

【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7月5日(2022.7.5)

【国際公開番号】WO2020/006157
 【公表番号】特表2021-529174(P2021-529174A)
 【公表日】令和3年10月28日(2021.10.28)
 【出願番号】特願2020-571383(P2020-571383)
 【国際特許分類】

C 0 7 H 1 9 / 1 6 7 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 P 4 3 / 0 0 (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 K 4 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 K 4 7 / 5 5 (2 0 1 7 . 0 1)
 A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 K 3 1 / 7 0 7 6 (2 0 0 6 . 0 1)
 C 1 2 N 9 / 1 0 (2 0 0 6 . 0 1)

10

【 F I 】

C 0 7 H 1 9 / 1 6 7 C S P
 A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 0 5
 A 6 1 P 3 5 / 0 0
 A 6 1 P 3 5 / 0 2
 A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 2 1
 A 6 1 K 4 5 / 0 0
 A 6 1 K 4 7 / 5 5
 A 6 1 K 3 1 / 4 5 4
 A 6 1 K 3 1 / 7 0 7 6
 C 1 2 N 9 / 1 0 Z N A

20

【手続補正書】

【提出日】令和4年6月27日(2022.6.27)

【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】

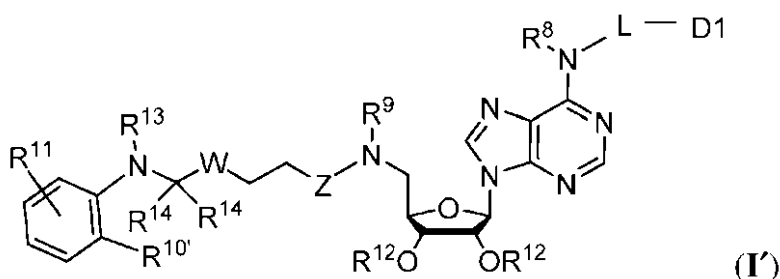
【請求項1】

式(I'):

30

40

【化1】



(式中:

50

R⁸ は水素、任意選択的に置換されているアルキル、または窒素保護基であり；

R⁹ は水素、任意選択的に置換されているアルキル、または窒素保護基であり；

R¹⁰ は水素、任意選択的に置換されているアルキル、または - N (R^{10A})₂ であり；

各 R^{10A} の実体は独立して、水素、任意選択的に置換されているアルキル、または窒素保護基であり；

R¹¹ はハロゲンまたは任意選択的に置換されているアルキルであり；

各 R¹² の実体は独立して、水素または酸素保護基であり；

R¹³ は水素、任意選択的に置換されているアルキル、または窒素保護基であり；

各 R¹⁴ の実体は独立して、水素、ハロゲン、または任意選択的に置換されているアルキルであるか； 10

あるいは任意選択で、R¹⁴ の実体の1つとR¹⁰ の実体の1つが、これらに介在している原子と一体となって、置換もしくは非置換の複素環式の環または置換もしくは非置換のヘテロアリアル環を形成しているか；

あるいは任意選択で、R¹⁴ の実体の1つとR^{10A} の実体の1つが、これらに介在している原子と一体となって、置換もしくは非置換の複素環式の環または置換もしくは非置換のヘテロアリアル環を形成しているか；

あるいは任意選択で、

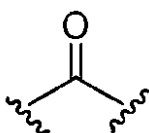
【化2】



20

の部分が

【化3】



30

であり；

W は、任意選択的に置換されている - CH₂ - または - N (R^W) - であり、ここで、R^W は水素、任意選択的に置換されているアルキル、または窒素保護基であり；

Z は - (任意選択的に置換されているカルボシクリル) - または任意選択的に置換されている - CH₂ - であり；

L はリンカーであり；

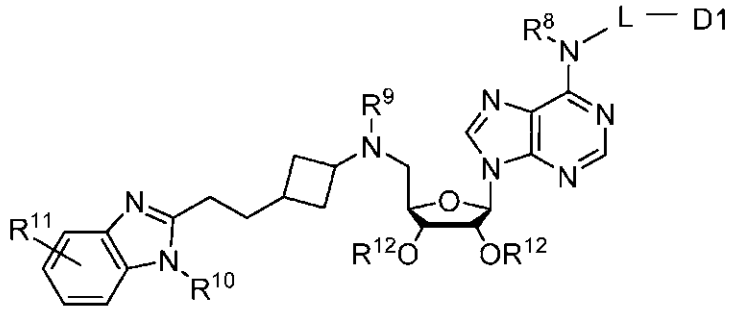
D₁ は E₃ コピキチンリガーゼ結合部分である。)

