

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4638148号
(P4638148)

(45) 発行日 平成23年2月23日 (2011.2.23)

(24) 登録日 平成22年12月3日 (2010.12.3)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K	31/166	(2006.01)	A 6 1 K	31/166
A 6 1 K	31/167	(2006.01)	A 6 1 K	31/167
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	21/04
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08

請求項の数 3 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-535727 (P2003-535727)
 (86) (22) 出願日 平成14年10月16日 (2002.10.16)
 (65) 公表番号 特表2005-506348 (P2005-506348A)
 (43) 公表日 平成17年3月3日 (2005.3.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/033246
 (87) 国際公開番号 W02003/032921
 (87) 国際公開日 平成15年4月24日 (2003.4.24)
 審査請求日 平成17年5月12日 (2005.5.12)
 (31) 優先権主張番号 60/329,705
 (32) 優先日 平成13年10月16日 (2001.10.16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 399026731
 スローン - ケタリング・インスティテ
 ユート・フォー・キャンサー・リサーチ
 アメリカ合衆国 10021 ニューヨー
 ク州, ニューヨーク, ヨーク・アベニュー
 1275, メモリアル スローン ケタ
 リング キャンサー センター
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

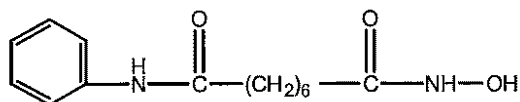
(54) 【発明の名称】 神経変性疾患および脳の癌の処置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

脳の癌の処置が必要な哺乳動物において、脳の癌を処置するための全身投与のための組成物であって、該組成物は、治療有効量の、以下の構造によって表されるスベロイルアニリドヒドロキサム酸 (S A H A) :

【化 6 2】



10

またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤を含み、ここで該 S A H A は、該哺乳動物における血液脳関門を横切ることによって特徴付けられる、組成物。

【請求項 2】

前記 S A H A は活性成分である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記哺乳動物はヒトである、請求項 1 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

(関連出願)

本出願は、米国仮特許出願番号 60 / 329 , 705 (2001 年 10 月 16 日出願) の利益を主張する。上記の出願の全教示は、本明細書中で参考として援用される。

【背景技術】

【 0002 】

(発明の背景)

ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) を阻害する化合物は、インビトロおよびインビボで、多くの異なる型の腫瘍細胞の、増殖阻止、分化および / またはアポトーシスをもたらすことが示されている。HDAC は、よりコンパクトなクロマチン構造 (この構成は、一般的には転写の阻止と関連する) を生じる、ヌクレオソームの核ヒストンの N - 末端テイル (tail) 中のリジン残基からのアセチル基の除去を触媒する。これらの HDAC インヒビターは、4 つの一般的なクラスに分けられる : 1) 短鎖脂肪酸 (例えば、4 - フェニルブチレートおよびバルプロ酸) ; 2) ヒドロキサム酸 (例えば、SAHA、ピロキサミド (Pyroxamide)、CBHA、トリコスタチン A (TSA)、オキサムフラチン (oxamflatin) および CHAP (例えば、CHAP1 および CHAP31) ; 3) 環状テトラペプチド (Trapoxin A および Apicidin) ; 4) ベンズアミド (例えば、MS - 275) ; および他の化合物 (例えば、Scriptaid) 。このような化合物の例は、米国特許第 5 , 369 , 108 号 (1994 年 11 月 29 日発行)、同第 5 , 700 , 811 号 (1997 年 12 月 23 日発行)、および同第 5 , 773 , 474 号 (1998 年 6 月 30 日発行) (Breslow らに対する)、米国特許第 5 , 055 , 608 号 (1991 年 10 月 8 日発行)、および同第 5 , 175 , 191 号 (1992 年 12 月 29 日発行) (Marks らに対する)、ならびに Yoshida , M. ら , Bioassays 17 , 423 - 430 (1995)、Saito , A. ら , PNAS USA 96 , 4592 - 4597 , (1999)、Furumai R. ら , PNAS USA 98 (1) , 87 - 92 (2001)、Komatsu , Y. ら , Cancer Res. 61 (11) , 4459 - 4466 (2001)、Su , G. H. ら , Cancer Res. 60 , 3137 - 3142 (2000)、Lee , B. I. ら , Cancer Res. 61 (3) , 931 - 934、Suzuki , T. ら , J. Med. Chem. 42 (15) , 3001 - 3003 (1999) および公開 PCT 出願 WO 01 / 18171 (2001 年 3 月 15 日公開) (Sloan - Kettering Institute for Cancer Research and The Trustees of Columbia University に対して) に見出される。上記の全ての教示全体は、本明細書中で参考として援用される。

【 0003 】

いくつかの注目すべきヒドロキサム酸ベースの HDAC インヒビターは、スベロイルアニリドヒドロキサム酸 (suberoylanilide hydroxamic acid) (SAHA)、m - カルボキシケイ皮酸ビスヒドロキサメート (carboxycinamic acid bishydroxamate) (CBHA) およびピロキサミドである。SAHA は、ヒストンデアセチラーゼ酵素の触媒ポケットに直接結合することが示されている。SAHA は、培養物中の形質転換された細胞の、細胞サイクル阻止、分化および / またはアポトーシスを誘導し、そしてゲッ歯類の腫瘍増殖を阻害する。SAHA は、固体腫瘍および血液学的な癌の両方におけるこれらの効果の誘導において効果的である。SAHA は、動物に対して毒性を有せずに動物中の腫瘍を阻害することにおいて効果的であることが示されている。腫瘍増殖の SAHA 誘導化阻害は、腫瘍内でのアセチル化ヒストンの蓄積に関連する。SAHA は、ラットにおける発癌物質誘導性 (N - メチルニトロ尿素) 哺乳動物腫瘍の発症および増殖し続けることを阻害するのに効果的である。SAHA は、ラットの餌に入れて、この研究の 130 日間にわたってラットに投与された。従って、SAHA は、非毒性の経口活性抗腫瘍剤であり、この作用の機構は、ヒストンデアセチラーゼ活性の阻害に關与する。

【 発明の開示 】

【課題を解決するための手段】

【0004】

(発明の要旨)

驚くべきことに、特定のHDACインヒビター（例えば、SAHA、CBHAおよびピロキサミド）が、脳内のアセチル化ヒストンの蓄積を引き起こすHDAC活性を有意に阻害するのに十分な量で血液脳関門を横切り得るということが発見された。従って、この発見は、脳の癌および神経変性疾患を含む中枢神経系の障害を処置するための、脳内のHDACを阻害するHDACインヒビターの使用を提供する。

【0005】

本出願は、哺乳動物の脳内のHDACを阻害する方法に関する。この方法は、ヒストンデアセチラーゼインヒビター化合物のHDAC阻害量を個体に投与する工程を包含する。本出願はさらに、中枢神経系(CNS)の疾患を処置する方法に関し、この方法は、HDACのインヒビターの治療有効量を処置に必要な個体に投与する工程を包含する。特定の実施形態において、このCNS疾患は、神経変性疾患である。さらなる実施形態において、この神経変性疾患は、遺伝性神経変性疾患（例えば、ポリグルタミン増大疾患(polyglutamine expansion disease)である、遺伝性神経変性疾患)である。他の実施形態において、この障害は、脳の癌である。

【0006】

この個体は、霊長類またはヒトのような哺乳動物である。

【0007】

本発明の、前述および他の目的、特徴および利点は、添付の図面に示されるように、以下の本発明の好ましい実施形態のより特定の記載から明らかとなる。

【0008】

(本発明の詳細な説明)

本出願は、哺乳動物の脳内のHDACを阻害する方法に関する。この方法は、ヒストンデアセチラーゼインヒビター化合物のHDAC阻害量を個体に投与する工程を包含する。本出願はさらに、中枢神経系(CNS)の疾患を処置する方法に関し、この方法は、HDACのインヒビターの治療有効量を処置に必要な個体に投与する工程を包含する。特定の実施形態において、このCNS疾患は、神経変性疾患である。さらなる実施形態において、この神経変性疾患は、遺伝性神経変性疾患（例えば、これらの神経変性疾患は、ポリグルタミン増大疾患である）である。好ましい実施形態において、この神経変性疾患は、ハンティングトン病である。なお他の実施形態において、この障害は、脳の癌である。

【0009】

この個体は、霊長類またはヒトのような哺乳動物である。

【0010】

本明細書中で使用される治療有効量という用語は、所望の治療効果を誘発する量のことをいう。この治療効果は、処置される疾患および所望の結果に依存する。例えば、この治療効果は、疾患および/またはこの疾患の進行の（部分的または完全な）阻害に関連する症状の重篤度の低下である。さらに、この治療効果は、脳内のHDACの阻害であり得る。治療応答を誘発するために必要とされる量は、患者の年齢、健康、大きさおよび性別に基づいて決定され得る。最適な量はまた、処置に対する患者の応答のモニタリングに基づいて決定され得る。

【0011】

一般的に、中枢神経系の疾患は、神経変性とよばれ、これは、これらの疾患が、容赦無く進行するニューロン死を徐々に展開することによって特徴付けられ、多くは、大部分が未知である理由のために起こることが示されている。これらの疾患の同定は、感染、代謝、異常、および中毒のような原因となる可能性のある因子の排除に依存する。神経変性として分類される障害のかなりの割合は、優性または劣性の遺伝のいずれかを有して、遺伝的である。しかし、その他は、所定のファミリー中の例外として散発的にのみ生じる。この神経変性疾患の分類は、原因または病因のいかなる正確な知識にも基づき得ず；個々の

10

20

30

40

50

症候群への細分化は、神経病理的局面および臨床局面に大部分基づいた、記述的な基準に基礎を置く。

【 0 0 1 2 】

しかし、過去十年における調査は、遺伝性神経変性疾患である、ポリグルタミン (p o l y Q) 増大疾患の新しい分類をカバーしていない。各々において、起こっている変異は、それぞれの疾患タンパク質中の p o l y Q をコードする C A G トリヌクレオチド反復の増大である。全てが進行性であり、究極に致命的な障害であり、これらは、典型的には、成人に発症し、そして 1 0 ~ 3 0 年間にわたって進行する。この臨床的な特徴およびニューロン変性のパターンは、疾患によって異なり、p o l y Q 疾患が重要な病理特徴を共有することを示唆する証拠を増やしている。特に p o l y Q 増大によって促進される異常なタンパク質立体配座は、病因の中心であるようである。このクラスの P o l y Q 増大神経変性疾患は、ハンティングトン病 (H D)、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (D e n t a t o r u b r a l p a l l i d o l u y s i a n a t r o p h y) (D R P L A)、脊髄および延髄の筋肉萎縮 (S B M A)、および 5 つの脊髄小脳の失調 (S C A 1、S C A 2、S C A 3 / M J D (マチャド - ジョセフ病)、S C A 6 および S C A 7)。これらの疾患は、以下の神経変性疾患の一般的なリストに列挙される。未だに P o l y Q 増大と結び付けられないこれらの疾患の多くは、異常なタンパク質フォールディングおよび凝集 (例えば、アルツハイマー病) から生じると考えられる。

10

【 0 0 1 3 】

一般的には、神経変性疾患は、以下のように分類され得る：

20

I . 他の顕著な神経性徴候の非存在下における進行性痴呆によって特徴付けられる障害。

【 0 0 1 4 】

- A . アルツハイマー病
- B . アルツハイマー型の老人痴呆
- C . ピック病 (葉萎縮)

I I . 進行性痴呆と他の顕著な神経性異常とを合わせた症候群

- A . 主に成人において
 - 1 . ハンティングトン病
 - 2 . 痴呆とパーキンソン病の失調および / または徴候とを合わせた多系統萎縮症
 - 3 . 進行性核上不全 (s u p r a n u c l e a r a p l s y) (スティール - リチャードソン - オルスゼフスキ)
 - 4 . びまん性レヴィー小体病
 - 5 . C o r t i c o d e n t a t o n i g r a l d e g e n e r a t i o n
- B . 主に子供または若年成人において
 - 1 . ハレルフォルデン - シュパッツ疾患
 - 2 . 進行性家族性ミオクロヌステんかん (P r o g r e s s i v e f a m i l i a l m y o c l o n i c e p i l e p s y)

30

I I I . 姿勢および動きの異常を徐々に発症する症候群

- A . 振せん麻痺 (P a r a l y s i s a g i t a n s) (パーキンソン病)
- B . 線条体黒質変性
- C . 進行性核上麻痺
- D . ねじれ失調症 (ねじれ痙縮 ; 変形性筋失調症)
- E . 痙性斜頸および他の運動異常
- F . 家族性振せん
- G . ジル・ド・ラ・ツレット症候群

40

I V . 進行性運動失調の症候群

- A . 小脳退化
 - 1 . 小脳皮質変性
 - 2 . オリーブ橋小脳萎縮 (O P C A)

