

【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21年5月21日(2009.5.21)

【公表番号】特表2009-509910(P2009-509910A)

【公表日】平成21年3月12日(2009.3.12)

【年通号数】公開・登録公報2009-010

【出願番号】特願2008-503207(P2008-503207)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/02 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/68 (2006.01)
 C 0 7 K 14/00 (2006.01)
 A 6 1 K 38/55 (2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)
 A 6 1 K 31/357 (2006.01)
 A 6 1 K 31/428 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4433 (2006.01)
 A 6 1 K 48/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7088 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 21/04 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 319/06 (2006.01)
 G 0 1 N 33/50 (2006.01)
 G 0 1 N 33/15 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/00
 C 1 2 N 15/00 A
 C 1 2 Q 1/02
 C 1 2 Q 1/68 Z
 C 0 7 K 14/00
 A 6 1 K 37/64
 A 6 1 K 31/422
 A 6 1 K 31/357
 A 6 1 K 31/428
 A 6 1 K 31/4433
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 K 31/7088
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 21/04
 C 0 7 D 413/12 C S P
 C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 319/06
 G 0 1 N 33/50 Z
 G 0 1 N 33/15 Z
 A 6 1 P 35/02

【手続補正書】

【提出日】平成21年3月18日(2009.3.18)

【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】

タンパク質分解障害を患っている被験体またはタンパク質分解障害にかかりやすい被験体を治療するための組成物であって、タンパク質分解阻害剤を含み、該タンパク質分解阻害剤は、プロテアソーム阻害剤とアグレソーム阻害剤との組み合わせである、組成物。

【請求項 2】

前記タンパク質分解障害は、細胞増殖障害またはタンパク質沈着障害である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記細胞増殖障害は癌である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記癌は、多発性骨髄腫、白血病、リンパ腫、乳癌、肺癌および肝癌の一つ以上である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記タンパク質沈着障害は、ウィルソン病、脊髄小脳失調、プリオン病、パーキンソン病、ハンチントン病、家族性筋萎縮性側索硬化症、アミロイド沈着症、アルツハイマー病、アレグザンダー病、アルコール性肝臓疾患、嚢胞性線維症、ピック病またはレヴィー小体認知症である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記プロテアソーム阻害剤は、ボルテゾミブ (V E L C A D E) である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

タンパク質分解障害の症状を示している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。

【請求項 8】

前記細胞は、被験体または培養細胞由来の細胞の一つ以上である、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

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、毛嚢、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、正常造血幹細胞または癌性造血幹細胞、神経幹細胞、固形腫瘍細胞または星状細胞の一つ以上である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記培養細胞は、MM.1S、U266、RPMI8226、DOX40、MM.1R、INA6、LR5、原発性癌細胞株および株化癌細胞株、原発性正常細胞株および株化正常細胞株の一つ以上である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 11】

多発性骨髄腫を患っている被験体または多発性骨髄腫にかかりやすい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。

【請求項 12】

被験体におけるタンパク質分解障害治療の効力を評価するためのキットであって、
一つ以上の治療前表現型を決定するための試薬、
プロテアソーム阻害剤およびアグレソーム阻害剤、
被験体試料を採取するための器具、および
使用説明書

を含む、キット。

【請求項 13】

前記プロテアソームまたはアグレソーム阻害剤は、tubacin、ボルテゾミブ、SAHA、R115777 FTI、166ホルミウム DOTMP、三酸化ヒ素、17AAG、MG132、saporin および NPI 0052 からなる群から選択される、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

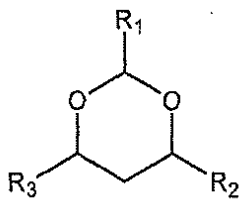
【請求項 14】

前記アグレソーム阻害剤は HDAC6 を阻害する、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記アグレソーム阻害剤は、以下の式：

【化 1】



のもの、およびその薬学的に受容可能な塩および誘導体であり、
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_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、

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

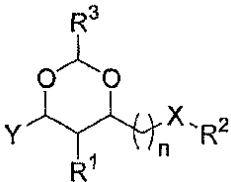
非置換、分岐または非分岐アシル；置換または非置換、分岐または非分岐アリール；置換または非置換、分岐または非分岐ヘテロアリール； OR_B ； $C(=O)R_B$ ； CO_2R_B ； CN ； SCN ； SR_B ； SOR_B ； SO_2R_B ； NO_2 ； $N(R_B)_2$ ； $NHC(O)R_B$ または $C(R_B)_3$ であり、各 R_B の箇所は、独立に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、アリール部分；アリール部分；ヘテロアリール部分；アルコキシ；アリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシまたはヘテロアリールチオ部分であり、

R_3 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 ； $C(=O)R_C$ ； CO_2R_C ； CN ； SCN ； SR_C ； SOR_C ； SO_2R_C ； NO_2 ； $N(R_C)_2$ ； $NHC(O)R_C$ 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1.1のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項16】

前記アグレソーム阻害剤は、以下の式：

【化2】



のもの、およびその薬学的に受容可能な誘導体であり、

R^1 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、

R^2 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、 R^2 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、

