

【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8月9日(2022.8.9)

【公開番号】特開2022-93718(P2022-93718A)

【公開日】令和4年6月23日(2022.6.23)

【年通号数】公開公報(特許)2022-113

【出願番号】特願2022-76767(P2022-76767)

【国際特許分類】

C 07 D 498/18(2006.01)

10

C 07 D 498/22(2006.01)

A 61 K 31/407(2006.01)

A 61 K 31/439(2006.01)

A 61 K 31/453(2006.01)

A 61 K 38/12(2006.01)

A 61 P 29/00(2006.01)

A 61 P 31/00(2006.01)

A 61 P 35/00(2006.01)

A 61 P 43/00(2006.01)

C 07 D 405/06(2006.01)

20

【F I】

C 07 D 498/18 C S P

C 07 D 498/22

A 61 K 31/407

A 61 K 31/439

A 61 K 31/453

A 61 K 38/12

A 61 P 29/00

A 61 P 31/00

A 61 P 35/00

30

A 61 P 43/00 1 1 1

C 07 D 405/06

【手続補正書】

【提出日】令和4年8月1日(2022.8.1)

【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】

40

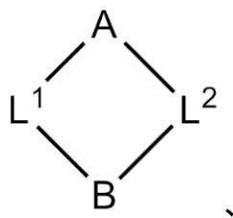
【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造

50

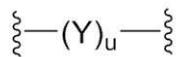
【化1】

を有する化合物であって、

10

式中、Aは式IX

【化2】



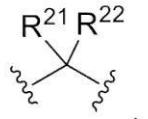
式IX

の構造を有し、

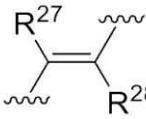
20

uは1～20の整数であり、各Yは、独立して任意のアミノ酸、O、NR₂、S、S(O)、SO₂であるか、又は式X-XIII

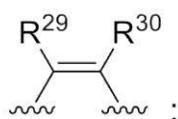
【化3】



式X



式XII



式XIII

のうちのいずれか1つの構造を有し、

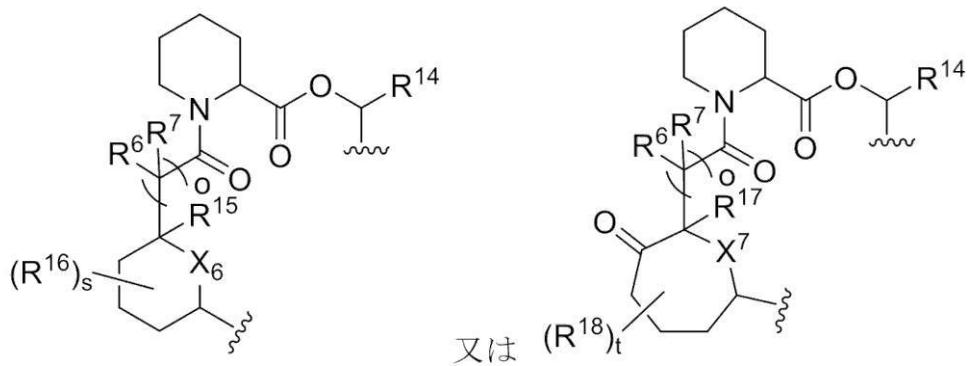
30

各R₂₁及びR₂₂は、独立して、水素、ハロゲン、任意選択的に置換されたヒドロキシル、任意選択的に置換されたアミノ、任意選択的に置換されたC₁～C₆アルキル、又はR₂₁とR₂₂とが結合して=Oを形成し、各R₂₇、R₂₈、R₂₉、及びR₃₀は、独立して、水素、ハロゲン、任意選択的に置換されたヒドロキシル、任意選択的に置換されたアミノ、又は任意選択的に置換されたC₁～C₆アルキルであり、L₁及びL₂の各々は、独立して、結合であり、Bは、以下の構造

40

50

【化4】



10

を有し、

X₆及びX₇は、それぞれ独立に、O、S、SO、SO₂、又はNR_{1~9}であり、R₆及びR₇の各々は、独立して、水素、任意選択的に置換されたC_{1~C₆}アルキル、又はR₆及びR₇が、それらが結合している炭素原子と結合してC=Oを形成しているものであり、

R₁₄は、任意選択的に置換された-(C_{1~C₆}アルキレン)-C_{6~C₁₀}アリールであり、

R₁₅及びR₁₇は、各々、独立して、水素、ヒドロキシリル、又は任意選択的に置換されたC_{1~C₆}アルキルであり、 20

R₁₆及びR₁₈は、各々、独立して、ヒドロキシリル、任意選択的に置換されたアミノ、ハロゲン、チオール、任意選択的に置換されたC_{1~C₆}アルキル、任意選択的に置換されたC_{2~C₆}アルケニル、任意選択的に置換されたC_{2~C₆}アルキニル、任意選択的に置換されたC_{1~C₆}ヘテロアルキル、任意選択的に置換されたC_{2~C₆}ヘテロアルケニル、任意選択的に置換されたC_{2~C₆}ヘテロアルキニル、任意選択的に置換されたC_{3~C₁₀}カルボシクリル、任意選択的に置換されたC_{6~C₁₀}アリール、任意選択的に置換されたC_{6~C₁₀}アリールC_{1~C₆}アルキル、任意選択的に置換されたC_{2~C₉}ヘテロアリール、任意選択的に置換されたC_{2~C₉}ヘテロアリールC_{1~C₆}アルキル、任意選択的に置換されたC_{2~C₉}ヘテロシクリル又は任意選択的に置換されたC_{2~C₉}ヘテロシクリルC_{1~C₆}アルキルであり、 30

