

【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1年10月17日(2019.10.17)

【公表番号】特表2018-526320(P2018-526320A)

【公表日】平成30年9月13日(2018.9.13)

【年通号数】公開・登録公報2018-035

【出願番号】特願2017-550884(P2017-550884)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4168 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P 13/08 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/426 (2006.01)

C 0 7 D 277/50 (2006.01)

A 6 1 K 31/4402 (2006.01)

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 31/4406 (2006.01)

A 6 1 K 31/4409 (2006.01)

A 6 1 K 31/421 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/4168

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 35/02

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 13/08

A 6 1 P 35/04

A 6 1 K 31/426

C 0 7 D 277/50 C S P

A 6 1 K 31/4402

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/4406

A 6 1 K 31/4409

A 6 1 K 31/421

【手続補正書】

【提出日】令和1年9月4日(2019.9.4)

【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

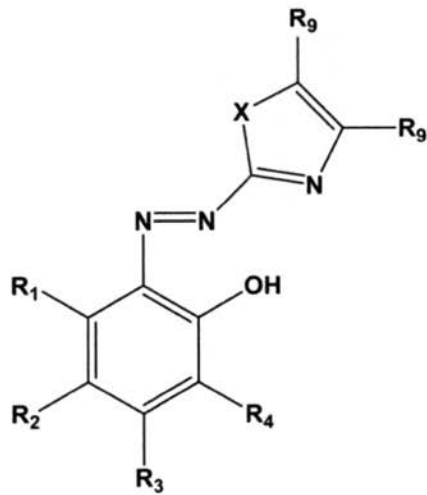
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

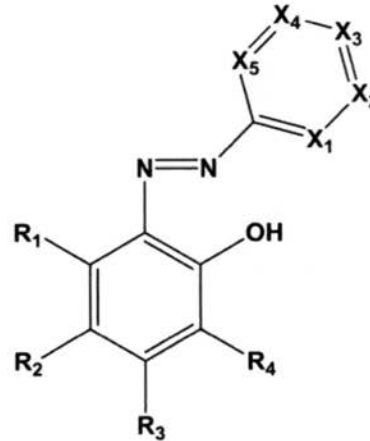
【請求項 1】

野生型 E R G タンパク質、変更された E R G タンパク質、E R G 遺伝子転写または E R G mRNA 翻訳の過剰発現の阻害を介して哺乳動物における疾患を治療するための医薬組成物であって、式 (I) または式 (II) の化合物

【化 1】



式(I)



式(II)

または薬学的に許容されるその塩を含む組成物

[式中、

X は、NH、O または S であり、

X₁、X₂、X₃、X₄ および X₅ は、独立に、N または C R₉ であり、X₁、X₂、X₃、X₄ および X₅ のうちの 1 つだけは、N であり、

R₁、R₂ および R₄ は、独立に、H、アリール、ハロゲン、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₁ ~ C₁₀ アルコキシ、C₃ ~ C₇ シクロアルキルおよび C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、前記アリール、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₁ ~ C₁₀ アルコキシ、C₃ ~ C₇ シクロアルキルおよび C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルは、C₁ ~ C₈ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、-CN、-COOH、-CF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OC₁ ~ C₈ アルキル、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-NR₅R₆、-NR₅C(O)R₆ および -C(O)NR₅R₆ からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基により任意選択で置換されており、

R₃ は、H、-OH、-NR₅R₆、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₁ ~ C₁₀ アルコキシ、C₃ ~ C₇ シクロアルキルおよび C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、前記 C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₁ ~ C₁₀ アルコキシ、C₃ ~ C₇ シクロアルキルおよび C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルは、C₁ ~ C₈ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、-CN、-COOH、-CF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OC₁ ~ C₈ アルキル、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-NR₅R₆、-NR₅C(O)R₆ および -C(O)NR₅R₆ からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基により任意選択で置換されており、

R₅ および R₆ は、独立に、H、C₁ ~ C₈ アルキル、アリールおよび C₃ ~ C₇ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または R₅ および R₆ は、一緒になって、C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルを形成し、前記 C₁ ~ C₈ アルキルおよび C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルは、C₁ ~ C₈ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、-CN、-COOH、-CF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OC₁ ~ C₈ アルキル、-O-アリール