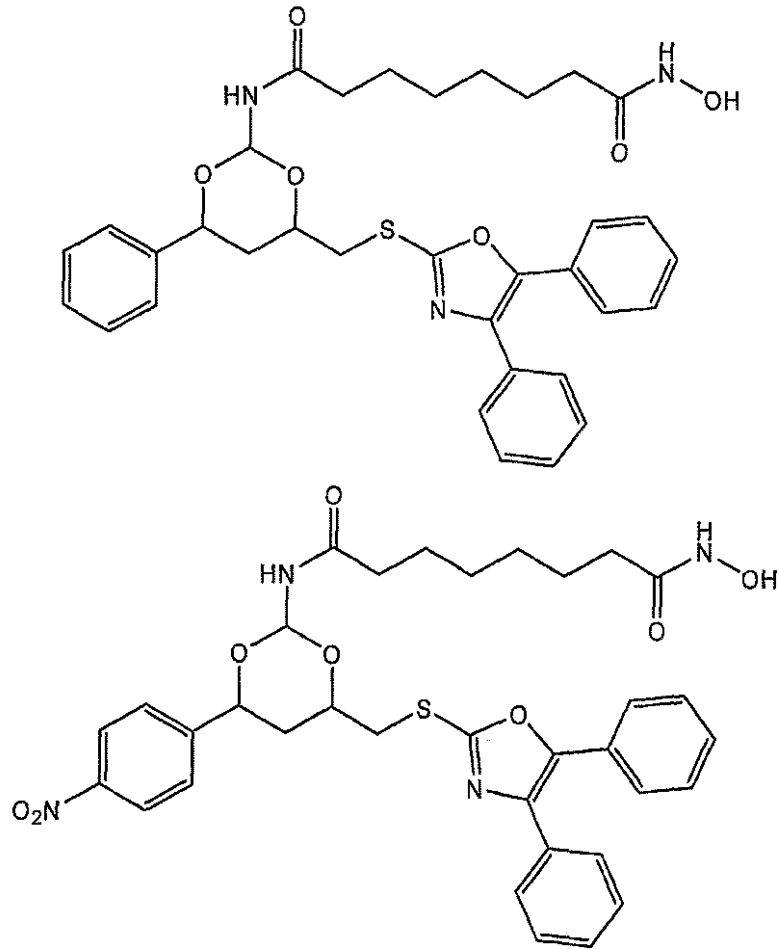
R^3 は、脂肪族部分、脂環式部分、ヘテロ脂肪族部分、複素環部分、芳香族部分またはヘテロ芳香族部分であり、

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1.1のいずれか1項に記載の組成物。

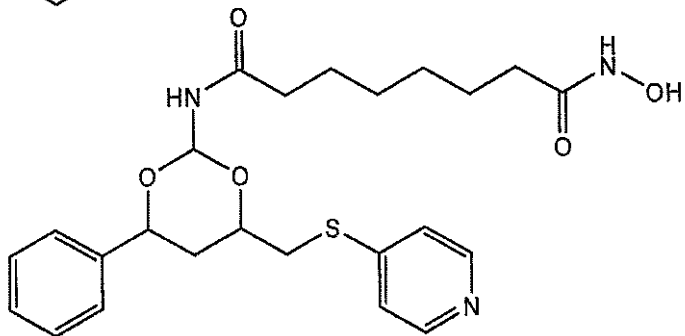
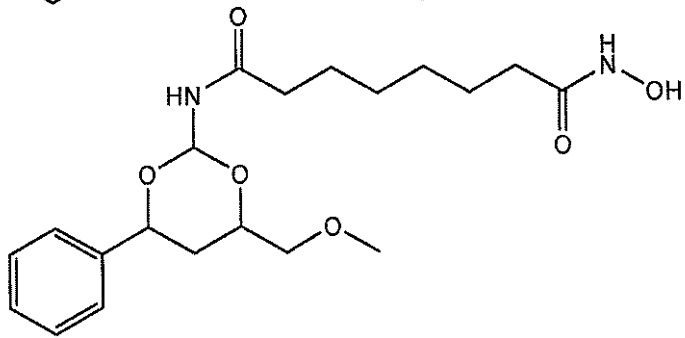
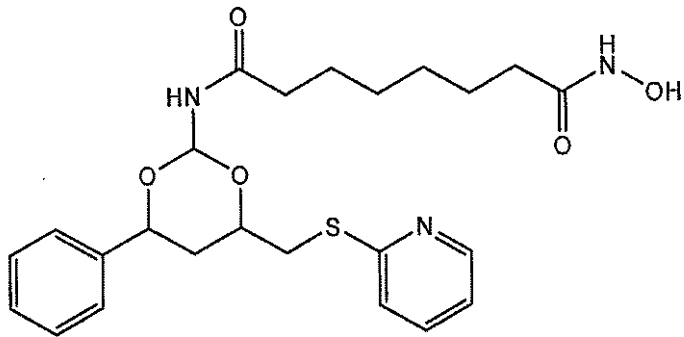
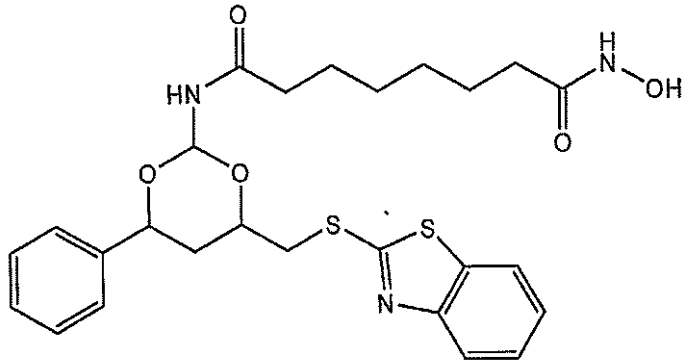
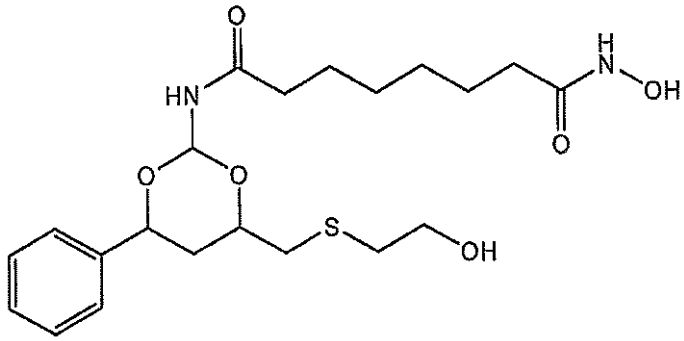
【請求項17】

