

【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3月1日(2022.3.1)

【国際公開番号】WO2019/164794

【公表番号】特表2021-514395(P2021-514395A)

【公表日】令和3年6月10日(2021.6.10)

【出願番号】特願2020-566525(P2020-566525)

【国際特許分類】

A 6 1 K 3 1 / 4 1 9 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

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

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

10

【F I】

A 6 1 K 3 1 / 4 1 9 2

A 6 1 P 3 5 / 0 2

A 6 1 P 3 5 / 0 0

【手続補正書】

【提出日】令和4年2月18日(2022.2.18)

【手続補正1】

20

【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】

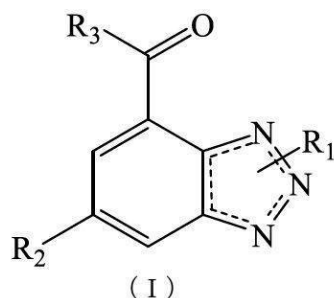
【請求項1】

対象における、化学療法抵抗性の急性骨髄性白血病、シタラピン耐性急性骨髄性白血病、急性単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、びまん性混合細胞型リンパ腫、骨髄異形成症候群、原発性滲出性リンパ腫、赤白血病、慢性骨髄性白血病、慢性単球性白血病、ダブルヒットびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、トリプルヒットびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胆道癌またはファーター膨大部の癌、非小細胞肺癌、細気管支肺胞上皮癌、肝臓癌、卵巣癌、および上気道消化管の癌から選択される癌を治療する方法において使用するための、化合物を含む医薬組成物であって、前記化合物は、以下の構造式

30

：

【化16】



40

で表され、式中、

前記環中の前記点線[ . . . ]は、任意の安定した組み合わせで存在する任意の結合を表し、

R<sub>1</sub>は、水素およびアルキルから選択され、

R<sub>2</sub>は - A - R<sub>4</sub> であり、

Aは、アリーレンまたは四置換アリーレンであり、前記置換基はハロゲンであり、

50

R<sub>3</sub>は、ヒドロキシおよびアミノから選択され、  
 R<sub>4</sub>は、一つまたは複数のR<sub>5</sub>で任意に置換されるアリールおよびヘテロアリールから選択され、  
 R<sub>5</sub>は、アルキルおよび-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sub>a</sub>)R<sub>b</sub>から選択され、  
 R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は独立して、水素、アルキル、および-C(O)アルキルから選択され

、  
 あるいは、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、OおよびNから独立して選択される0~2個の追加のヘテロ原子を含み、任意にアルキルで置換される、4~6員のヘテロシクリルを形成することができ、  
 nは、0および1から選択される整数である、医薬組成物。

10

【請求項2】

前記癌が化学療法抵抗性の急性骨髄性白血病である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記癌がシタラピン耐性の急性骨髄性白血病である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記癌が急性単球性白血病である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記癌が急性リンパ芽球性白血病である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記癌がB細胞リンパ腫である、請求項1に記載の医薬組成物。

20

【請求項7】

前記癌がびまん性混合細胞型リンパ腫である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記癌が骨髄異形成症候群である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記癌が原発性滲出性リンパ腫である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記癌が赤白血病である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記癌が慢性骨髄性白血病である、請求項1に記載の医薬組成物。

30

【請求項12】

前記癌が慢性単球性白血病である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項13】

ダブルヒットびまん性大細胞型B細胞リンパ腫が処置され、c-MYCおよびBCL2での遺伝子変化によって特徴付けられる、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項14】

ダブルヒットびまん性大細胞型B細胞リンパ腫が処置され、c-MYCおよびBCL6での遺伝子変化によって特徴付けられる、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項15】

トリプルヒットびまん性大細胞型B細胞リンパ腫が処置される、請求項1に記載の医薬組成物。

40

【請求項16】

前記癌が胆道癌またはファーター膨大部の癌である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記癌が非小細胞肺癌である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記癌が細気管支肺胞上皮癌である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記癌が肝臓癌である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項20】

50

前記癌が前記卵巣の癌である、請求項 1 に記載の 医薬組成物。

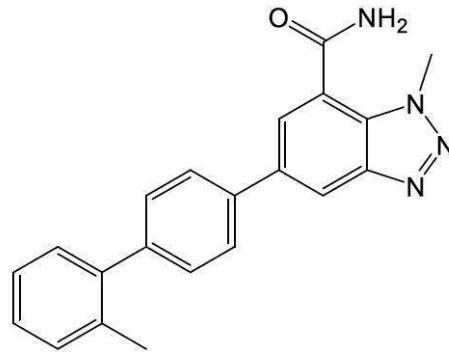
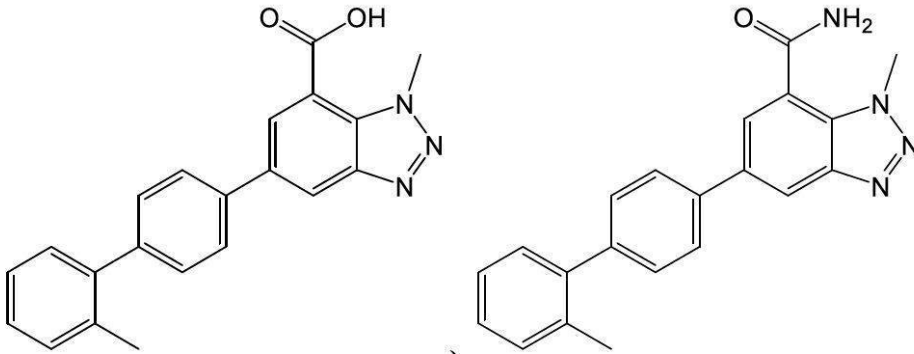
【請求項 2 1】

前記癌が前記上気道消化管の癌である、請求項 1 に記載の 医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記化合物が、以下：

