

【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】令和4年1月17日(2022.1.17)

【国際公開番号】WO2019/136016

【公表番号】特表2021-509414(P2021-509414A)

【公表日】令和3年3月25日(2021.3.25)

【出願番号】特願2020-555742(P2020-555742)

【国際特許分類】

C 0 7 D 4 0 1 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

10

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 4 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 8 / 1 8 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 8 / 1 9 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 5 6 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 5 / 0 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

【 F I 】

20

C 0 7 D 4 0 1 / 0 4 C S P

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 E

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 T

A 6 1 K 3 8 / 1 8

A 6 1 K 3 8 / 1 9

A 6 1 K 3 1 / 5 6

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 2

30

A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】令和3年12月28日(2021.12.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0383

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0383】

40

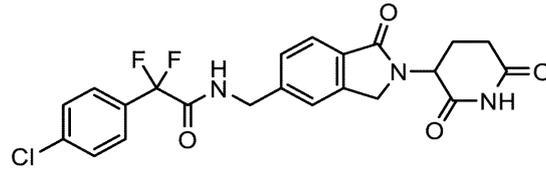
引用された参考文献の全ては、それらの全体が参照により本明細書に援用される。

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態様1)

以下の構造：

(化1)



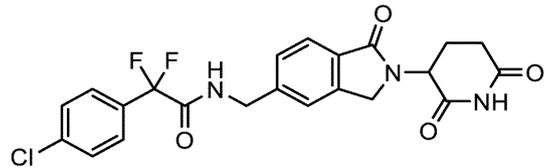
を有する化合物の同位体置換体、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形である化合物。

10

(態様 2)

前記同位体置換体が以下の構造：

(化 2)



を有する化合物の同位体置換体である、態様 1 に記載の化合物。

20

(態様 3)

前記同位体置換体が重水素濃縮されている、態様 1 に記載の化合物。

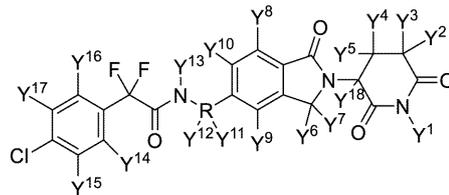
(態様 4)

前記同位体置換体が炭素 14 (^{14}C) で放射標識されている、態様 1 に記載の化合物。

(態様 5)

前記同位体置換体が式 A 1：

(化 3)



A 1

30

を有する化合物であって、

式中、

R は C または ^{14}C であり、

R が C である場合は、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 、 Y_8 、 Y_9 、 Y_{10} 、 Y_{11} 、 Y_{12} 、 Y_{13} 、 Y_{14} 、 Y_{15} 、 Y_{16} 、 Y_{17} 、及び Y_{18} の 1 個以上が重水素で同位体濃縮された水素であり、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 、 Y_8 、 Y_9 、 Y_{10} 、 Y_{11} 、 Y_{12} 、 Y_{13} 、 Y_{14} 、 Y_{15} 、 Y_{16} 、 Y_{17} 、及び Y_{18} のその他が非濃縮水素原子であり、

40

R が ^{14}C である場合は、任意選択で、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 、 Y_8 、 Y_9 、 Y_{10} 、 Y_{11} 、 Y_{12} 、 Y_{13} 、 Y_{14} 、 Y_{15} 、 Y_{16} 、 Y_{17} 、及び Y_{18} の 1 個以上が重水素で同位体濃縮された水素であり、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 、 Y_8 、 Y_9 、 Y_{10} 、 Y_{11} 、 Y_{12} 、 Y_{13} 、 Y_{14} 、 Y_{15} 、 Y_{16} 、 Y_{17} 、及び Y_{18} のその他が非濃縮水素原子である

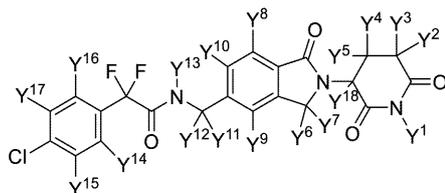
前記化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形である態様 1 に記載の化合物。

50

(態様 6)