前記アグレソーム阻害剤は、以下の式：

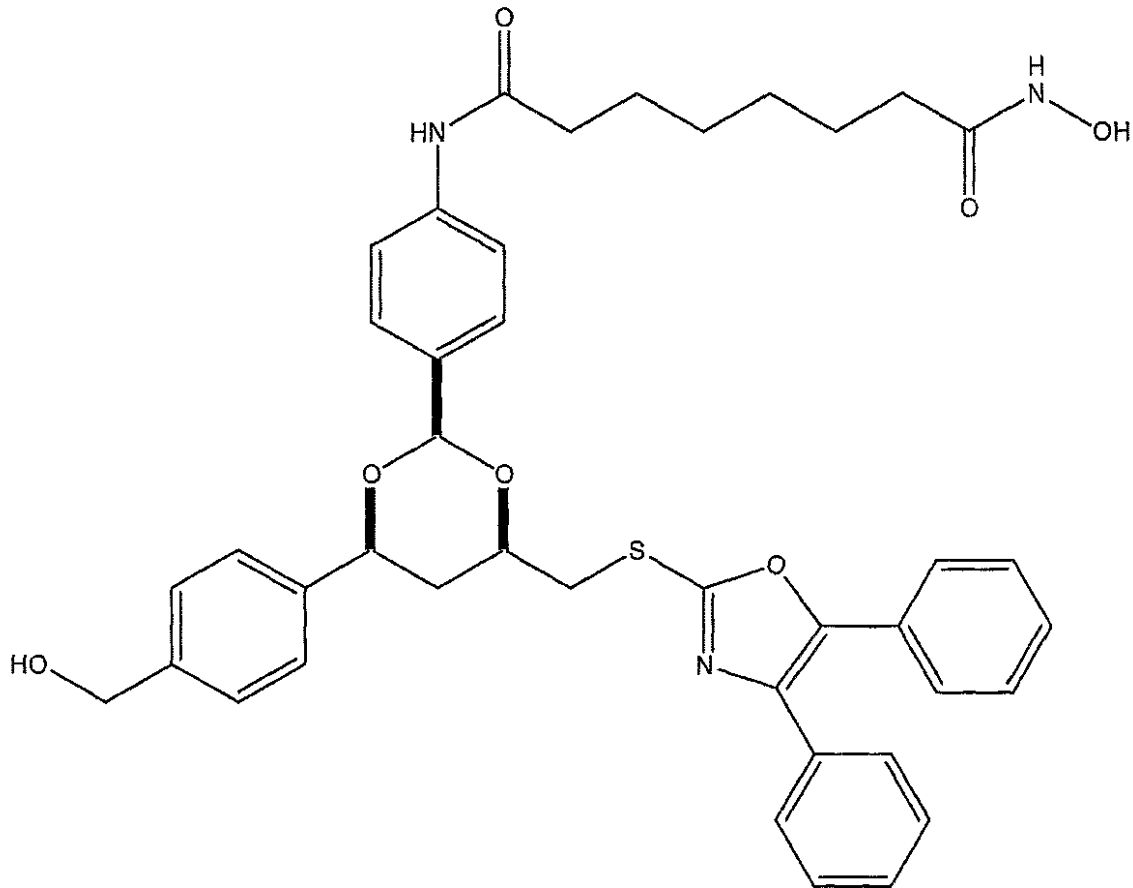
【化 3】



【化 4】



【化5】

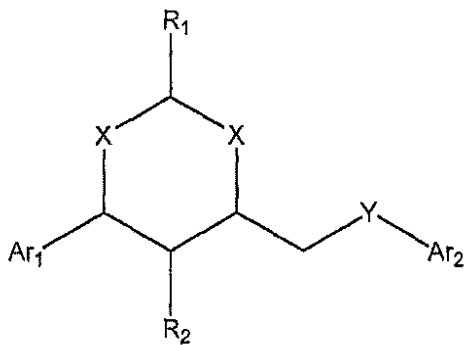


の一つである、請求項1から1_1のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項18】

前記アグレソーム阻害剤は、式

【化7】



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、

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1_1のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項19】

請求項 18 に記載の組成物であって、

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、より好ましくは、必要に応じて、置換オキサゾリルであり、

R₁ はフェニルまたは置換フェニルであり、より好ましくは 4-アミノ置換フェニルであり、

R₂ は水素である、組成物。

【請求項 20】

前記アグレソーム阻害剤は、H D A C 6 酵素活性を阻害し、それによってアグレソーム媒介タンパク質分解を阻害する、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 21】

前記アグレソーム阻害剤は、H D A C 6 の C 末端アセチル化活性を阻害し、それによってアグレソーム媒介タンパク質分解を阻害する、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記プロテアソーム阻害剤は、ボルテゾミブ、M G 1 3 2、s a p o j a r g o n または N P I 0 0 5 2 の一つ以上である、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 23】

前記アグレソーム阻害剤は、H D A C 6 由来のペプチド、ダイニン、H D A C 6 の N 末端ペプチドまたは H D A C 6 の C 末端ペプチドである、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 24】

前記 C 末端 H D A C 6 ペプチドは、細胞の表現型を調節するのに十分である、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記表現型は、特定の治療または化合物への応答としての生物学的後遺症または臨床的后遺症、貧血症、血小板減少症、好中球減少、溶骨性病変、骨痛、免疫不全、腎不全症、高カルシウム血症、成熟形質細胞の異数性、悪性細胞の百分率、チューブリンのアセチル化状態、成熟形質細胞のアポトーシス、成熟形質細胞中のアグレソームのレベル、成熟形質細胞中の H D A C 6 ユビキチン化、成熟形質細胞中の H D A C 6 とダイニンとの会合、成熟形質細胞中のユビキチン化タンパク質の細胞レベル、成熟形質細胞中のカスパーゼ 8 のレベル、成熟形質細胞中の P A R P のレベル、成熟形質細胞中のチミジン取り込み、拡張 E R シスターネ、成熟形質細胞の凝集、成熟形質細胞中の免疫グロブリンの沈着物、非ヒストンタンパク質のアセチル化状態、細胞タンパク質の全体的なユビキチン化、細胞周期調節の状態、壊死、アポトーシスの指標、アポトーシス状態、ラッセル小体形成、嚢胞性線維症膜貫通タンパク質受容体状態、および細胞タンパク質沈着物の変化、あるいは細胞タンパク質または細胞外タンパク質の全体的なアセチル化状態である、請求項 12 に記載のキット。