【化 1 7】



10

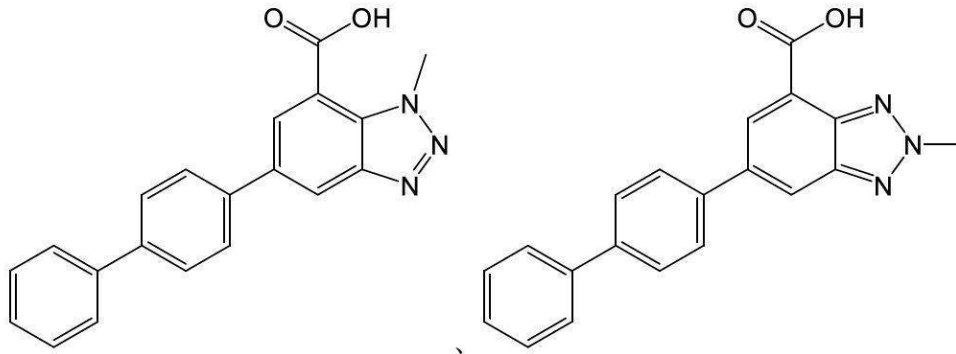
20

30

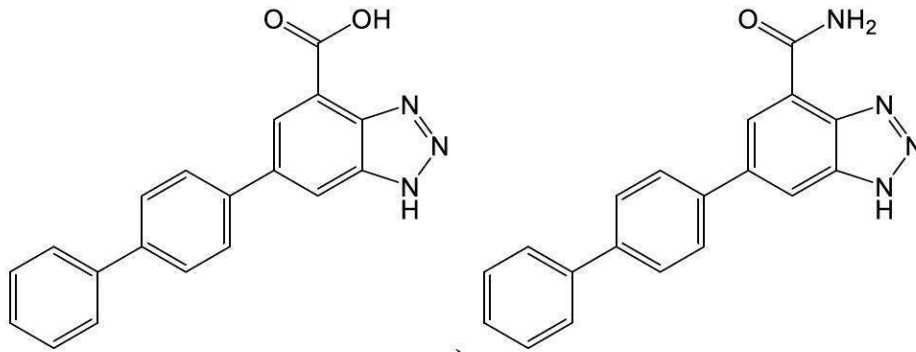
40

50

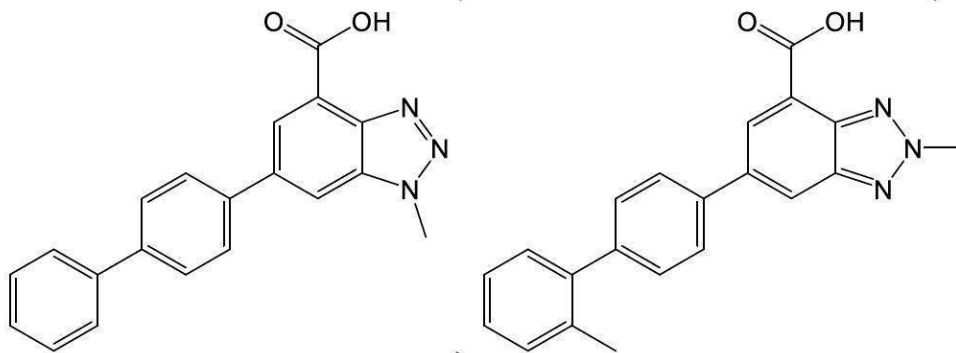
【化 1 8】



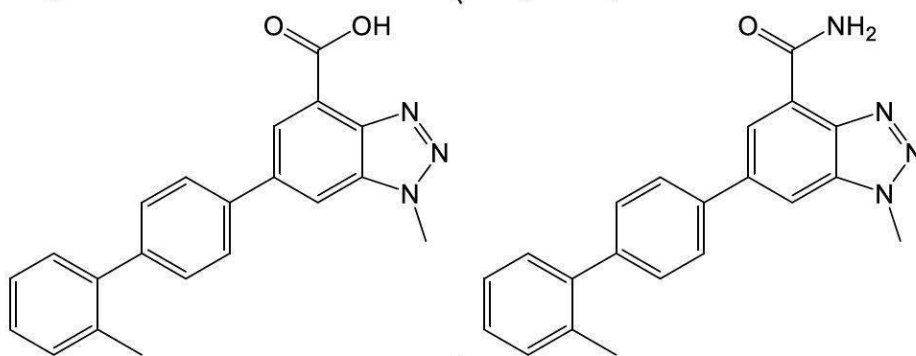
10



20



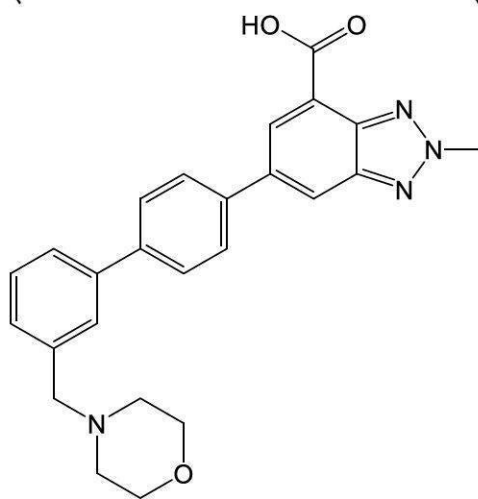
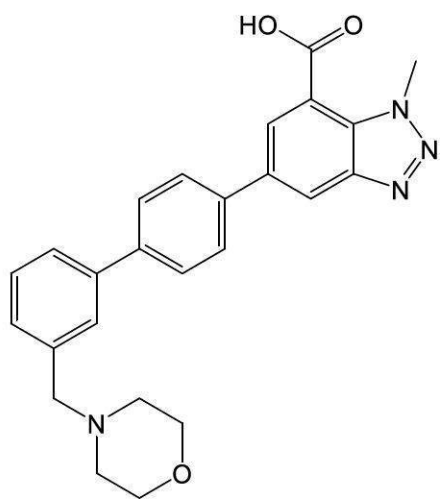
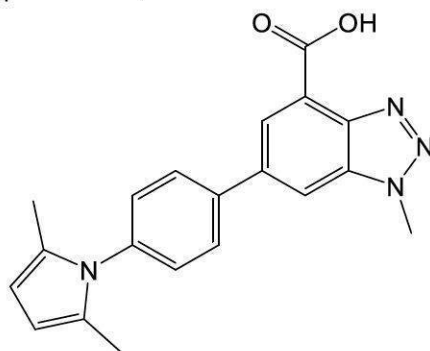
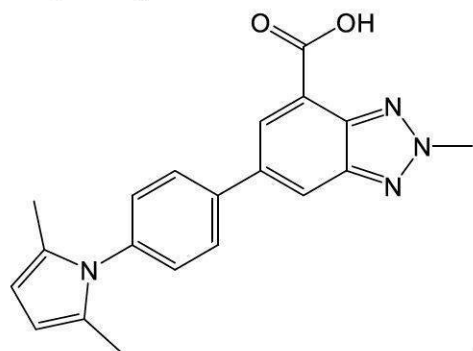
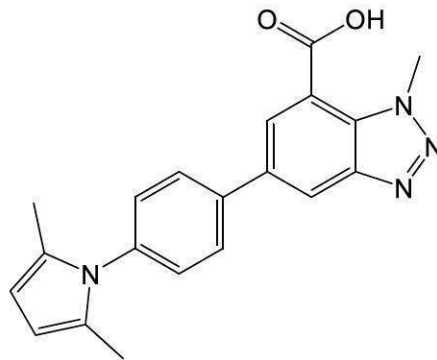
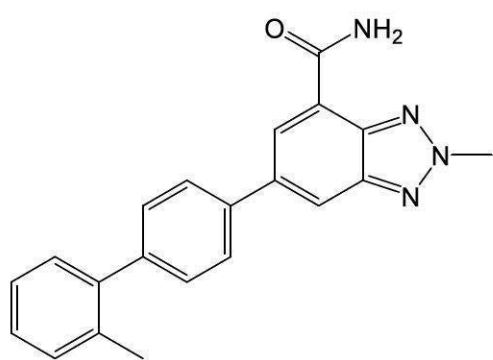
30



40

50

【化 19】



10

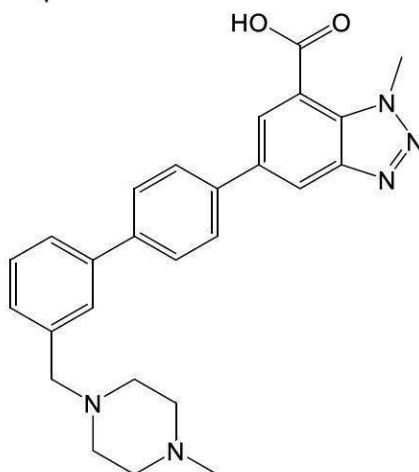
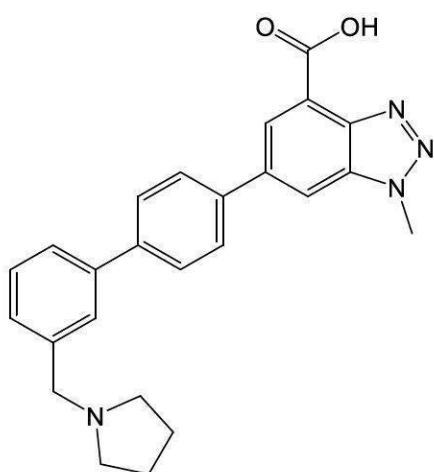
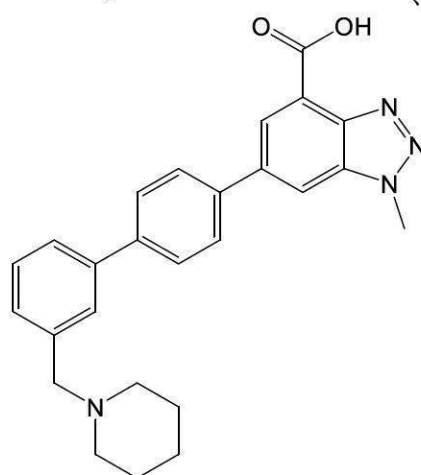
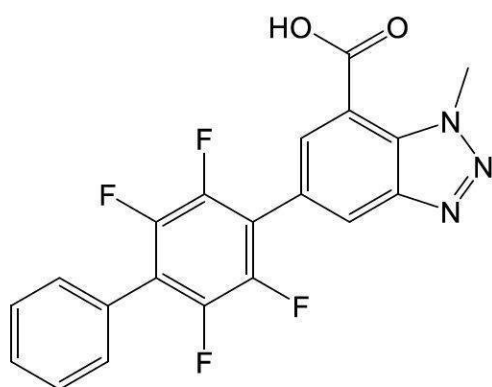
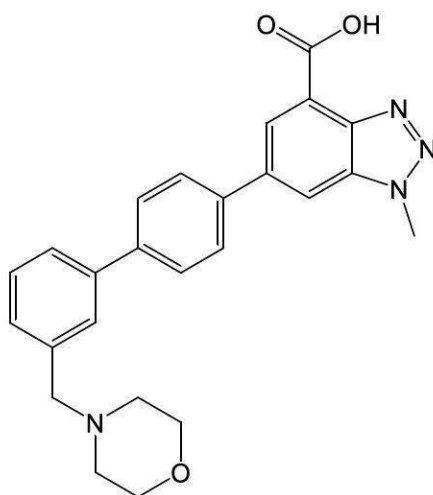
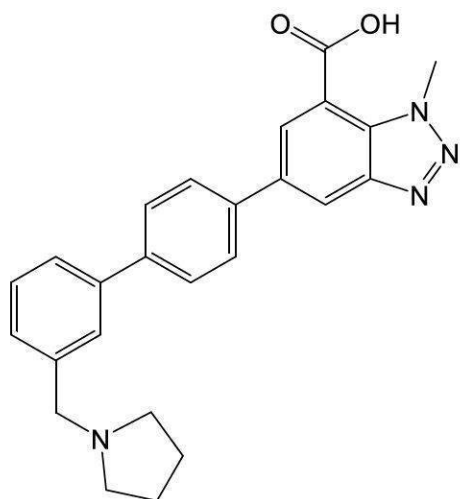
20