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。 40

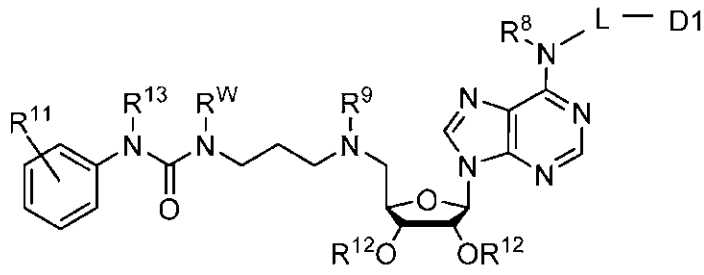
【請求項2】

前記化合物が、式：

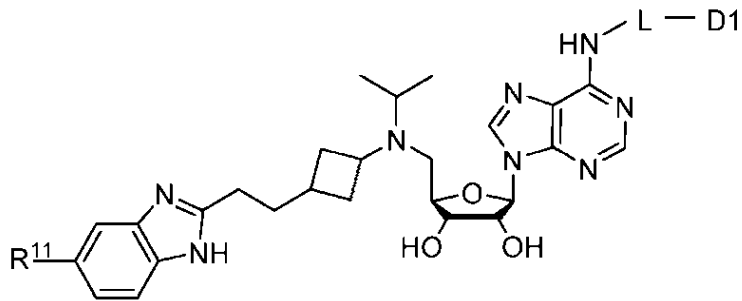
【化 4】



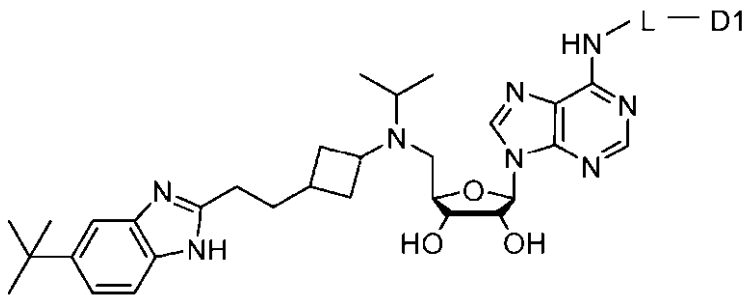
10



20

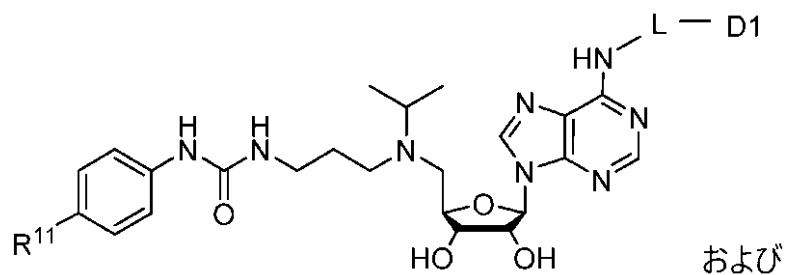


30

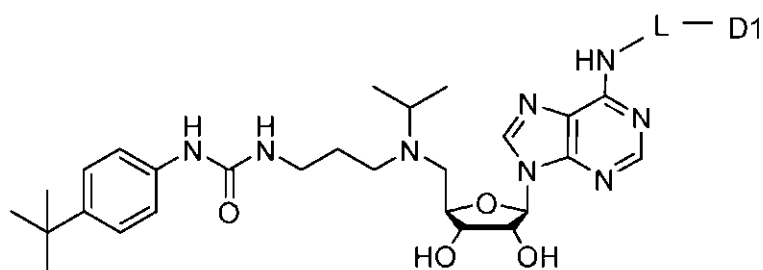


40

50



10



20

〔式中：

R⁸ が水素、任意選択的に置換されているアルキル、または窒素保護基であり；
 R⁹ が水素、任意選択的に置換されているアルキル、または窒素保護基であり；
 R¹⁰ が水素、任意選択的に置換されているアルキル、または窒素保護基であり；
 R¹¹ がハロゲンまたは任意選択的に置換されているアルキルであり；
 各 R¹² の実体が独立して、水素または酸素保護基であり；
 L がリンカーであり；
 D¹ が E₃ ユビキチンリガーゼ結合部分である。〕

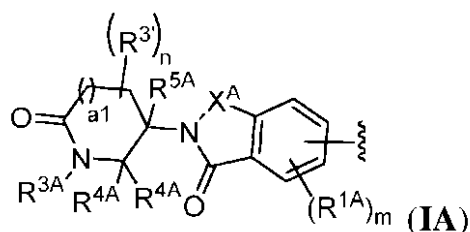
のいずれかひとつのものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

30

【請求項 3】

D¹ が、式：

【化 6】



40

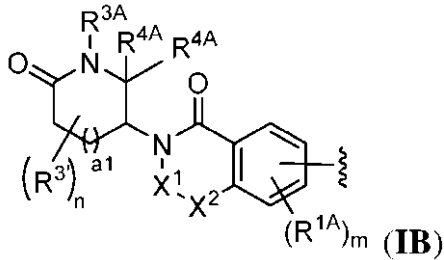
〔式中：

X^A は C(O) または C(R^{3A})₂ であり；
 各 R^{1A} は独立して、ハロゲン、OH、C₁ ~ C₆ アルキルまたは C₁ ~ C₆ アルコキシであり；
 各 R^{3A} は独立して H または C₁ ~ C₃ アルキルであり；
 各 R³ は独立して C₁ ~ C₃ アルキルであり；
 各 R^{4A} は独立して H または C₁ ~ C₃ アルキルであるか；あるいは 2 つの R^{4A} が、これらが結合している炭素原子と一緒に、C(O)、C₃ ~ C₆ 炭素環、または N および O から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含む 4 員、5 員もしくは 6 員の複素環を形成しており；
 R^{5A} は H、C₁ ~ C₃ アルキルまたはハロゲンであり；

50

mは0、1、2または3であり；
 nは0、1または2であり；
 a₁は0または1である。）
 のものである、または
 式：

【化7】



10

(式中：

- X₁ - X₂ - は C(R_{3A}) = N または C(R_{3A})₂ - C(R_{3A})₂ であり；
 各 R_{1A} は独立して、ハロゲン、OH、C₁ ~ C₆ アルキルまたは C₁ ~ C₆ アルコキシであり；

R_{3A} は H または C₁ ~ C₃ アルキルであり；

各 R₃ は独立して C₁ ~ C₃ アルキルであり；

各 R_{4A} は独立して H または C₁ ~ C₃ アルキルであるか；あるいは2つの R_{4A} が、これらが結合している炭素原子と一緒に、C(O)、C₃ ~ C₆ 炭素環、または N および O から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む4員、5員もしくは6員の複素環を形成しており；

R_{5A} は H、C₁ ~ C₃ アルキルまたはハロゲンであり；

m は 0、1、2 または 3 であり；

n は 0、1 または 2 であり；

a₁ は 0 または 1 である。）

のものである、請求項1または2に記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項4】

a₁ が 1 である；または

a₁ が 1 であり、m が 0 である；または

a₁ が 1 であり、m が 0 であり、n が 0 である；または

R_{3A} が 水素 である；または

R_{3A} が 水素 であり、m が 0 である；または

R_{3A} が 水素 であり、m が 0 であり、n が 0 である；または

R_{3A} が 水素 であり、2つの R_{4A} が、これらが結合している炭素原子と一緒に C(O) を形成している；または

R_{3A} が 水素 であり、2つの R_{4A} が、これらが結合している炭素原子と一緒に C(O) を形成しており、m が 0 である；または

R_{3A} が 水素 であり、2つの R_{4A} が、これらが結合している炭素原子と一緒に C(O) を形成しており、m が 0 であり、n が 0 である；または

2つの R_{4A} が、これらが結合している炭素原子と一緒に C(O) を形成している；または

2つの R_{4A} が、これらが結合している炭素原子と一緒に C(O) を形成しており、m が 0 である；または

2つの R_{4A} が、これらが結合している炭素原子と一緒に C(O) を形成しており、m が 0 であり、n が 0 である；または

X_A が C(O) または -CH₂- である；または

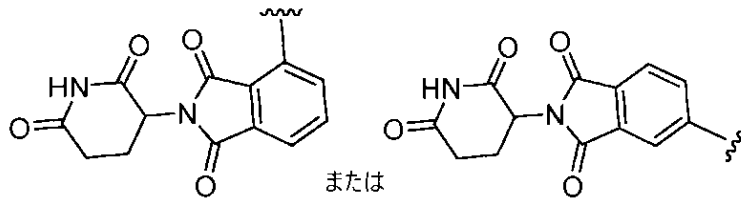
50

X^AがC(O)または-CH₂-であり、mが0である；または
X^AがC(O)または-CH₂-であり、mが0であり、nが0である；または
mが0である；または
nが0である、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

D1が、式：

【化8】



10

のものである、請求項3に記載の化合物。

【請求項6】

R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹³のうちの一つが水素である、またはR⁹およびR¹⁰
がそれぞれ水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R¹⁰が-N(R^{10A})₂であり；R¹⁴の実体の1つとR^{10A}の実体の1つが、
これらに介在している原子と一体となって、置換もしくは非置換の6～14員の複素環式
の環または置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成している；または
R¹¹が、任意選択的に置換されているC₁～6アルキルまたは非置換のt-ブチルであ
る；または、

20

R¹¹が、任意選択的に置換されているC₁～6アルキルまたは非置換のt-ブチルで
あり、R¹²の実体がどちらも水素である；または

R¹¹が、任意選択的に置換されているC₁～6アルキルまたは非置換のt-ブチルで
あり、R¹²の実体がどちらも水素であり、

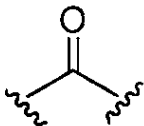
【化14】



30

の部分

【化15】



40

である；または

R¹¹が、任意選択的に置換されているC₁～6アルキルまたは非置換のt-ブチルで
あり、R¹²の実体がどちらも水素であり、

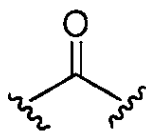
【化14】



50

の部分が

【化 1 5】



であり、Wが非置換の -CH₂- または -NH- である；または

R^{1 1}が、任意選択的に置換されているC₁ ~ 6アルキルまたは非置換のt-ブチルで

あり、R^{1 2}の実体がどちらも水素であり、

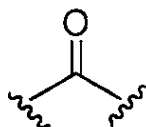
10

【化 1 4】



の部分が

【化 1 5】



20

であり、Wが非置換の -CH₂- または -NH- であり、Zが - (任意選択的に置換され

ているシクロブチル) - または -CH₂- である；または好ましくは

R^{1 1}が、任意選択的に置換されているC₁ ~ 6アルキルまたは非置換のt-ブチルで

あり、R^{1 2}の実体がどちらも水素であり、

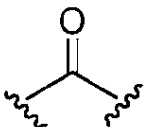
30

【化 1 4】



の部分が

【化 1 5】



40

であり、Wが -NH- であり、Zが -CH₂- である；または

R^{1 2}の実体がどちらも水素である；または

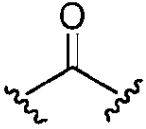
【化 1 4】



の部分が

50

【化 1 5】

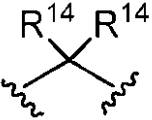


である；または

W が非置換の - C H₂ - または - N H - である；またはZ が - (任意選択的に置換されているシクロブチル) - または - C H₂ - である；または好ましくは