【請求項 26】

アグレソームのレベル、血小板減少症、好中球減少症、溶骨性病変、骨痛、免疫不全、腎不全症、高カルシウム血症、成熟形質細胞の異数性、悪性細胞の百分率、成熟形質細胞中のチミジン取り込み、成熟形質細胞中の完全長カスパーゼ 8 のレベル、成熟形質細胞中の完全長 P A R P のレベル、または成熟形質細胞の凝集の一つ以上の減少、あるいはチューブリンのアセチル化状態、成熟形質細胞中の H D A C 6 ユビキチン化、カスパーゼ 8 の切断形のレベル、P A R P の切断形のレベル、壊死、非ヒストンタンパク質のアセチル化状態、細胞ユビキチン化レベル、アポトーシス、アポトーシスの指標、細胞周期調節解除、または成熟形質細胞中の免疫グロブリンの沈着物の増加は、前記治療が有効であることを示す、請求項 25 に記載のキット。

【請求項 27】

治療的に有効な量の一つ以上の追加のプロテアソームまたはアグレソーム阻害剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 28】

前記追加のプロテアソームまたはアグレソーム阻害剤は、ボルテゾミブ、tubacin、MG132、saporinまたはNPI 0052の一つ以上である、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記細胞または被験体の前記治療または経過をモニタリングすることをさらに含む、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 30】

化学療法薬剤、放射線薬剤、ホルモン薬剤、生物薬剤または抗炎症薬剤の一つ以上と同時投与されることを特徴とする、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 31】

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、ドキシソルピシン、フルオロウラシル/5-flu、パミドロネートナトリウム、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、ビンブラスチン、カペシタビン、ゴセレリンアセテート、ゾレドロン酸、タキソール、ビンブラスチンまたはビクリスチンである、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 32】

細胞におけるアグレソーム媒介タンパク質分解を阻害する方法であって、前記細胞をアグレソーム阻害剤と接触させることを含む、方法。

【請求項 33】

前記アグレソームタンパク質分解は、HDAC6によって媒介される、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記細胞におけるプロテアソームタンパク質分解を阻害することをさらに含む、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 35】

前記アグレソーム阻害剤は、tubacin、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の化合物である、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 36】

細胞におけるタンパク質分解を阻害する候補化合物を同定する方法であって、アグレソーム形成を示す細胞を候補化合物と接触させること、および前記細胞の表現型を決定すること、を含み、表現型の調節は前記化合物の前記効力を示している、方法。

【請求項 37】

前記候補分子は、低分子、ペプチドまたは核酸の一つ以上である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

前記核酸は、RNA、mRNA、RNAi、siRNAまたはDNAである、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記ペプチドは、HDAC6由来のペプチド、HDAC6のダイニン結合ドメイン、HDAC6のTDACドメイン、HDAC6のN末端またはHDAC6のC末端である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 40】

前記表現型を決定するステップは、画像ベースの多次元スクリーニングによる、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 1】

試験化合物を評価するための方法であって、

アグレソーム形成を示す細胞を試験化合物と接触させること、および

接触の後に前記細胞を評価することを含み、一つ以上の表現型の調節の基準値に対する相関は、前記試験化合物がタンパク質分解障害治療薬として有用であり得ることを示している、方法。

【請求項 4 2】

初期治療期間の後に前記細胞の表現型を決定することをさらに含む、請求項 3 2 から 4 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記表現型は、貧血症、血小板減少、好中球減少、溶骨性病変、骨痛、免疫不全、腎不全症、高カルシウム血症、成熟形質細胞の異数性、悪性細胞の百分率、チューブリンのアセチル化状態、成熟形質細胞のアポトーシス、アグレソームのレベル、成熟形質細胞中のアグレソームのレベル、HDAC6 ユビキチン化、成熟形質細胞中の HDAC6 ユビキチン化、成熟形質細胞中の HDAC6 とダイニンとの会合、成熟形質細胞中のユビキチン化タンパク質の細胞レベル、成熟形質細胞中のカスパーゼ 8 のレベル、成熟形質細胞中の PARP のレベル、成熟形質細胞中のチミジン取り込み、拡張 ER シスターネ、成熟形質細胞の凝集、成熟形質細胞中の免疫グロブリンの沈着物、非ヒストンタンパク質のアセチル化状態、細胞タンパク質の全体的なユビキチン化、細胞周期調節の状態、壊死、アポトーシスの指標、アポトーシス状態、ラッセル小体形成、嚢胞性線維症膜貫通タンパク質受容体状態、および細胞タンパク質沈着物の変化、または細胞タンパク質および細胞外タンパク質の全体的なアセチル化状態を含む、特定の治療または化合物への応答としての生物学的後遺症または臨床的后遺症である、請求項 3 2 から 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 4】

貧血症、アグレソームのレベル、血小板減少、好中球減少、溶骨性病変、骨痛、免疫不全症、腎不全症、高カルシウム血症、成熟形質細胞の異数性、悪性細胞の百分率、成熟形質細胞中のチミジン取り込み、成熟形質細胞中の完全長カスパーゼ 8 のレベル、成熟形質細胞中の完全長 PARP のレベルまたは成熟形質細胞の凝集の一つ以上の減少、あるいはチューブリンのアセチル化状態、全体的なアセチル化状態、非ヒストンタンパク質上のアセチル化状態、成熟形質細胞中の HDAC6 ユビキチン化、カスパーゼ 8 の切断形のレベル、PARP の切断形のレベル、壊死、非ヒストンタンパク質のアセチル化状態、細胞ユビキチン化レベル、アポトーシス、アポトーシスの指標、細胞周期調節解除、または成熟形質細胞中の免疫グロブリンの沈着物の増加は、前記治療が有効であることを示している、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記評価することは、画像ベースの多次元スクリーニングによる、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記試験化合物は、低分子、ペプチドまたは核酸の一つ以上である、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記被験体または前記細胞はヒトである、請求項 1 から 1 1、1 3 から 2 4 および 2 7 から 3 1 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 4 8】

被験体におけるタンパク質分解障害を治療するためのキットであって、

請求項 6 9 に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能なエステル、塩およびプロドラッグ、および

