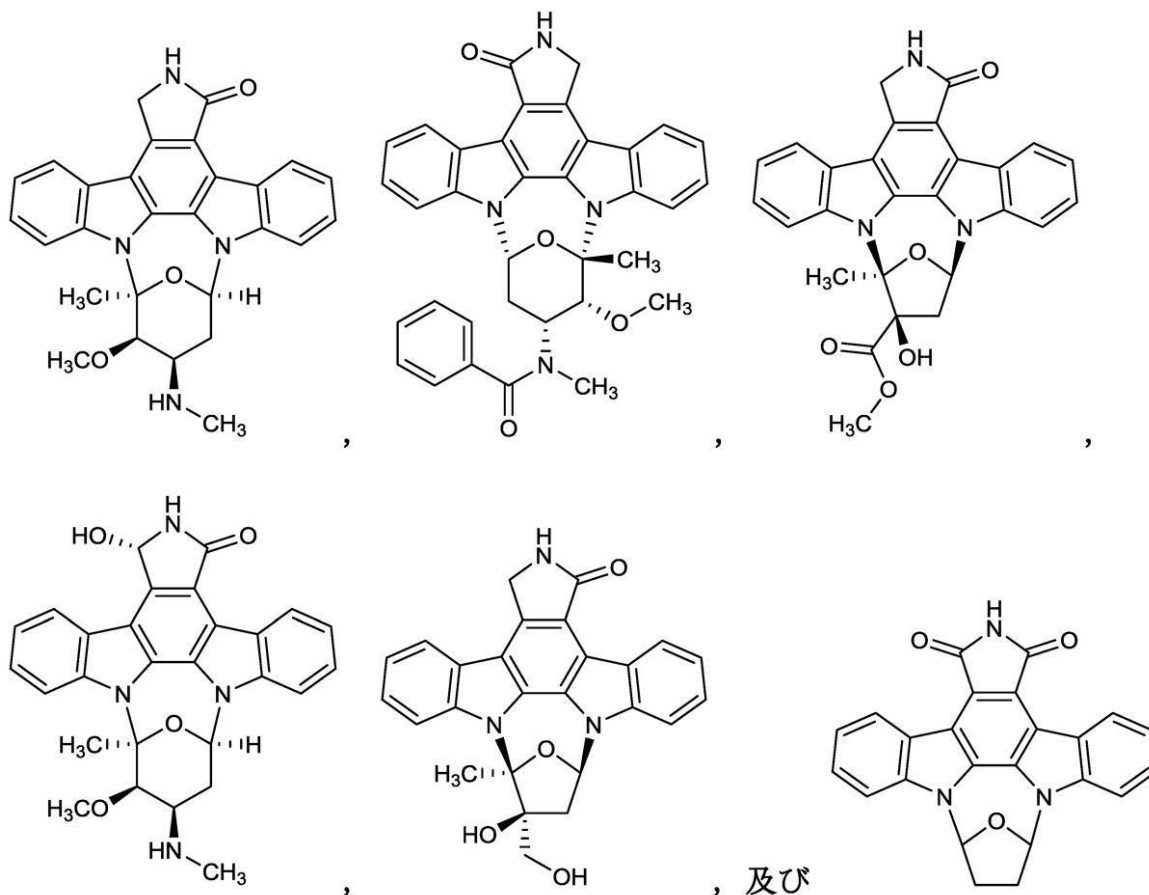
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

一部の他の実施形態では、式(I)の化合物は、

【化2】



からなる群から選択される。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0061

【補正方法】変更

【補正の内容】

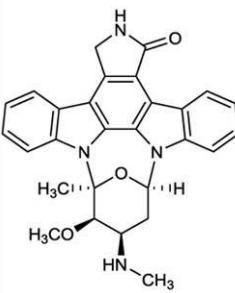
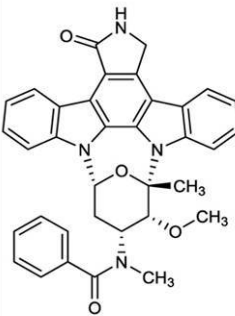
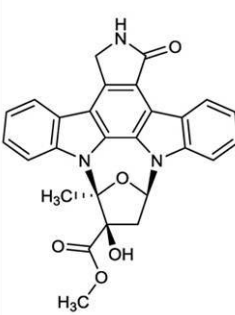
【 0 0 6 1 】

式 (I) を有する化合物の非限定的な例には、表 3 に掲載されるスタウロスポリン (S T S) 、 P K C 4 1 2 、 K 2 5 2 a 、 U C N - 0 1 、 C E P - 7 0 1 、 及び S B - 2 1 8 0 7 8 が含まれる。

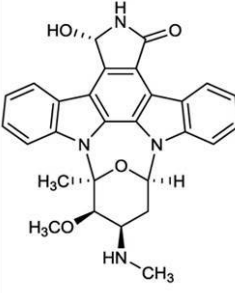
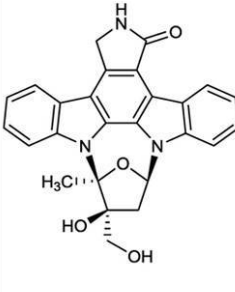
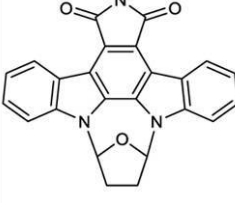
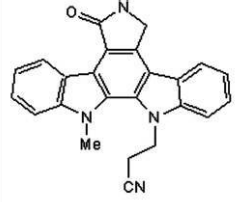
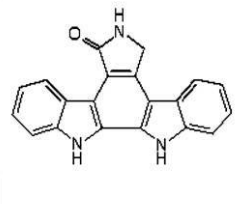
【表 3 - 1】