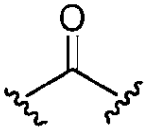
10

【化 1 4】



の部分

【化 1 5】



20

であり；W が - N H - であり；Z が - C H₂ - である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

L が非置換の C₁ ~ 4 5 炭化水素鎖であり、任意選択で前記炭化水素鎖の 1 個またはそれより多くの鎖内原子は独立して - C (= O) - 、 - O - 、 - N R^b - または環式部分で置き換えられ、R^b が独立して水素、置換もしくは非置換の C₁ ~ 6 アルキル、または窒素保護基である；またはL が非置換の C₁ ~ 3 0 炭化水素鎖であり、任意選択で前記炭化水素鎖の 1 個またはそれより多くの鎖内原子は独立して - C (= O) - 、 - O - 、 - N R^b - または環式部分で置き換えられ、R^b が独立して水素、置換もしくは非置換の C₁ ~ 6 アルキル、または窒素保護基である；または好ましくは

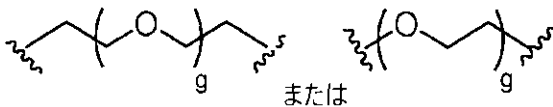
30

L が非置換の C₁ ~ 2 6 炭化水素鎖であり、任意選択で前記炭化水素鎖の 1 個またはそれより多くの鎖内原子は独立して - C (= O) - 、 - O - 、 - N R^b - または環式部分で置き換えられ、R^b が独立して水素、置換もしくは非置換の C₁ ~ 6 アルキル、または窒素保護基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

