

【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

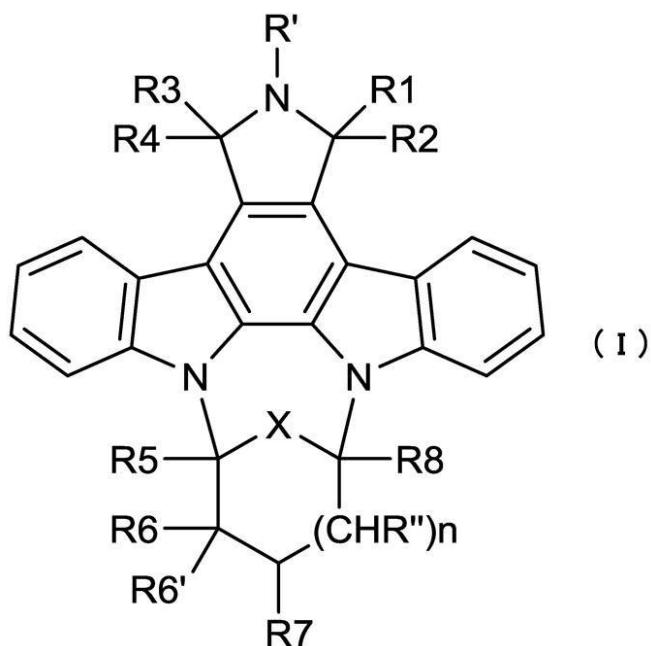
【補正の内容】

【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；

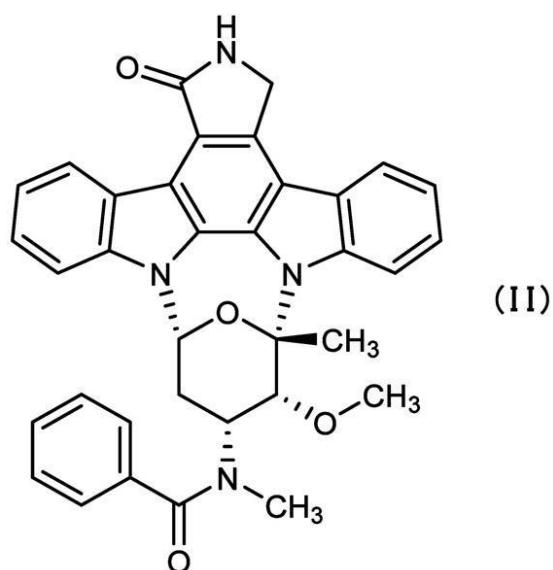
R5、R6、R6'、R7、及びR8は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシリアルキル、アルコキシカルボニル、モノアルキルアミノ及びジアルキルアミノからなる群から選択され；

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。

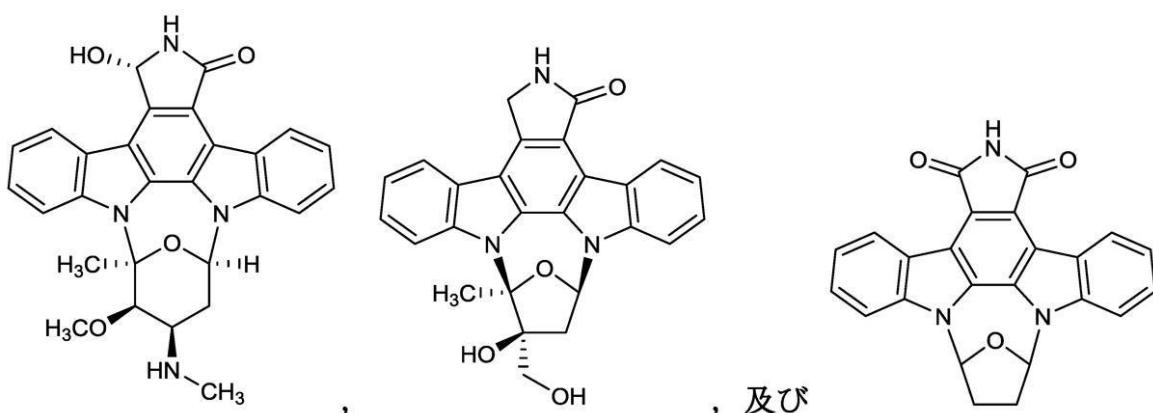
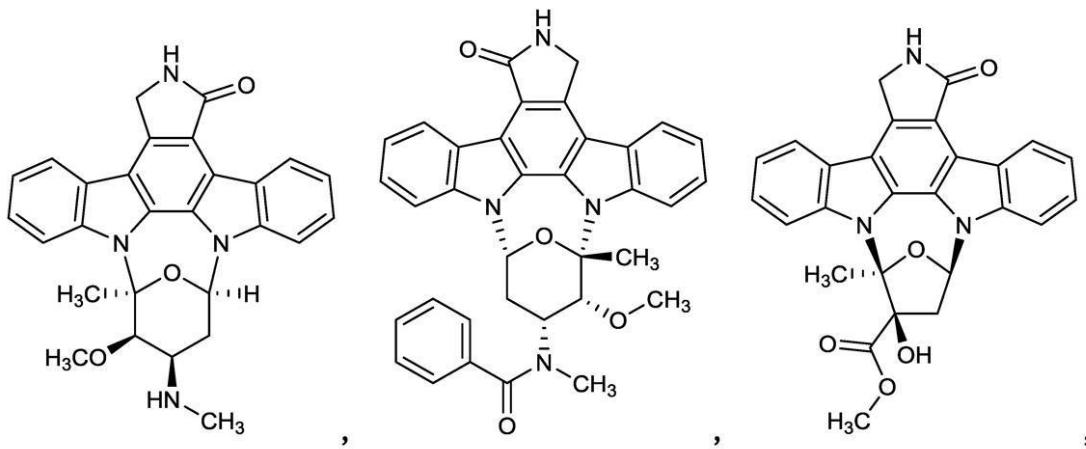
【請求項 3】