50

B．脊髄小脳変性（フリートライヒ運動失調（Friedreich's ataxia）および関連障害）

V．中枢自律神経系不全の症候群（シャイ - ドレーガー症候群）

VI．知覚変化を伴わない筋肉衰弱および消耗の症候群（運動ニューロン疾患）

A．筋萎縮性側索硬化症

B．脊髄性筋萎縮症

1．乳児脊髄性筋萎縮症（ヴェルドニッヒ - ホフマン病）

2．若年性脊髄性筋萎縮症（ヴォールファルト - クーゲルベルク - ヴェランデル病）

3．家族性脊髄性筋萎縮症の他の形態

10

C．原発性側索硬化症

D．遺伝性痙性対麻痺

VII．知覚変化を伴う筋肉衰弱および消耗を合わせた症候群（進行性神経筋萎縮；慢性家族性多発性神経障害）

A．腓骨筋萎縮症（シャルコー - マリー - ツース病）

B．肥大性間質性多発性神経障害（ドゥジュリーヌ - ソッタ病）

C．慢性進行性ニューロパシーの雑形態（miscellaneous form）

VIII．進行性視覚損失の症候群

A．網膜の色素性変性（色素性網膜炎）

B．遺伝性光学萎縮（レーバー病（Leber's disease））

20

本明細書中で使用される場合、「脳癌」とは、原発性および転移性の脳腫瘍から生じる癌のことをいう。神経膠腫は、原発性脳腫瘍であり、これは、脳および脊髄のグリア細胞から生じ、また最も一般的な原発性脳腫瘍である。神経膠腫は、含まれるグリア細胞の型に基づいていくつかのグループに分類される。例えば、星状細胞腫（これは、最も一般的な型の神経膠腫である）は、星状細胞から発症する。星状細胞腫の型には、十分に分化した多形、脱分化の多形およびグリア芽細胞腫多形が挙げられる。他の型の神経膠腫としては、脳室上衣細胞腫、希突起神経膠腫、神経節細胞腫、混合型神経膠腫、脳幹神経膠腫、光学神経膠腫、髄膜腫、松果体腫瘍、下垂体腺腫、および未分化神経外胚葉性腫瘍（例えば、髄芽細胞腫、神経芽細胞腫、松果体芽細胞腫、髄様上皮腫、脳室上衣芽細胞腫および極性神経海綿芽細胞腫が挙げられる。非神経膠腫型の腫瘍としては、脊索腫および頭蓋咽頭腫が挙げられる。

30

【0015】

ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）という用語は、本明細書中で使用される場合、ヌクレオソーム核ヒストンのアミノ末端テイル中のリジン残基からのアセチル基の除去を触媒する酵素である。例えば、HDACは、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ（HAT）と共にヒストンのアセチル化状態を制御する。ヒストンアセチル化は、遺伝子発現に影響を及ぼし、HDACのインヒビター（例えば、ヒドロキサミン酸ベースのハイブリッド極性化合物スベロイルアニリドヒドロキサミン酸（SAHA））は、インビトロで形質転換された細胞の増殖阻止、分化および/またはアポトーシスを誘導し、かつインビボの腫瘍増殖を阻害する。HDACは、構造的な相同性に基づいて3つのクラスに分割され得る。酵母RPD3タンパク質との類似性を保有するクラスI HDAC（HDAC 1、2、3および8）は、核内に位置し、かつ転写コレプレッサーと結合する複合体中に見出される。クラスII HDAC（HDAC 4、5、6、7および9）は、酵母HDA1タンパク質と類似であり、かつ核局在および細胞質細胞局在の両方を有する。クラスI HDACおよびクラスII HDACの両方は、ヒドロキサミン酸ベースのHDACインヒビター（例えば、SAHA）によって阻害される。クラスIII HDACは、酵母SIR2タンパク質に関連する、NAD依存性酵素の構造的に遠いクラスであり、かつヒドロキサミン酸ベースのHDACインヒビターによって阻害されない。

40

【0016】

ヒストンデアセチラーゼインヒビターまたはHDACインヒビターという用語は、本明

50

細書中で使用される場合、インビボ、インビトロ、またはその両方でヒストンの脱アセチル化を阻害し得る化合物である。例えば、HDACインヒビターは、少なくとも1種のヒストンデアセチラーゼの活性を阻害する。少なくとも1つのヒストンの脱アセチル化の阻害の結果として、アセチル化ヒストンの増加が生じ、アセチル化ヒストンの蓄積は、HDACインヒビターの活性を評価するための適切な生物学的マーカーである。従って、アセチル化ヒストンの蓄積についてアッセイし得る手順を使用して、目的の化合物のHDAC阻害活性を決定し得る。ヒストンデアセチラーゼ活性を阻害し得る化合物がまた、他の基質に結合し得、そしてそのようにして酵素のような他の生物学的に活性な分子を阻害し得ることが理解される。本明細書中に記載される発明において使用するために適切なHDACインヒビターは、血液脳関門を横切り得ることもまた、理解される。

10

【0017】

例えば、HDACインヒビターを受容する患者において、末梢単核細胞中およびHDACインヒビターで処置される組織中のアセチル化ヒストンの蓄積は、適切なコントロールに対して決定され得る。

【0018】

特定の化合物のHDAC阻害活性は、例えば、酵素アッセイ（これは、少なくとも1種のヒストンデアセチラーゼの阻害を示す）を使用して、インビトロで測定され得る。さらに、特定の組成物で処置された細胞中のアセチル化ヒストンの蓄積の測定は、化合物のHDAC阻害活性の決定因子であり得る。

【0019】

20

アセチル化ヒストンの蓄積についてのアッセイは、文献において周知である。例えば、Marks、P.A.ら、J.Natl.Cancer Inst.、92:1210-1215、2000、Butler、L.M.ら、Cancer Res.60:5165-5170(2000)、Richon、V.M.ら、Proc.Natl.Acad.Sci.、USA、95:3003-3007、1998、およびYoshida、M.ら、J.Biol.Chem.、265:17174-17179、1990を参照のこと。

【0020】

例えば、ヒストンデアセチラーゼインヒビター化合物の活性を測定するための酵素アッセイは、以下のとおりに行なわれ得る。簡単にいうと、アフィニティー精製ヒトエトープタグ化(Flag)HDAC1に対するHDACインヒビター化合物の効果は、指定量のインヒビター化合物と共に、約20分間氷上にて基質の非存在下で酵素調製物をインキュベートすることによってアッセイされ得る。基質（[³H]アセチルで標識されたマウス赤白血球細胞由来ヒストン）が加えられ得、そしてこのサンプルは、30μLの総容量中で37℃にて20分間インキュベートされ得る。次いで、この反応は停止され、そして放出されたアセテートは、抽出され得、そして放射活性放出の量は、シンチレーション計数によって測定される。ヒストンデアセチラーゼインヒビター化合物の活性を測定するのに有用な代替のアッセイは、「HDAC Fluorescent Activity Assay; Drug Discovery Kit-AK-500」(BIOMOL(登録商標) Research Laboratories, Inc., Plymouth Meeting, PAから入手可能)である。

30

40

【0021】

インビボ研究は、以下のように行なわれる。動物（例えば、マウス）は、HDACインヒビター化合物を腹腔内に注射され得る。選択された組織（例えば、脳、脾臓、肝臓など）は、投与後、所定の時間で単離され得る。ヒストンは、Yoshidaら、J.Biol.Chem.265:17174-17179、1990によって記載されたのと本質的に同じように、組織から単離され得る。等量のヒストン（約1μg）は、15%SDSポリアクリルアミドゲルで電気泳動され得、そしてHybond-Pフィルター(Amershamから入手可能)に移動され得る。フィルターは、3%の乳汁でブロックされ得、そしてウサギ精製ポリクローナル抗アセチル化ヒストンH4抗体(Ac-H4)およ

50

び抗アセチル化ヒストンH3抗体 (Ac-H3) (Upstate Biotechnology, Inc.) でプローブされ得る。アセチル化ヒストンのレベルは、西洋ワサビペルオキシダーゼ-結合体化ヤギ抗ウサギ抗体 (1:5000) および Super Signal 化学発光基質 (Pierce) を使用して可視化され得る。ヒストンタンパク質に対する負荷コントロールとして、対応するゲルが電気泳動され得、そしてクーマシーブルー (CB) で染色され得る。

【0022】

さらに、ヒドロキサム酸ベースのHDACインヒビターが、p21^{WAF1}遺伝子の発現をアップレギュレートすることが示されている。このp21^{WAF1}タンパク質は、標準的な方法を使用して、種々の形質転換された細胞中でHDACインヒビターと共に2時間以内の培養で誘導される。このp21^{WAF1}遺伝子の誘導は、この遺伝子のクロマチン領域中のアセチル化ヒストンの蓄積と関連する。従って、p21^{WAF1}の誘導は、形質転換された細胞中のHDACインヒビターによって引き起こされるG1細胞サイクル阻止に関与することが認識され得る。

【0023】

典型的には、HDACインヒビターは、4つの一般的なクラスに分けられる：1) 短鎖脂肪酸 (例えば、4-フェニルブチレートおよびバルプロ酸)；2) ヒドロキサム酸 (例えば、SAHA、ピロキサミド、トリコスタチンA (TSA)、オキサムフラチン (oxamflatin)、ScriptaidおよびCHAP (例えば、CHAP1およびCHAP31)；3) 環状テトラペプチド (Trapoxin AおよびApicidin)；4) ベンズアミド (例えば、MS-275)。このような化合物の例は、米国特許第5,369,108号 (1994年11月29日発行)、同第5,700,811号 (1997年12月23日発行)、同第5,773,474号 (1998年6月30日発行)、および同第5,932,616号 (1999年8月13日発行) (全てBreslowらに対する)、米国特許第5,055,608号 (1991年10月8日発行)、同第5,175,191号 (1992年12月29日発行)、および同第5,608,108号 (1997年3月4日発行) (全てMarksらに対する)、ならびにYoshida, M.ら, Bioassays 17, 423-430 (1995)、Saito, A.ら, PNAS USA 96, 4592-4597, (1999)、Furumai R.ら, PNAS USA 98 (1), 87-92 (2001)、Komatsu, Y.ら, Cancer Res. 61 (11), 4459-4466 (2001)、Su, G. H.ら, Cancer Res. 60, 3137-3142 (2000)、Lee, B. I.ら, Cancer Res. 61 (3), 931-934、Suzuki, T.ら, J. Med. Chem. 42 (15), 3001-3003 (1999)、公開PCT出願WO 01/18171 (2001年3月15日公開) (Sloan-Kettering Institute for Cancer Research and The Trustees of Columbia Universityに対して)、公開PCT出願WO 01/38322 (2001年5月31日公開)、WO 01/70675 (2001年9月27日公開) およびWO 00/71703 (2000年11月30日公開) (全てMethylgene, Inc. に対して)、公開PCT出願WO 00/21979 (1999年10月8日公開) (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd に対して)、公開PCT出願WO 98/40080 (1998年3月11日公開) (Beacon Laboratories, .L.L.C. に対して) (これら全ての内容全体は、本明細書中で参考として援用される) に見出され得る。本明細書中に記載される本発明における使用のために適切なHDACインヒビターは、血液脳関門を通過し得、その結果治療レベルのインヒビターがCNSに入らなければならないことが理解される。

【0024】

好ましいヒドロキサム酸ベースのHDACインヒビターは、スベロイルアニリドヒドロキサム酸 (SAHA)、m-カルボキシケイ皮酸ビシドロキサメート (CBHA) および

10

20

30

40

50

ピロキサミドである。S A H A は、ヒストンデアセチラーゼ酵素の触媒ポケットに直接結合することが示されている。S A H A は、培養物中の形質転換された細胞の、細胞サイクル阻止、分化および/またはアポトーシスを誘導し、ゲッ歯類の腫瘍増殖を阻害する。S A H A は、固体腫瘍および血液学的な癌の両方におけるこれらの効果の誘導において効果的である。S A H A は、動物に対して毒性を有せずに、動物中の腫瘍を阻害することにおいて効果的であることが示されている。腫瘍増殖内での S A H A 誘導化阻害は、腫瘍のアセチル化ヒストンの蓄積に関連する。S A H A は、ラットにおける発癌物質誘導性 (N - メチルニトロ尿素) 哺乳動物腫瘍の発症および増殖し続けることを阻害するのに効果的である。S A H A は、ラットの餌に入れて、この研究の 130 日間にわたってラットに投与された。従って、S A H A は、非毒性の経口活性抗腫瘍剤であり、この作用の機構は、ヒ