R₁₉は、任意選択的に置換されたC_{1~C₆}アルキル、任意選択的に置換されたC_{2~C₆}アルケニル、任意選択的に置換されたC_{2~C₆}アルキニル、任意選択的に置換されたアリール、C_{3~C₇}カルボシクリル、任意選択的に置換されたC_{6~C₁₀}アリールC_{1~C₆}アルキル及び任意選択的に置換されたC_{3~C₇}カルボシクリルC_{1~C₆}アルキルであり、

s及びtは、各々独立に、0~7の整数であり、

oは、1、2又は3であり、

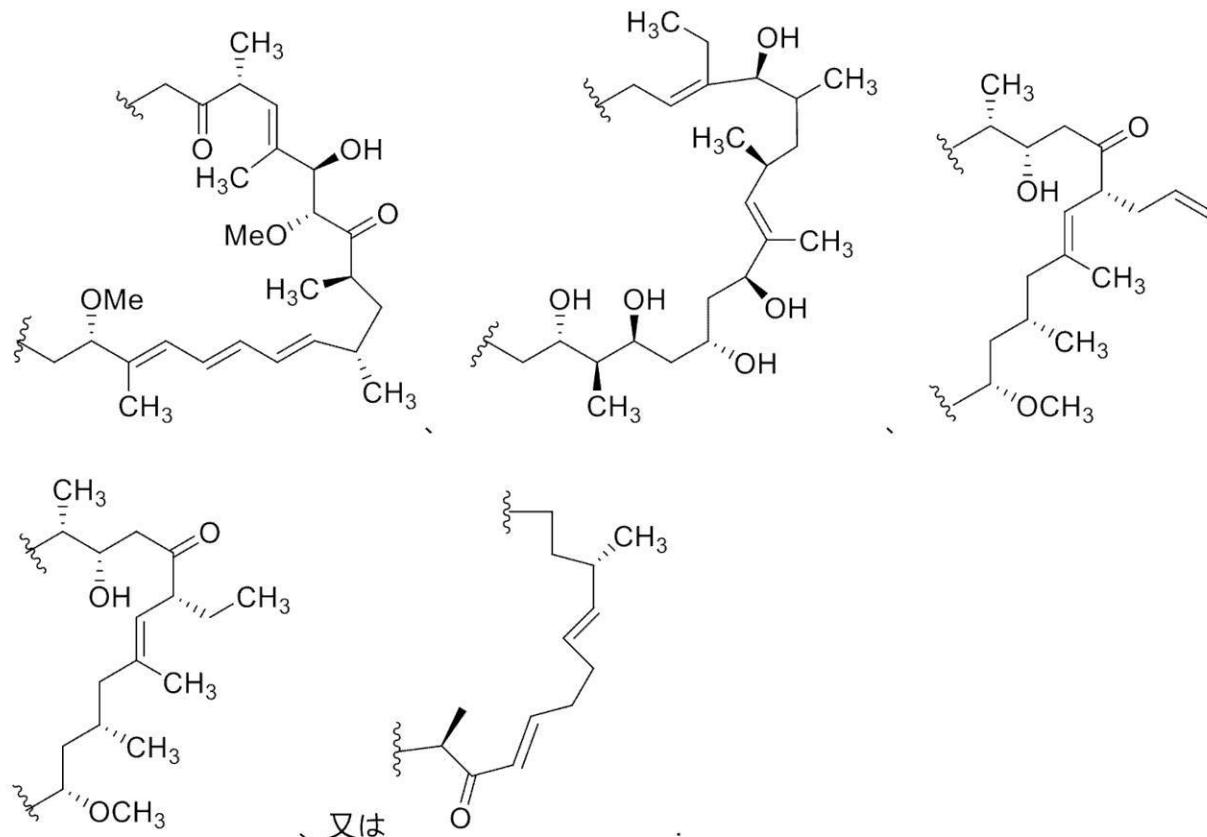
Aは下記の構造

30

40

50

【化 5】



を有さない、化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

R₁₅及びR₁₇が各々ヒドロキシルである、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

X₆及びX₇が各々Oである、請求項1又は2に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R₁₄が任意選択的に置換された-(C₁-C₂アルキレン)-C₆アリールである請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R₁₄が任意選択的に置換されたフェネチルである、請求項4に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

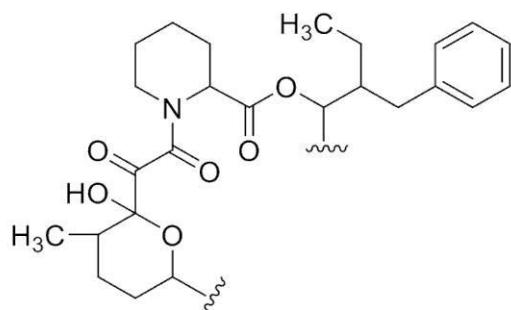
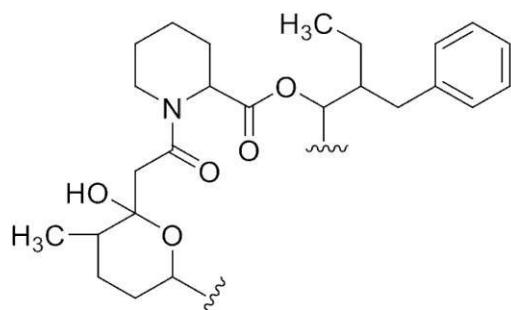
【請求項 6】