30

40

50

【化 2 0】



10

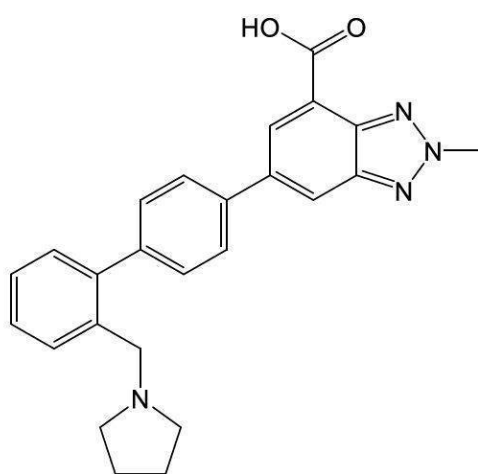
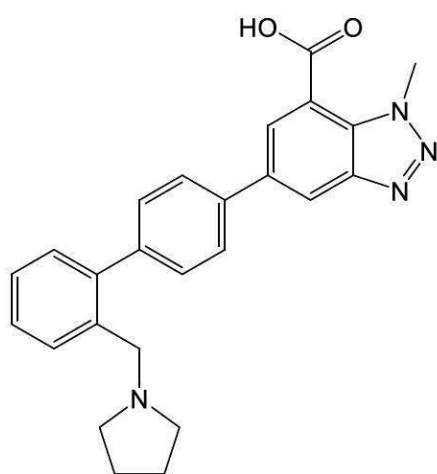
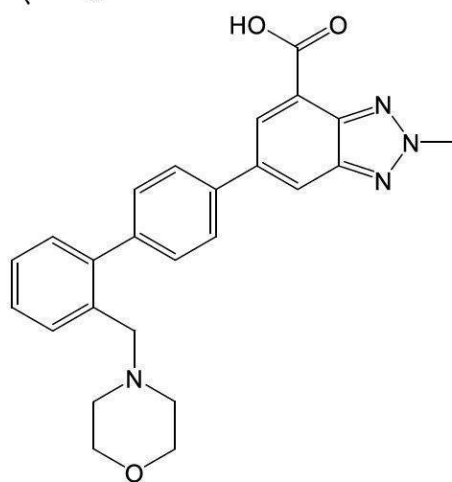
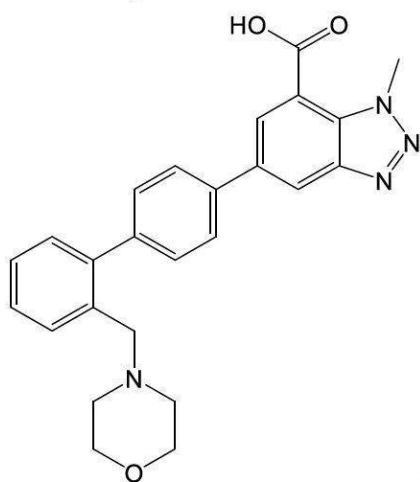
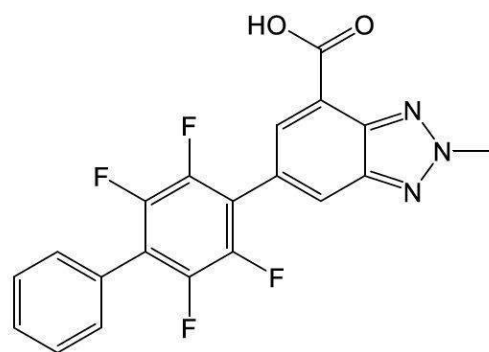
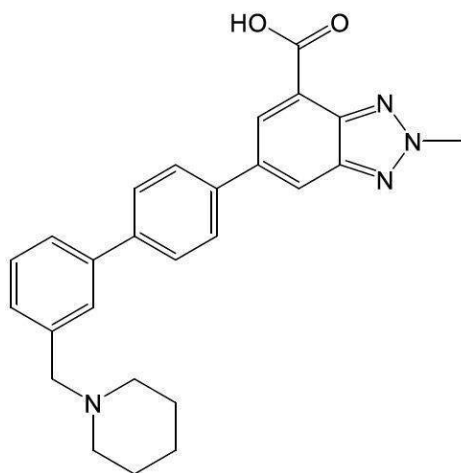
20

30

40

50

【化 2 1】



10

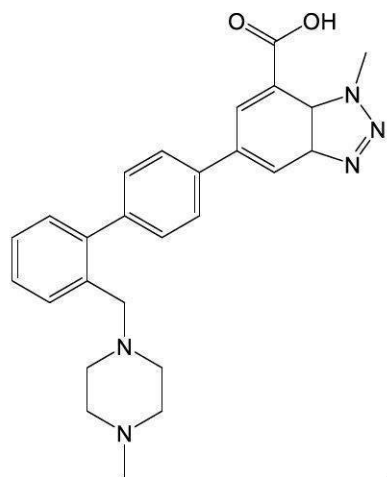
20

30

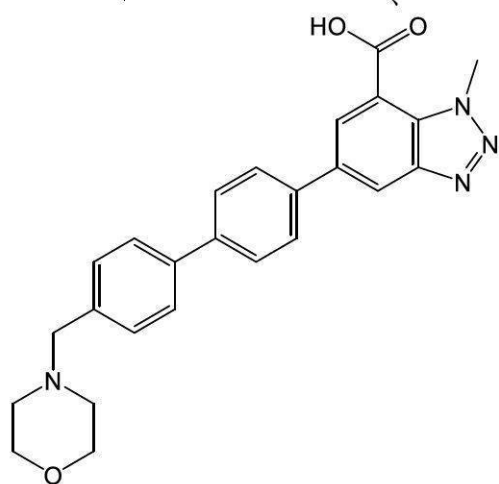
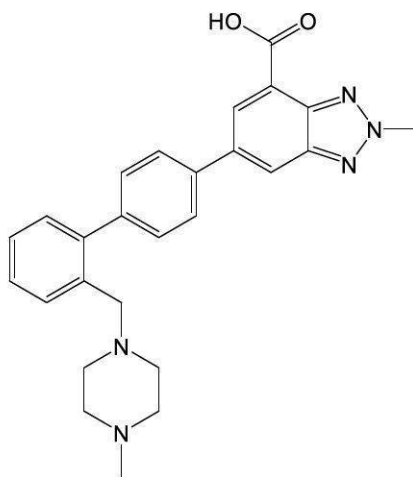
40

50

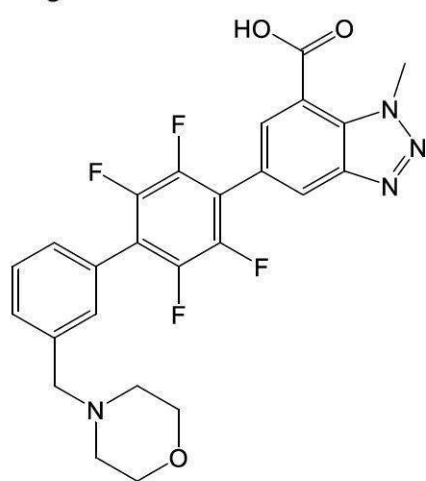
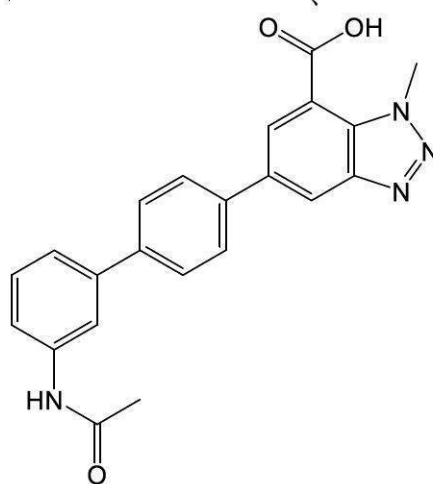
【化 2 2】