表3. 試験したスタウロスポリン類似体/誘導体の例。

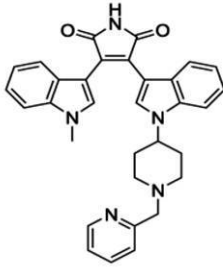
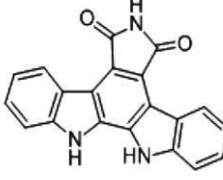
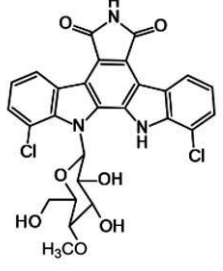
PME-1 特異的dsRNAによるトランスフェクション、及び異なるスタウロスポリン類似体/誘導体の指示された濃度による処理後の、T98Gグリア芽細胞腫細胞でのアポトーシス核断片化の量(増強%)を示す。

薬剤 (別名)	化学名	CAS 番号	濃度	増強% (スケール)	構造
スタウロスポリン	[9S-(9 α ,10 β ,11 β ,13 α)]-2,3,10,11,12,13-ヘキサヒドロ-10-メトキシ-9-メチル-11-(メチルアミノ)-9,13-エポキシ-1H,9H-ジインドロ[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]ピロロ[3,4-j][1,7]ベンゾジアゾニン-1-オン	62996-74-1	50 nM	30-40% (+)	
PKC412/ ミドスタウリン /4'-N-ベンゾイル スタウロスポリン/ CGP 41251	[9S-(9 α ,10 β ,11 β ,13 α)]-N-(2,3,10,11,12,13-ヘキサヒドロ-10-メトキシ-9-メチル-1-オキソ-9,13-エポキシ-1H,9H-ジインドロ[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]ピロロ[3,4-j][1,7]ベンゾジアゾニン-11-イル)-N-メチルベンズアミド	120685-11-2	5 μ M	50-60% (++)	
K252a/ SF 2370	(9S,10R,12R)-2,3,9,10,11,12-ヘキサヒドロ-10-ヒドロキシ-9-メチル-1-オキソ-9,12-エポキシ-1H-ジインドロ[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]ピロロ[3,4-i][1,6]ベンゾジアゾシン-10-カルボン酸メチルエステル	99533-80-9	3.5 μ M 5 μ M	50-60% (++) 80-90% (++++)	

【表 3 - 2】

UCN-01/ 7-ヒドロキシ- スタウロスポリ ン	(9S)-2,3,10,11,12, 13-ヘキサヒドロ- 3 α -ヒドロキシ-10 α - メトキシ-9-メチル- 11 α -メチルアミノ- 9 β ,13 β -エポキシ- 1H,9H-ジインドロ [1,2,3-gh:3',2',1'- lm]ピロロ[3,4-j] [1,7]ベンゾジアゾ ニン-1-オン	112953 -11-4	1.5 μ M 2.5 μ M	20-30% (+) 70-80% (+++)	
CEP-701/ レスタウルチ ニブ	(9S,10S,12R)- 2,3,9,10,11,12- ヘキサヒドロ-10-ヒ ドロキシ-10-(ヒドロ キシメチル)-9-メチ ル-9,12-エポキシ- 1H-ジインドロ [1,2,3-fg:3',2',1'-kl] ピロロ[3,4-i][1, 6]ベンゾジアゾシン -1-オン	111358 -88-4	3.5 μ M 5 μ M	40-50% (++) 70-80% (+++)	
SB-218078	9,10,11,12-テトラ ヒドロ-9,12-エポキ シ-1H-ジインドロ [1,2,3-fg:3',2',1'-kl] ピロロ[3,4-i][1,6] ベンゾジアゾシン- 1,3(2H)-ジオン	135897 -06-2	5 μ M	20-30% (+)	
GÖ-6976	12-(2-シアノエチ ル)-6,7,12,13-テト ラヒドロ-13-メチル- 5-オキソ 5H-インド ロ[2,3-a]ピロロ [3,4-c]カルバゾール	136194 -77-9	5 μ M	10-20% (-)	
K252c/スタウ ロスポリン アグリコン/スタ ウロスポリノン	6,7,12,13-テトラヒ ドロ-5H-インドロ [2,3-a]ピロロ[3,4-c] カルバゾール-5- オン	85753- 43-1	5 μ M	10-20% (-)	

【表 3 - 3】

エンザスタウリン/ LY-317615	3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-4-(1-(1-(2-ピリジニル)-4-ピペリジニル)-1H-インドール-3-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン	170364-57-5	5 μ M	10-20% (-)	
アルシリアフラビン A	12,13-ジヒドロ-5H-インドロ[2,3-a]ピロロ[3,4-c]カルバゾール-5,7(6H)-ジオン	118458-54-1	5 μ M	5-10% (-)	
レベッカマイシン	5h-インドロ(2,3-a)ピロロ(3,4-c)カルバゾール-5,7(6h)-ジオン, 1,11-ジクロロ-12,13-ジヒドロ-12-(4-o-メチル-ベータ-d-グルコピラノシル)	93908-02-2	5 μ M	5-10% (-)	

スケール:

(-)	0-20%
(+)	20-40%
(++)	40-60%
(+++)	60-80%
(++++)	80-100%