L が

【化 1 8】



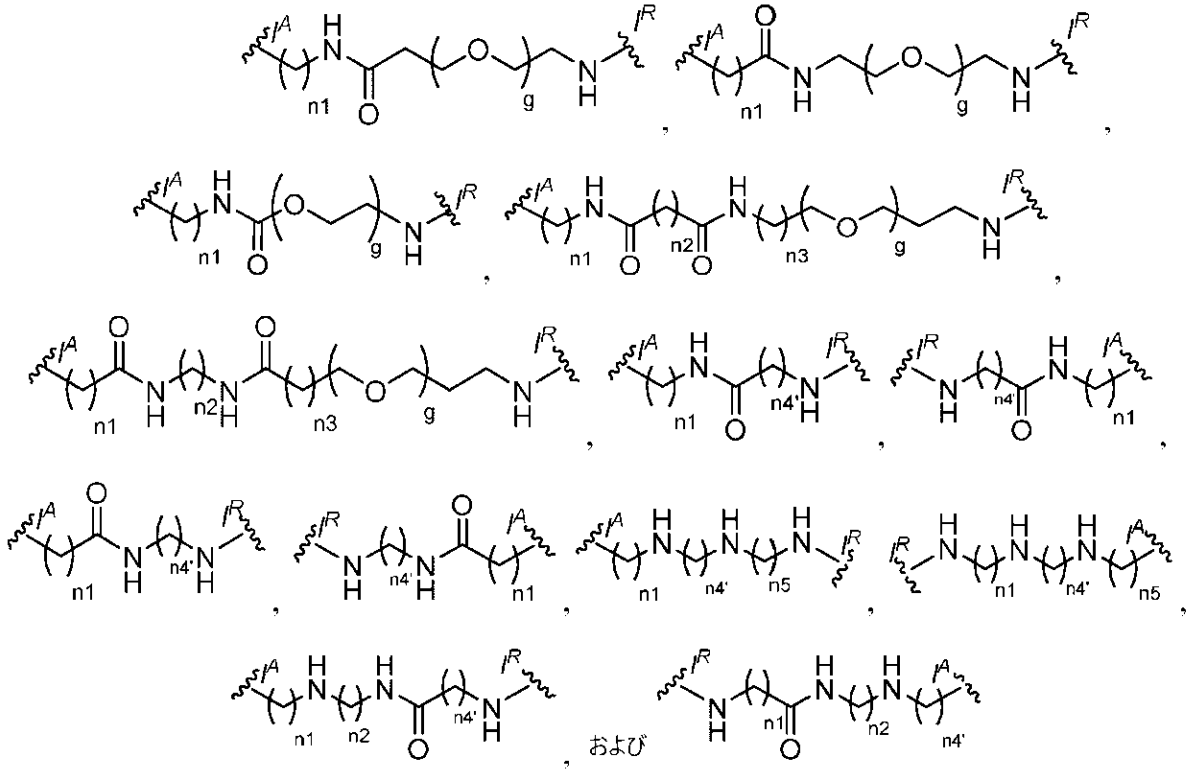
40

の部分を含み、

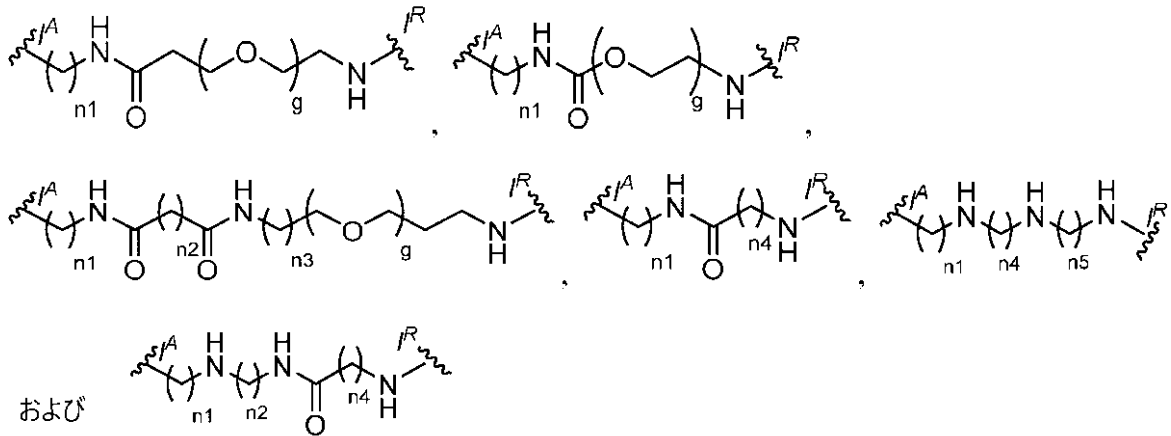
L が

50

【化 1 9】



または好ましくは



のいずれかひとつの構造を有し；

1 R が D 1 との結合点を示し、1 A が、式

10

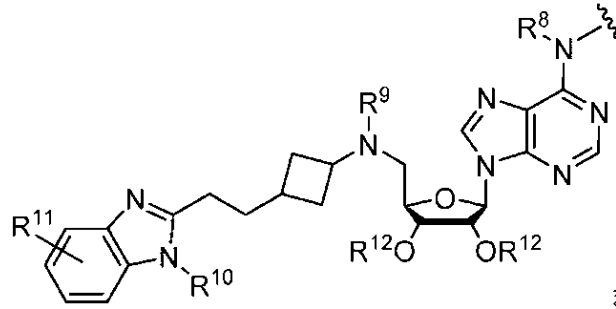
20

30

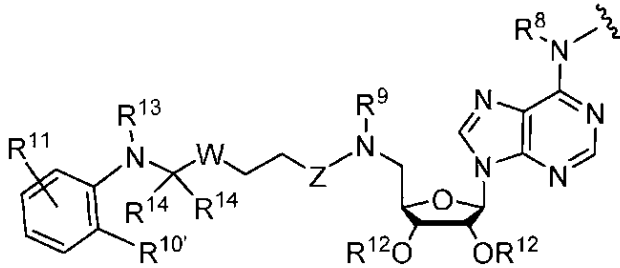
40

50

【化 2 0】



または



10

の部分との結合点を示し；

n 1 が 1、2、3、4、5 または 6 であり；

20

n 2 が 1、2、3、4、5 または 6 であり；

n 3 が 1、2、3、4、5 または 6 であり；

n 4 ' が 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15

、16、17、18、19、20、21、22、23 または 24 であり；

n 5 が 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 であり；

g が 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 または 15