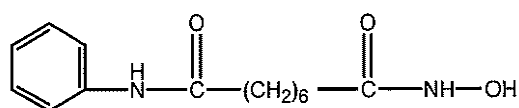
10

【0025】

S A H A は、以下の構造式：

【0026】

【化92】



によって表され得る。

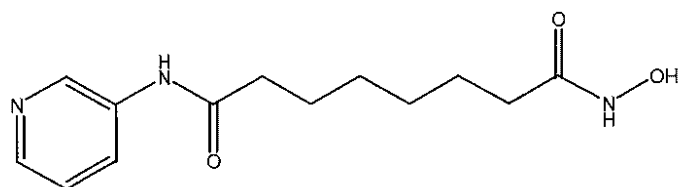
20

【0027】

ピロキサミドは、以下の構造式：

【0028】

【化93】



30

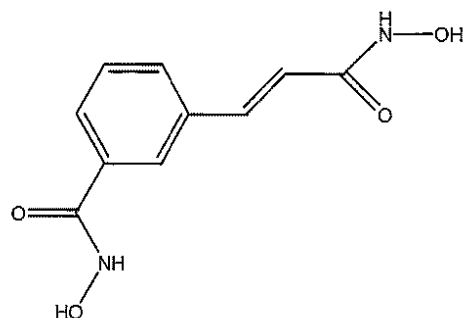
によって表され得る。

【0029】

C B H A は、以下の構造式：

【0030】

【化94】



40

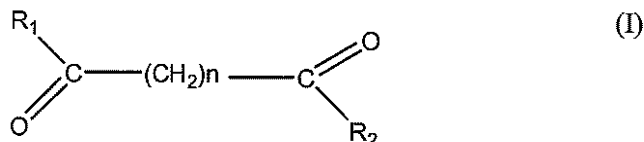
によって表され得る。

【0031】

1つの実施形態において、HDACインヒビターは、式I：

【0032】

【化 9 5】



によって表され得、ここで、 R_1 および R_2 は、同じかまたは異なり得； R_1 および R_2 が同じである場合、各々は、置換または非置換の、アリアルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、ピリジンアミノ基、ピペリジノ基、9 - プリン - 6 - アミン基またはチアゾールアミノ基であり； R_1 および R_2 が異なる場合、 $\text{R}_1 = \text{R}_3 - \text{N} - \text{R}_4$ であり、ここで、 R_3 および R_4 の各々は、独立して、互いに同じであるかまたは異なり、そして水素原子、ヒドロキシル基、置換または非置換の分枝または非分枝の、アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アリアルアルキルオキシ基、アリアルオキシ基、アリアルアルキルオキシ基またはピリジン基であるか、あるいは R_3 および R_4 は、一緒に結合してピペリジン基を形成し、 R_2 は、ヒドロキシルアミノ基、ヒドロキシル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基またはアルキルオキシ基であり、そして n は、約 4 ~ 約 8 の整数である。

10

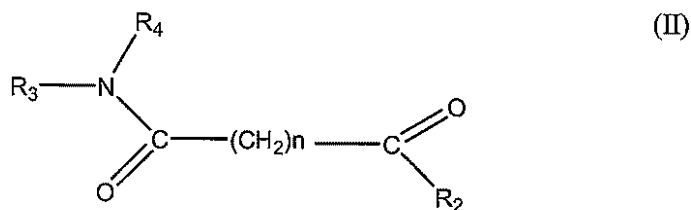
【0033】

このように、別の実施形態において、本発明の方法において使用される HDAC インヒビターは、式 II :

20

【0034】

【化 9 6】



によって表され得、ここで、 R_3 および R_4 の各々は、独立して、互いに同じであるかまたは異なり、そして水素原子、ヒドロキシル基、置換または非置換の分枝または非分枝の、アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アリアルアルキルオキシ基、アリアルオキシ基、アリアルアルキルオキシ基またはピリジン基であるか、あるいは R_3 および R_4 は、一緒に結合してピペリジン基を形成し、 R_2 は、ヒドロキシルアミノ基、ヒドロキシル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基またはアルキルオキシ基であり、そして n は、約 4 ~ 約 8 の整数である。

30

【0035】

式 II の特定の実施形態において、 R_2 は、ヒドロキシルアミノ基、ヒドロキシル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基またはメチルオキシ基であり、そして n は、6 である。式 II のなお別の実施形態において、 R_4 は、水素原子であり、 R_3 は、置換または非置換のフェニルであり、そして n は、6 である。式 II のさらなる実施形態において、 R_4 は、水素であり、そして R_3 は、- ピリジン、- ピリジン、または - ピリジンである。

40

【0036】

式 II の他の特定の実施形態において、 R_4 は、水素原子であり、そして R_3 は、シクロヘキシル基であり； R_4 は、水素原子であり、そして R_3 は、メトキシ基であり； R_3 および R_4 は各々、一緒に結合してピペリジン基を形成し； R_4 は、水素原子であり、そして R_3 は、ヒドロキシル基であり； R_3 および R_4 は、両方がメチル基であり、 R_3 はフェニルであり、そして R_4 は、メチルである。

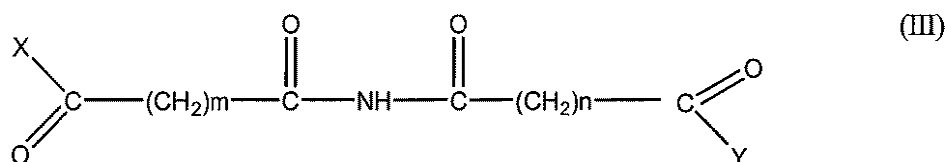
【0037】

50

本発明における使用に適切なさらなる H D A C インヒビターは、構造式 I I I :

【 0 0 3 8 】

【 化 9 7 】



によって表され得、ここで、XおよびYの各々は、独立して、互いに同じであるかまたは異なり、そしてヒドロキシル基、アミノ基またはヒドロキシルアミノ基、置換または非置換の、アルキルオキシ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルアリールアミノ基、アルキルオキシアミノ基、アリールオキシアミノ基、アルキルオキシアルキルアミノ基またはアリールオキシアルキルアミノ基であり；Rは、水素原子、ヒドロキシル基、置換または非置換の、アルキル基、アリールアルキルオキシ基、またはアリールオキシ基であり；そしてmおよびnの各々は、独立して、互いに同じであるかまたは異なり、そして各々、約0～約8の整数である。

【 0 0 3 9 】

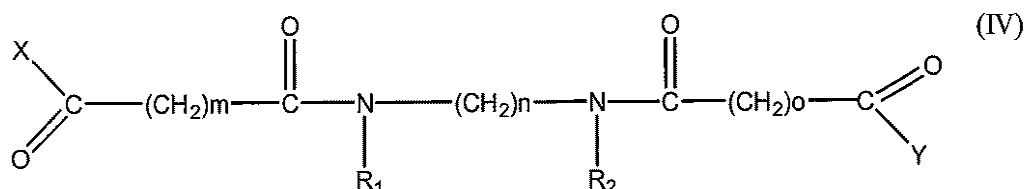
特定の実施形態において、H D A C インヒビターは、式 I I I の化合物であり、ここで、X、YおよびRは各々、ヒドロキシルであり、そしてmとnとの両方は、5である。

【 0 0 4 0 】

なお別の実施形態において、本発明の方法における使用に適切な H D A C インヒビター化合物は、構造式 I V :

【 0 0 4 1 】

【 化 9 8 】



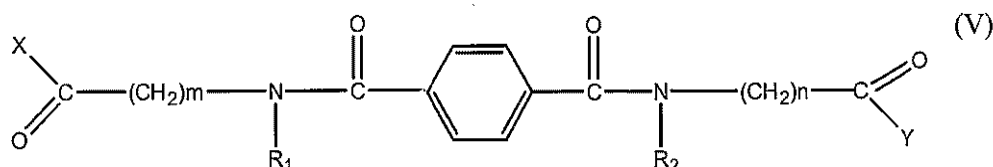
によって表され得、ここで、XおよびYの各々は、独立して、互いに同じであるかまたは異なり、そしてヒドロキシル基、アミノ基またはヒドロキシルアミノ基、置換または非置換の、アルキルオキシ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルアリールアミノ基、アルキルオキシアミノ基、アリールオキシアミノ基、アルキルオキシアルキルアミノ基またはアリールオキシアルキルアミノ基であり；R₁およびR₂の各々は、独立して、互いに同じであるかまたは異なり、そして水素原子、ヒドロキシル基、置換または非置換の、アルキル基、アリール基、アルキルオキシ基、またはアリールオキシ基であり；そしてm、nおよびoの各々は、独立して、互いに同じであるかまたは異なり、そして各々、約0～約8の整数である。

【 0 0 4 2 】

本発明における使用に適切な他の H D A C インヒビターとしては、構造式 V :

【 0 0 4 3 】

【 化 9 9 】



10

20

30

40

50

を有する化合物が挙げられ、ここで、XおよびYの各々は、独立して、互いに同じであるかまたは異なり、そしてヒドロキシル基、アミノ基またはヒドロキシルアミノ基、置換または非置換の、アルキルオキシ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルアリールアミノ基、アルキルオキシアミノ基、アリールオキシアミノ基、アルキルオキシアルキルアミノ基またはアリールオキシアルキルアミノ基であり；R₁およびR₂の各々は、独立して、互いに同じであるかまたは異なり、そして水素原子、ヒドロキシル基、置換または非置換の、アルキル基、アリール基、アルキルオキシ基、またはアリールオキシ基であり；そしてmおよびnの各々は、独立して、互いに同じであるかまたは異なり、そして各々、約0～約8の整数である。

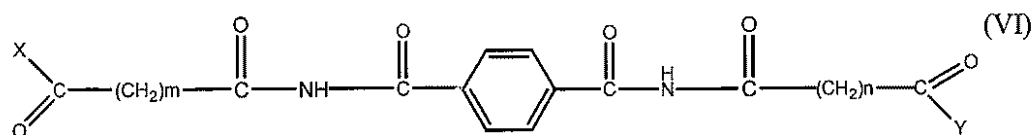
【0044】

10

さらなる実施形態において、本発明の方法における使用に適切なHDA Cインヒビターは、構造式V I：

【0045】

【化100】



を有し得、ここで、XおよびYの各々は、独立して、互いに同じであるかまたは異なり、そしてヒドロキシル基、アミノ基またはヒドロキシルアミノ基、置換または非置換の、アルキルオキシ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルアリールアミノ基、アルキルオキシアミノ基、アリールオキシアミノ基、アルキルオキシアルキルアミノ基またはアリールオキシアルキルアミノ基であり；そしてmおよびnの各々は、独立して、互いに同じであるかまたは異なり、そして各々、約0～約8の整数である。

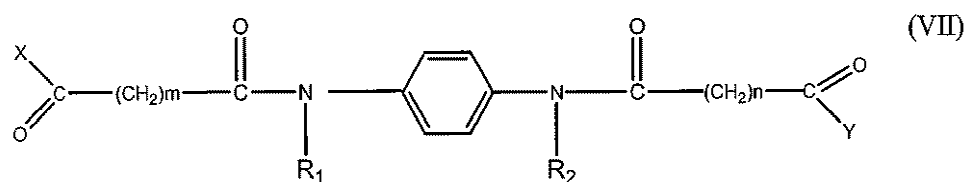
20

【0046】

なお別の実施形態において、本発明の方法において有用なHDA Cインヒビターは、構造式V I I：

【0047】

【化101】



を有し得、ここで、XおよびYの各々は、独立して、互いに同じであるかまたは異なり、そしてヒドロキシル基、アミノ基またはヒドロキシルアミノ基、置換または非置換の、アルキルオキシ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルアリールアミノ基、アルキルオキシアミノ基、アリールオキシアミノ基、アルキルオキシアルキルアミノ基またはアリールオキシアルキルアミノ基であり；R₁およびR₂は、独立して、互いに同じであるかまたは異なり、そして水素原子、ヒドロキシル基、置換または非置換の、アルキル基、アリールアルキルオキシ基、またはアリールオキシ基であり；そしてmおよびnの各々は、独立して、互いに同じであるかまたは異なり、そして各々、約0～約8の整数である。

40

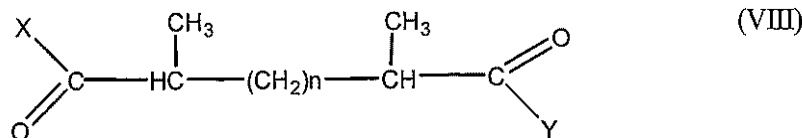
【0048】

なおさらなる実施形態において、本発明における使用に適切なHDA Cインヒビターは、構造式V I I I：

【0049】

50

【化 1 0 2】



を有し得、ここで、XおよびYの各々は、独立して、互いに同じであるかまたは異なり、そしてヒドロキシル基、アミノ基またはヒドロキシルアミノ基、置換または非置換の、アルキルオキシ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルアリールアミノ基またはアリールオキシアルキルアミノ基であり；そしてnは、約0～約8の整数である。

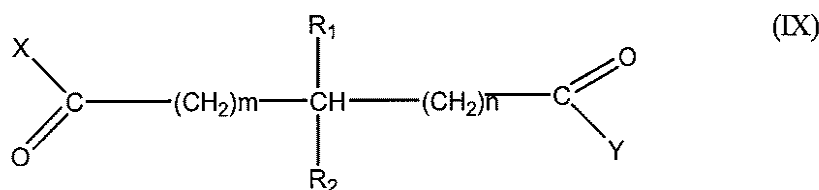
10

【0 0 5 0】

本発明の方法における使用に適切なさらなる化合物としては、式IX：

【0 0 5 1】

【化 1 0 3】



20

によって表される化合物が挙げられ、ここで、XおよびYの各々は、独立して、互いに同じであるかまたは異なり、そしてヒドロキシル基、アミノ基またはヒドロキシルアミノ基、置換または非置換の、アルキルオキシ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルアリールアミノ基、アルキルオキシアミノ基、アリールオキシアミノ基、アルキルオキシアルキルアミノ(alkyloxyalkylamino)基またはアリールオキシアルキルアミノ基であり；R₁およびR₂の各々は、独立して、互いに同じであるかまたは異なり、そして水素原子、ヒドロキシル基、置換または非置換の、アルキル基、アリール基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、カルボニルヒドロキシルアミノ基またはフルオロ基であり；そしてmおよびnの各々は、独立して、互いに同じであるかまたは異なり、そして各々、約0～約8の整数である。