Bが下記構造

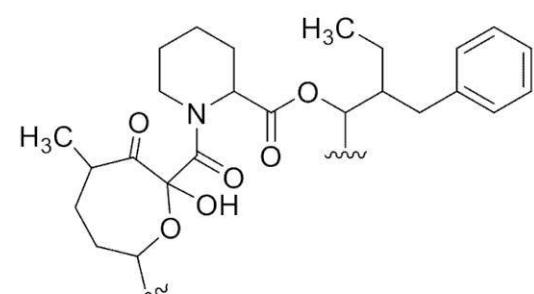
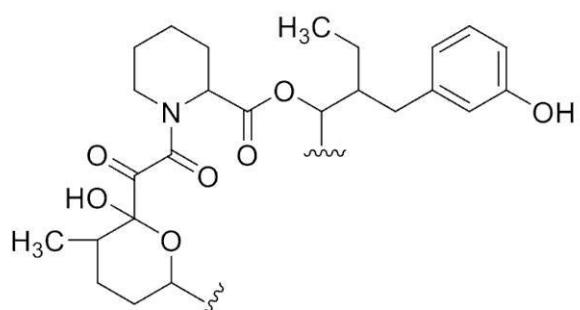
40

50

【化6】

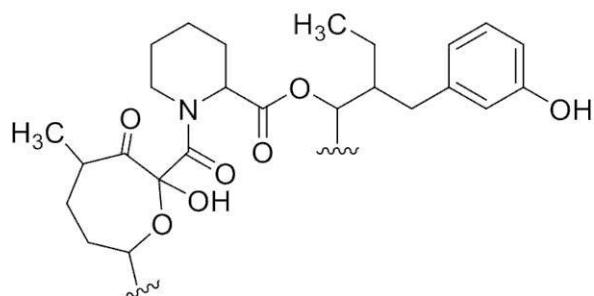


10



、又は

20



30

を含む、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

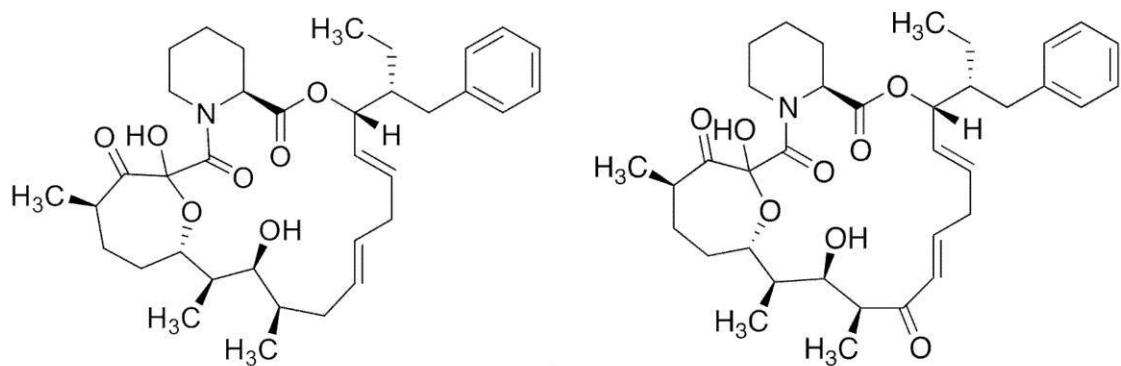
【請求項7】

前記化合物が

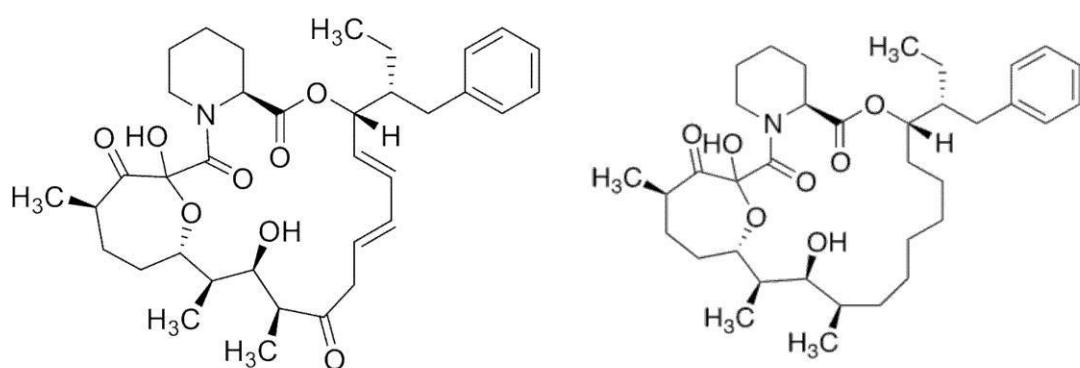
40

50

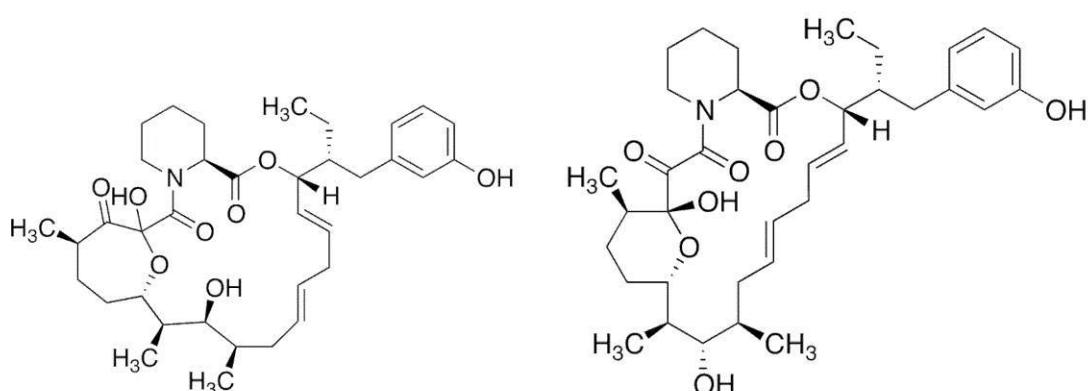
【化 7 - 1】



10



20

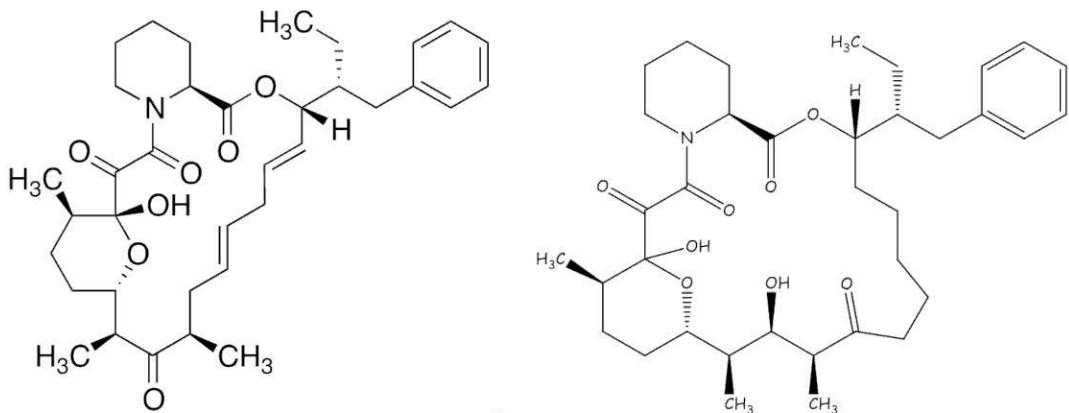


30

40

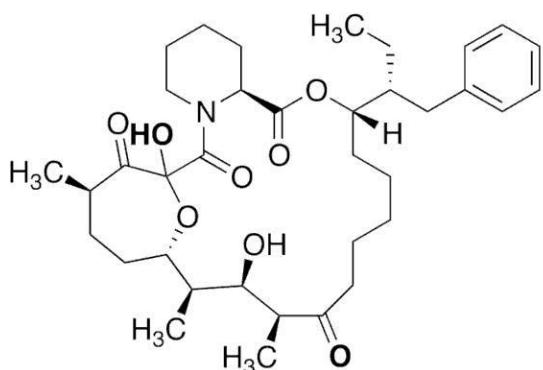
50

【化7-2】



10

、及び



20

から選択される、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項9】

請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、プレゼンタータンパク質とを含むプレゼンタータンパク質-化合物複合体。

30

【請求項10】

前記プレゼンタータンパク質がプロリルイソメラーゼである、請求項9に記載の複合体。

【請求項11】