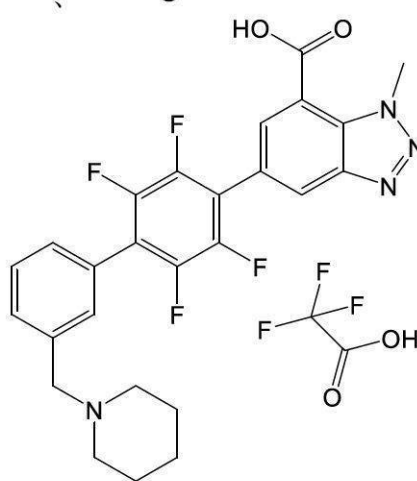
10



20



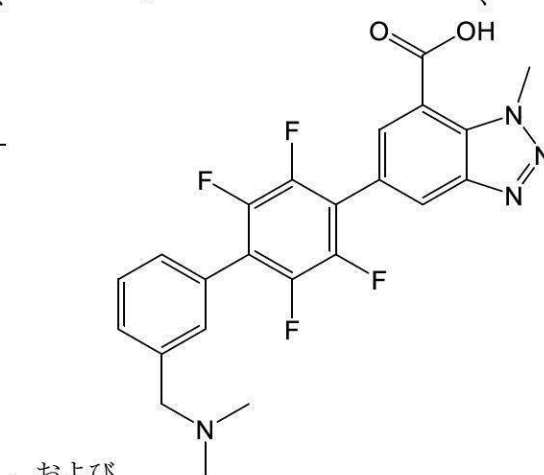
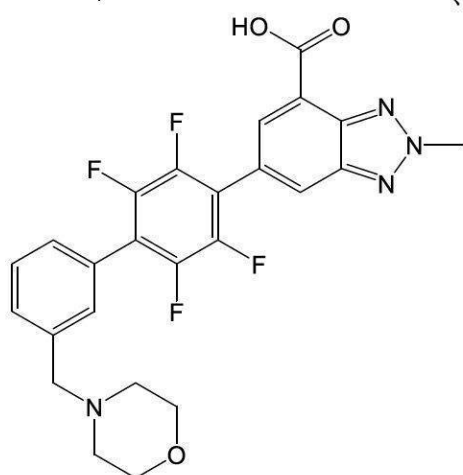
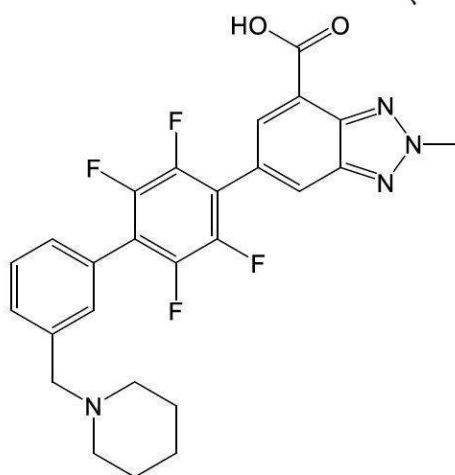
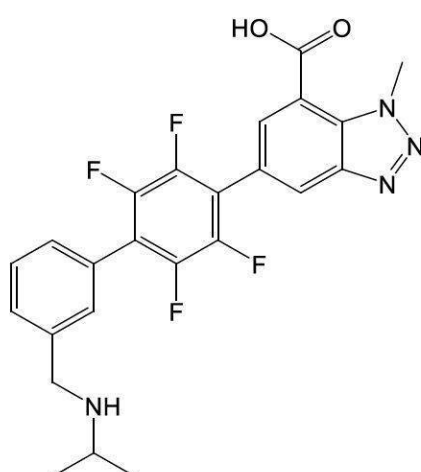
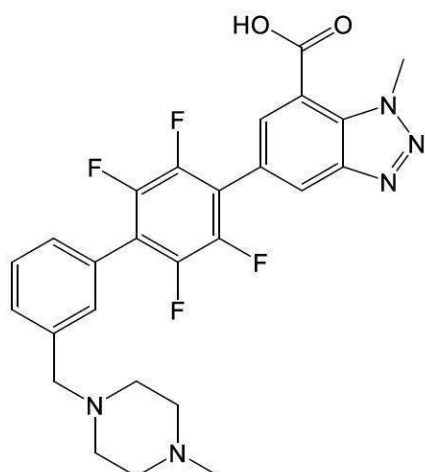
30



40

50

## 【化 2 3】



、および

またはその薬学的に許容可能な塩から選択される、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 3】

前記化合物が、

10

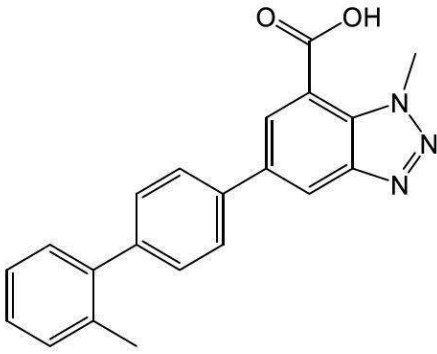
20

30

40

50

## 【化 2 4】



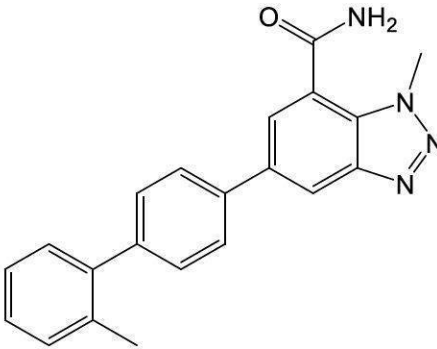
10

またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 4】

前記化合物が、

## 【化 2 5】



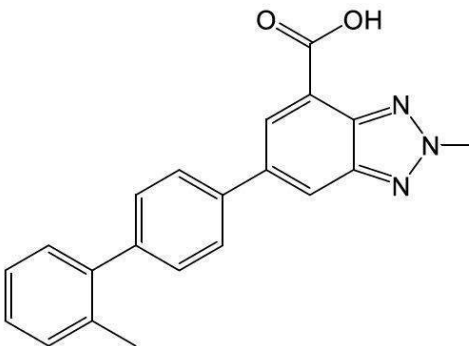
20

またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 5】

前記化合物が、

## 【化 2 6】



40

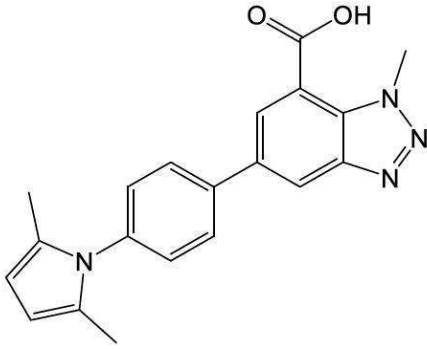
またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 6】

前記化合物が、

50

## 【化 2 7】



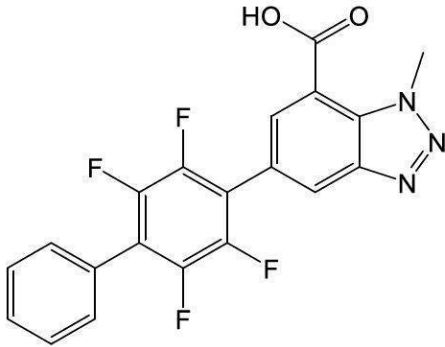
10

またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 7】

前記化合物が、

## 【化 2 8】



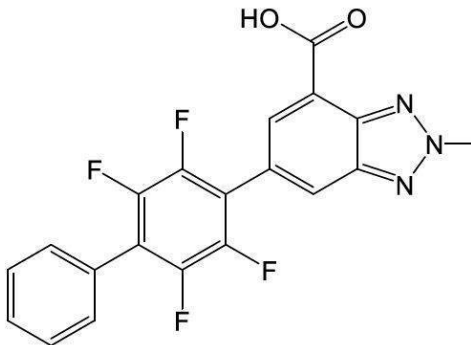
20

またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 8】

前記化合物が、

## 【化 2 9】



40

またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0063

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0063】

50

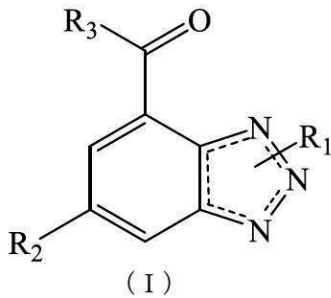
図 8 に示すように、化合物 1 の抗腫瘍活性は、試験された D L B C L \_ 1 モデルで、70% 超の T G I が観察された。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