使用説明書

を含むキット。

【請求項 49】

前記化合物は、治療的に有効な量の前記化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを含む薬学的組成物として存在する、請求項 48 に記載のキット。

【請求項 50】

タンパク質分解障害を患っている被験体またはタンパク質分解障害にかかりやすい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、および薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤を含む、組成物。

【請求項 51】

HDAC6 由来のポリペプチドをコードする単離された核酸分子であって、前記ポリペプチドは、アグレソームを示す細胞において発現されると、タンパク質分解の障害を引き起こす、核酸分子。

【請求項 52】

前記核酸は、HDAC6 の C 末端、HDAC6 のアミノ酸 439 ~ 503、HDAC6 のアミノ酸 500 ~ 790、HDAC6 のアミノ酸 781 ~ 931 またはアミノ酸 1 ~ 460 をコードする核酸由来である、請求項 51 に記載の単離された核酸。

【請求項 53】

HDAC6 の C 末端、HDAC6 のアミノ酸 439 ~ 503、HDAC6 のアミノ酸 500 ~ 790、HDAC6 のアミノ酸 781 ~ 931 またはアミノ酸 1 ~ 460 と少なくとも 60% 同一である、請求項 51 または 52 に記載の単離された核酸。

【請求項 54】

HDAC6 の C 末端、HDAC6 のアミノ酸 439 ~ 503、HDAC6 のアミノ酸 500 ~ 790、HDAC6 のアミノ酸 781 ~ 931 またはアミノ酸 1 ~ 460 と少なくとも 80% 同一である、請求項 51 または 52 に記載の単離された核酸。

【請求項 55】

HDAC6 の C 末端、HDAC6 のアミノ酸 439 ~ 503、HDAC6 のアミノ酸 500 ~ 790、HDAC6 のアミノ酸 781 ~ 931 またはアミノ酸 1 ~ 460 と少なくとも 90% 同一である、請求項 51 に記載の単離された核酸。

【請求項 56】

HDAC6 の C 末端、HDAC6 のアミノ酸 439 ~ 503、HDAC6 のアミノ酸 500 ~ 790、HDAC6 のアミノ酸 781 ~ 931 またはアミノ酸 1 ~ 460 と少なくとも 99.9% 同一である、請求項 51 に記載の単離された核酸。

【請求項 57】

前記ポリペプチドは、アグレソーム媒介タンパク質分解を阻害する、HDAC6 由来の単離されたポリペプチド。

【請求項 58】

請求項 57 に記載の単離されたポリペプチドであって、HDAC6 の C 末端、HDAC6 のアミノ酸 439 ~ 503、HDAC6 のアミノ酸 500 ~ 790、HDAC6 のアミノ酸 781 ~ 931 またはアミノ酸 1 ~ 460 によって同定されるアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 59】

前記ペプチドは、HDAC6 の C 末端、HDAC6 のアミノ酸 439 ~ 503、HDAC6 のアミノ酸 500 ~ 790、HDAC6 のアミノ酸 781 ~ 931 またはアミノ酸 1 ~ 460 のいずれか一つ以上と少なくとも約 60% 同一である、請求項 57 に記載の単離されたポリペプチド。

【請求項 60】

前記ペプチドは、HDAC6 の C 末端、HDAC6 のアミノ酸 439 ~ 503、HDAC6 のアミノ酸 500 ~ 790、HDAC6 のアミノ酸 781 ~ 931 またはアミノ酸 1 ~ 460 のいずれか一つ以上と少なくとも約 80% 同一である、請求項 57 に記載の単離されたポリペプチド。

【請求項 6 1】

前記ペプチドは、H D A C 6 の C 末端、H D A C 6 のアミノ酸 4 3 9 ~ 5 0 3、H D A C 6 のアミノ酸 5 0 0 ~ 7 9 0、H D A C 6 のアミノ酸 7 8 1 ~ 9 3 1 またはアミノ酸 1 ~ 4 6 0 のいずれか一つ以上と少なくとも約 9 0 % 同一である、請求項 5 7 に記載の単離されたポリペプチド。

【請求項 6 2】

前記ペプチドは、H D A C 6 の C 末端、H D A C 6 のアミノ酸 4 3 9 ~ 5 0 3、H D A C 6 のアミノ酸 5 0 0 ~ 7 9 0、H D A C 6 のアミノ酸 7 8 1 ~ 9 3 1 またはアミノ酸 1 ~ 4 6 0 のいずれか一つ以上と少なくとも約 9 9 . 9 % 同一である、請求項 5 7 に記載の単離されたポリペプチド。

【請求項 6 3】

H D A C 6 の C 末端、H D A C 6 のアミノ酸 4 3 9 ~ 5 0 3、H D A C 6 のアミノ酸 5 0 0 ~ 7 9 0、H D A C 6 のアミノ酸 7 8 1 ~ 9 3 1 またはアミノ酸 1 ~ 4 6 0 と少なくとも約 8 0 % の配列同一性を有するポリペプチドをコードすることができるポリヌクレオチドを含み、タンパク質分解を阻害する能力を特徴とする、ベクター。

【請求項 6 4】

タンパク質分解障害または細胞増殖障害を治療するための組成物であって、H D A C 6 に特異的に結合し、不活性化する R N A を含む、組成物。

【請求項 6 5】

前記 R N A は、R N A i、s i R N A、アンチセンス R N A またはリボザイムである、請求項 6 4 に記載の組成物。

【請求項 6 6】

H D A C または T D A C 阻害剤を同定する方法であって、
細胞を提供するステップ、
試験薬剤を提供するステップ、
前記細胞を試験薬剤と接触させるステップ、
前記細胞をアセチル化チューブリンに特異的な第一の一次抗体で処理するステップ、
前記細胞をアセチル化リジンに特異的な第二の一次抗体で処理するステップ、
前記細胞を前記第一の一次抗体に特異的であり、固有のフルオロフォアで標識された第一の二次抗体で処理するステップ、
前記細胞を前記第二の一次抗体に特異的であり、固有のフルオロフォアで標識された第二の二次抗体で処理するステップであって、前記フルオロフォアは、前記第一の二次抗体の前記フルオロフォアと異なるステップ、
前記二つのフルオロフォアによって前記細胞を画像化するステップ、および
T D A C と H D A C との両方の阻害の程度を定量するステップ、
を含む、方法。