、 - O - ヘテロアリール、 - NR₇R₈、 - NR₇C(O)R₈ および - C(O)NR₇R₈ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により任意選択で置換されており、

R₇ および R₈ は、独立に、H および C₁ ~ C₈ アルキルからなる群から選択され、各 R₉ は、独立に、H、ハロゲン、 - CN、 - OH、COOH、 - NR₁₀R₁₁、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₁ ~ C₁₀ アルコキシおよび C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルであり、前記 C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₁ ~ C₁₀ アルコキシおよび C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルは、C₁ ~ C₈ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、 - CN、 - COOH、 - CF₃、 - OCH₂F、 - OCHF₂、 - OC₁ ~ C₈ アルキル、 - O - アリール、 - O - ヘテロアリール、 - NR₁₀R₁₁、 - NR₁₀C(O)R₁₁ および - C(O)NR₁₀R₁₁ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により任意選択で置換されており、

R₁₀ および R₁₁ は、独立に、H、C₁ ~ C₈ アルキルおよび C₃ ~ C₇ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または R₁₀ および R₁₁ は、一緒になって、C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルを形成し、前記 C₁ ~ C₈ アルキルおよび C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルは、C₁ ~ C₈ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシル、 - CN、 - COOH、 - CF₃、 - OCH₂F、 - OCHF₂、 - OC₁ ~ C₈ アルキル、 - O - アリール、 - O - ヘテロアリール、 - NR₁₂R₁₃、 - NR₁₂C(O)R₁₃ および - C(O)NR₁₂R₁₃ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により任意選択で置換されており、

R₁₂ および R₁₃ は、独立に、H および C₁ ~ C₈ アルキルからなる群から選択される]。

【請求項2】

式(I)および式(II)のR₃およびR₄が、それぞれHであり、R₁およびR₂のうち少なくとも1つが、Hではない、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

式(I)および式(II)のR₁、R₃およびR₄が、それぞれHであり、R₂が、Hではない、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

式(I)および式(II)のR₃が、 - OHである、請求項1に記載の組成物。

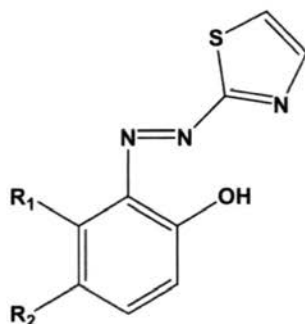
【請求項5】

式(I)および式(II)のR₃が、 - NR₅R₆である、請求項1に記載の組成物。

【請求項6】

式(I)の前記化合物が、式(III)の化合物

【化2】



式(III)

または薬学的に許容されるその塩である、請求項1に記載の組成物

[式中、

R_1 および R_2 は、定義されている通りである]。

【請求項 7】

R_1 および R_2 が、独立に、H および $C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群から選択され、 R_1 および R_2 のうちの少なくとも 1 つが、H ではない、請求項 6 に記載の組成物。

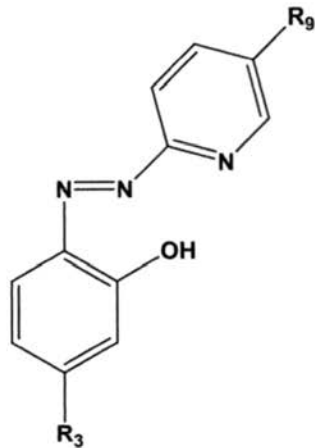
【請求項 8】

R_1 が、H であり、 R_2 が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルである、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

式 (I I) の前記化合物が、式 (I V) の化合物

【化 3】



式 (IV)

または薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 に記載の組成物

[式中、

R_3 および R_9 は、定義されている通りである]。

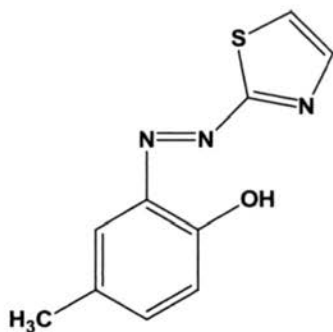
【請求項 10】

R_3 が、OH または NR_5R_6 であり、 R_9 が、ハロゲンである、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