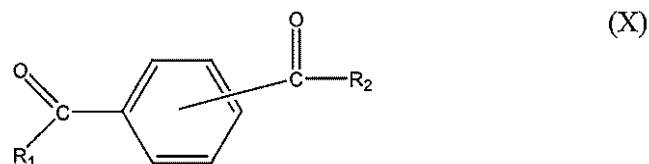
30

【0 0 5 2】

さらなる実施形態において、本発明における使用に適切なHDACインヒビターとしては、構造式X：

【0 0 5 3】

【化 1 0 4】



40

を有する化合物が挙げられ、ここで、R₁およびR₂の各々は、独立して、互いに同じであるかまたは異なり、そしてヒドロキシル基、アルキルオキシ基、アミノ基、ヒドロキシルアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルアリールアミノ基、アルキルオキシアミノ基、アリールオキシアミノ基、アルキルオキシアルキルアミノ基、またはアリールオキシアルキルアミノ基である。特定の実施形態において、HDACインヒビターは、構造式Xの化合物であり、ここで、R₁およびR₂は、両方がヒドロキシルアミノである。

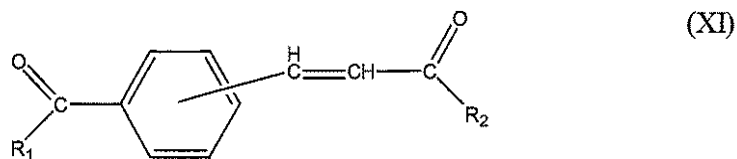
【0 0 5 4】

50

さらなる実施形態において、本発明における使用に適切なH D A Cインヒビターは、構造式X I：

【0055】

【化105】



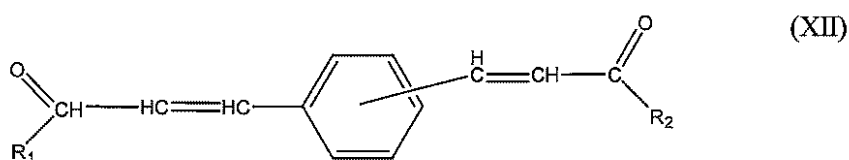
を有し、ここで、 R_1 および R_2 の各々は、独立して、互いに同じであるかまたは異なり、そしてヒドロキシル基、アルキルオキシ基、アミノ基、ヒドロキシルアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルアリールアミノ基、アルキルオキシアミノ基、アリールオキシアミノ基、アルキルオキシアルキルアミノ基、またはアリールオキシアルキルアミノ基である。特定の実施形態において、H D A Cインヒビターは、構造式X Iの化合物であり、ここで、 R_1 および R_2 は、両方がヒドロキシルアミノである。

【0056】

さらなる実施形態において、本発明における使用に適切なH D A Cインヒビターとしては、構造式X I I：

【0057】

【化106】



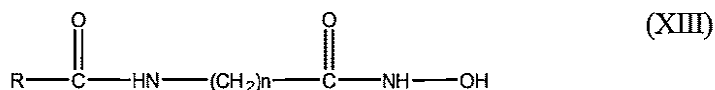
によって表される化合物が挙げられ、ここで、 R_1 および R_2 の各々は、独立して、互いに同じであるかまたは異なり、そしてヒドロキシル基、アルキルオキシ基、アミノ基、ヒドロキシルアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリールアミノ基、アルキルアリールアミノ基、アルキルオキシアミノ基、アリールオキシアミノ基、アルキルオキシアルキルアミノ基、またはアリールオキシアルキルアミノ基である。特定の実施形態において、H D A Cインヒビターは、構造式X I Iの化合物であり、ここで、 R_1 および R_2 は、両方がヒドロキシルアミノである。

【0058】

本発明の方法における使用に適切なさらなる化合物としては、構造式X I I I：

【0059】

【化107】



によって表される化合物が挙げられ、ここで、Rは、置換または非置換の、フェニル、ピペリジン、チアゾール、2 - ピリジン、3 - ピリジンまたは4 - ピリジンであり、そしてnは、約4 ~ 約8の整数である。

【0060】

なお別の実施形態において、本発明の方法における使用に適切なH D A Cインヒビターは、構造式(X I V)：

【0061】

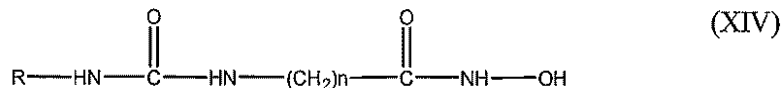
10

20

30

40

【化 1 0 8】



によって表され得るかまたはその薬学的に受容可能な塩であり得、ここで、R は、置換または非置換の、フェニル基、ピリジン基、ピペリジン基またはチアゾール基であり、そして n は、約 4 ~ 約 8 の整数である。特定の実施形態において、R は、フェニルであり、そして n は、5 である。別の実施形態において、n は、5 であり、そして R は、3 - クロロフェニルである。

【0 0 6 2】

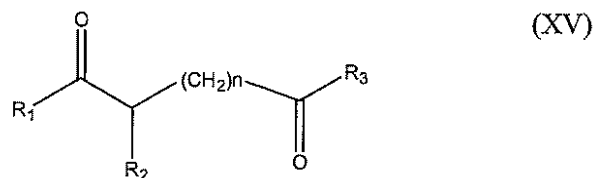
構造式 I ~ X I V において、置換フェニルとは、フェニル基をいい、これは、例えば、メチル基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、アミノカルボニル基、メチルシアノ基、ハロゲン基（例えば、クロロ、フルオロ、ブromo、ヨード）、2, 3 - ジフルオロ基、2, 4 - ジフルオロ基、2, 5 - ジフルオロ基、3, 4 - ジフルオロ基、3, 5 - ジフルオロ基、2, 6 - ジフルオロ基、1, 2, 3 - トリフルオロ基、2, 3, 6 - トリフルオロ基、2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロ基、アジド基、ヘキシル基、t - ブチル基、フェニル基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、メチルオキシ基、ベンジルオキシ基、フェニルオキシ基、フェニルアミノオキシ基、フェニルアミノカルボニル基、メチルオキシカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノ基、ジメチルアミノカルボニル基またはヒドロキシアミノカルボニル基（これらに限定されない）で置換され得る。

【0 0 6 3】

本発明において有用な他の H D A C インヒビターは、構造式 X V :

【0 0 6 4】

【化 1 0 9】



によって表され得、ここで、R₁ および R₂ の各々は、直接結合されるかまたはリンカーを介して結合されており、そして、置換または非置換の、アリール基（例えば、ナフチル基、フェニル基）、シクロアルキル基、シクロアルキルアミノ基、ピリジンアミノ基、ピペリジノ基、9 - プリン - 6 - アミン基、チアゾールアミノ基、ヒドロキシ基、分枝または非分枝の、アルキル基、アルケニル基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アリールアルキルオキシ基、またはピリジン基であり； n は、約 3 ~ 約 10 の整数であり、そして R₃ は、ヒドロキサム酸基、ヒドロキシルアミノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基またはアルキルオキシ基である。

【0 0 6 5】

このリンカーは、アミド部分、- O -、- S -、- NH - または - CH₂ - であり得る。

【0 0 6 6】

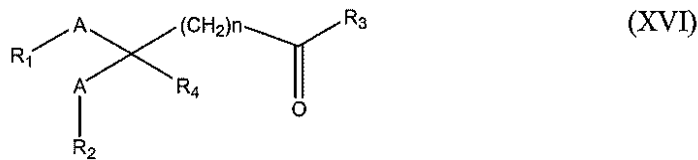
特定の実施形態において、R₁ は、- NH - R₄ であり、ここで、R₄ は、置換または非置換の、アリール基（例えば、ナフチル基、フェニル基）、シクロアルキル基、シクロアルキルアミノ基、ピリジンアミノ基、ピペリジノ基、9 - プリン - 6 - アミン基、チアゾールアミノ基、ヒドロキシ基、分枝または非分枝の、アルキル基、アルケニル基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アリールアルキルオキシ基またはピリジン基である。

【0 0 6 7】

式 X V のさらなるより特定の H D A C インヒビターとしては、式 X V I :

【 0 0 6 8 】

【 化 1 1 0 】



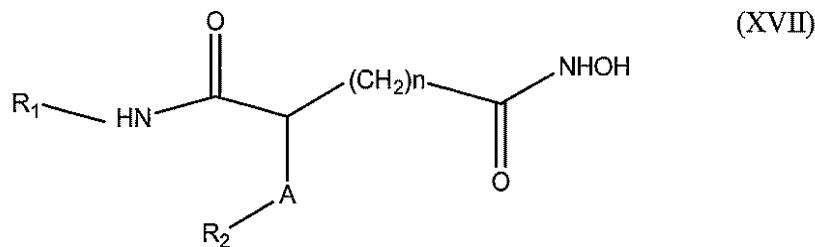
によって表され得る化合物が挙げられ、ここで、 R_1 および R_2 の各々は、置換または非置換の、アリール基（例えば、フェニル基、ナフチル基）、シクロアルキル基、シクロアルキルアミノ基、ピリジンアミノ基、ピペリジノ基、9 - プリン - 6 - アミノ基、チアゾールアミノ基、ヒドロキシル基、分枝または非分枝の、アルキル基、アルケニル基、アルキルオキシ基、アリールオキシ基、アリールアルキルオキシ基またはピリジン基であり； R_3 は、ヒドロキサム酸基、ヒドロキシルアミノ基、ヒドロキシル基、アミノ基、アルキルアミノ基またはアルキルオキシ基であり； R_4 は、水素、ハロゲン、フェニルまたはシクロアルキル部分であり；そして A は、同じかまたは異なり得、そしてアミド部分、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_5-$ または $-CH_2-$ を表し、ここで、 R_5 は、置換または非置換の $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、そして n は、3 ~ 10 の整数である。

【 0 0 6 9 】

例えば、式 X V I の範囲内でより特定の構造を有するさらなる化合物は、構造式 X V I I :

【 0 0 7 0 】

【 化 1 1 1 】



によって表され得、ここで、A は、アミド部分であり、 R_1 および R_2 は、置換または非置換の、アリール（例えば、フェニル、ナフチル）、ピリジンアミノ、9 - プリン - 6 - アミン、チアゾールアミノ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシまたはピリジンから各々選択され、そして n は、3 ~ 10 の整数である。例えば、この化合物は、以下の式 :

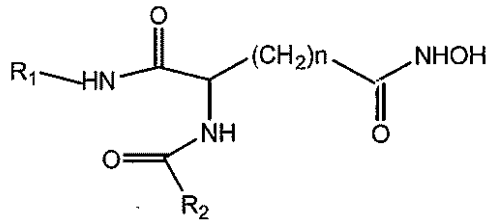
【 0 0 7 1 】

10

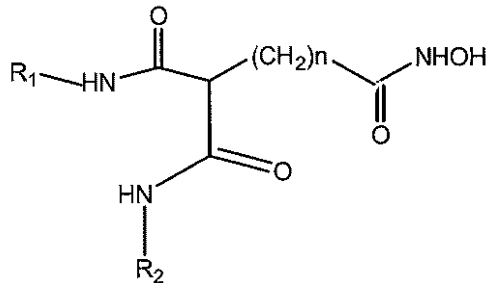
20

30

【化 1 1 2】



または



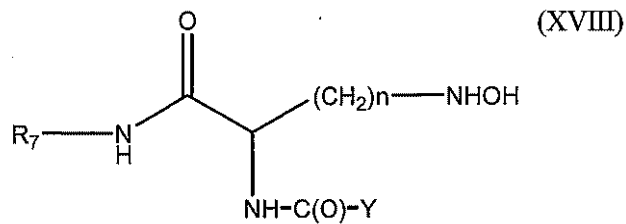
を有し得る。

【0072】

別の実施形態において、HDACインヒビターは、式XVIIII：

【0073】

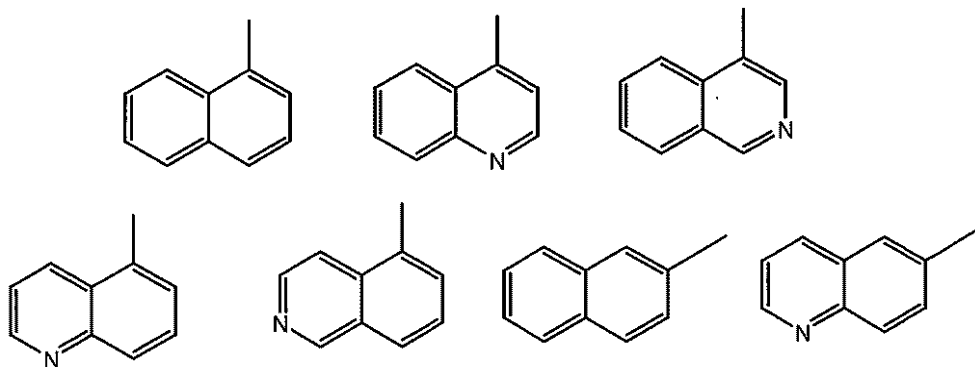
【化 1 1 3】



またはその薬学的に受容可能な塩を有し得、ここで、 R_7 は、置換または非置換の、アリール（例えば、フェニルまたはナフチル）、ピリジンアミノ、9-プリン-6-アミノ、チアゾールアミノ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシまたはピリジンから選択され、そして n は、3～10の整数であり、そして Y は、以下：