【請求項 6 7】

前記細胞は、ヒト癌細胞株由来、またはヒト多発性骨髄腫細胞株由来である、請求項 6 6 に記載の方法。

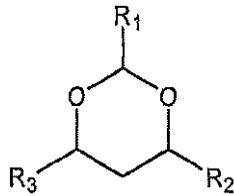
【請求項 6 8】

請求項 5 7 に記載の方法を用いて H D A C 阻害剤または T D A C 阻害剤として同定された化合物。

【請求項 6 9】

以下の式：

【化 8】



の化合物、およびその薬学的に受容可能な塩および誘導体であって、ここで、

R_1 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 ； $C(=O)R_A$ ； CO_2R_A ； SR_A ； SOR_A ； SO_2R_A ； $N(R_A)_2$ ； $NHC(O)R_A$ または $C(R_A)_3$ 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、

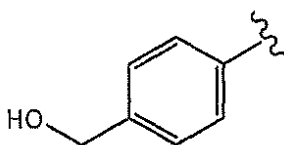
R_2 は、水素；ハロゲン；環式または非環式、置換または非置換、分岐または非分岐脂肪族；環式または非環式、置換または非置換、分岐または非分岐ヘテロ脂肪族；置換または非置換、分岐または非分岐アシル；置換または非置換、分岐または非分岐アリール；置換または非置換、分岐または非分岐ヘテロアリール； OR_B ； $C(=O)R_B$ ； CO_2R_B ； CN ； SCN ； SR_B ； SOR_B ； SO_2R_B ； NO_2 ； $N(R_B)_2$ ； $NHC(O)R_B$ または $C(R_B)_3$ であり、各 R_B の箇所は、独立に、水素、保護基、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、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、

R_3 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 ； $C(=O)R_C$ ； CO_2R_C ； CN ； SCN ； SR_C ； SOR_C ； SO_2R_C ； NO_2 ； $N(R_C)_2$ ； $NHC(O)R_C$ 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、化合物。

【請求項 70】

R_3 は、

【化 9】

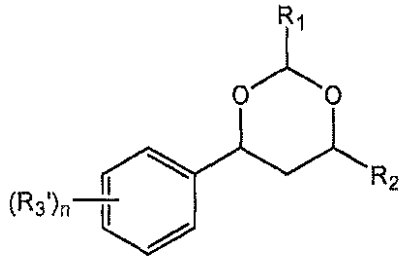


である、請求項 69 に記載の化合物。

【請求項 71】

以下の式：

【化 1 0】



のものであり、

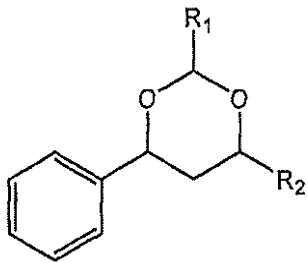
n は、1 と 5 との間であって 1 と 5 とを含む整数であり、

R₃' の各箇所は、独立に、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、R_Cの各箇所は、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 6 9 に記載の化合物。

【請求項 7 2】

式

【化 1 1】

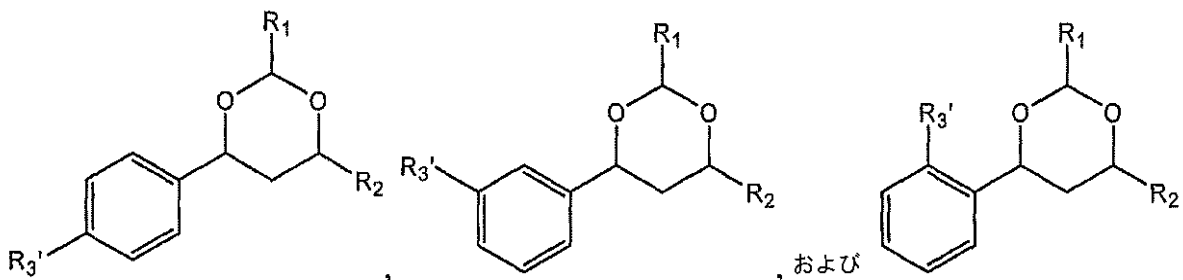


のものである、請求項 6 9 に記載の化合物。

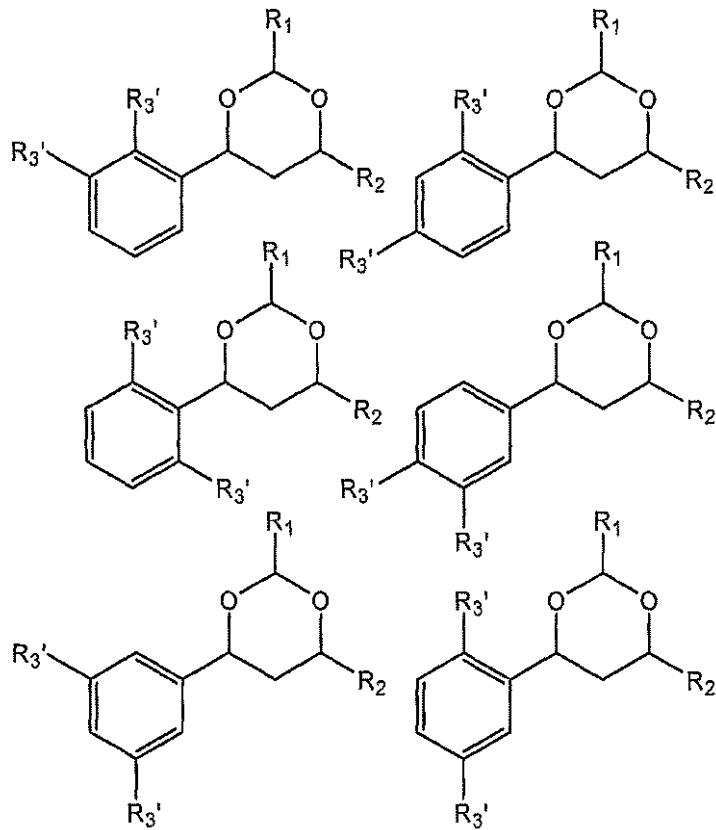
【請求項 7 3】

以下の式：

【化 1 2】



【化 1 4】



の一つである、請求項 7 2 に記載の化合物。

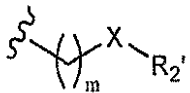
【請求項 7 4】

各 $R_{3'}$ は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、保護されたヒドロキシル、アルコキシ、チオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 NO_2 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキニル、またはアシルである、請求項 7 1 または 7 3 に記載の化合物。