前記同位体置換体が式 A 2 :

(化 4)



A 2

10

を有する化合物であって、

式中、

Y 1、Y 2、Y 3、Y 4、Y 5、Y 6、Y 7、Y 8、Y 9、Y 10、Y 11、Y 12、
Y 13、Y 14、Y 15、Y 16、Y 17、及び Y 18 の 1 個以上が重水素で同位体濃縮
された水素であり、Y 1、Y 2、Y 3、Y 4、Y 5、Y 6、Y 7、Y 8、Y 9、Y 10、
Y 11、Y 12、Y 13、Y 14、Y 15、Y 16、Y 17、及び Y 18 のその他が非濃
縮水素原子である

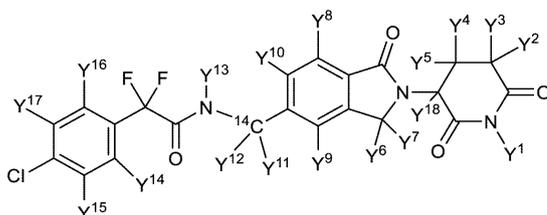
前記化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形である態様 1 に記載の化合物。

20

(態様 7)

前記同位体置換体が式 A 3 :

(化 5)



A 3

30

を有する化合物であって、

式中、

任意選択で、Y 1、Y 2、Y 3、Y 4、Y 5、Y 6、Y 7、Y 8、Y 9、Y 10、Y 11、
Y 12、Y 13、Y 14、Y 15、Y 16、Y 17、及び Y 18 の 1 個以上が重水素
で同位体濃縮された水素であり、Y 1、Y 2、Y 3、Y 4、Y 5、Y 6、Y 7、Y 8、Y
9、Y 10、Y 11、Y 12、Y 13、Y 14、Y 15、Y 16、Y 17、及び Y 18 の
その他が非濃縮水素原子である

前記化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形である態様 1 に記載の化合物。

40

(態様 8)

Y 1、Y 2、Y 3、Y 4、Y 5、Y 6、Y 7、Y 8、Y 9、Y 10、Y 11、Y 12、
Y 13、Y 14、Y 15、Y 16、Y 17、及び Y 18 の 1 個が重水素で同位体濃縮され
、その他が非濃縮水素である、態様 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(態様 9)

Y 1、Y 2、Y 3、Y 4、Y 5、Y 6、Y 7、Y 8、Y 9、Y 10、Y 11、Y 12、
Y 13、Y 14、Y 15、Y 16、Y 17、及び Y 18 の 2 個が重水素で同位体濃縮され
、その他が非濃縮水素である、態様 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(態様 10)

50

(表1)