【0074】

【化 1 1 4】



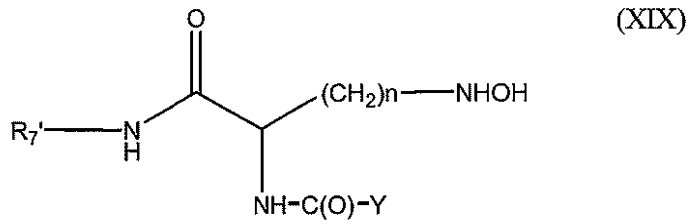
から選択される。

【 0 0 7 5 】

さらなる実施形態において、HDACインヒター化合物は、式XIX：

【 0 0 7 6 】

【 化 1 1 5 】

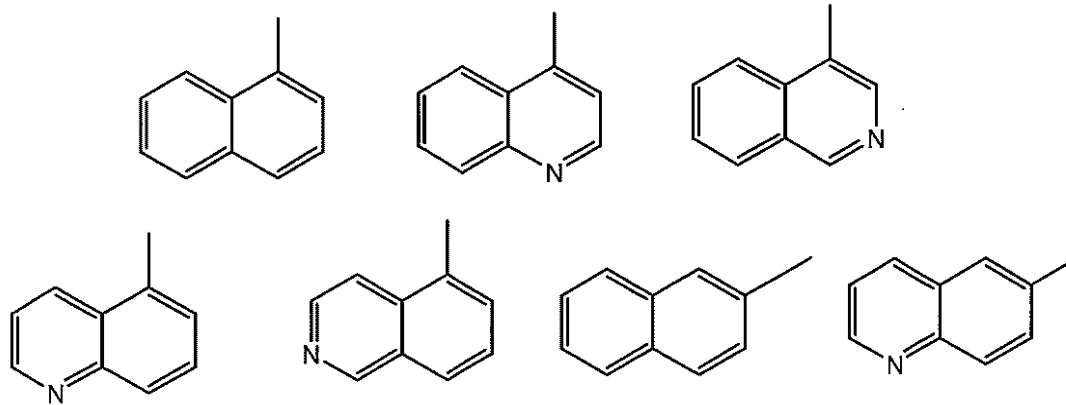


10

またはその薬学的に受容可能な塩を有し得、ここで、 n は、3～10の整数であり、 Y は、以下：

【 0 0 7 7 】

【 化 1 1 6 】

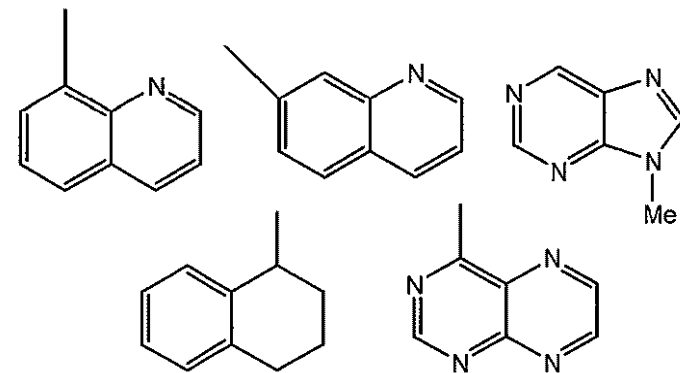


20

から選択され、そして $R_{7'}$ は、以下：

【 0 0 7 8 】

【 化 1 1 7 】



40

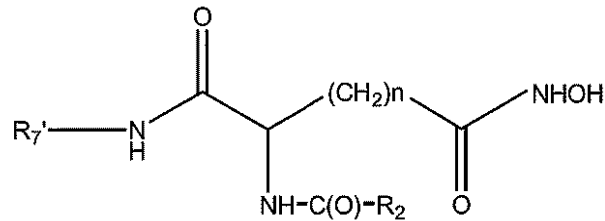
から選択される。

【 0 0 7 9 】

本発明における使用のためのさらなる化合物は、構造式XX：

【 0 0 8 0 】

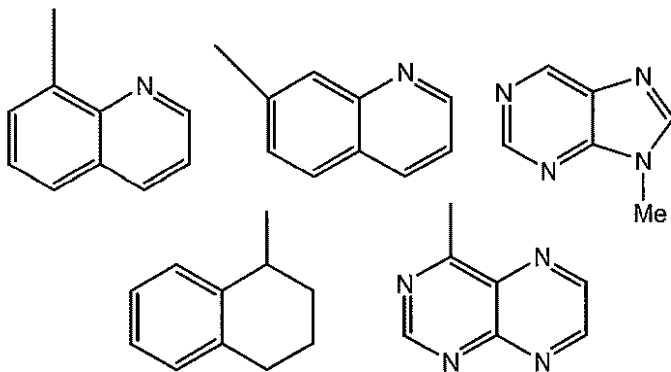
【化 1 1 8】



によって表され得るかまたはその薬学的に受容可能な塩であり得、ここで、 R_2 は、置換または非置換のアリール、置換または非置換のナフサ、ピリジンアミノ、9 - プリン - 6 - アミン、チアゾールアミノ、置換または非置換のアリールオキシ、置換または非置換のアリールアルキルオキシまたはピリジンから選択され、そして n は、3 ~ 10 の整数であり、そして $R_{7'}$ は、以下：

【0081】

【化 1 1 9】



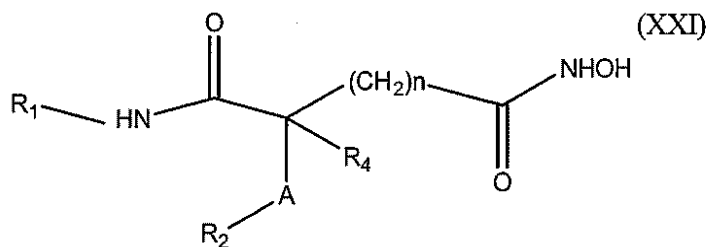
から選択される。

【0082】

本発明において有用なさらなる HDAC インヒビターは、構造式 XXI：

【0083】

【化 1 2 0】



によって表され得るかまたはその薬学的に受容可能な塩であり得、ここで、 A は、アミド部分であり、 R_1 および R_2 は、置換または非置換の、アリール、ナフサ、ピリジンアミノ、9 - プリン - 6 - アミン、チアゾールアミノ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシまたはピリジンから各々選択され、 R_4 は、水素、ハロゲン、フェニルまたはシクロアルキル部分であり、そして n は、3 ~ 10 の整数である。

【0084】

例えば、式 XXI の化合物は、以下の構造：

【0085】

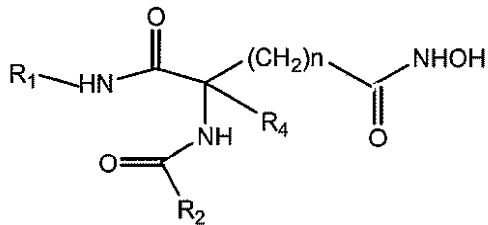
10

20

30

40

【化 1 2 1】

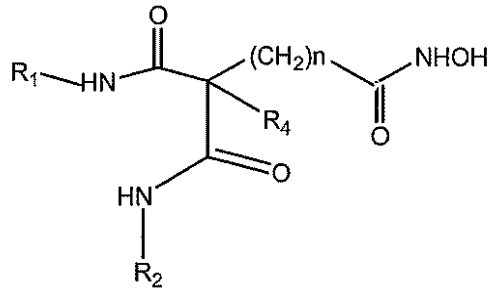


によって表され得るか、または以下の構造：

【 0 0 8 6 】

10

【化 1 2 2】



によって表され得、ここで、 R_1 、 R_2 、 R_4 および n は、式 X X I の意味を有する。

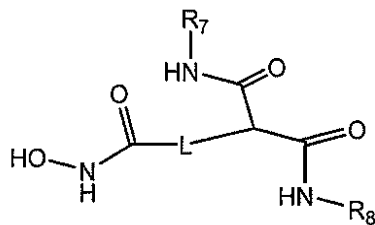
20

【 0 0 8 7 】

さらに、HDACインヒビターは、構造式 X X I I：

【 0 0 8 8 】

【化 1 2 3】



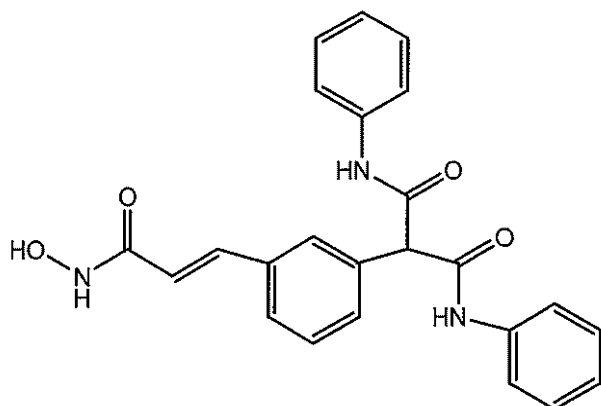
30

を有し、ここで、 L は、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH=CH)_m-$ 、 $-$ フェニル $-$ 、 $-$ シクロアルキル $-$ 、またはそれらの任意の組み合わせからなる群より選択されるリンカーであり；そしてここで、 R_7 および R_8 の各々は、独立して、置換または非置換の、アリール基、ナフサ基、ピリジンアミノ基、9 - プリン - 6 - アミノ基、チアゾールアミノ基、アリールオキシ基、アリールアルキルオキシ基、またはピリジン基であり、 n は、3 ~ 10 の整数であり、そして m は、0 ~ 10 の整数である。例えば、式 X X I I の化合物は、以下：

【 0 0 8 9 】

40

【化 1 2 4】



10

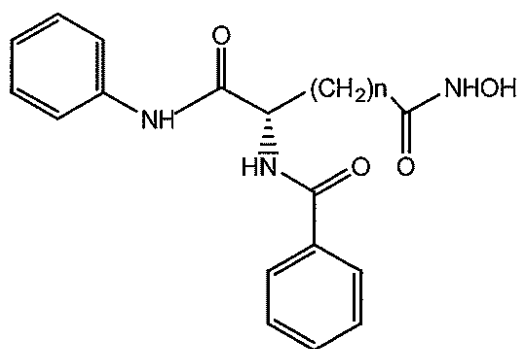
であり得る。

【 0 0 9 0】

本発明における使用に適切な他のHDACインヒビターとしては、以下のさらに特定の式：

【 0 0 9 1】

【化 1 2 5】

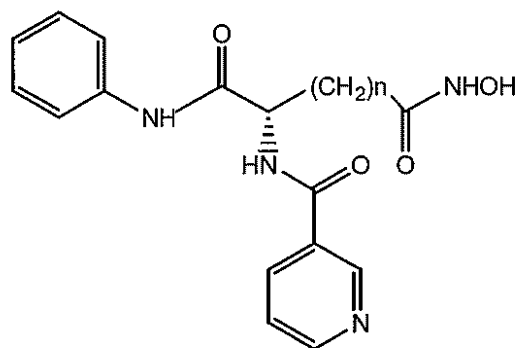


20

(ここで、 n は、3～10の整数である)；

【 0 0 9 2】

【化 1 2 6】



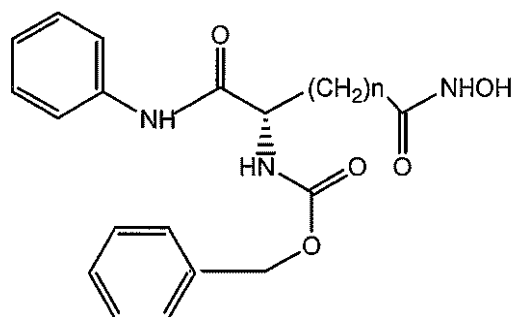
30

40

(ここで、 n は、3～10の整数である)；

【 0 0 9 3】

【化 1 2 7】

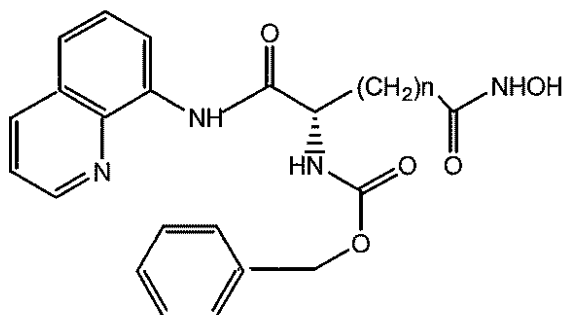


10

(ここで、nは、3～10の整数である)；

【0094】

【化 1 2 8】

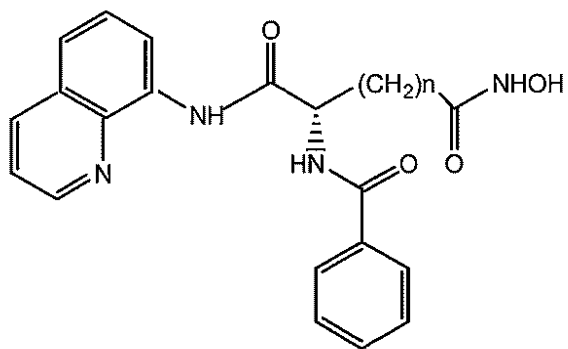


20

(ここで、nは、3～10の整数である)；

【0095】

【化 1 2 9】



30

(ここで、nは、3～10の整数である)