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 (II) 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 (II) 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。

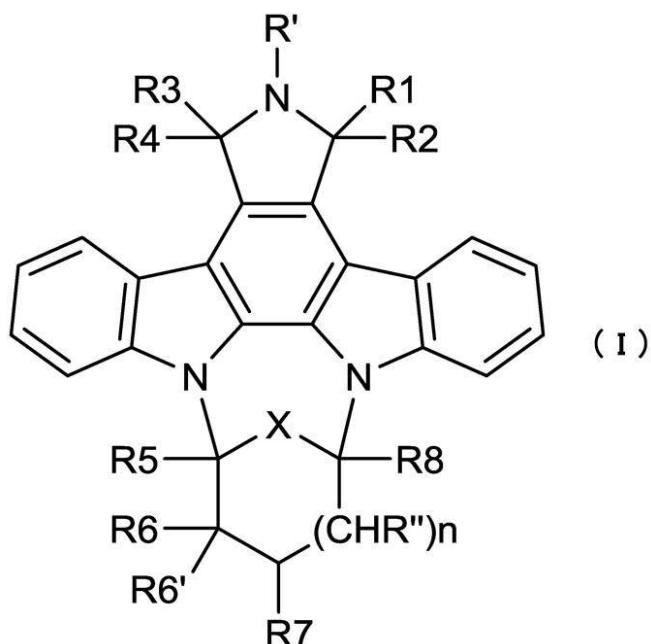
【請求項 8】

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；

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、OHであるか、又は一緒にオキソを形成し；

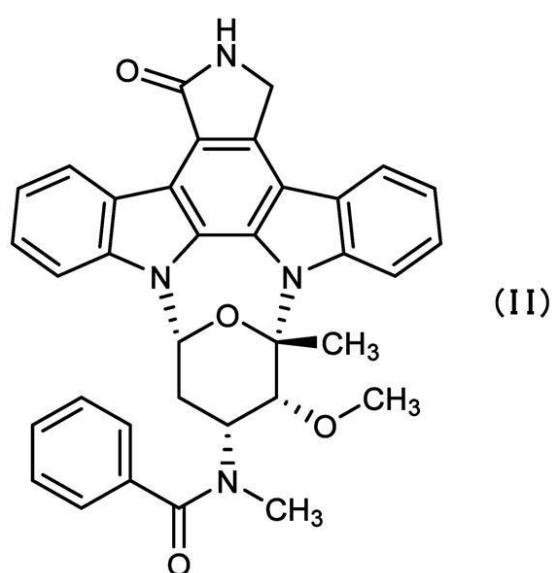
R5、R6、R6'、R7、及びR8は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキルアルキル、アルコキカルボニル、モノアルキルアミノ及びジアルキルアミノからなる群から選択され；

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5】



の化合物を含み、該HDAC4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10】

前記 H D A C 4 サイレンシング剤が、 s i R N A 分子、 D s i R N A 分子、人工 m i R 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 8 又は 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

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 8 ~ 1 0 までのいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

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 ~ 1 1 までのいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記 H D A C 4 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 1 2 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】0 0 1 1