式 (I) の前記化合物が、

【化 4】

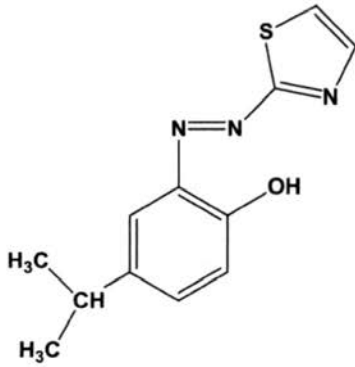


または薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】

式 (I) の前記化合物が、

【化 5】

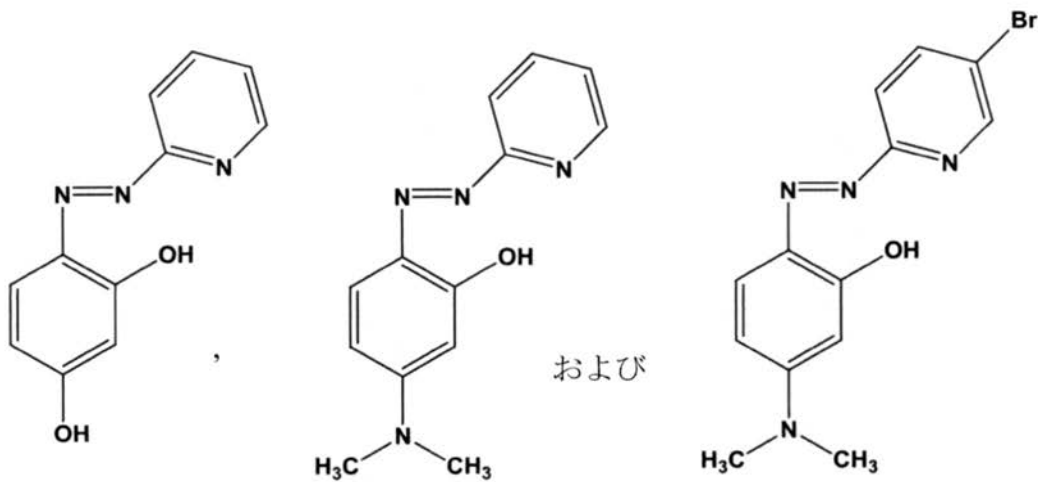


または薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

式 (IV) の前記化合物が、

【化 6】



からなる群から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記疾患が、前立腺がん、ユーイング肉腫、急性骨髄性白血病、急性Tリンパ性白血病、内皮がんおよび結腸がんからなる群から選択される、請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の組成物。

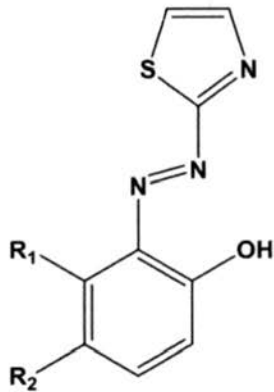
【請求項 1 5】

前記疾患が、前立腺がんである、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

式 (V) の化合物

【化 7】



式(V)

または薬学的に許容されるその塩

[式中、

R₁ は、H および C₁ ~ C₁₀ アルキルからなる群から選択され、

R₂ は、C₂ ~ C₁₀ アルキルであり、

ただし、R₁ が H である場合、R₂ は、エチル、イソブチルまたは -C(CH₃)₂-CH₂-C(CH₃)₃ ではないことを条件とする]。

【請求項 17】

野生型 ERG タンパク質、変更された ERG タンパク質、ERG 遺伝子転写または ERG mRNA 翻訳の過剰発現の阻害を介して哺乳動物における疾患を治療するための医薬組成物であって、請求項 16 に記載の式 (V) の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む組成物。