【請求項 7 5】

R_2 は以下の式：

【化 1 5】



のものであり、

m は 0 と 8 との間であって 0 と 8 とを含み、好ましくは、1 と 6 との間であって 1 と 6 とを含む整数であり、

X は、 O 、 S 、 CH_2 、 NH または $\text{NR}_{2'}$ であり、

$R_{2'}$ は、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル、置換または非置換アリール、あるいは置換または非置換ヘテロアリールである、請求項 6 9 に記載の化合物。

【請求項 7 6】

X は O である、請求項 7 5 に記載の化合物。

【請求項 7 7】

X は S である、請求項 7 5 に記載の化合物。

【請求項 7 8】

m は 1 である、請求項 7 5 に記載の化合物。

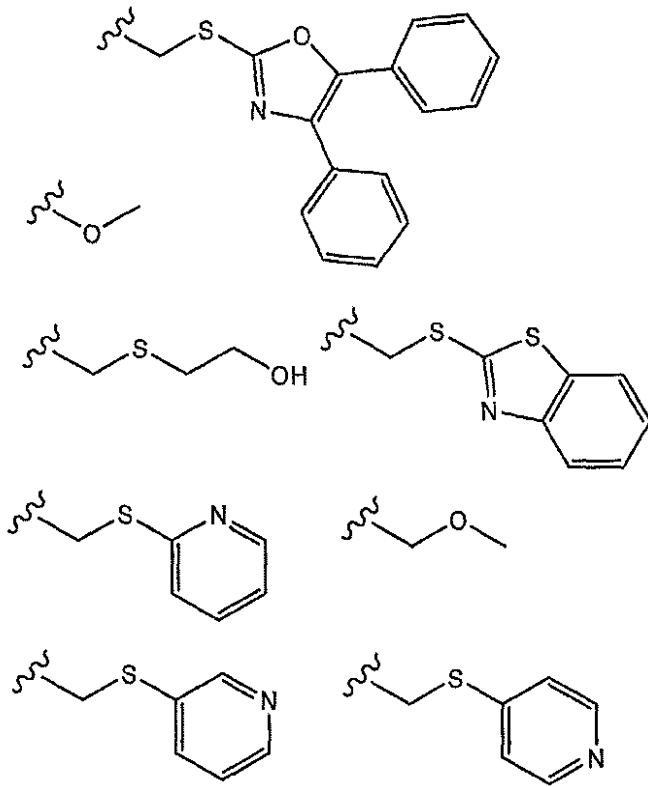
【請求項 7 9】

$R_{2'}$ は、置換または非置換ヘテロアリールである、請求項 7 5 に記載の化合物。

【請求項 80】

R₂ は、以下：

【化 16 - 1】

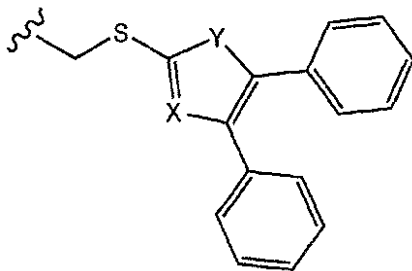


の一つから選択される、請求項 75 に記載の化合物。

【請求項 81】

R₂ は、

【化 16 - 2】

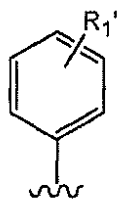


である、請求項 69 に記載の化合物。