対象における、化学療法抵抗性の急性骨髄性白血病、シタラビン耐性急性骨髄性白血病、急性単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B 細胞リンパ腫、びまん性混合細胞型リンパ腫、骨髄異形成症候群、原発性滲出性リンパ腫、赤白血病、慢性骨髄性白血病、慢性単球性白血病、ダブルヒットびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、トリプルヒットびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、胆道癌またはファーター膨大部の癌、非小細胞肺癌、細気管支肺胞上皮癌、肝臓癌、卵巣癌、および上気道消化管の癌から選択される癌を治療する方法であって、以下の構造式：

【化 1 6】



で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩の治療有効量を前記対象に投与することを含み、式中、

前記環中の前記点線 [ . . . ] は、任意の安定した組み合わせで存在する任意の結合を表し、

R<sub>1</sub> は、水素およびアルキルから選択され、

R<sub>2</sub> は - A - R<sub>4</sub> であり、

A は、アリーレンまたは四置換アリーレンであり、前記置換基はハロゲンであり、

R<sub>3</sub> は、ヒドロキシおよびアミノから選択され、

R<sub>4</sub> は、一つまたは複数の R<sub>5</sub> で任意に置換されるアリールおよびヘテロアリールから選択され、

R<sub>5</sub> は、アルキルおよび - ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> N ( R<sub>a</sub> ) R<sub>b</sub> から選択され、

R<sub>a</sub> および R<sub>b</sub> は独立して、水素、アルキル、および - C ( O ) アルキルから選択され、

あるいは、R<sub>a</sub> および R<sub>b</sub> は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、O および N から独立して選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含み、任意にアルキルで置換される、4 ~ 6 員のヘテロシクリルを形成することができ、

n は、0 および 1 から選択される整数である、方法。

(項目 2)

前記癌が化学療法抵抗性の急性骨髄性白血病である、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記癌がシタラビン耐性の急性骨髄性白血病である、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

前記癌が急性単球性白血病である、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

前記癌が急性リンパ芽球性白血病である、項目 1 に記載の方法。

(項目 6)

前記癌が B 細胞リンパ腫である、項目 1 に記載の方法。

(項目 7)

前記癌がびまん性混合細胞型リンパ腫である、項目 1 に記載の方法。

(項目 8)

前記癌が骨髄異形成症候群である、項目 1 に記載の方法。

(項目 9)

前記癌が原発性滲出性リンパ腫である、項目 1 に記載の方法。

(項目 10)

前記癌が赤白血病である、項目 1 に記載の方法。

(項目 11)

前記癌が慢性骨髄性白血病である、項目 1 に記載の方法。

(項目 12)

前記癌が慢性単球性白血病である、項目 1 に記載の方法。

10

(項目 13)

ダブルヒットびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫が処置され、c - M Y C および B C L 2 での遺伝子変化によって特徴付けられる、項目 1 に記載の方法。

(項目 14)

ダブルヒットびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫が処置され、c - M Y C および B C L 6 での遺伝子変化によって特徴付けられる、項目 1 に記載の方法。

(項目 15)

トリプルヒットびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫が処置される、項目 1 に記載の方法。

(項目 16)

前記癌が胆道癌またはファーター膨大部の癌である、項目 1 に記載の方法。

20

(項目 17)

前記癌が非小細胞肺癌である、項目 1 に記載の方法。

(項目 18)

前記癌が細気管支肺胞上皮癌である、項目 1 に記載の方法。

(項目 19)

前記癌が肝臓癌である、項目 1 に記載の方法。

(項目 20)

前記癌が前記卵巣の癌である、項目 1 に記載の方法。

(項目 21)

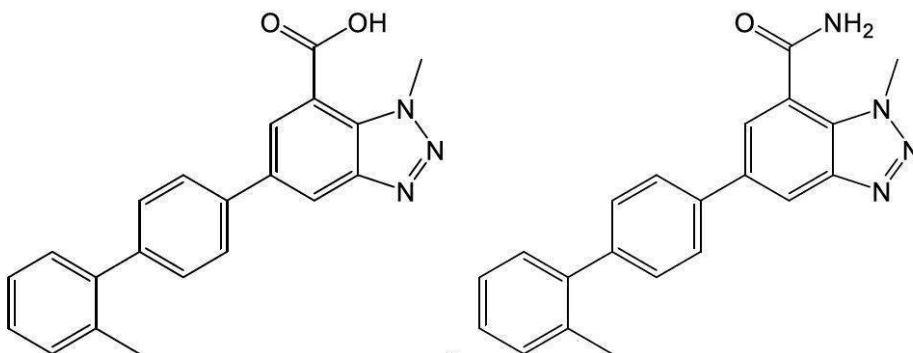
前記癌が前記上気道消化管の癌である、項目 1 に記載の方法。

30

(項目 22)