前記プレゼンタータンパク質が、FKBP12、FKBP12.6、FKBP25、又はFKBP4である、請求項9又は10に記載の複合体。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0280

40

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0280】

一般的には、治療に使用するために、本明細書に記載される化合物は、単独で又は1つ以上の他の活性剤と組み合わせて使用しうる。本明細書に記載される化合物と組み合される他の医薬の例は、同一の適応症の治療のための医薬を含むであろう。本明細書に記載される化合物と組み合される可能性のある医薬の他の例は、異なるとはいえ関連のある症状又は適応症の治療のための医薬を含むであろう。投与モードに依存して、化合物は、容易な送達を可能にするのに好適な組成物として製剤化されよう。組合せ療法の各化合物は、当技術分野で公知のさまざまな方法に製剤化しうる。たとえば、組合せ療法の第1及び第

50

2の作用剤は一緒に又は個別に製剤化しうる。望ましくは、第1及び第2の作用剤は、作用剤の同時投与又はほぼ同時投与のために一緒に製剤化される。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 4 3 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

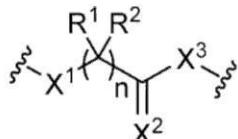
【 0 4 3 6 】

出版物、特許、及び特許出願はすべて、あたかもそれぞれ個々の出版物、特許、及び特許出願の全体が具体的かつ個別的に明示されて参照により組み込まれたのと同程度まで、参照により本明細書に組み込まれる。