である、

請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

n 1 が 4 または 6 であり；

30

n 2 が 2、3 または 12 であり；

n 3 が 3 であり；

n 4 が 10、11 または 12 であり；

n 4 ' が 3、5、6、7 または 9 であり；

n 5 が 8 であり；

g が 3、5 または 13 である、請求項 9 に記載の化合物。

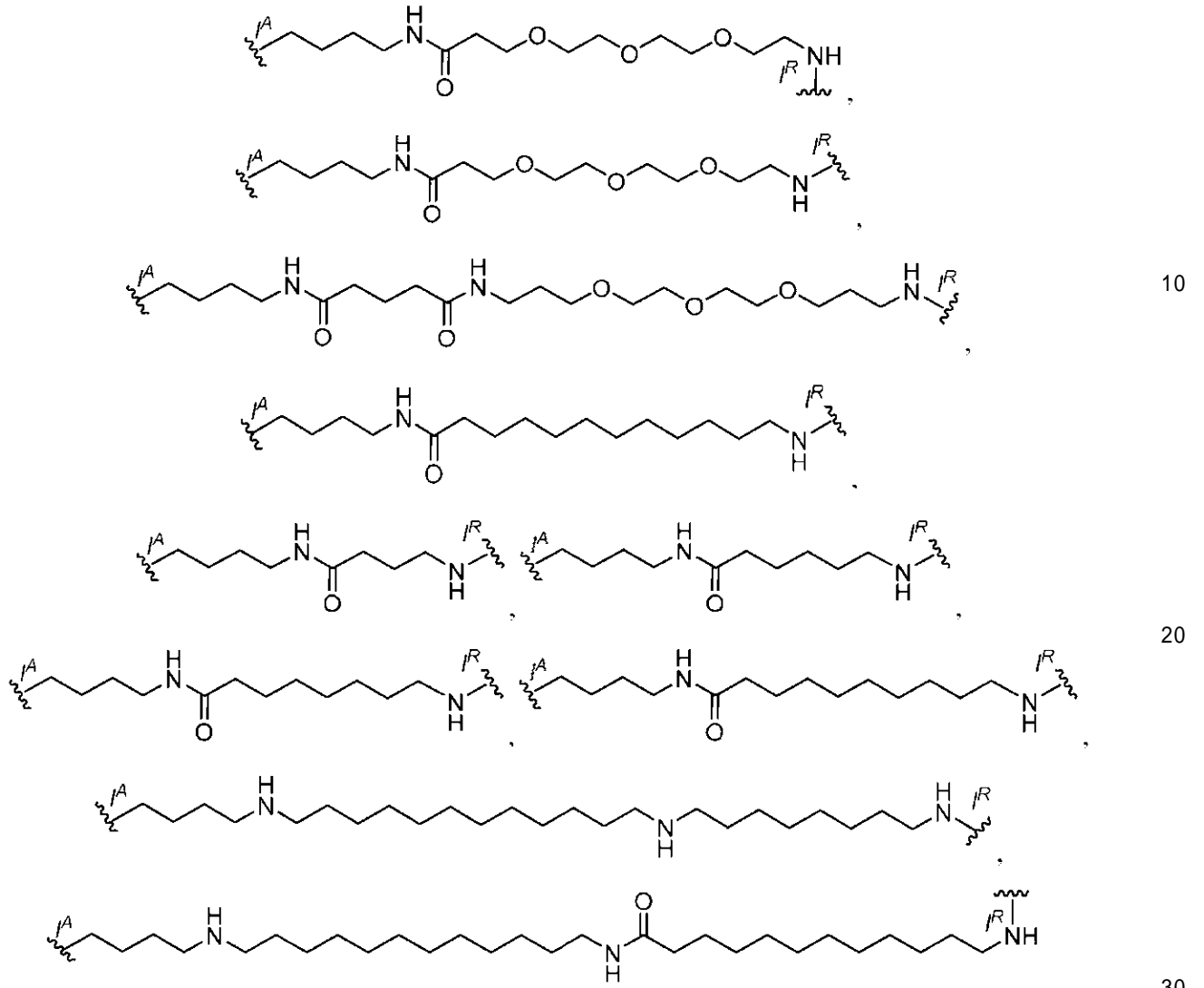
【請求項 11】

L が、式：

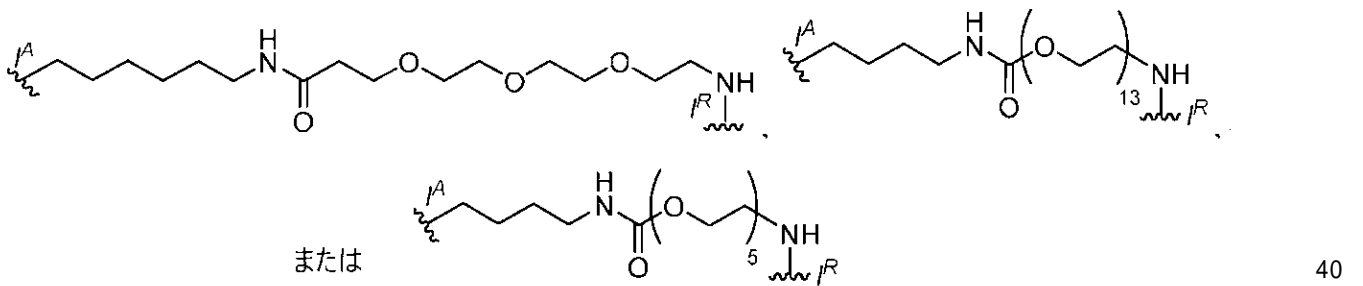
40

50

【化 2 6 - 1】



【化 2 6 - 2】

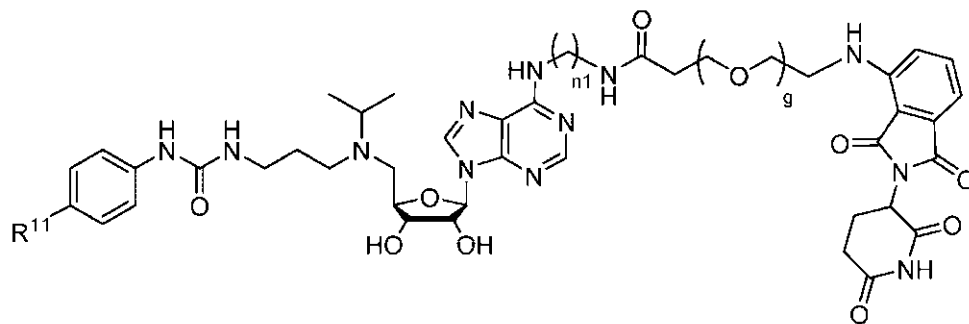


のものである、請求項 1 に記載の化合物。

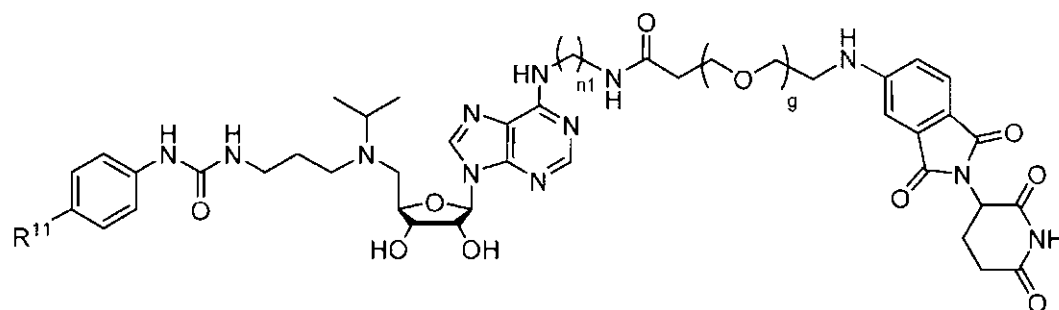
【請求項 1 2】

前記化合物が、式：

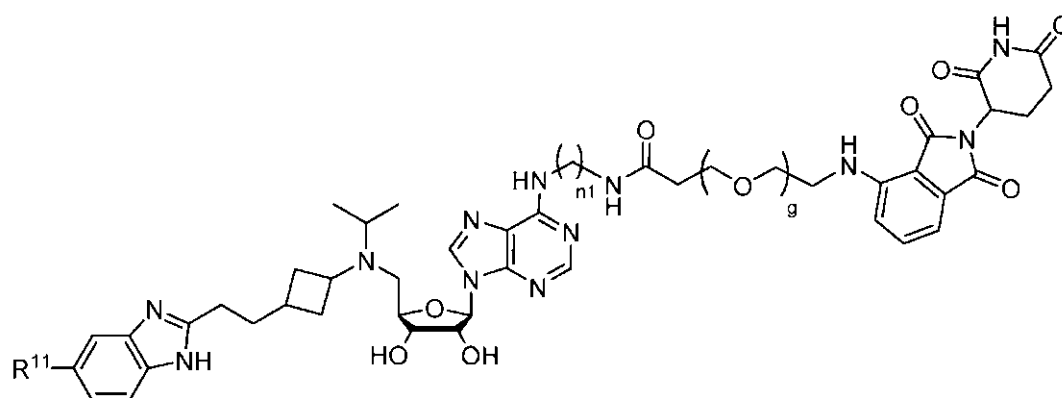
【化 27 - 1】



10



20

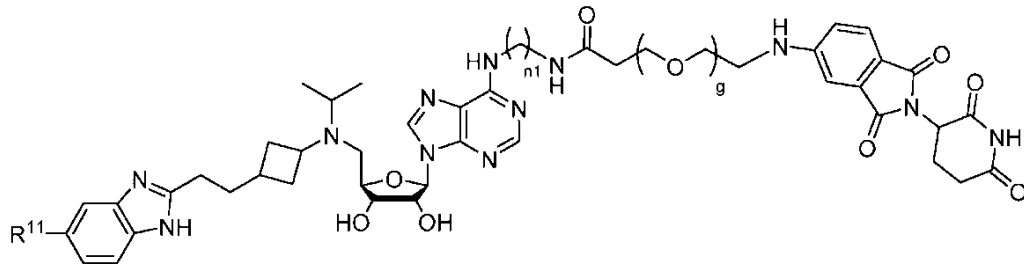


30

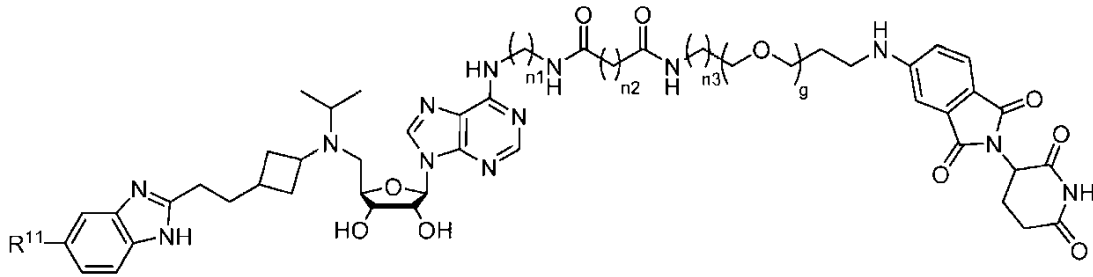