前記化合物が、以下：

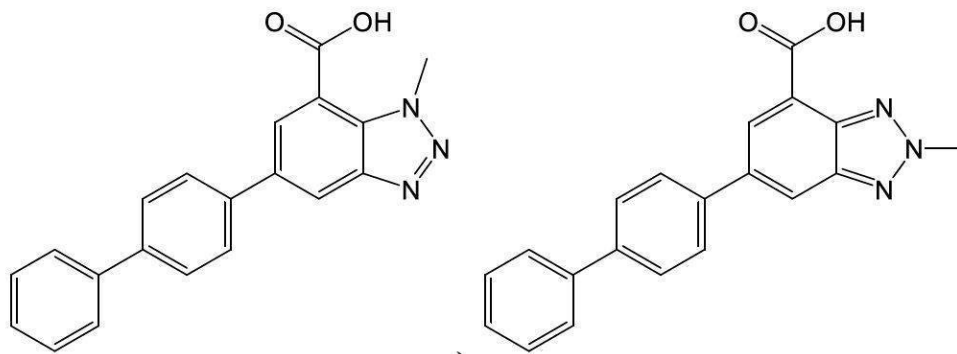
【化 17】



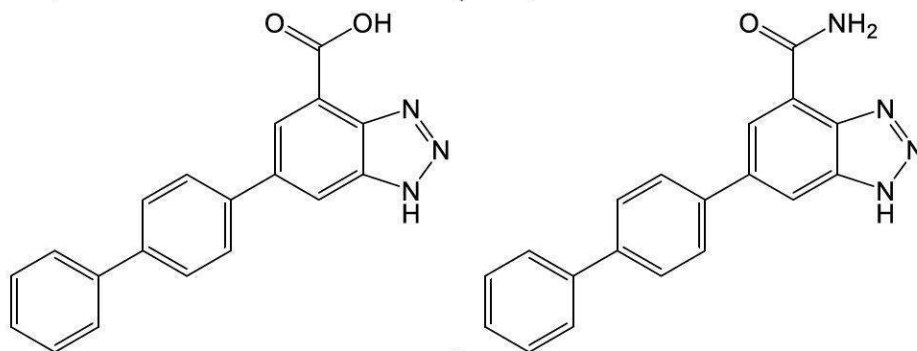
40

50

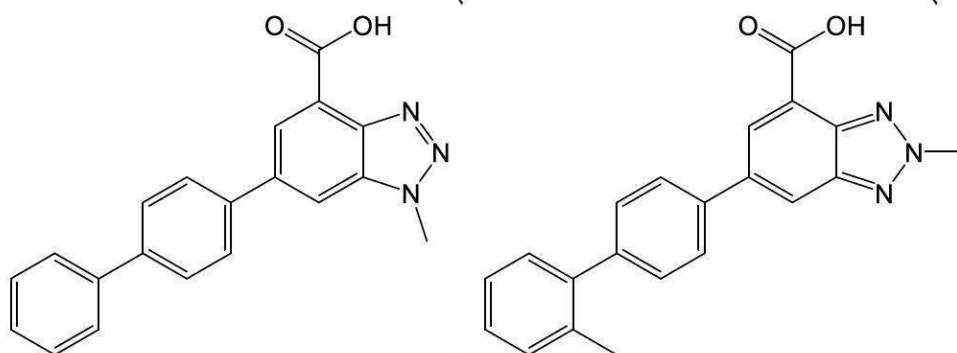
【化 1 8】



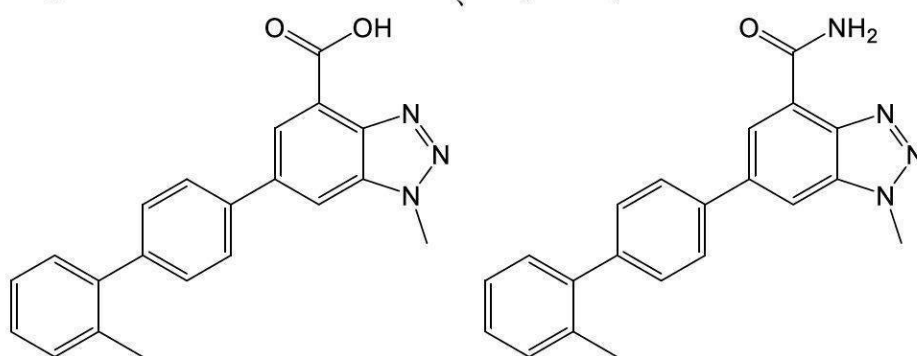
10



20



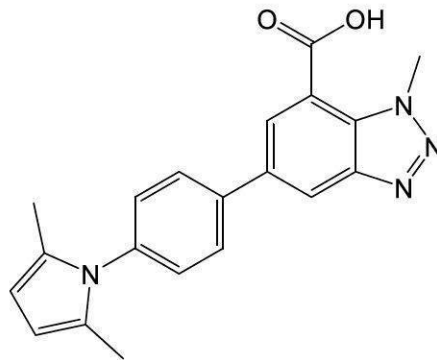
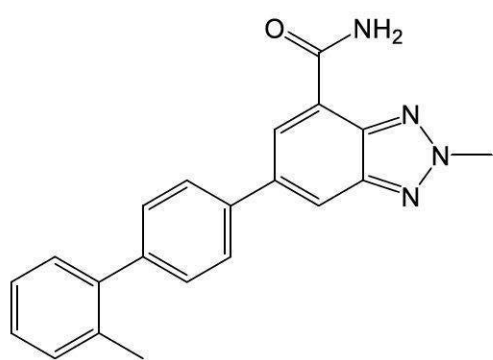
30



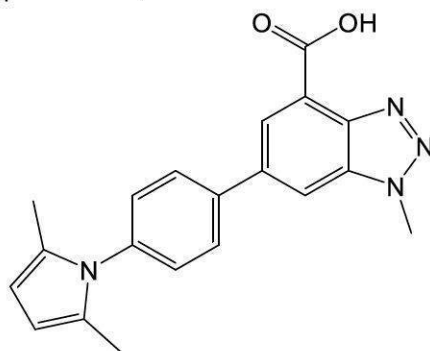
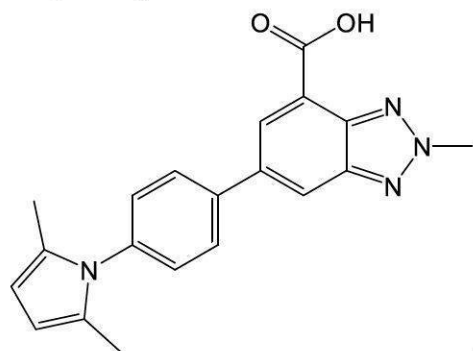
40

50

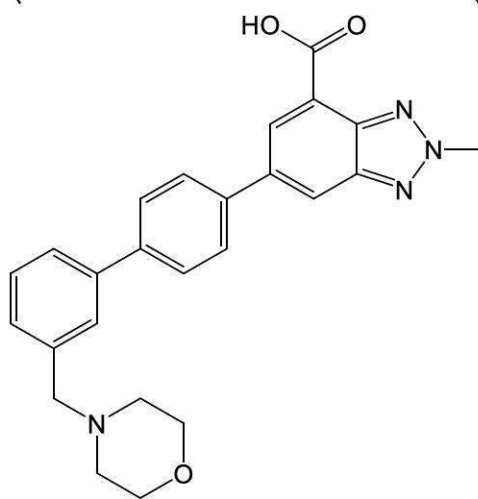
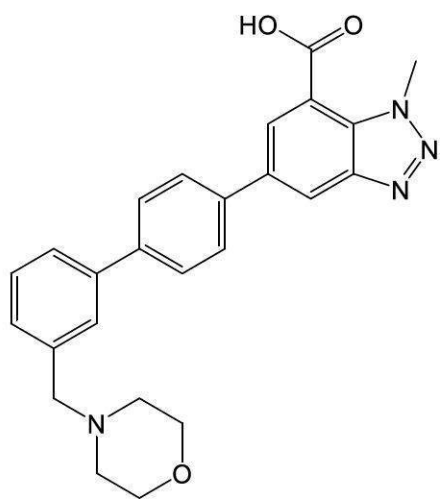
【化 19】



10



20

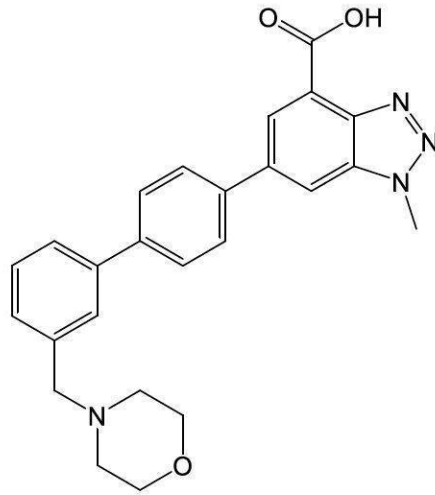
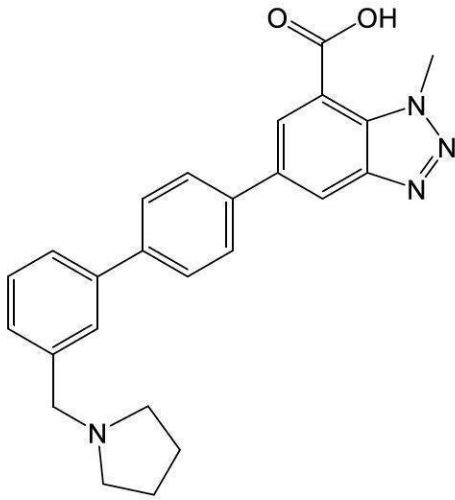


30

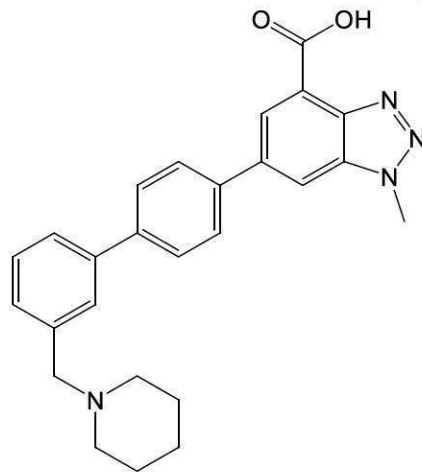
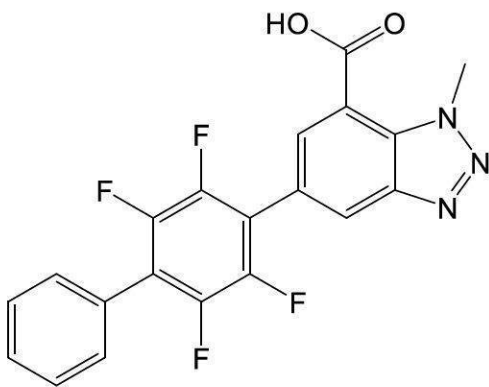
40

50

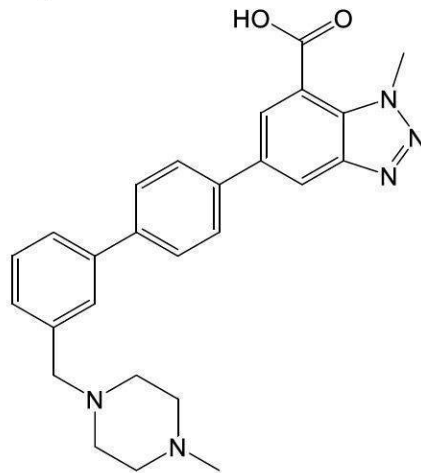
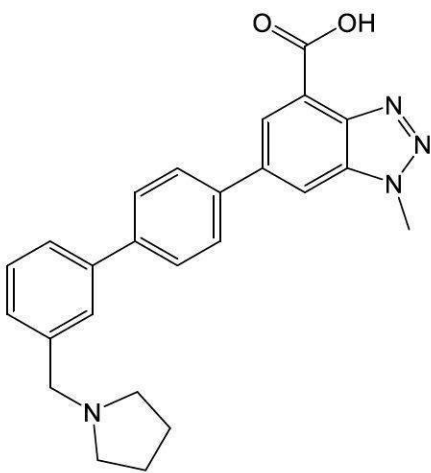
【化 2 0】