【請求項 18】

前記疾患が、前立腺がんである、請求項 17 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0156

【補正方法】変更

【補正の内容】

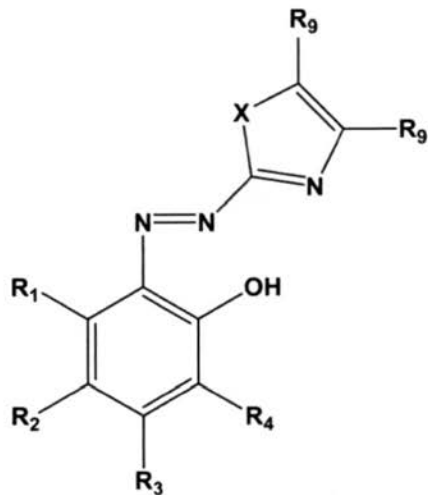
【0156】

Angermayr et al., J. Biol. Chem. (1997) 272, 31630-31635

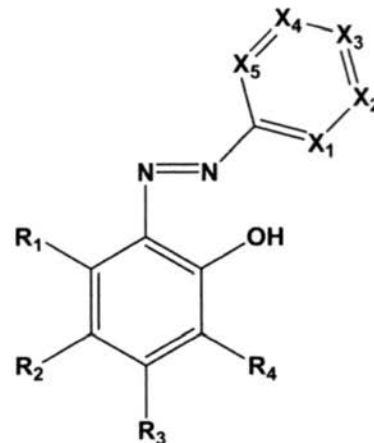
なお、本発明には、以下の実施形態が包含されるものとする。

[1] それに罹患している対象における野生型 ERG タンパク質、変更された ERG タンパク質、ERG 遺伝子転写または ERG mRNA 翻訳の過剰発現と関連する疾患を処置するための方法であって、前記対象に、治療有効量の式 (I) または式 (II) の化合物

【化10】



式(I)



式(II)

または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法

[式中、

X は、NH、O または S であり、

X₁、X₂、X₃、X₄ および X₅ は、独立に、N または C R₉ であり、X₁、X₂、X₃、X₄ および X₅ のうちの 1 つだけは、N であり、

R₁、R₂ および R₄ は、独立に、H、アリール、ハロゲン、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₁ ~ C₁₀ アルコキシ、C₃ ~ C₇ シクロアルキルおよび C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、前記アリール、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₁ ~ C₁₀ アルコキシ、C₃ ~ C₇ シクロアルキルおよび C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルは、C₁ ~ C₈ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、-CN、-COOH、-CF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OC₁ ~ C₈ アルキル、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-NR₅R₆、-NR₅C(O)R₆ および -C(O)NR₅R₆ からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基により任意選択で置換されており、

R₃ は、H、-OH、-NR₅R₆、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₁ ~ C₁₀ アルコキシ、C₃ ~ C₇ シクロアルキルおよび C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、前記 C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₁ ~ C₁₀ アルコキシ、C₃ ~ C₇ シクロアルキルおよび C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルは、C₁ ~ C₈ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、-CN、-COOH、-CF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OC₁ ~ C₈ アルキル、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-NR₅R₆、-NR₅C(O)R₆ および -C(O)NR₅R₆ からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基により任意選択で置換されており、

R₅ および R₆ は、独立に、H、C₁ ~ C₈ アルキル、アリールおよび C₃ ~ C₇ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または R₅ および R₆ は、一緒になって、C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルを形成し、前記 C₁ ~ C₈ アルキルおよび C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルは、C₁ ~ C₈ アルキル、C₃ ~ C₇ シクロアルキル、C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、-CN、-COOH、-CF₃、-OCH₂F、-OCHF₂、-OC₁ ~ C₈ アルキル、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-NR₇R₈、-NR₇C(O)R₈ および -C(O)NR₇R₈ からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基により任意選択で置換されており、

R₇ および R₈ は、独立に、H および C₁ ~ C₈ アルキルからなる群から選択され、

各 R_9 は、独立に、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $COOH$ 、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルであり、前記 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_8$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_{10}C(O)R_{11}$ および $-C(O)NR_{10}R_{11}$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により任意選択で置換されており、

R_{10} および R_{11} は、独立に、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルからなる群から選択されるか、または R_{10} および R_{11} は、一緒になって、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、前記 $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OC_1 \sim C_8$ アルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-NR_{12}C(O)R_{13}$ および $-C(O)NR_{12}R_{13}$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基により任意選択で置換されており、