[付記1] 14~40個の環原子を含むマクロ環式化合物又はその薬学的に許容可能な塩であって、前記化合物が、(a) 哺乳動物標的タンパク質相互作用部分と、(b) プレゼンタータンパク質結合部分と、を含み、前記化合物及びプレゼンタータンパク質が、標的タンパク質に特異的に結合する複合体を形成し、かつ前記化合物及び前記プレゼンタータンパク質のそれぞれが、前記複合体の形成の不在下で前記標的タンパク質に実質的に結合しないか、もしくは前記化合物及びプレゼンタータンパク質が、前記複合体の形成の不在下での前記標的タンパク質への前記化合物及び前記プレゼンタータンパク質のそれぞれの親和性の少なくとも5倍の親和性で標的タンパク質に結合する複合体を形成する、マクロ環式化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

[付記2] 前記プレゼンタータンパク質結合部分が、式I:

【化 1】

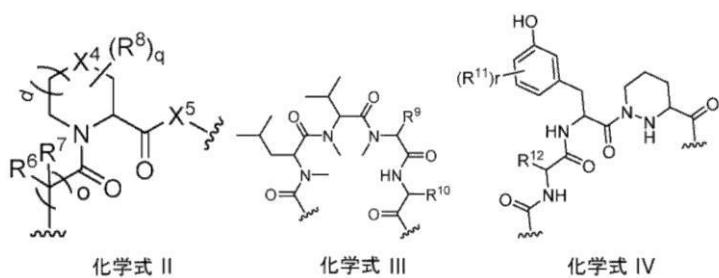


化学式 |

選択的に置換された C₂ ~ C₉ ヘテロアリール、任意選択的に置換された C₂ ~ C₉ ヘテロアリール C₁ ~ C₆ アルキル、任意選択的に置換された C₂ ~ C₉ ヘテロシクリル、もしくは任意選択的に置換された C₂ ~ C₉ ヘテロシクリル C₁ ~ C₆ アルキルであり、又は R₅ 及び R₁、R₂、R₃、もしくは R₄ の 1 つは、それらが結合された 1 個もしくは複数個の原子と一緒にになって、任意選択的に置換されたヘテロシクリルもしくは任意選択的に置換されたヘテロアリールを形成する) で示される構造を含む、付記 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

〔付記3〕前記プレゼンターアンパク質結合部分が、式II～IV：

【化 2】



10

20

30

40

50

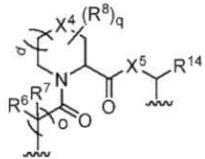
された C 2 ~ C 9 ヘテロシクリル、又は任意選択的に置換された C 2 ~ C 9 ヘテロシクリル C 1 ~ C 6 アルキルであり、R 10 は、任意選択的に置換された C 1 ~ C 6 アルキルであり、各 R 11 は、独立して、ヒドロキシリル、シアノ、任意選択的に置換されたアミノ、ハロゲン、チオール、任意選択的に置換された C 1 ~ C 6 アルキル、任意選択的に置換された C 2 ~ C 6 アルケニル、任意選択的に置換された C 2 ~ C 6 アルキニル、任意選択的に置換された C 1 ~ C 6 ヘテロアルキル、任意選択的に置換された C 2 ~ C 6 ヘテロアルキニル、任意選択的に置換された C 3 ~ C 10 カルボシクリル、任意選択的に置換された C 6 ~ C 10 アリール、任意選択的に置換された C 6 ~ C 10 アリール C 1 ~ C 6 アルキル、任意選択的に置換された C 2 ~ C 9 ヘテロアリール、任意選択的に置換された C 2 ~ C 9 ヘテロアリール C 1 ~ C 6 アルキル、任意選択的に置換された C 2 ~ C 9 ヘテロシクリル C 1 ~ C 6 アルキルであり、かつ R 12 及び R 13 は、それぞれ独立して、水素、任意選択的に置換された C 1 ~ C 6 アルキル、任意選択的に置換された C 2 ~ C 6 アルケニル、任意選択的に置換された C 2 ~ C 6 アルキニル、任意選択的に置換されたアリール、C 3 ~ C 7 カルボシクリル、任意選択的に置換された C 6 ~ C 10 アリール C 1 ~ C 6 アルキル、及び任意選択的に置換された C 3 ~ C 7 カルボシクリル C 1 ~ C 6 アルキルである) のいずれか 1 つで示される構造を含む、付記 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

10

[付記 4] 前記プレゼンタータンパク質結合部分が、式 V :

【化 3】

20



化学式 V

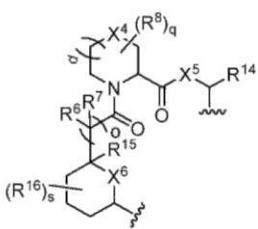
(式中、R 14 は、水素、ヒドロキシリル、任意選択的に置換された C 1 ~ C 6 アルキル、任意選択的に置換された C 2 ~ C 6 アルケニル、任意選択的に置換された C 2 ~ C 6 アルキニル、任意選択的に置換された C 1 ~ C 6 ヘテロアルキル、任意選択的に置換された C 2 ~ C 6 ヘテロアルケニル、任意選択的に置換された C 2 ~ C 6 ヘテロアルキニル、任意選択的に置換された C 3 ~ C 10 カルボシクリル、任意選択的に置換された C 6 ~ C 10 アリール、任意選択的に置換された C 6 ~ C 10 アリール C 1 ~ C 6 アルキル、任意選択的に置換された C 2 ~ C 9 ヘテロアリール、任意選択的に置換された C 2 ~ C 9 ヘテロアリール C 1 ~ C 6 アルキル、任意選択的に置換された C 2 ~ C 9 ヘテロシクリル、任意選択的に置換された C 2 ~ C 9 ヘテロシクリル C 1 ~ C 6 アルキルである) で示される構造を含む、付記 3 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