10



20

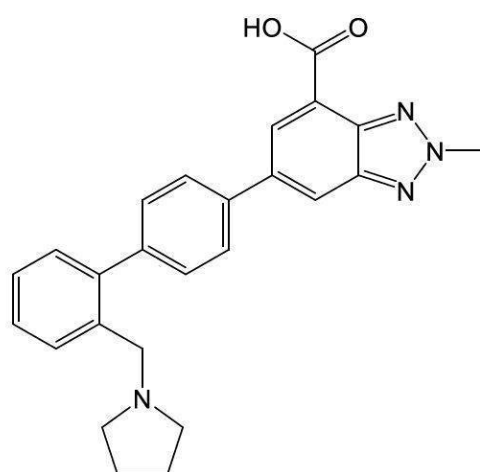
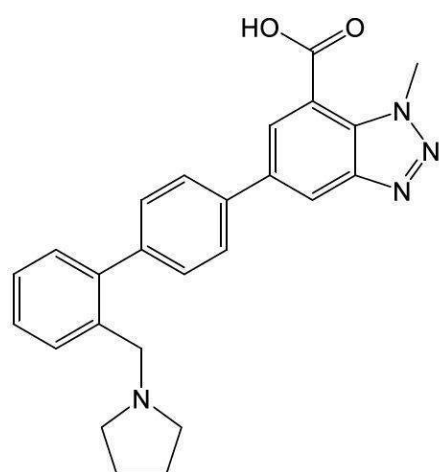
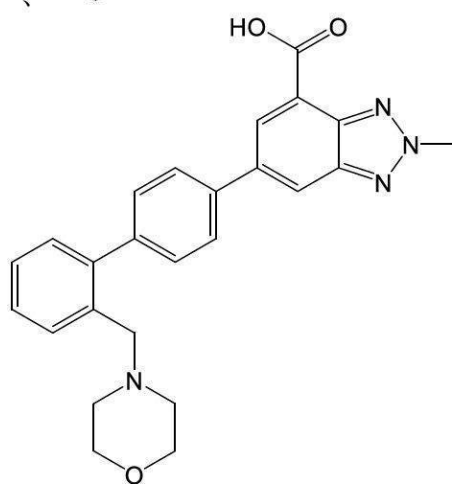
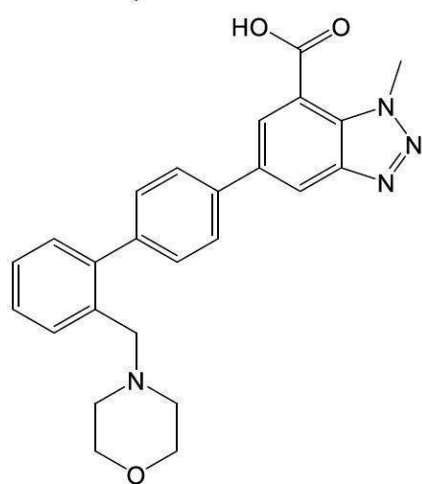
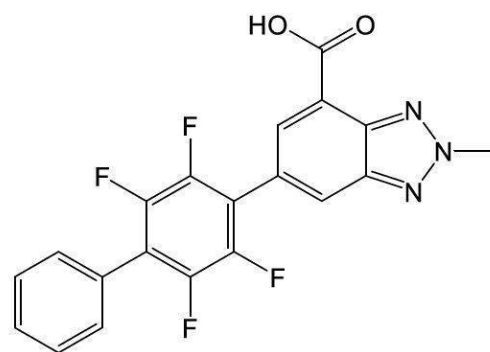
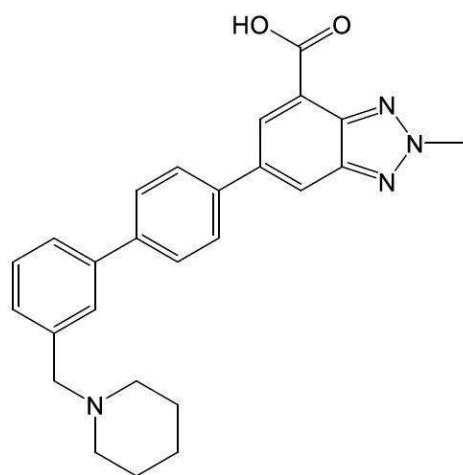


30

40

50

【化 2 1】



10

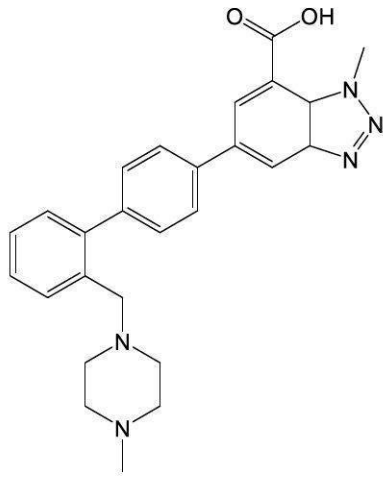
20

30

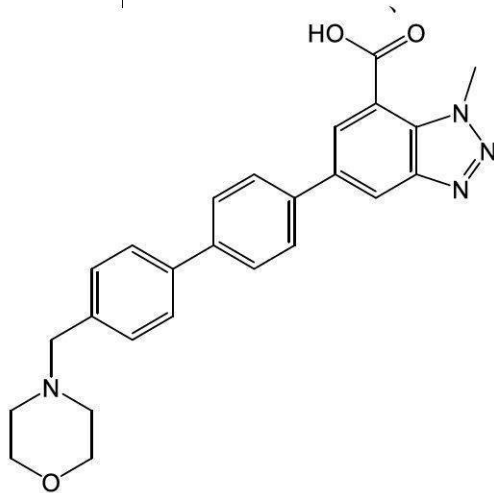
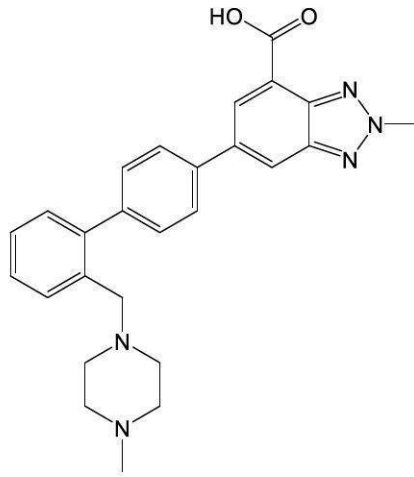
40

50

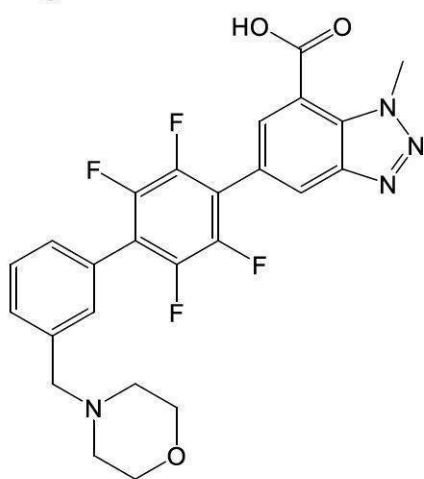
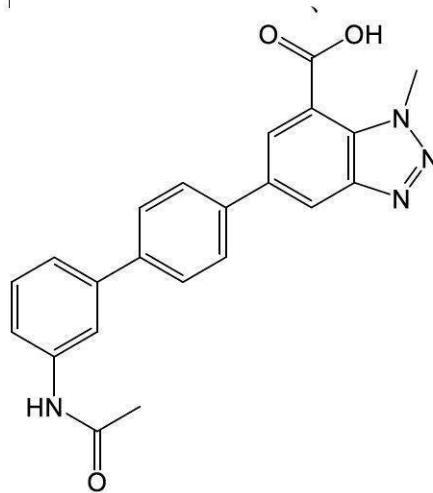
【化 2 2】