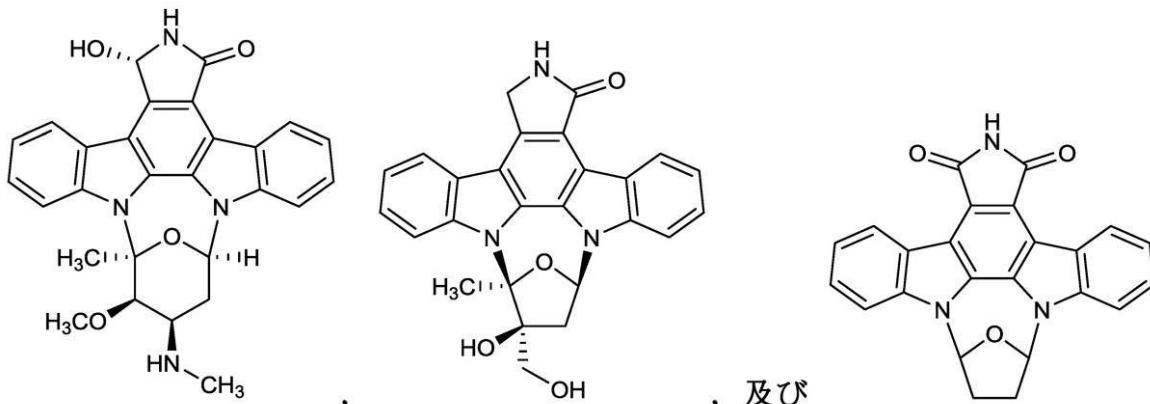
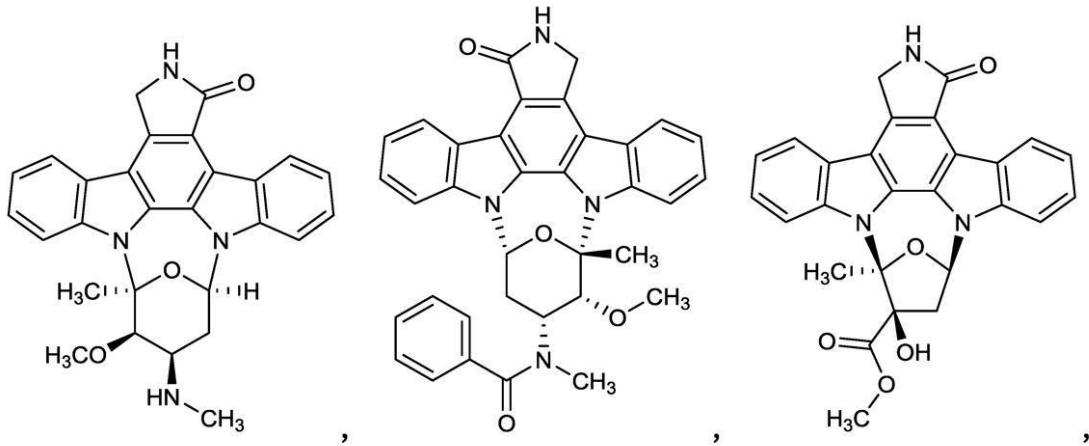
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 1】

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】0 0 6 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0061】

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ボリン(STS)、PKC412、K252a、UCN-01、CEP-701、及びSB-218078が含まれる。

【表3-1】

表3. 試験したスタウロスボリン類似体/誘導体の例。

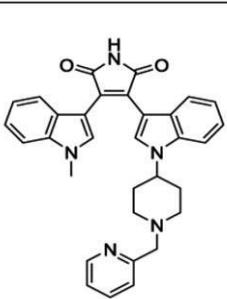
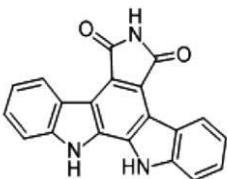
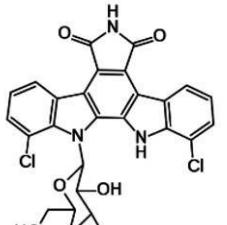
PME-1特異的dsRNAによるトランスフェクション、及び異なるスタウロスボリン類似体/誘導体の指示された濃度による処理後の、T98Gグリア芽細胞腫細胞でのアポトーシス核断片化の量(増強%)を示す。

薬剤 (別名)	化学名	CAS 番号	濃度	増強% (スケール)	構造
スタウロスボ リン	[9S-(9α,10β,11β, 13α)]-2,3,10,11, 12,13-ヘキサヒドロ -10-メキシ-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 ボリン/ CGP 41251	[9S-(9α,10β,11β, 13α)]-N-(2,3,10, 11,12,13-ヘキサヒ ドロ-10-メキシ-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 μM	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-j][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 μM 5 μM	50-60% (++) 80-90% (++++)	

【表3-2】

UCN-01/ 7-ヒドロキシ- スタウロスボリ ン	(9S)-2,3,10,11,12, 13-ヘキサヒドロ- 3α-ヒドロキシ-10α- メトキシ-9-メチル- 11α-メチルアミノ- 9β,13β-エポキシ- 1H,9H-ジインドロ [1,2,3-gh: 3',2',1'- Im]ピロロ[3,4-j] [1,7]ベンゾジアゾ ニン-1-オン	112953 -11-4	1.5 μM 2.5 μM	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 μM 5 μM	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 μM	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 μM	10-20% (-)	
K252c/スタウ ロスボリン アグリコン/スタ ウロスボリノン	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 μM	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 メチル)-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 μM	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 μM	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 シリル)	93908- 02-2	5 μM	5-10% (-)	

スケール:

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