30

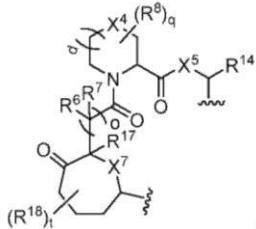
[付記 5] 前記プレゼンタータンパク質結合部分が、式 VI 又は VII :

【化 4】

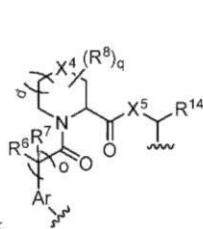
40



化学式 VI



化学式 VII



化学式 VIII

(式中、s 及び t は、それぞれ独立して、0 ~ 7 の整数であり、X 6 及び X 7、それぞれ独立して、O、S、SO、SO₂、又は NR₁₉ であり、R₁₅ 及び R₁₇ は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシリル、又は任意選択的に置換された C 1 ~ C 6 アルキルであ

50

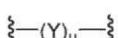
り、R₁₆ 及び R₁₈ は、それぞれ独立して、ヒドロキシル、任意選択的に置換されたアミノ、ハロゲン、チオール、任意選択的に置換された C₁ ~ C₆ アルキル、任意選択的に置換された C₂ ~ C₆ アルケニル、任意選択的に置換された C₂ ~ C₆ アルキニル、任意選択的に置換された C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル、任意選択的に置換された C₂ ~ C₆ ヘテロアルケニル、任意選択的に置換された C₂ ~ C₆ ヘテロアルキニル、任意選択的に置換された C₃ ~ C₁₀ カルボシクリル、任意選択的に置換された C₆ ~ C₁₀ アリール、任意選択的に置換された C₆ ~ C₁₀ アリール C₁ ~ C₆ アルキル、任意選択的に置換された C₂ ~ C₉ ヘテロアリール、任意選択的に置換された C₂ ~ C₉ ヘテロアリール C₁ ~ C₆ アルキル、任意選択的に置換された C₂ ~ C₉ ヘテロシクリル、もしくは任意選択的に置換された C₂ ~ C₉ ヘテロシクリル C₁ ~ C₆ アルキルであり、R₁₉ は、水素、任意選択的に置換された C₁ ~ C₆ アルキル、任意選択的に置換された C₂ ~ C₆ アルキニル、任意選択的に置換された C₆ ~ C₁₀ アリール、C₃ ~ C₇ カルボシクリル、任意選択的に置換された C₆ ~ C₁₀ アリール C₁ ~ C₆ アルキル、及び任意選択的に置換された C₃ ~ C₇ カルボシクリル C₁ ~ C₆ アルキルであり、かつ A_r は、任意選択的に置換された C₆ ~ C₁₀ アリール又は任意選択的に置換された C₂ ~ C₉ ヘテロアリールである)で示される構造を含む、付記 8 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

10

[付記 6] 前記標的相互作用部分が、式 IX :

【化 5】

20

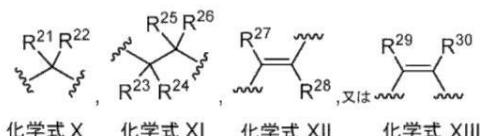


化学式 IX

(式中、u は、1 ~ 20 の整数であり、かつ各 Y は、独立して、任意のアミノ酸、O、N R₂₀、S、S(O)、SO₂ であるか、又は式 X ~ XII :