で示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩が挙げられる。

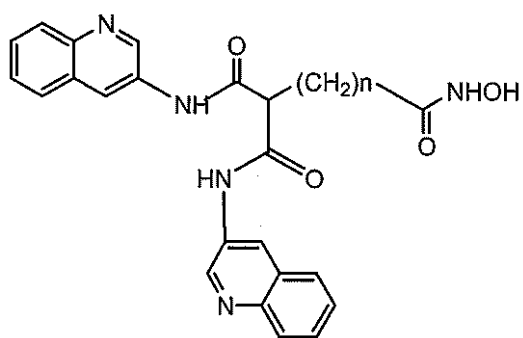
【0096】

40

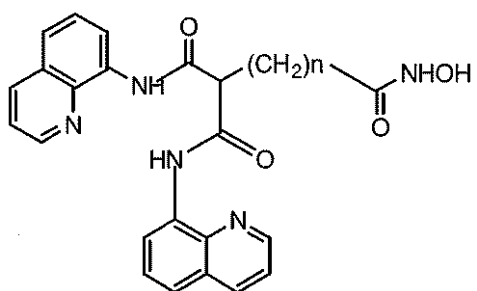
本発明における使用に適切なさらなる特定のHDACインヒビターとしては、以下：

【0097】

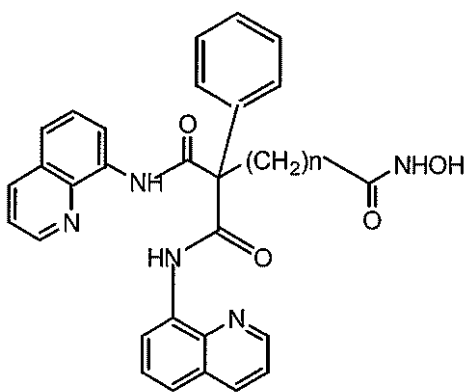
【化 1 3 0】



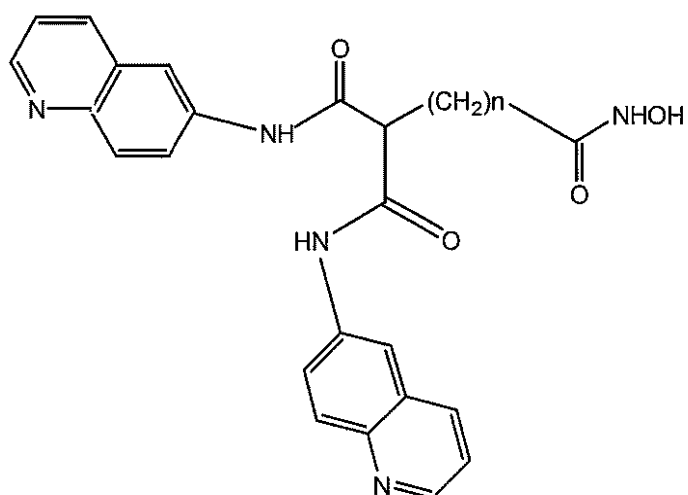
10



20



30

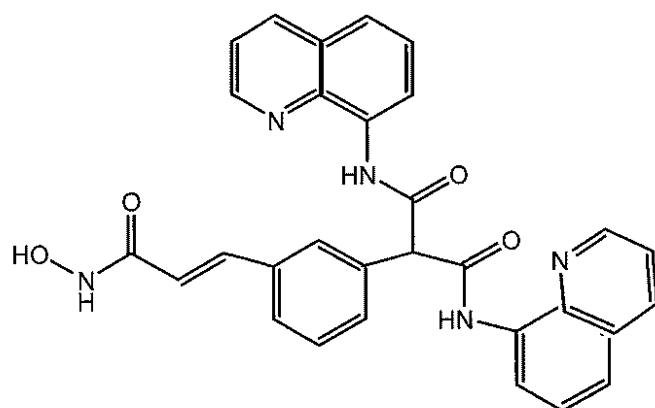


10

(ここで、各々における n は、3 ~ 10 の整数である) および以下の化合物：

【0098】

【化131】



20

およびこれらの薬学的に受容可能な塩が挙げられる。

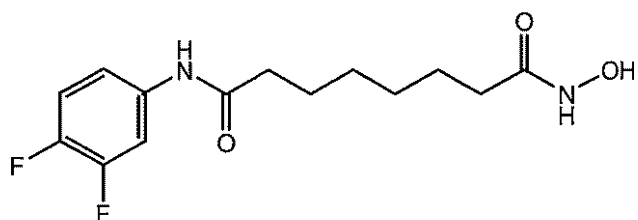
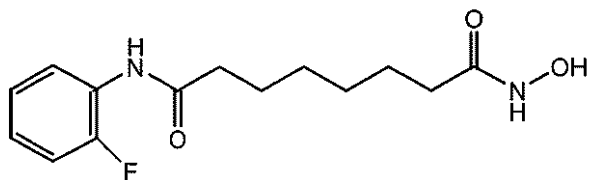
【0099】

以下の特定の構造のHDACインヒビター：

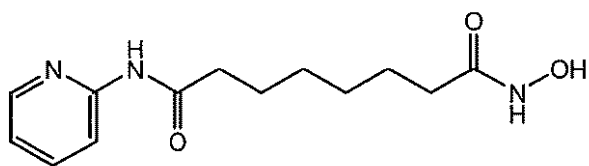
【0100】

30

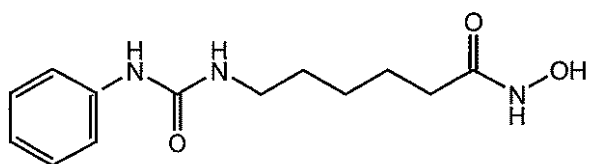
【化 1 3 2】



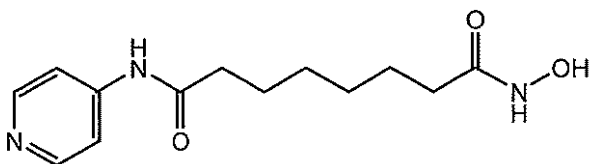
10

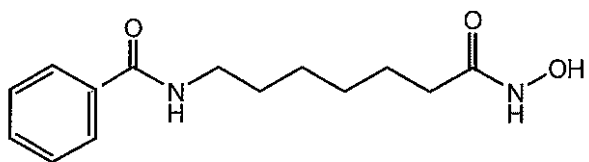
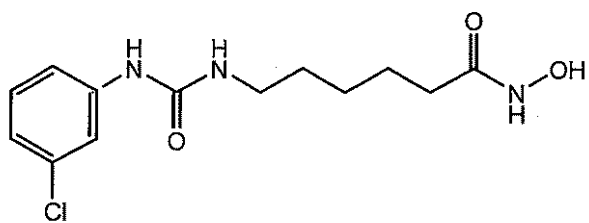


20

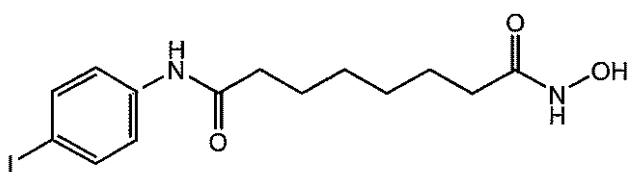


30

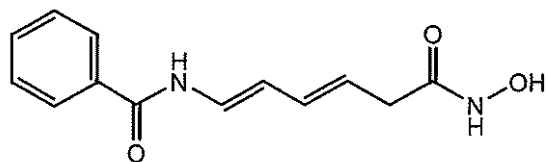




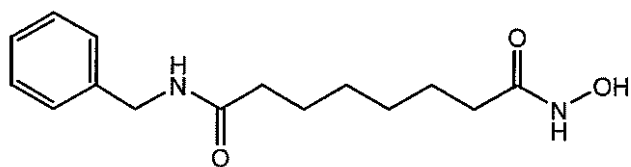
10

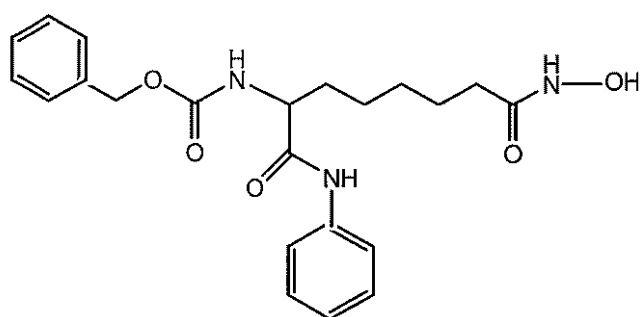
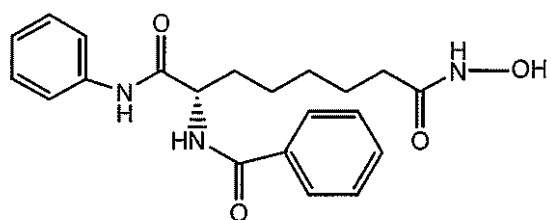


20

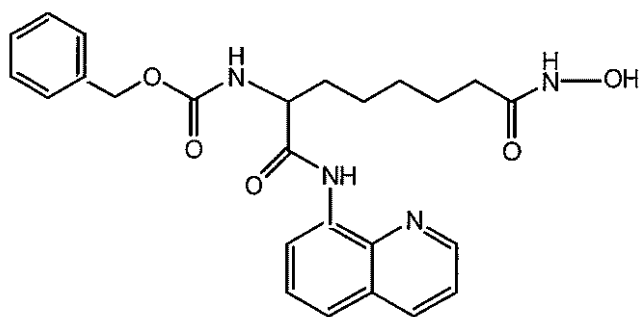


30

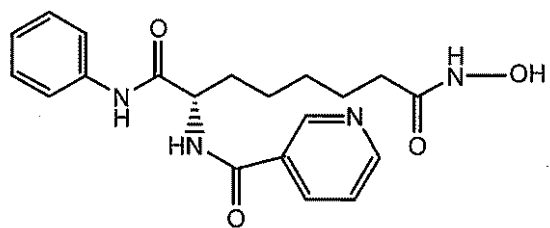




10

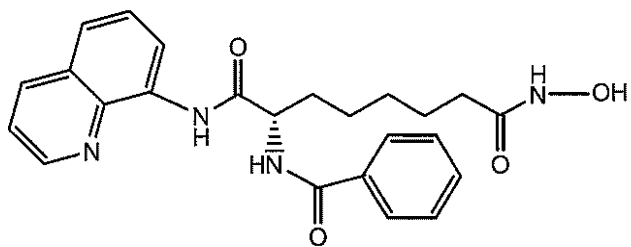


20

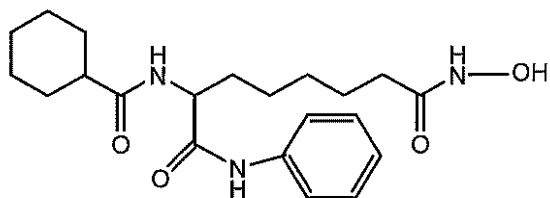


30

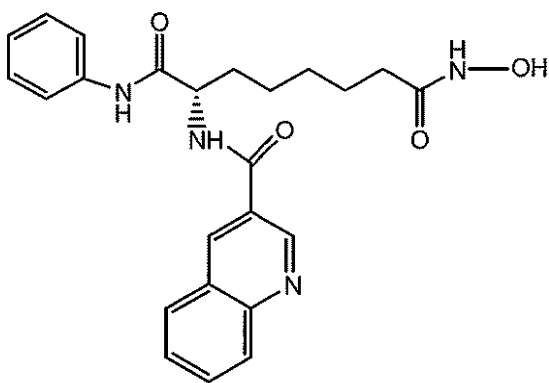
40



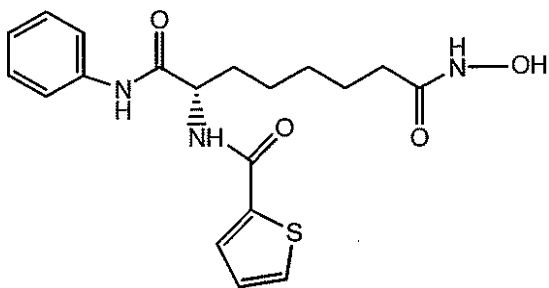
10



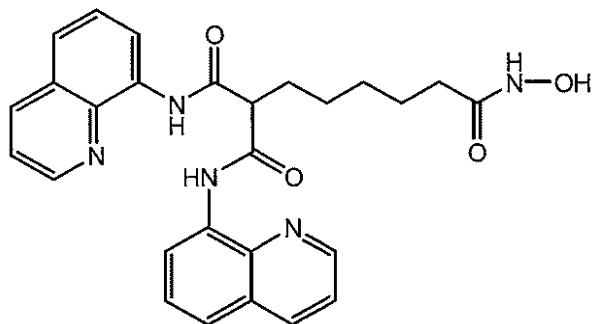
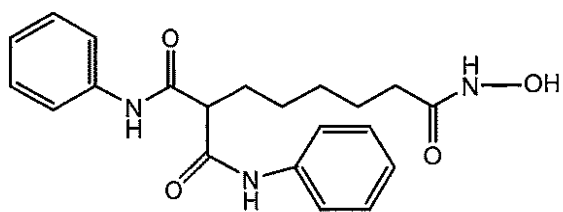
20