40

50

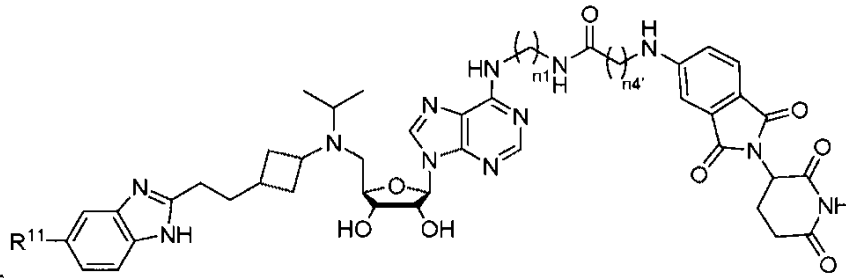
【化 27 - 2】



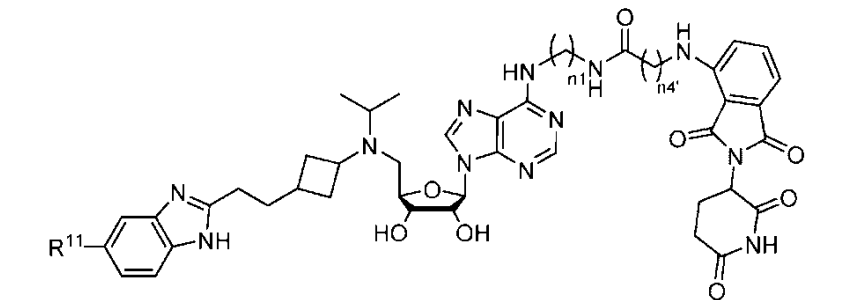
10



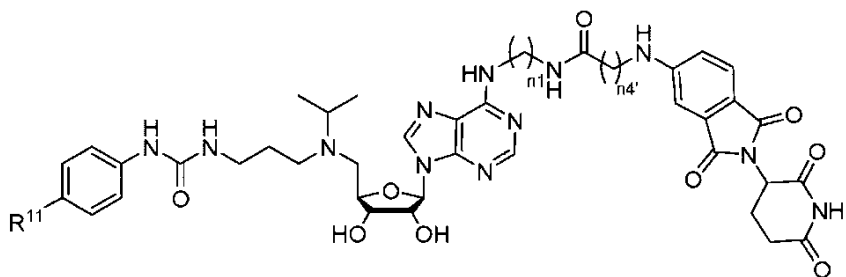
20



30

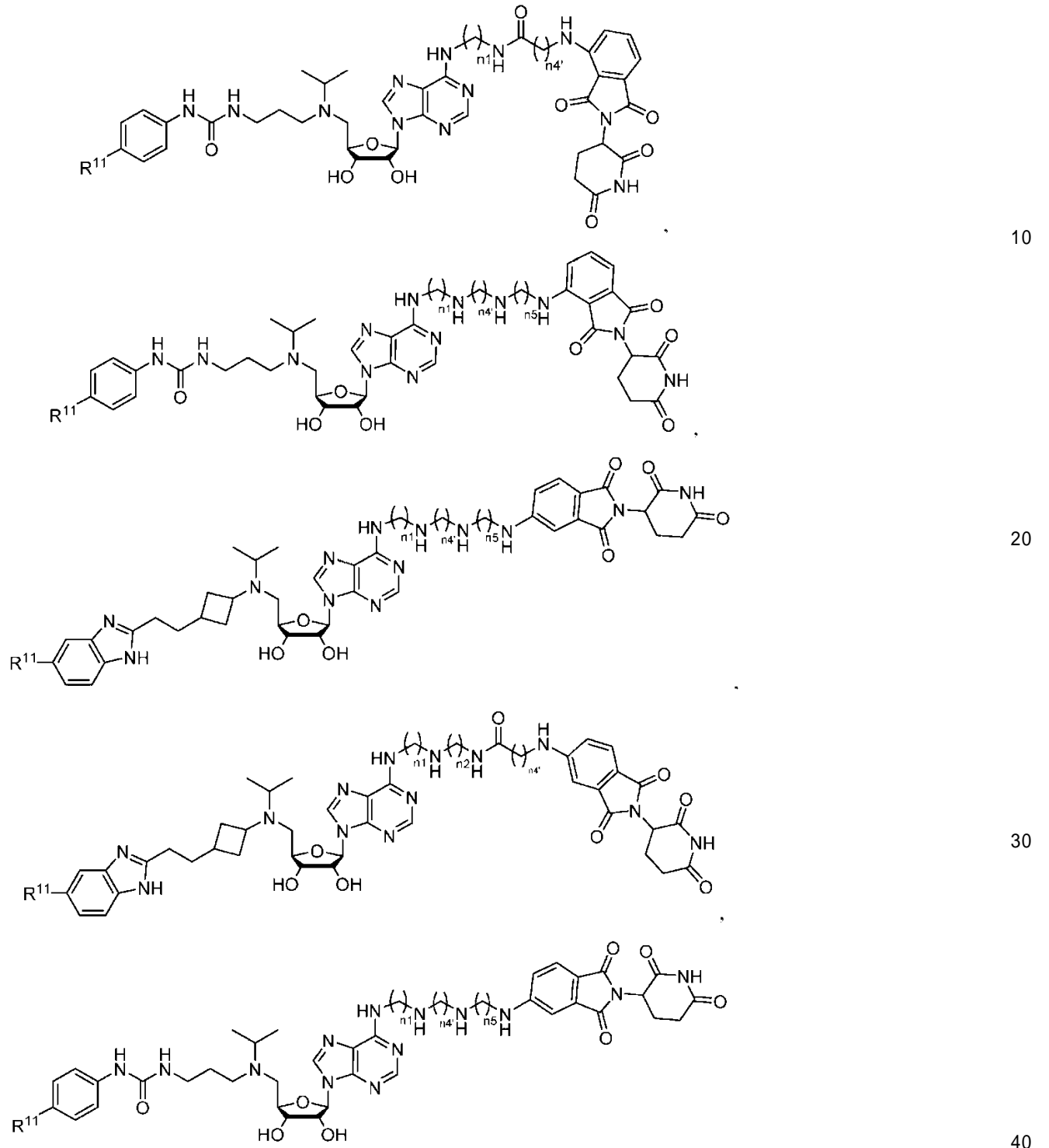


40

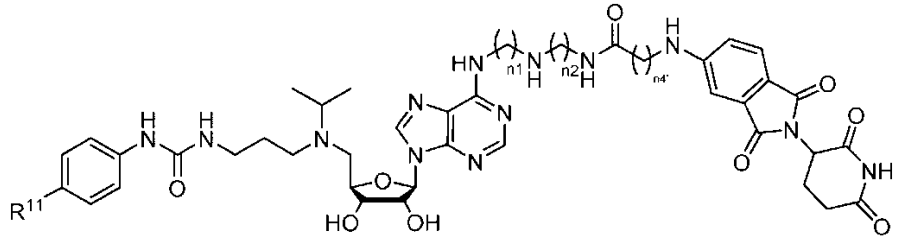


50

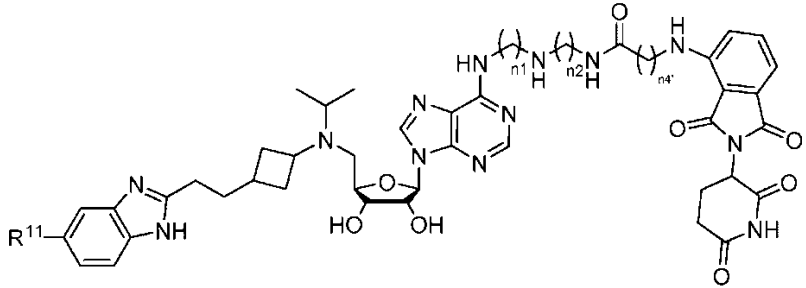
【化 2 7 - 3】



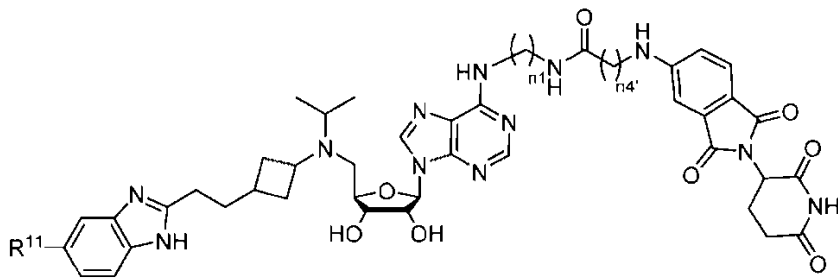
【化 2 7 - 4】



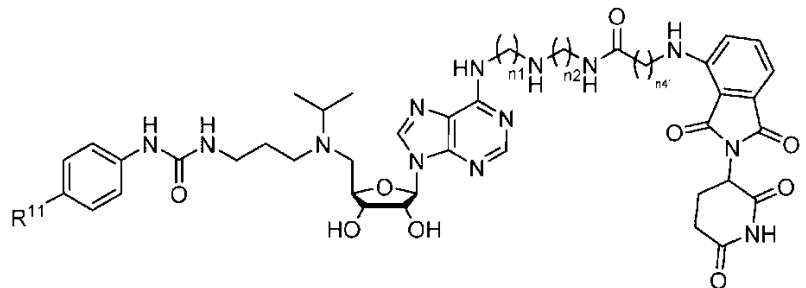
10



20



30



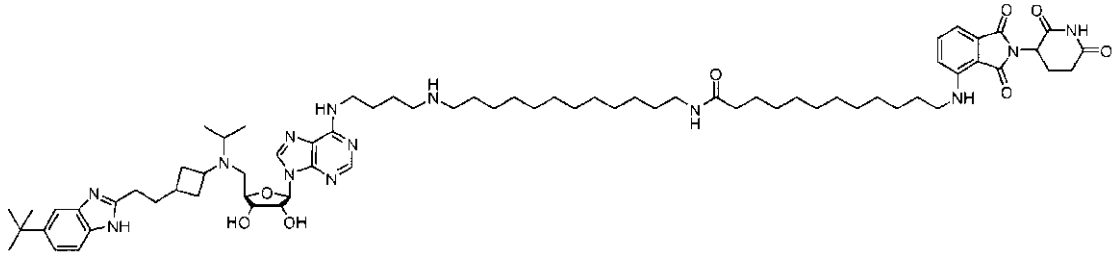
40

のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

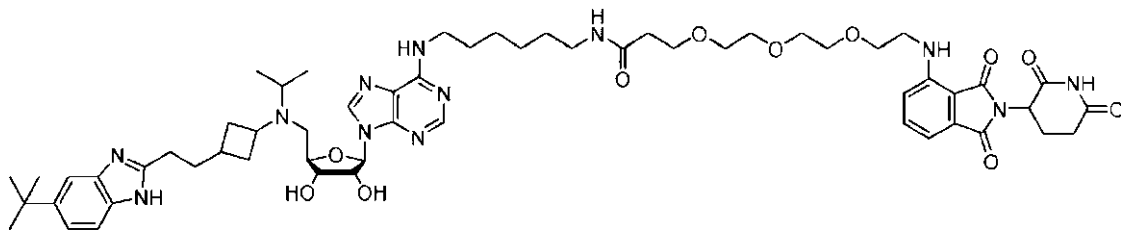
【請求項 1 3】

前記化合物が、式：

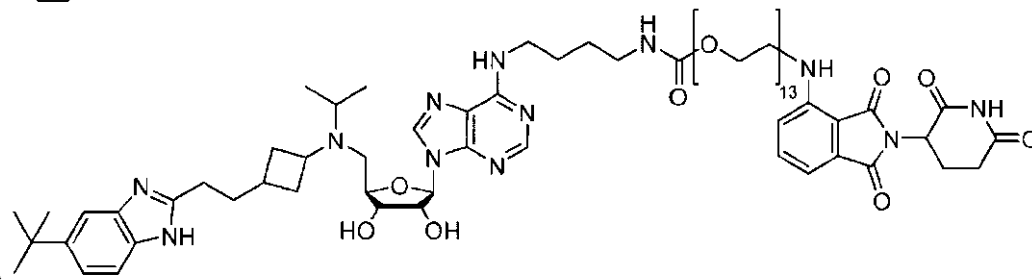