【請求項 82】

R₁ は、以下の式：

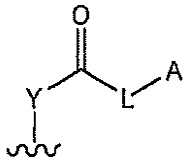
【化 17】



のものであり、

R₁' は

【化 1 8】



であり、

Yは、NHまたはOであり、

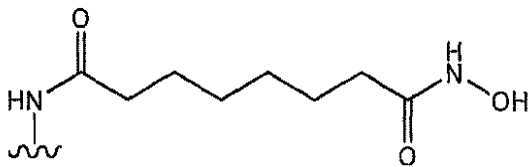
Lは、リンカー部分であり、

Aは、ヒストンデアセチラーゼを阻害する官能基を含む、
請求項 6 9 に記載の化合物。

【請求項 8 3】

R₁'は、

【化 1 9】

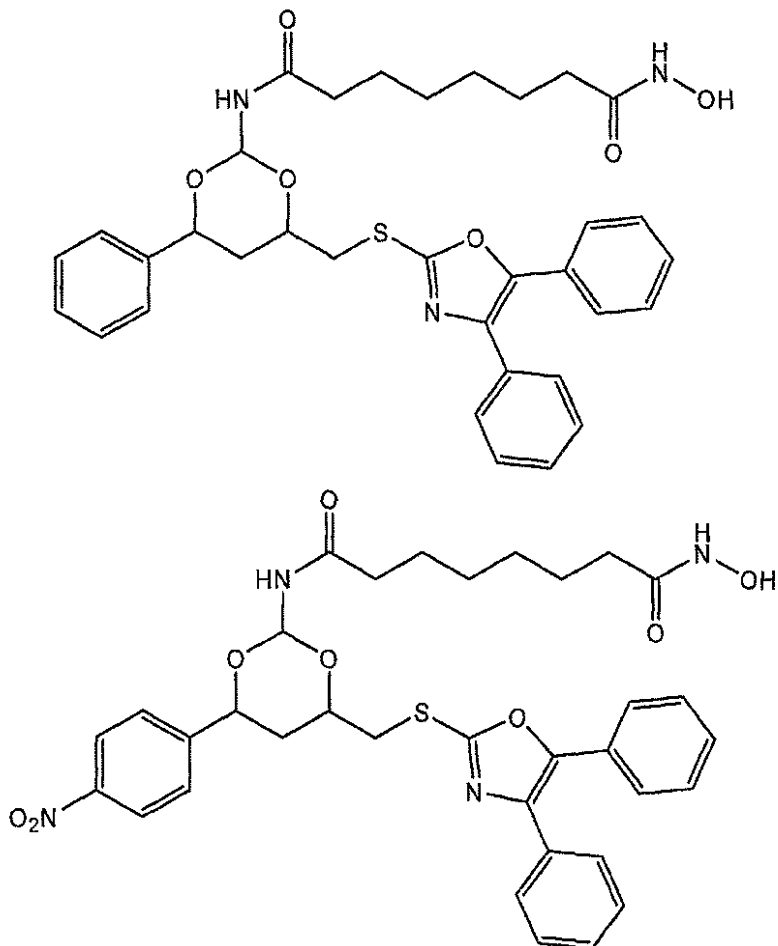


である、請求項 8 2 に記載の化合物。

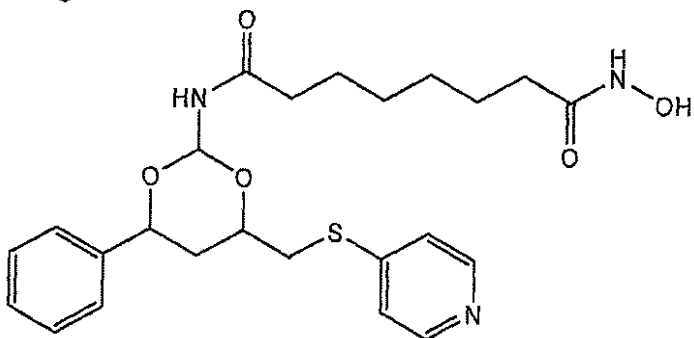
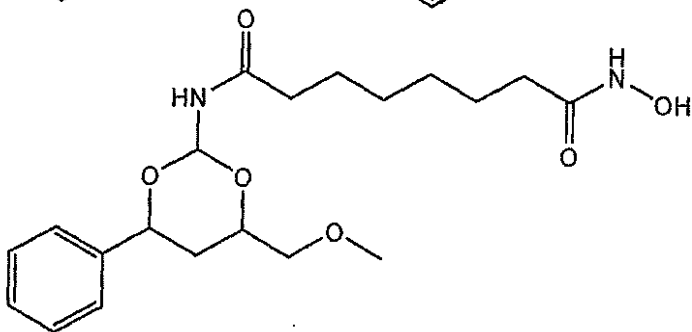
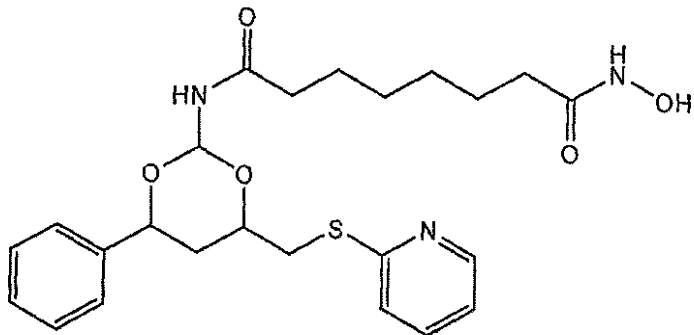
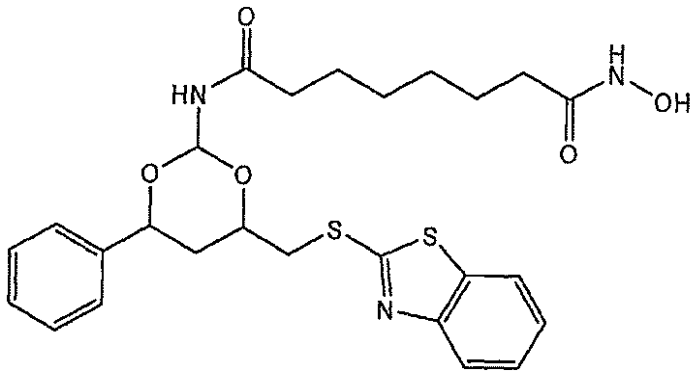
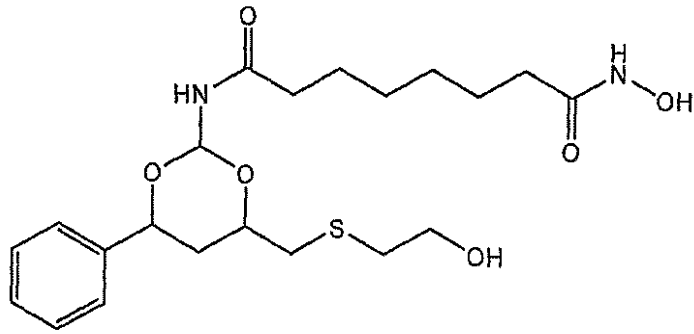
【請求項 8 4】

以下の式：

【化 2 0】



【化 2 1】

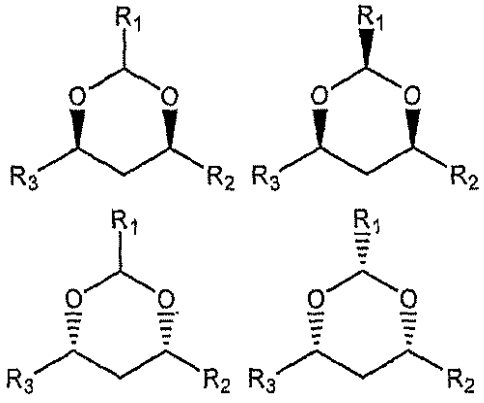


の一つである、請求項 6 9 に記載の化合物。

【請求項 8 5】

以下の式：

【化 2 2】



の一つである、請求項 6 9 に記載の化合物。