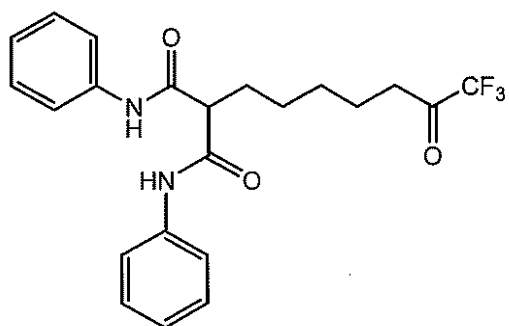
30



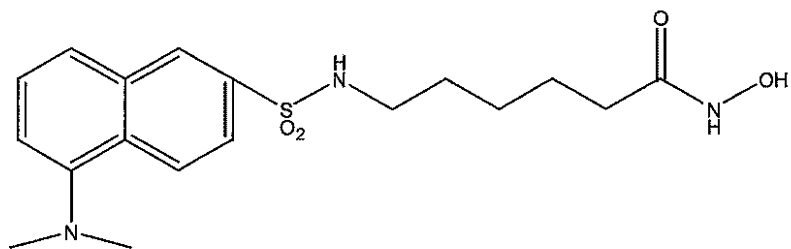
40



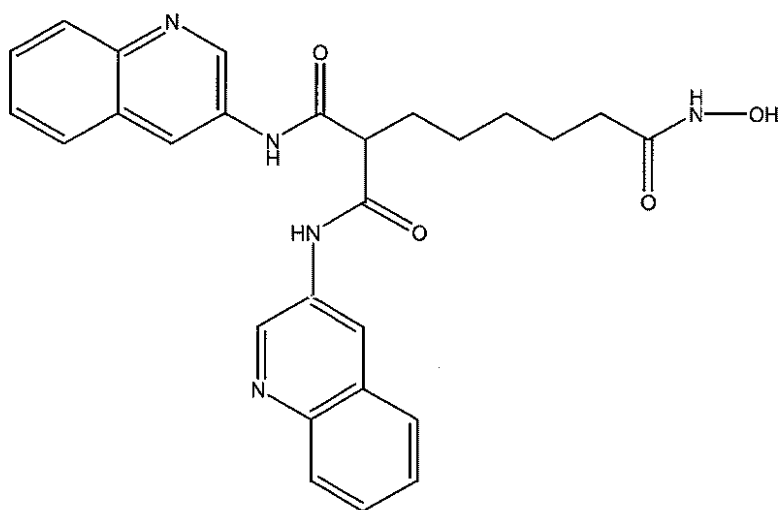
10



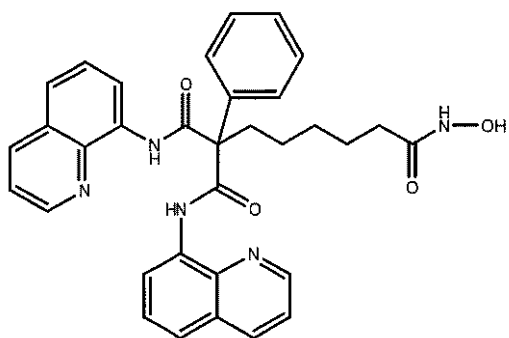
30



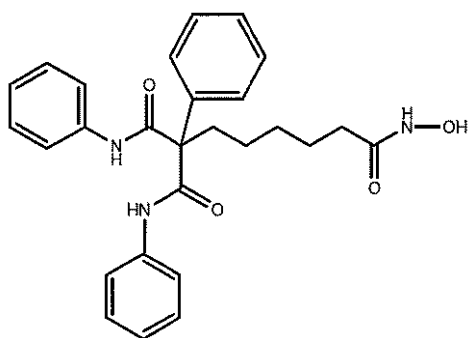
10



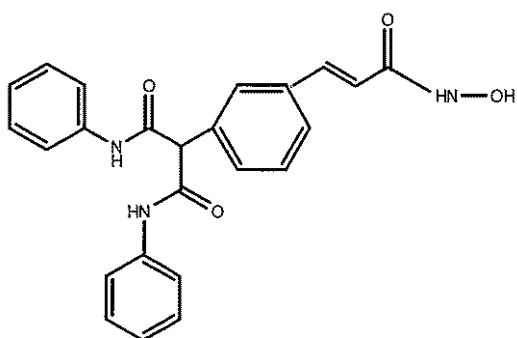
20



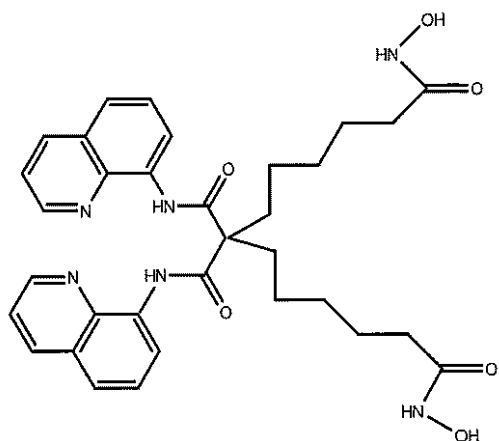
10



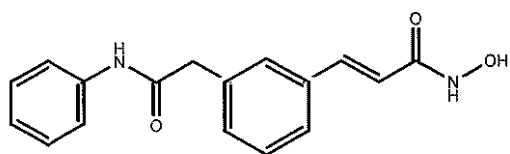
20



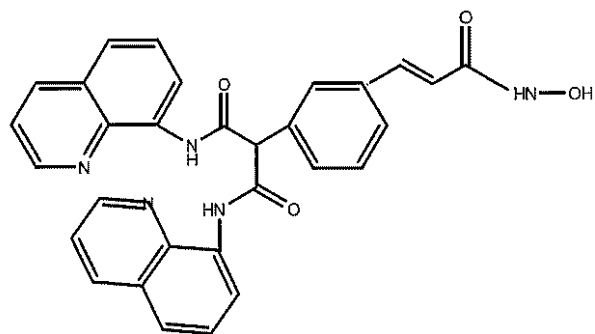
30



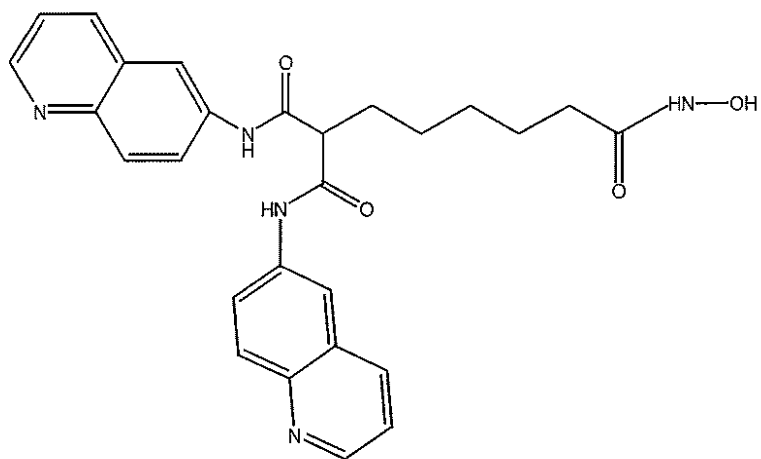
10



20



30



40

およびこれらの薬学的に受容可能な塩が、本発明における使用に適切である。

【 0 1 0 1 】

本発明のHDACインヒビターは、錠剤、カプセル剤（これらの各々は、徐放性処方物または定時放出性（timed release）処方物を含む）、丸剤、粉末剤、顆粒

50

剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁剤、シロップ、および乳剤のような経口形態で投与され得る。同様に、H D A C インヒビターは、静脈内形態（ボラスまたは注入）、腹腔内形態、皮下形態、または筋肉内形態で投与され得、これら全ての使用形態は、薬学分野の当業者に周知である。

【 0 1 0 2 】

H D A C インヒビターは、蓄積注射または移植調製物の形態で投与され得、これは、活性成分の徐放を可能にするような様式で処方され得る。この活性成分は、ペレットまたは小さいシリンダー内で圧縮され得、そして蓄積注射またはインプラントとして皮下移植または筋肉内移植され得る。インプラントは、生分解性ポリマーまたは合成シリコン（例えば、S i l a s t i c、シリコンゴムまたは他のポリマー）のような不活性材料を使用し得る。

10

【 0 1 0 3 】

H D A C インヒビターはまた、リポソーム送達系（例えば、小さい単層小胞、大きい単層小胞および多層小胞）の形態で投与され得る。リポソームは、種々のリン脂質（例えば、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリン）から形成され得る。

【 0 1 0 4 】

H D A C インヒビターはまた、化合物分子がカップリングされる個々のキャリアとしてモノクローナル抗体を使用することによって送達され得る。

【 0 1 0 5 】

H D A C インヒビターはまた、標的化可能な薬物キャリアとして可溶性ポリマーを用いて調製され得る。このようなポリマーとしては、以下が挙げられ得る：ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシ - プロピル - メタクリルアミド - フェノール、ポリヒドロキシエチル - アスパルタミド (a s p a r t a m i d e) - フェノール、またはパルミトイル残基で置換されているポリエチレンオキシド - ポリリジン。さらに、H D A C インヒビターは、薬物（例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ酪酸とポリグリコール酸とのコポリマー、ポリイブシロンカプロラクトン (p o l y e p s i l o n c a p r o l a c t o n e)、ポリヒドロシキ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、および架橋性または両親媒性のヒドロゲルのブロックコポリマー）の制御性放出を達成する際に有用な生分解性ポリマーを用いて調製され得る。

20

30

【 0 1 0 6 】

H D A C インヒビターを利用する投薬レジメンは、以下に従って選択され得る：種々の因子（型、種、年齢、体重、性別および処置される障害を含む）；処置されるべき状態の重篤度；投薬経路；患者の腎臓機能および肝臓機能；ならびに、用いられる特定の化合物またはその塩。当該技術分野の医師または獣医師は、処置のため（例えば、障害の進行を予防、阻害（完全にかまたは部分的に）または阻止するため）に必要とされる薬物の有効量を容易に決定し、そして処方することができる。

【 0 1 0 7 】

本明細書中で記載される神経変性疾患または脳の癌を処置するために使用される場合、H D A C インヒビターの経口投薬量は、1日あたり約 2 m g ~ 約 2 0 0 0 m g、例えば、1日あたり約 2 0 m g ~ 約 2 0 0 0 m g、例えば、1日あたり約 2 0 0 m g ~ 約 2 0 0 0 m g の範囲であり得る。例えば、経口投薬量は、1日あたり、約 2 m g、約 2 0 m g、約 2 0 0 m g、約 4 0 0 m g、約 8 0 0 m g、約 1 2 0 0 m g、約 1 6 0 0 m g または約 2 0 0 0 m g であり得る。1日あたりの総量は、単回用量で投与され得るか、または1日あたり複数回用量（例えば、2回、3回または4回）で投与され得る。

40

【 0 1 0 8 】

例えば、患者は、約 2 m g / 日 ~ 約 2 0 0 0 m g / 日、例えば、約 2 0 ~ 2 0 0 0 m g / 日、例えば、約 2 0 0 ~ 約 2 0 0 0 m g / 日、例えば、約 4 0 0 m g / 日 ~ 約 1 2 0 0 m g / 日を受容し得る。従って、1日1回の投与のために適切に調製された医薬は、約 2 m g と約 2 0 0 0 m g との間、例えば、約 2 0 m g ~ 約 2 0 0 0 m g、例えば、約 2 0 0

50

mg ~ 約 1200 mg、例えば、約 400 mg / 日 ~ 約 1200 mg / 日を含み得る。HDAC インヒビターは、単回用量でか、または 1 日あたり 2 回、3 回もしくは 4 回の分配用量で投与され得る。従って、1 日 2 回の投与について、適切に調製された医薬は、必要とされる 1 日用量の半分を含む。