R_{12} および R_{13} は、独立に、H および $C_1 \sim C_8$ アルキルからなる群から選択される]。

[2] 式(I) および式(II)の R_3 および R_4 が、それぞれHであり、 R_1 および R_2 のうちの少なくとも1つが、Hではない、前記[1]に記載の方法。

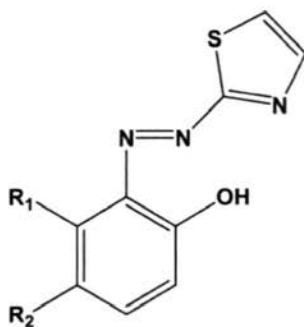
[3] 式(I) および式(II)の R_1 、 R_3 および R_4 が、それぞれHであり、 R_2 が、Hではない、前記[1]に記載の方法。

[4] 式(I) および式(II)の R_3 が、 $-OH$ である、前記[1]に記載の方法。

[5] 式(I) および式(II)の R_3 が、 $-NR_5R_6$ である、前記[1]に記載の方法。

[6] 式(I)の前記化合物が、式(III)の化合物

【化11】



式(III)

または薬学的に許容されるその塩である、前記[1]に記載の方法

[式中、

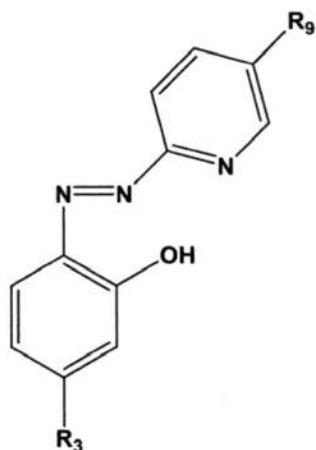
R_1 および R_2 は、定義されている通りである]。

[7] R_1 および R_2 が、独立に、H および $C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群から選択され、 R_1 および R_2 のうちの少なくとも1つが、Hではない、前記[6]に記載の方法。

[8] R_1 が、Hであり、 R_2 が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルである、前記[7]に記載の方法。

[9] 式(II)の前記化合物が、式(IV)の化合物

【化 1 2】



式 (IV)