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
53		54	
55		56	
57		58	
59			
60		61	
62		63	
64		65	
66		67	
68		69	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
70		71	
72		73	
74		75	
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	
84		85	
86		87	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
88		89	
90		91	
92		93	
94		95	
96		97	
98		99	
100		101	
102		103	
104		105	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
106		107	
108		109	
110		111	
112		113	
114		115	
116		117	
118			
119		120	
121		122	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
12 3		12 4	
12 5		12 6	
12 7		12 8	
12 9		13 0	
13 1		13 2	
13 3		13 4	
13 5		13 6	
13 7		13 8	
13 9		14 0	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
14 1		14 2	
14 3		14 4	
14 5		14 6	
14 7		14 8	
14 9		15 0	
15 1		15 2	
15 3		15 4	
15 5		15 6	
15 7		15 8	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
15 9		16 0	
16 1		16 2	
16 3		16 4	
16 5		16 6	
16 7		16 8	
16 9		17 0	
17 1		17 2	
17 3		17 4	
17 5		17 6	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
17 7			
17 8		17 9	
18 0		18 1	
18 2		18 3	
18 4		18 5	
18 6		18 7	
18 8		18 9	
19 0		19 1	
19 2		19 3	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
19 4		19 5	
19 6		19 7	
29 8		19 9	
20 0		20 1	
20 2		20 3	
20 4		20 5	
20 6		20 7	
20 8		20 9	
21 0		21 1	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
21 2		21 3	
21 4		21 5	
21 6		21 7	
21 8		21 9	
22 0		22 1	
22 2		22 3	
22 4		22 5	
22 6		22 7	
22 8		22 9	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
230		231	
232		233	
234		235	
236			
237		238	
239		240	
241		242	
243		244	
245		246	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
24 7		24 8	
24 9		25 0	
25 1		25 2	
25 3		25 4	
25 5		25 6	
25 7		25 8	
25 9		26 0	
26 1		26 2	
26 3		26 4	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
26 5		26 6	
26 7		26 8	
26 9		27 0	
27 1		27 2	
27 3		27 4	
27 5		27 6	
27 7		27 8	
27 9		28 0	
28 1		28 2	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
28 3		28 4	
28 5		28 6	
28 7		28 8	
28 9		29 0	
29 1		29 2	
29 3		29 4	
29 5			
29 6		29 7	
29 8		29 9	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
300		301	
302		303	
304		305	
306		307	
308		309	
310		311	
312		313	
314		315	
316		317	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
31 8		31 9	
32 0		32 1	
32 2		32 3	
32 4		32 5	
32 6		32 7	
32 8		32 9	
33 0		33 1	
33 2		33 3	
33 4		33 5	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
33 6		33 7	
33 8		33 9	
34 0		34 1	
34 2		34 3	
34 4		34 5	
34 6		34 7	
34 8		34 9	
35 0		35 1	
35 2		35 3	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
35 4			
35 5		35 6	
35 7		35 8	
35 9		36 0	
36 1		36 2	
36 3		36 4	
36 5		36 6	
36 7		36 8	
36 9		37 0	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
388		389	
390		391	
392		393	
394		395	
396		397	
398		399	
400			
401		402	
403		404	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
40 5		40 6	
40 7		40 8	
40 9		41 0	
41 1		41 2	
41 3		41 4	
41 5		41 6	
41 7		41 8	
41 9		42 0	
42 1		42 2	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
42 3			
42 4		42 5	
42 6		42 7	
42 8		42 9	
43 0		43 1	
43 2		43 3	
43 4		43 5	
43 6		43 7	
43 8		43 9	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
440		441	
442		443	
444		445	
446			
447		448	
449		450	
451		452	
453		454	
455		456	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
45 7		45 8	
45 9		46 0	
46 1		46 1	
46 3		46 4	
46 5		46 6	
46 7		46 8	
46 9			
47 0		47 1	
47 2		47 3	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
47 4		47 5	
47 6		47 7	
47 8		47 9	
48 0		48 1	
48 2		48 3	
48 4		48 5	
48 6		48 7	
48 8		48 9	
49 0		49 1	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
49 2			
49 3		49 4	
49 5		49 6	
49 7		49 8	
49 9		50 0	
50 1			
50 2		50 3	
50 4		50 5	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
50 6		50 7	
50 8		50 9	
51 0			
51 1		51 2	
51 3		51 4	
51 5		51 6	
51 7		51 8	
51 9			

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
520		521	
522		523	
524		525	
526		527	
528			
529		530	
531		532	
533		534	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
53 5		53 6	
53 7			
53 8		53 9	
54 0		54 1	
54 2		54 3	
54 4		54 5	
54 6			
54 7		54 8	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
54 9		55 0	
55 1			
55 2		55 3	
55 4		55 5	
55 6		55 7	
55 8		55 9	
56 0		56 1	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
56 2		56 3	
56 4		56 5	
56 6		56 7	
56 8		56 9	
57 0		57 1	
57 2		57 3	

10

20

30

40

50

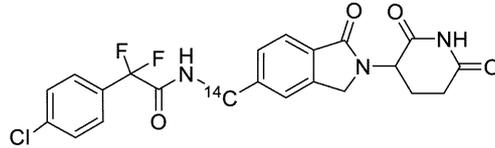
番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
57 4		57 5	
57 6			

10

またはその立体異性体、立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形である、態様 6 に記載の化合物。

20

(態様 1 1)
(化 6)



またはその立体異性体、立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形である、態様 1 に記載の化合物。

30

(態様 1 2)