【化 6】

30



化学式 X

化学式 XI

化学式 XII

化学式 XIII

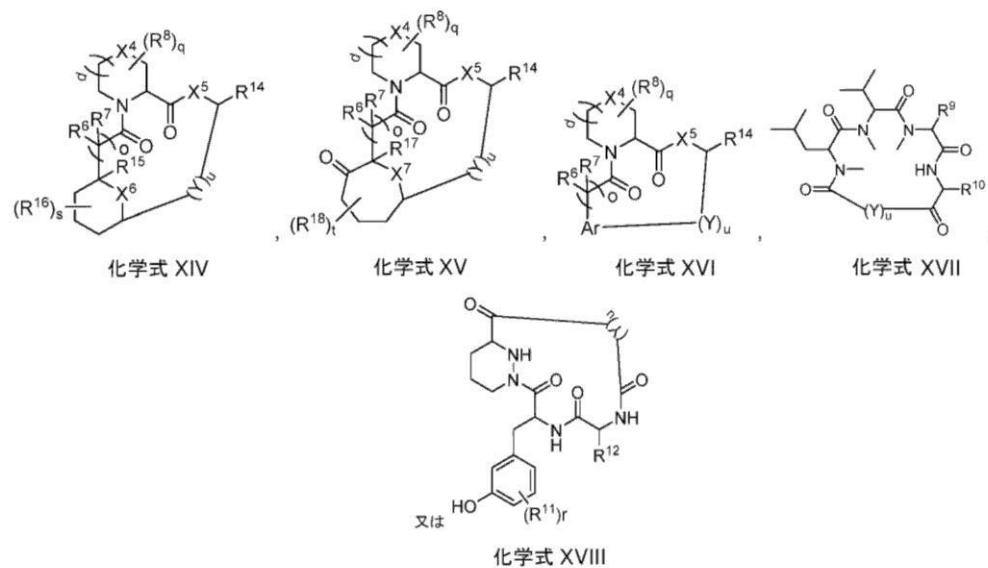
(ここで、各 R₂₀ は、独立して、水素、任意選択的に置換された C₁ ~ C₆ アルキル、任意選択的に置換された C₂ ~ C₆ アルケニル、任意選択的に置換された C₂ ~ C₆ アルキニル、任意選択的に置換されたアリール、C₃ ~ C₇ カルボシクリル、任意選択的に置換された C₆ ~ C₁₀ アリール C₁ ~ C₆ アルキル、及び任意選択的に置換された C₃ ~ C₇ カルボシクリル C₁ ~ C₆ アルキルであり、又は R₁₉ は、任意の R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、もしくは R₃₀ と組み合わせて、任意選択的に置換された C₃ ~ C₁₀ カルボシクリル、任意選択的に置換された C₆ ~ C₁₀ アリール、もしくは任意選択的に置換された C₂ ~ C₉ ヘテロアリールを形成し、各 R₂₁ 及び R₂₂ は、独立して、水素、ハロゲン、任意選択的に置換されたヒドロキシル、任意選択的に置換されたアミノであり、又は R₂₀ 及び R₂₁ は、組み合わせて、=O、任意選択的に置換された C₁ ~ C₆ アルキル、任意選択的に置換された C₂ ~ C₆ アルケニル、任意選択的に置換された C₂ ~ C₆ アルキニル、任意選択的に置換された C₃ ~ C₁₀ カルボシクリル、任意選択的に置換された C₆ ~ C₁₀ アリール、任意選択的に置換された C₆ ~ C₁₀ アリール C₁ ~ C₆ アルキル、任意選択的に置換された C₂ ~ C₉ ヘテロアリール、任意選択的に置換された C₂ ~ C₉ ヘテロアリール C₁ ~ C₆ アルキル、任意選択的に置換された C₂ ~ C₉ ヘテロシクリル、もしくは任意選択的に置換された C₂ ~ C₉ ヘテロシクリル C₁ ~ C₆ アルキルを形成し、又は R₂₁ も

40

50

しくはR₂₂は、任意のR₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、もしくはR₃₀と組み合わせて、任意選択的に置換されたC₃～C₁₀カルボシクリル、任意選択的に置換されたC₆～C₁₀アリール、もしくは任意選択的に置換されたC₂～C₉ヘテロアリールを形成し、各R₂₃、R₂₄、R₂₅、もしくはR₂₆は、独立して、水素、ヒドロキシリルであり、又はR₂₂及びR₂₃は、組み合わせて=Oを形成し、又はR₂₃、R₂₄、R₂₅、もしくはR₂₆は、任意のR₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、もしくはR₃₀と組み合わせて、任意選択的に置換されたC₃～C₁₀カルボシクリル、任意選択的に置換されたC₆～C₁₀アリール、もしくは任意選択的に置換されたC₂～C₉ヘテロアリールを形成し、かつ各R₂₇、R₂₈、R₂₉、及びR₃₀は、独立して、水素、ハロゲン、任意選択的に置換されたヒドロキシリル、任意選択的に置換されたアミノ、任意選択的に置換されたC₁～C₆アルキル、任意選択的に置換されたC₂～C₆アルケニル、任意選択的に置換されたC₂～C₆アルキニル、任意選択的に置換されたC₃～C₁₀カルボシクリル、任意選択的に置換されたC₆～C₁₀アリール、任意選択的に置換されたC₆～C₁₀アリールC₁～C₆アルキル、任意選択的に置換されたC₂～C₉ヘテロアリール、任意選択的に置換されたC₂～C₉ヘテロアリールC₁～C₆アルキル、任意選択的に置換されたC₂～C₉ヘテロシクリル、もしくは任意選択的に置換されたC₂～C₉ヘテロシクリルC₁～C₆アルキルであり、又はR₂₇、R₂₈、R₂₉、もしくはR₃₀は、任意のR₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、もしくはR₃₀と組み合わせて、任意選択的に置換されたC₃～C₁₀カルボシクリル、任意選択的に置換されたC₆～C₁₀アリール、もしくは任意選択的に置換されたC₂～C₉ヘテロアリールを形成する)のいずれか1つで示される構造を有する)で示される構造を含む、付記1～5のいずれか一つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。
 [付記7] 前記化合物が、式XIV～XVIII：