または薬学的に許容されるその塩である、前記 [1] に記載の方法

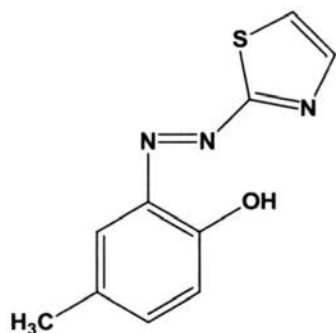
[式中、

R₃ および R₉ は、定義されている通りである]。

[1 0] R₃ が、OH または NR₅R₆ であり、R₉ が、ハロゲンである、前記 [9] に記載の方法。

[1 1] 式 (I) の前記化合物が、

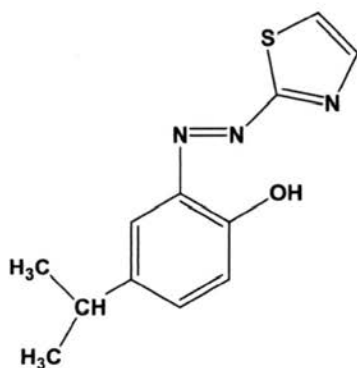
【化 1 3】



または薬学的に許容されるその塩である、前記 [1] に記載の方法。

[1 2] 式 (I) の前記化合物が、

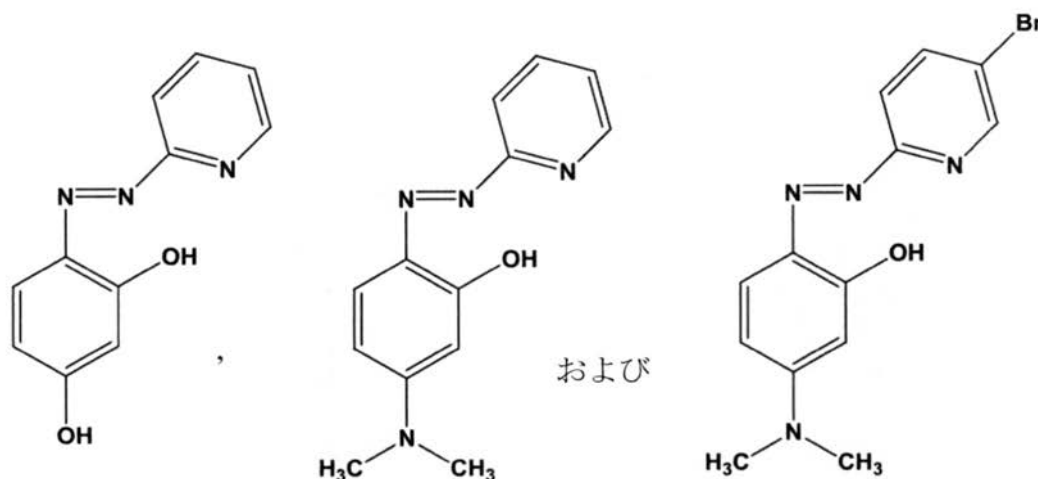
【化 1 4】



または薬学的に許容されるその塩である、前記 [1] に記載の方法。

[1 3] 式 (I V) の前記化合物が、

【化 15】



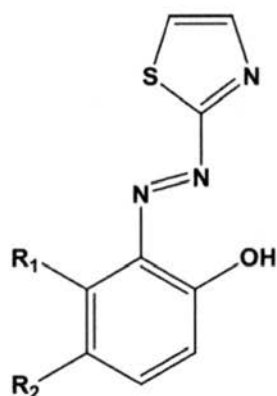
からなる群から選択される、前記 [9] に記載の方法。

[14] 前記疾患が、前立腺がん、ユーイング肉腫、急性骨髄性白血病、急性Tリンパ性白血病、内皮がんおよび結腸がんからなる群から選択される、前記 [1] に記載の方法。

[15] 前記疾患が、前立腺がんである、前記 [14] に記載の方法。

[16] 式 (V) の化合物

【化 16】



式(V)

または薬学的に許容されるその塩

[式中、

R_1 は、H および $C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群から選択され、

R_2 は、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキルであり、

ただし、 R_1 が H である場合、 R_2 は、エチル、イソブチルまたは $-C(CH_3)_2-CH_2-C(CH_3)_3$ ではないことを条件とする]。

[17] それに罹患している対象における野生型 ERG タンパク質、変更された ERG タンパク質、ERG 遺伝子転写または ERG mRNA 翻訳の過剰発現と関連する疾患を処置するための方法であって、前記対象に、治療有効量の前記 [16] に記載の式 (V) の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法。

[18] 前記疾患が、前立腺がんである、前記 [17] に記載の方法。

[19] 前記 [1] に記載の式 (I) または式 (II) の化合物、および添加剤を含む医薬組成物。

[20] 前記 [6] に記載の式 (III) の化合物、および添加剤を含む医薬組成物。

[21] 前記 [9] に記載の式 (IV) の化合物、および添加剤を含む医薬組成物。

[22] 前記 [16] に記載の式 (V) の化合物、および添加剤を含む医薬組成物。

[2 3] それに罹患している対象における野生型 E R G タンパク質、変更された E R G タンパク質、E R G 遺伝子転写または E R G m R N A 翻訳の過剰発現と関連する疾患を処置するための方法であって、前記対象に、治療有効量の前記 [1 9] に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

[2 4] それに罹患している対象における野生型 E R G タンパク質、変更された E R G タンパク質、E R G 遺伝子転写または E R G m R N A 翻訳の過剰発現と関連する疾患を処置するための方法であって、前記対象に、治療有効量の前記 [2 0] に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

[2 5] それに罹患している対象における野生型 E R G タンパク質、変更された E R G タンパク質、E R G 遺伝子転写または E R G m R N A 翻訳の過剰発現と関連する疾患を処置するための方法であって、前記対象に、治療有効量の前記 [2 1] に記載の医薬組成物を併用投与することを含む方法。

[2 6] それに罹患している対象における野生型 E R G タンパク質、変更された E R G タンパク質、E R G 遺伝子転写または E R G m R N A 翻訳の過剰発現と関連する疾患を処置するための方法であって、前記対象に、治療有効量の前記 [2 2] に記載の医薬組成物を投与することを含む方法。