態様 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形と、薬学的に許容される担体、希釈剤、及び / または賦形剤とを含む医薬組成物。

(態様 1 3)

がんを有する哺乳動物に、治療有効量の態様 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物または態様 1 2 に記載の医薬組成物を投与することを含むがんの治療方法。

(態様 1 4)

前記がんが白血病である、態様 1 3 に記載の方法。

40

(態様 1 5)

前記白血病が、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、または急性骨髄性白血病である、態様 1 4 に記載の方法。

(態様 1 6)

前記白血病が急性骨髄性白血病である、態様 1 4 に記載の方法。

(態様 1 7)

前記白血病が、再発性、難治性、または従来の治療に抵抗性である、態様 1 4 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 1 8)

がんを有する哺乳動物に、治療有効量の態様 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物ま

50

たは態様 1 2 に記載の医薬組成物を投与することを含む骨髄増殖性腫瘍の治療方法。

(態様 1 9)

治療有効量の第 2 の活性薬剤または支持療法剤を投与することを更に含む、態様 1 3 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 2 0)

前記第 2 の活性薬剤が、がん抗原に特異的に結合する治療用抗体、造血成長因子、サイトカイン、抗がん剤、抗生物質、c o x - 2 阻害剤、免疫調節剤、免疫抑制剤、副腎皮質ステロイド、またはその薬理的に活性な変異体もしくは誘導体である、態様 1 9 に記載の方法。

(態様 2 1)

前記第 2 の薬剤が、J A K 阻害剤、F L T 3 阻害剤、m T O R 阻害剤、スプライソソーム阻害剤、E R K 阻害剤、L S D 1 阻害剤、S M G 1 阻害剤、B H 3 模倣物、及びトポイソメラーゼ阻害剤から選択される、態様 2 0 に記載の方法。

(態様 2 2)

がんの治療方法での使用のための、態様 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物または態様 1 2 に記載の医薬組成物であって、前記方法が、がんを有する哺乳動物に、治療有効量の前記化合物もしくは医薬組成物を投与することを含む、前記化合物または医薬組成物。

(態様 2 3)

前記がんが白血病である、態様 2 2 に記載の使用のための化合物または医薬組成物。

(態様 2 4)

前記白血病が、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、もしくは急性骨髄性白血病である、態様 2 3 に記載の使用のための化合物または医薬組成物。

(態様 2 5)

前記白血病が急性骨髄性白血病である、態様 2 4 に記載の使用のための化合物または医薬組成物。

(態様 2 6)

前記白血病が、再発性、難治性、もしくは従来の治療に抵抗性である、態様 2 4 または 2 5 に記載の使用のための化合物あるいは医薬組成物。

(態様 2 7)

骨髄増殖性腫瘍の治療方法での使用のための、態様 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物または態様 1 2 に記載の医薬組成物であって、前記治療方法が、がんを有する哺乳動物に、治療有効量の前記化合物または医薬組成物を投与することを含む、前記化合物または医薬組成物。

(態様 2 8)

態様 2 2 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物または医薬組成物であって、前記方法が治療有効量の第 2 の活性薬剤または支持療法剤を投与することを更に含む、前記化合物または医薬組成物。

(態様 2 9)

態様 2 8 に記載の使用のための化合物または医薬組成物であって、前記第 2 の活性薬剤が、がん抗原に特異的に結合する治療用抗体、造血成長因子、サイトカイン、抗がん剤、抗生物質、c o x - 2 阻害剤、免疫調節剤、免疫抑制剤、副腎皮質ステロイド、またはその薬理的に活性な変異体もしくは誘導体である、前記化合物または医薬組成物。

(態様 3 0)

態様 2 8 に記載の使用のための化合物または医薬組成物であって、前記第 2 の薬剤が、J A K 阻害剤、F L T 3 阻害剤、m T O R 阻害剤、スプライソソーム阻害剤、E R K 阻害剤、L S D 1 阻害剤、S M G 1 阻害剤、B H 3 模倣物、及びトポイソメラーゼ阻害剤から選択される、前記化合物または医薬組成物。

10

20

30

40

50