【0109】

患者は、静脈内または皮下に、約 3 ~ 1500 mg / m² / 日の間、例えば、約 3 mg / m² / 日、約 30 mg / m² / 日、約 60 mg / m² / 日、約 90 mg / m² / 日、約 180 mg / m² / 日、約 300 mg / m² / 日、約 600 mg / m² / 日、約 900 mg / m² / 日、約 1200 mg / m² / 日または約 1500 mg / m² / 日で送達するのに十分な量で、HDAC インヒビターを受容する。このような量は、多数の適切な方法（例えば、長期間にわたって 1 回かまたは 1 日に数回の、多容量で低濃度の HDAC インヒビター）で投与され得る。これらの量は、1 週間（7 日間）につき、1 日以上、断続日またはそれらの組み合わせで投与され得る。あるいは、低容量で高濃度の HDAC インヒビターは、短期間（例えば、1 日 1 回）にわたって、1 週間（7 日間）につき 1 日以上、継続的にか、断続的にかまたはそれらの組み合わせのいずれかで、投与され得る。例えば、5 日間継続して、1 回の処置につき総量で 1500 mg / m² を投与するために、1 日あたり 300 mg / m² の用量が投与され得る。別の投薬レジメンにおいて、継続日数はまた 5 日間であり得、処置は、総量で 3000 mg / m² および 4500 mg / m² の全処置のために、2 週間または 3 週間の継続週間、継続される。

【0110】

代表的には、約 1.0 mg / mL ~ 約 10 mg / mL、例えば、2.0 mg / mL、3.0 mg / mL、4.0 mg / mL、5.0 mg / mL、6.0 mg / mL、7.0 mg / mL、8.0 mg / mL、9.0 mg / mL および 10 mg / mL の濃度の HDAC インヒビターを含む静脈内処方物が調製され得、そして上記用量を達成する量で投与され得る。1 つの例において、十分な容量の静脈内処方物は、日数での総用量が約 300 mg / m² と約 1500 mg / m² との間にあるような 1 日用量で、患者に投与され得る。

【0111】

HDAC インヒビターの静脈内投与のための受容可能な pH 範囲において相当な緩衝化能力を有する、グルクロン酸、L - 乳酸、酢酸、クエン酸または任意の薬学的に受容可能な酸 / 共役塩基が、緩衝液として使用され得る。塩化ナトリウム溶液もまた用いられ得、ここで、その pH は、酸または塩基（例えば、塩酸または水酸化ナトリウム）のいずれかをを用いて、所望の範囲に調整されている。代表的には、静脈内投与のための pH 範囲は、約 5 ~ 約 12 の範囲内であり得る。静脈内処方物（ここで、この HDAC インヒビターは、ヒドロキサム酸部分を有する）のために好ましい pH 範囲は、約 9 ~ 約 12 であり得る。適切な賦形剤を選択する際に、HDAC インヒビターの溶解度および化学的適合性を考慮すべきである。

【0112】

好ましくは、約 5 と約 12 との間の pH 範囲にて当該分野で周知の手順に従って調製された静脈内処方物はまた、適切な緩衝剤および等張剤を含む。これらは、1 日以上、断続日またはそれらの組み合わせで投与され得る。あるいは、低容量で高濃度の HDAC インヒビターは、短期間（例えば、1 日 1 回）にわたって、1 週間（7 日間）につき 1 日以上、継続的にか、断続的にかまたはそれらの組み合わせのいずれかで、投与され得る。例えば、5 日間継続して、1 回の処置につき総量で 1500 mg / m² を投与するために、1 日あたり 300 mg / m² の用量が投与され得る。別の投薬レジメンにおいて、継続日数はまた 5 日間であり得、処置は、総量で 3000 mg / m² および 4500 mg / m² の全処置のために、2 週間または 3 週間の継続週間、継続される。適切な緩衝剤および処方物の pH の選択は、投与されるべき HDAC インヒビターの溶解度に依存して、当業者によって容易になされる。塩化ナトリウム溶液もまた、静脈内処方物において用いられ得、ここで、その pH は、酸または塩基（例えば、塩酸または水酸化ナトリウム）のいずれかをを用いて所望の範囲に調整されている。代表的には、静脈内処方物のための pH 範囲は、約 5 ~ 約 12 の範囲内であり得る。静脈内処方物（ここで、この HDAC インヒビターは、ヒドロキサム酸部分を有する）のために好ましい pH 範囲は、約 9 ~ 約 12 であり得る。適切な賦形剤を選択する際に、HDAC インヒビターの溶解度および化学的適合性を考慮すべきである。

【0113】

HDAC インヒビターはまた、適切な鼻腔内ビヒクルを使用する鼻腔内形態でか、また

は当業者に周知の経皮パッチの形態を使用して経皮経路を介して、投与され得る。経皮送達系の形態で投与されるために、その投薬量の投与は、もちろん、断続的ではなくその投薬レジメン全体にわたって継続される。

【0114】

H D A C インヒビターは、意図される投与形態（すなわち、経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、シロップなど）に関して適切に選択され、かつ従来式の薬務に一貫した、適切な薬学的希釈剤、賦形剤またはキャリア（本明細書中で、総称して「キャリア」材料と呼ぶ）と混合された活性成分として投与され得る。

【0115】

例えば、錠剤またはカプセル剤の形態の経口投与について、H D A C インヒビターは、
経口で無毒性の薬学的に受容可能な不活性キャリア（例えば、ラクトース、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、微結晶セルロース、クロスカルメローゼナトリウム（sodium croscarmellose）、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトールなどまたはそれらの組み合わせ）と組み合わせられ得；液体形態の経口投与について、経口薬物成分は、任意の経口で無毒性の薬学的に受容可能な不活性キャリア（例えば、エタノール、グリセロール、水など）と組み合わせられ得る。さらに、所望な場合または必要な場合、適切な結合剤、潤滑剤、崩壊剤および着色剤もまた、それらの混合物に組み込まれ得る。適切な結合剤としては、以下が挙げられる：デンプン、ゼラチン、天然糖（例えば、グルコースまたは
- ラクトース）、コーン甘味料、天然ゴムおよび合成ゴム（例えば、アカシア、トラガ
カントまたはアルギン酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなど。これらの投薬形態で使用する潤滑剤としては、以下が挙げられる：オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなど。崩壊剤としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：デンプンメチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサントガムなど。

【0116】

本明細書中に記載されかつ本発明の方法における使用に適切な、ヒストンデアセチラーゼ化合物の適切な薬学的に受容可能な塩は、従来型の非毒性の塩であり、これらとしては、以下のような塩基付加塩および酸付加塩との塩が挙げられ得る：無機塩基との塩（例えば、アルカリ金属塩（例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩など）、アンモニウム塩）；有機塩基との塩（例えば、有機アミン塩（例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など）；無機酸付加塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など）；有機カルボン酸付加塩または有機スルホン酸付加塩（例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など）；塩基性アミノ酸または酸性アミノ酸（例えば、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など）との塩など。

【0117】

処置される疾患に対する標準的な治療剤は、本発明における使用に適切なH D A C インヒビターと組み合わせで投与され得ることが、理解される。これらの標準的な薬剤は、H D A C インヒビターについて上記した方法によって投与され得る。しかし、これら薬剤の組み合わせは、同じ方法または異なる方法を使用して投与され得る。

【0118】

（実験方法）

マウス（1条件につき2匹のマウス）に、S A H A（100mg/kg）、ピロキサミド（200mg/kg）、またはビヒクル（ジメチルスルホキシド）のいずれかを、腹腔内注射（I P）によって注射した。各マウスに、1時間間隔で指定用量にて、3回注射で投与した。最終のI P注射後、組織（脳、脾臓または肝臓）を、指定時間にて単離した。

ヒストンを、Yoshidaら(1990) J. Biol. Chem. 265:17174-17179によって本質的に記載されるように、組織から単離した。等量のヒストン(1 μ g)を、15% SDS-ポリアクリルアミドゲル上で電気泳動させ、そしてHybond-Pフィルター(Amersham)に移した。フィルターを、3%乳汁でブロックし、そしてウサギで精製されたポリクローナル抗アセチル化ヒストンH4抗体(Ac-H4)および抗-アセチル化ヒストンH3抗体(Ac-H3)(Upstate Biotechnology, Inc.)でプローブした。アセチル化ヒストンのレベルを、西洋わさびペルオキシダーゼ結合体化ヤギ抗ウサギ抗体(1:5000)およびSuperSignal化学発光基質(Pierce)を使用して、可視化した。ヒストンタンパク質に対する負荷コントロールとして、対応するゲルを電気泳動させ、クーマシーブルー(CB)で染色した。この結果を、図1および図2に示す。

10

【0119】

本明細書中で引用される全ての参考文献は、それら全体が参考として援用される。本発明は、その好ましい実施形態を参照して、詳しく示されそして記載されてきたが、形態および細部の種々の変更が、記載される本発明の意味から逸脱することなくなされ得ることが、当業者によって理解される。

【図面の簡単な説明】

【0120】

【図1】図1は、ビヒクル(DMSO)での処理またはSAHA(100mg/kg/hr)の3度の投与後の、指定の時点におけるアセチル化ヒストン(AcH3)のレベルを示す、ウエスタンブロットおよびクーマシー染色ゲルのスキャンである。

20

【図2】図2は、ビヒクル(DMSO)での処理またはピロキサミン(100mg/kg/hr)の3度の投与後の、指定の時点におけるアセチル化ヒストン(AcH4)のレベルを示す、ウエスタンブロットおよびクーマシー染色ゲルのスキャンである。

【図1】

【図2】

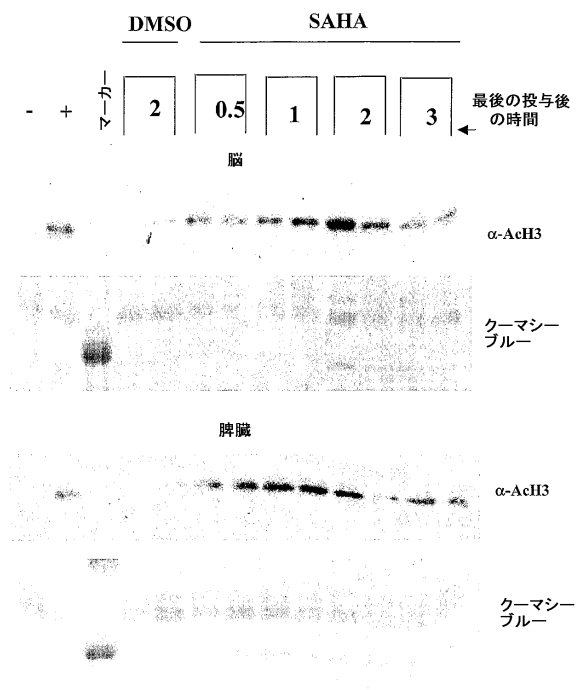


Fig. 1

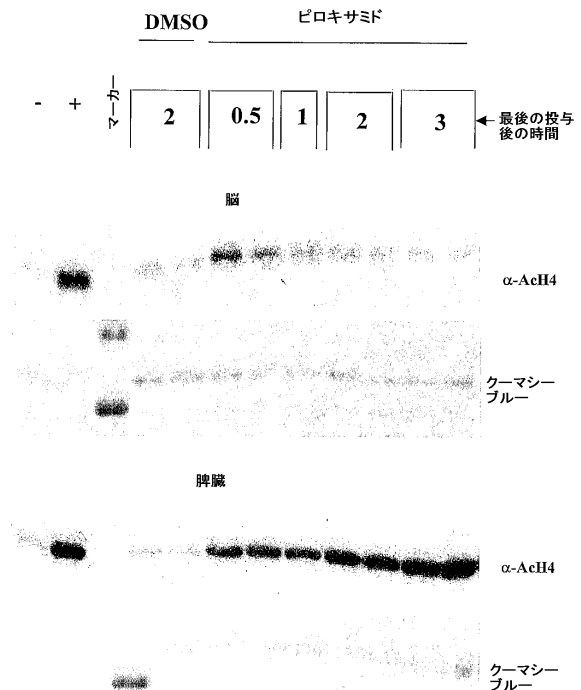


Fig. 2

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	213/75	(2006.01)	C 0 7 D	213/75	
C 0 7 D	215/40	(2006.01)	C 0 7 D	215/40	
C 1 2 N	9/99	(2006.01)	C 1 2 N	9/99	

(72)発明者 リコーン, ピクトリア エム.

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 5 8 0, ライ, ハイランド ロード 1 8 4

(72)発明者 マークス, ポール エー.

アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 7 9 3, ワシントン, ロジター ロード 7

(72)発明者 リフキンド, リチャード エー.

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 2 2, ニューヨーク, イースト 5 8 ティーエイチ
ストリート 4 2 5, ナンバー 4 8 エー

審査官 清野 千秋

- (56)参考文献 特開平 1 1 - 3 0 2 1 7 3 (J P , A)
 特開平 1 1 - 3 3 5 3 7 5 (J P , A)
 特開 2 0 0 0 - 2 5 6 1 9 4 (J P , A)
 国際公開第 0 0 / 0 2 1 9 7 9 (W O , A 1)
 特表平 0 7 - 5 0 2 4 9 4 (J P , A)
 特表平 0 4 - 5 0 0 3 5 9 (J P , A)
 特開 2 0 0 1 - 3 5 4 6 9 4 (J P , A)
 特表 2 0 0 4 - 5 0 4 3 4 7 (J P , A)
 特表 2 0 0 4 - 5 0 9 1 0 5 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A61K 31/166

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)