【化 2 9 - 2】



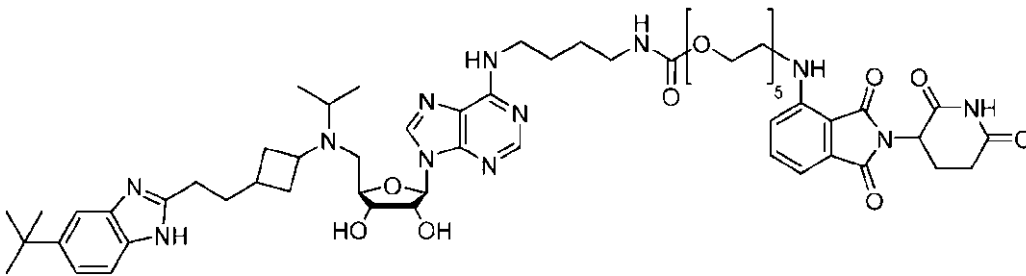
10



20



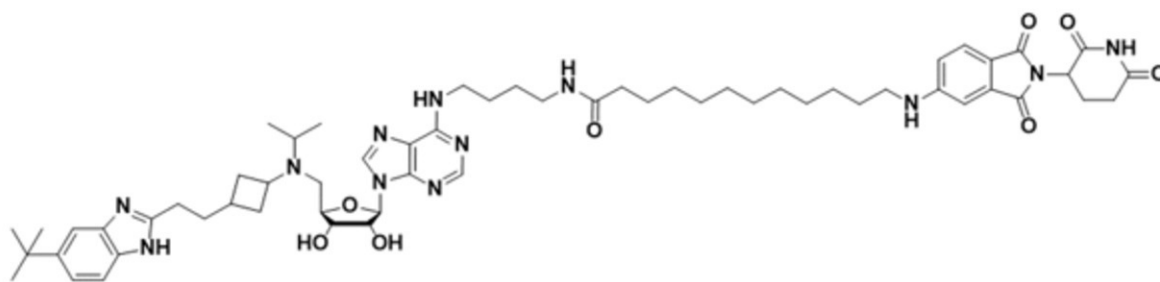
30



40

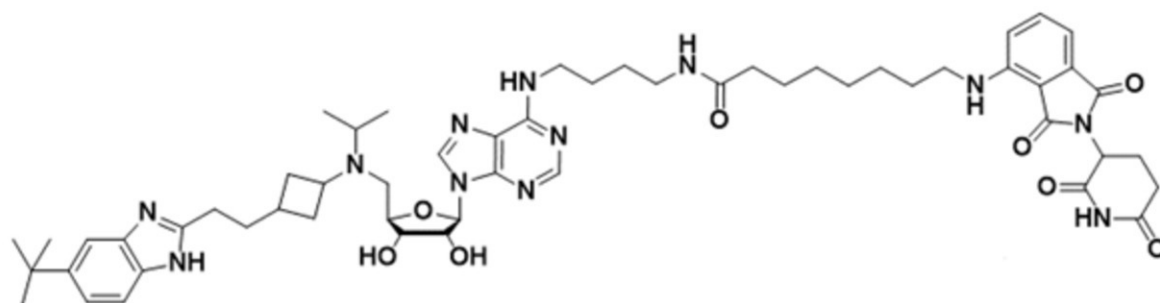
50

【化 2 9 - 3】



(JQDD1),

10



(JQDD2),

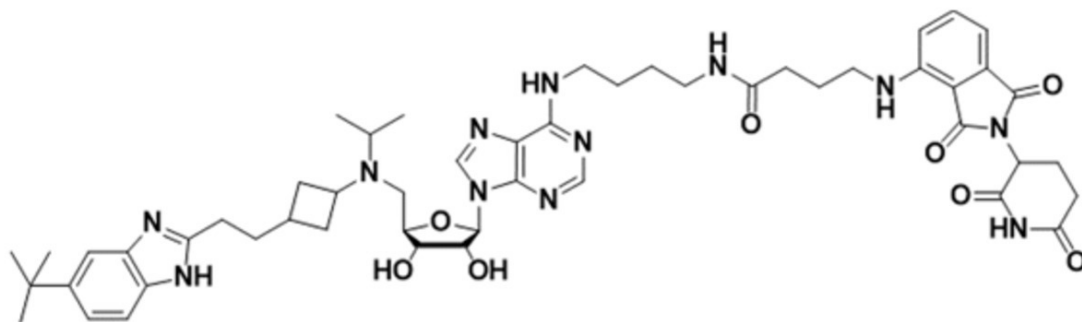
20

30

40

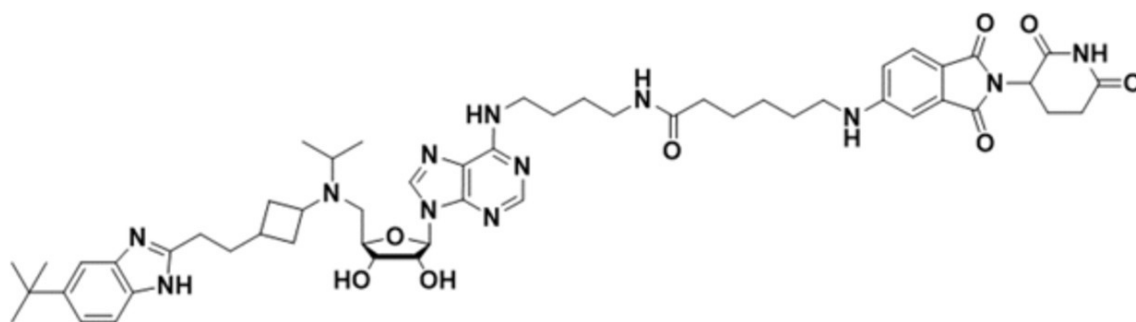
50

【化 2 9 - 4】



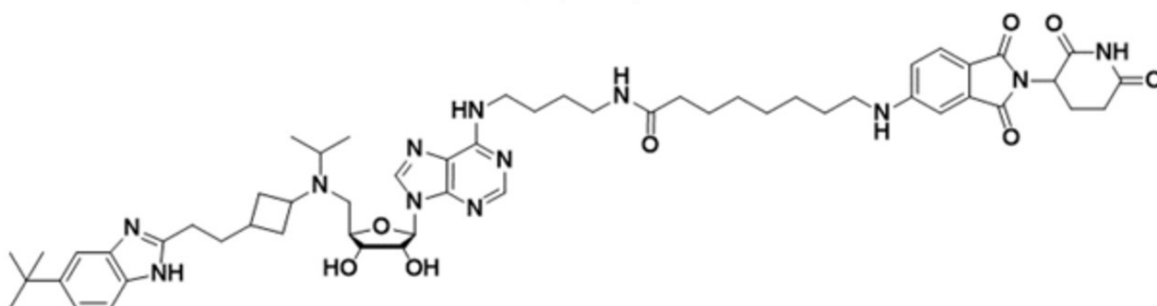
(JQDD3),

10



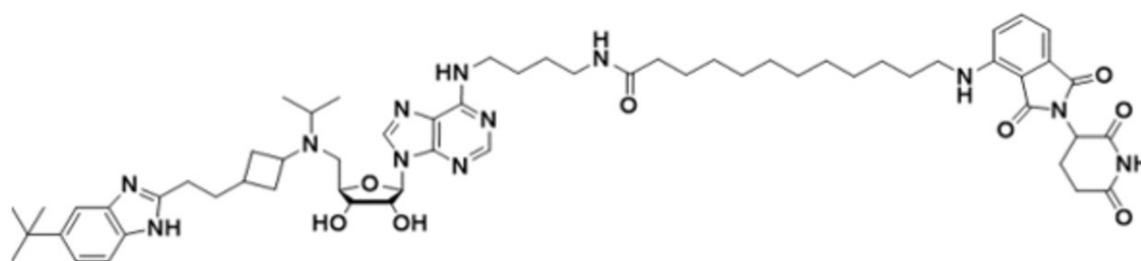
(JQDD4),

20



(JQDD5),

30

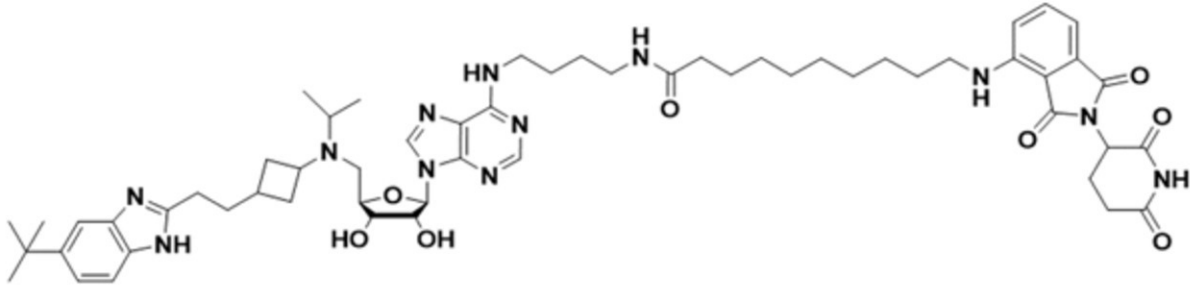


(JQDD6),

40

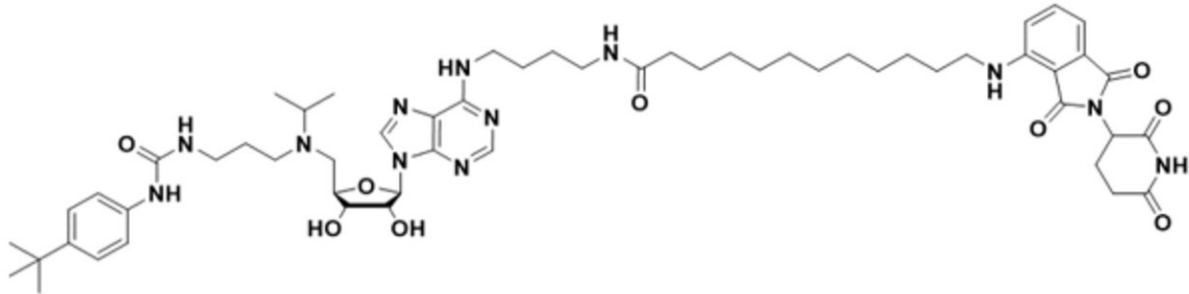
50

【化 2 9 - 5】



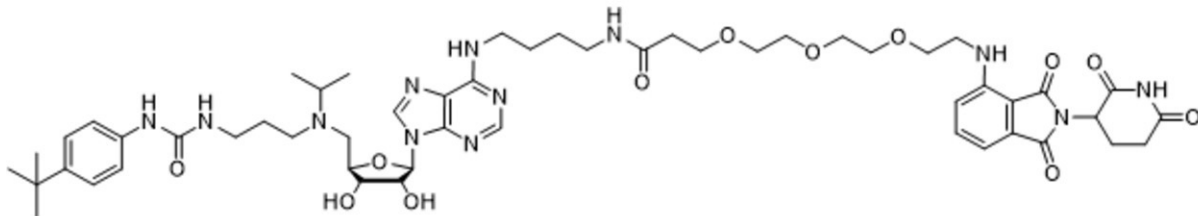
(JQDD7),

10



(JQDD8), または

20



(LW-DOT1L-13),

30

のものである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1.3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体および任意選択で薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 5】

治療有効量の請求項 1 ~ 1.3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体を含む、それを必要とする被験体において疾患を治療するための医薬組成物であって、前記疾患が増殖性疾患であり、前記増殖性疾患が多発性骨髄腫、リンパ腫および白血病から選択されるがんであり、前記白血病が好ましくは急性骨髄球性白血病、混合系統白血病 (MLL) 再構成急性骨髄球性白血病、ヌクレオフォスミン (NPM1) 遺伝子の変異を伴う急性骨髄球性白血病、DNMT3A 遺伝子の変異を伴う急性骨髄球性白血病または急性骨髄性好酸球性白血病である、医薬組成物。

40

【請求項 1 6】

治療有効量の請求項 1 ~ 1.3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体を含む、細胞、組織または生物学的試料において DOT1L の分解を誘導するための医薬組成物。

50