【化7】



のいずれか1つで示される構造を有する、付記6に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

[付記8] 前記標的タンパク質への結合に関する各環原子を含む前記分子の部分が構造：

10

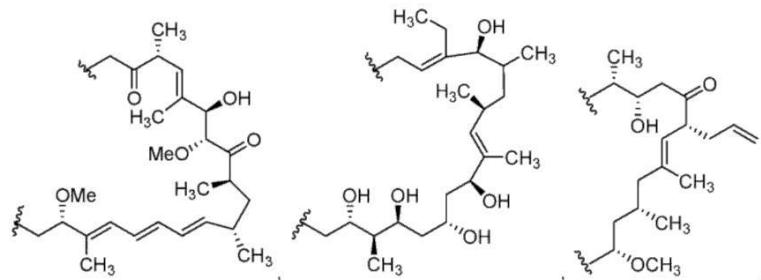
20

30

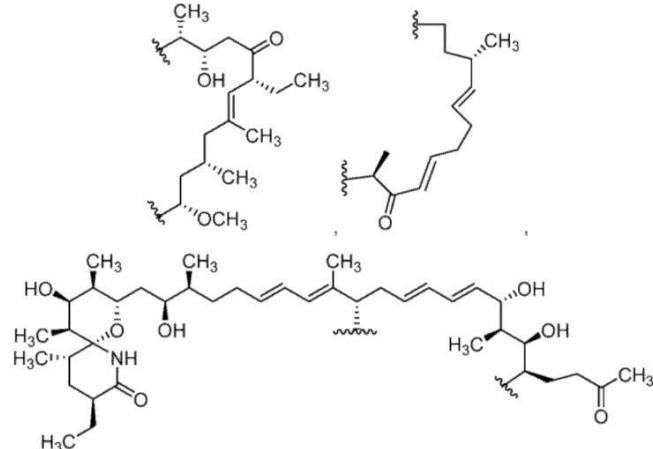
40

50

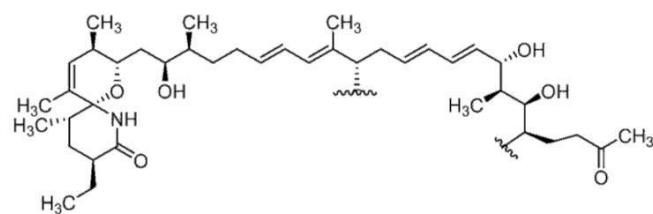
【化 8】



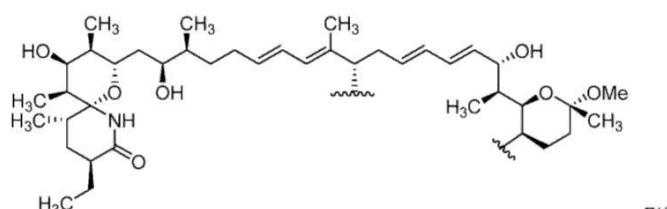
10



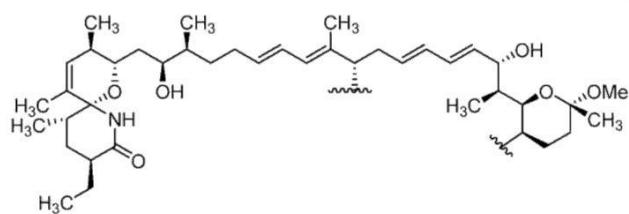
20



30



, 又は



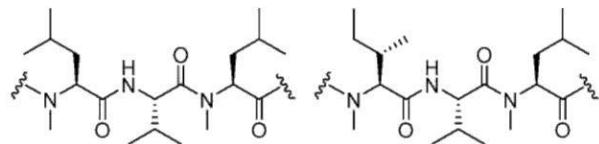
40

を有していない、付記 1 ~ 7 のいずれか一つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

[付記 9] 前記化合物が、構造：

50

【化9】



を含まない、付記1～8のいずれか一つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

10

〔付記10〕 前記プレゼンタータンパク質がプロリルイソメラーゼである、付記1～9のいずれか一つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

〔付記11〕 前記プレゼンタータンパク質が、FKBPファミリーのメンバー、シクロフィリンファミリーのメンバー、又はPIN1である、付記1～10のいずれか一つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

〔付記12〕 前記哺乳動物標的タンパク質が、GTPアーゼ、GTPアーゼ活性化タンパク質、グアニンヌクレオチド交換因子、熱ショックタンパク質、イオンチャネル、コイルドコイルタンパク質、キナーゼ、ホスファターゼ、ユビキチンリガーゼ、転写因子、クロマチンモディファイヤー／リモデラー、又は古典的タンパク質-タンパク質相互作用ドメイン及びモチーフを有するタンパク質である、付記1～11のいずれか一つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

20

〔付記13〕 付記1～12のいずれか一つに記載の化合物とプレゼンタータンパク質とを含むプレゼンタータンパク質／化合物複合体。

〔付記14〕 付記1～12のいずれか一つに記載の化合物と薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物、又はその薬学的に許容可能な塩。

〔付記15〕 付記1～12のいずれか一つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を調製する方法であって、前記化合物を生成するように改変されたストレプトマイセス(*Streptomyces*)属の細菌株を培養する工程と、その発酵プロセスから前記化合物を単離する工程と、を含む方法。

〔付記16〕 付記1～12のいずれか一つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を調製する方法であって、株が前記化合物を生成する条件下でストレプトマイセス(*Streptomyces*)属の細菌株を培養する工程と、その発酵プロセスから前記化合物を単離する工程と、を含む方法。

30

〔付記17〕 (i) 哺乳動物標的タンパク質と(iii)プレゼンタータンパク質／化合物複合体とを含むトリパータイト複合体であって、前記プレゼンタータンパク質／化合物複合体がプレゼンタータンパク質と1～12のいずれか一つに記載のマクロ環式化合物、又はその薬学的に許容可能な塩とを含む、トリパータイト複合体。

40

50