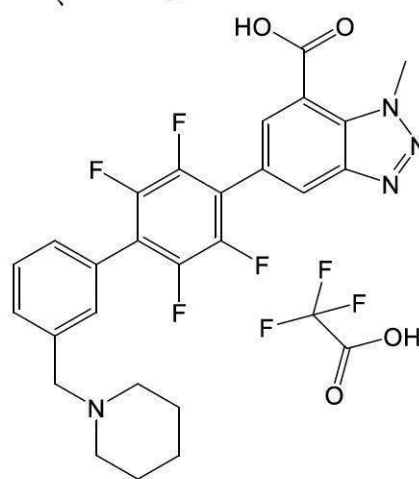
10



20



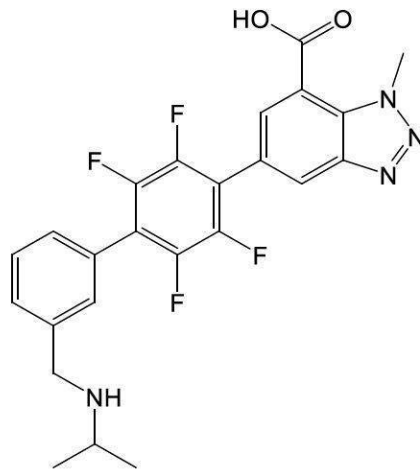
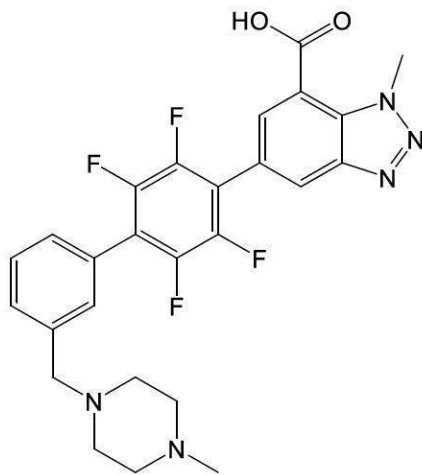
30



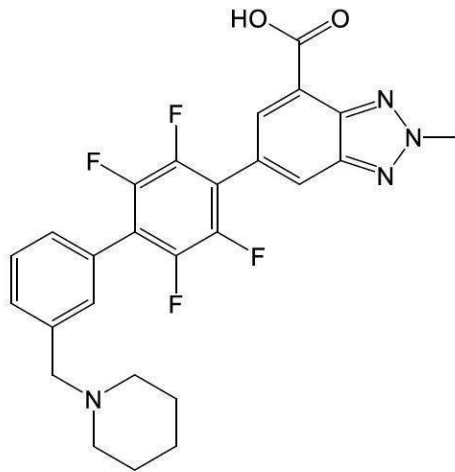
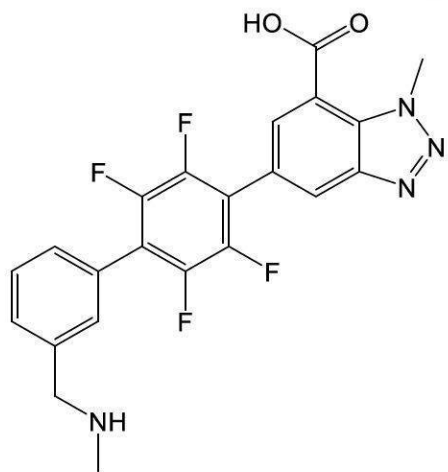
40

50

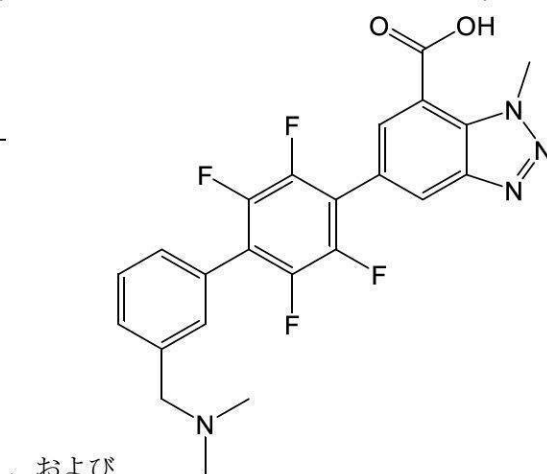
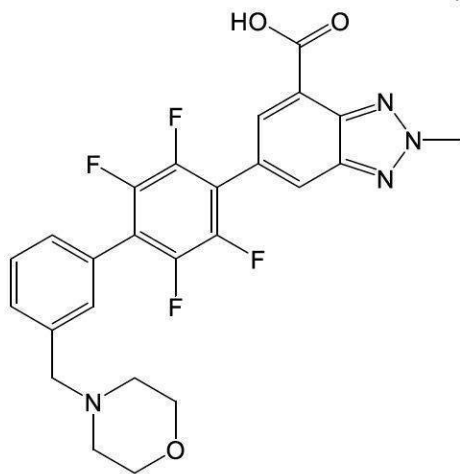
【化 2 3】



10



20



30

、および

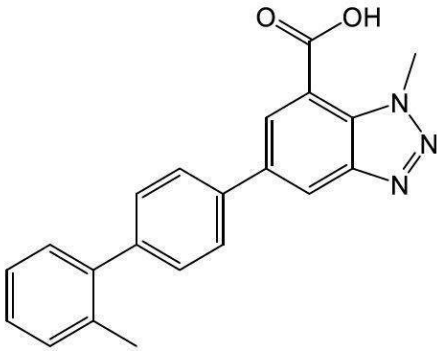
40

またはその薬学的に許容可能な塩から選択される、項目 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3)

前記化合物が、

## 【化 2 4】



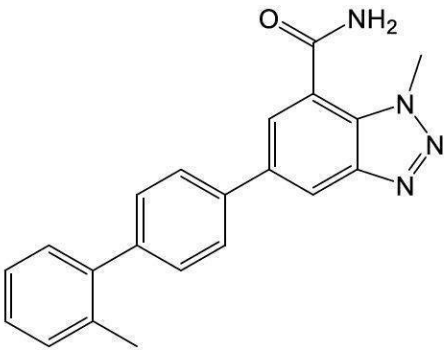
10

またはその薬学的に許容可能な塩である、項目 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4)

前記化合物が、

## 【化 2 5】



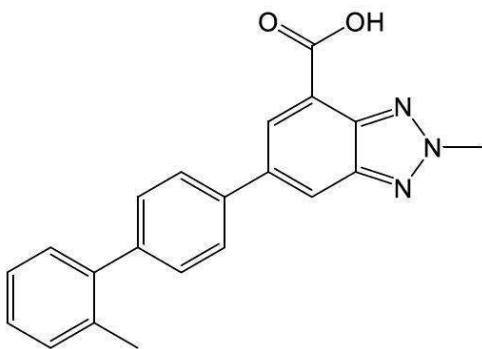
20

またはその薬学的に許容可能な塩である、項目 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5)

前記化合物が、

## 【化 2 6】



40

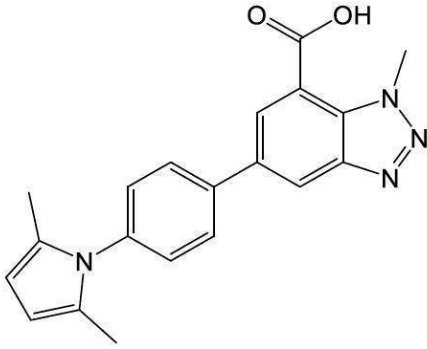
またはその薬学的に許容可能な塩である、項目 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6)

前記化合物が、

50

## 【化 2 7】



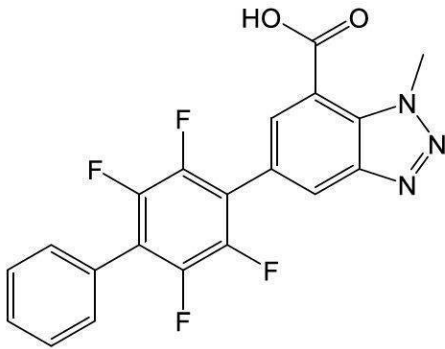
10

またはその薬学的に許容可能な塩である、項目 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7)

前記化合物が、

## 【化 2 8】



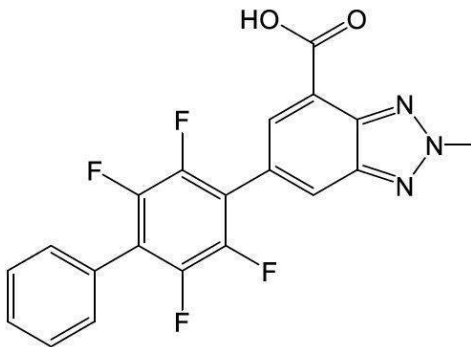
20

またはその薬学的に許容可能な塩である、項目 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8)

前記化合物が、

## 【化 2 9】



30

またはその薬学的に許容可能な塩である、項目 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

40

50