

【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3年9月16日(2021.9.16)

【公表番号】特表2019-537585(P2019-537585A)

【公表日】令和1年12月26日(2019.12.26)

【年通号数】公開・登録公報2019-052

【出願番号】特願2019-522841(P2019-522841)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/55 (2017.01)

A 6 1 K 31/01 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/60 (2017.01)

A 6 1 K 31/427 (2006.01)

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/4184 (2006.01)

A 6 1 K 31/706 (2006.01)

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/4433 (2006.01)

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 H 15/04 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 401/14 C S P

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 47/55

A 6 1 K 31/01

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/10

A 6 1 K 47/60

A 6 1 K 31/427

C 0 7 D 417/14

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 31/706

C 0 7 D 405/12

A 6 1 K 31/4433

C 0 7 D 405/14

C 0 7 H 15/04 A

【手続補正書】

【提出日】令和3年8月2日(2021.8.2)

【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】

分解 / 崩壊タグとコンジュゲートしている z e s t e ホモログ 2 のエンハンサー (E Z H 2) リガンドを含む二価化合物。

【請求項 2】

前記 E Z H 2 リガンドが、E Z H 2 阻害剤である、請求項 1 に記載の二価化合物。

【請求項 3】

前記 E Z H 2 リガンドが、UNC 1 9 9 9、EPZ 0 0 5 6 8 7、EPZ - 6 4 3 8、GSK 1 2 6、EI 1、CPI - 1 2 0 5、GSK 3 4 3、CPI - 3 6 0、EPZ 0 1 1 9 8 9、化合物 2 4、化合物 3、化合物 3 1、ZLD 1 0 3 9、PF - 0 6 8 2 1 4 9 7、JQE Z 5、およびそれらの類似体からなる群から選択される、請求項 2 に記載の二価化合物。

【請求項 4】

前記分解 / 崩壊タグが、アダマンタン、1 - ((4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロベンチル) スルフィニル) ノナン、ボマリドマイド、サリドマイド、レナリドマイド、VHL - 1、およびそれらの類似体からなる群から選択される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の二価化合物。

【請求項 5】

前記分解 / 崩壊タグが、ユビキチンリガーゼと結合する、または E Z H 2 タンパク質ミスフォールディングを模倣する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の二価化合物。

【請求項 6】

前記ユビキチンリガーゼが、E 3 リガーゼである、請求項 5 に記載の二価化合物。

【請求項 7】

前記 E 3 リガーゼが、セレブロン E 3 リガーゼおよび V H L E 3 リガーゼからなる群から選択される、請求項 6 に記載の二価化合物。

【請求項 8】

E Z H 2 タンパク質ミスフォールディングを模倣する前記分解 / 崩壊タグが、疎水性基を含む、請求項 5 に記載の二価化合物。

【請求項 9】

前記 E Z H 2 リガンドが、リンカーを介して前記分解 / 崩壊タグとコンジュゲートしている、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の二価化合物。

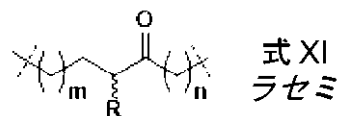
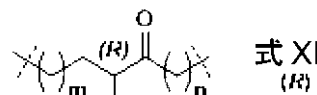
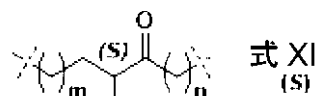
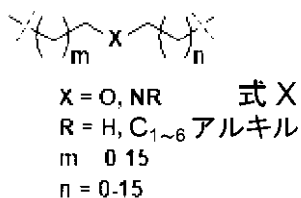
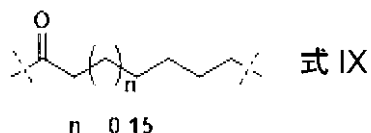
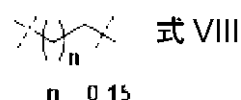
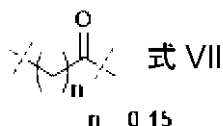
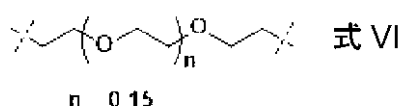
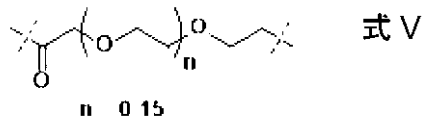
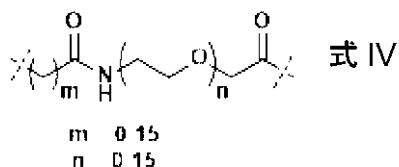
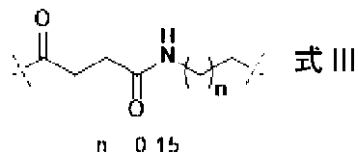
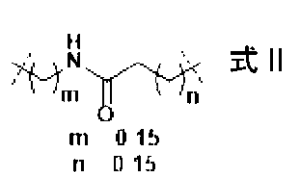
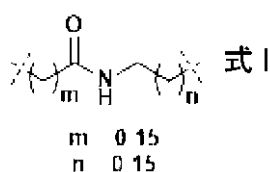
【請求項 1 0】

前記リンカーが、非環式または環式の飽和または不飽和炭素、エチレングリコール、アミド、アミノ、エーテルまたはカルボニル含有基を含む、請求項 9 に記載の二価化合物。

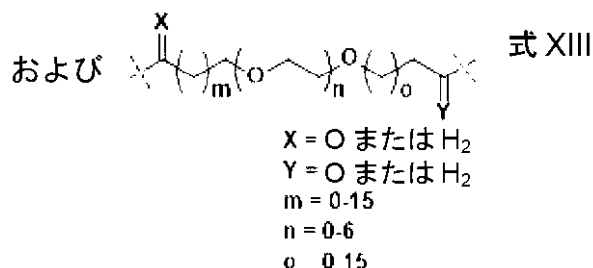
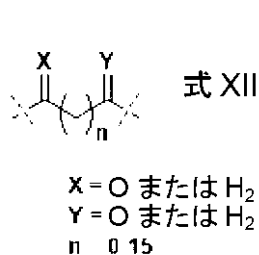
【請求項 1 1】

前記リンカーが、

【化 1】



$R = H, C_{1-6}$ アルキル
 $m = 0-15$
 $n = 0-15$

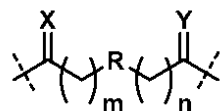


からなる群から選択される、請求項 9 または 10 に記載の二価化合物。

【請求項 12】

前記リンカーが、

【化 2】



[式中、Rは、独立して、 $-CH_2-$ ； $-CF_2-$ ； $-CH(C_{1-3}$ アルキル)-； $-C(C_{1-3}$ アルキル)(C_{1-3} アルキル)-； $-CH=CH-$ ； $-C(C_{1-3}$ アルキル)= $C(C_{1-3}$ アルキル)-； $-C-C-$ ； $-O-$ ； $-NH-$ ； $-N(C_{1-3}$ アルキル)-； $-C(O)NH-$ ； $-C(O)N(C$

$1 \sim 3$ アルキル) - ; または、-NH-、-N($C_{1 \sim 3}$ アルキル) - および -O- からなる群から選択される1つもしくは複数のヘテロ原子を持つまたは持たない3～13員環、縮合環、架橋環もしくはスピロ環であり、

X および Y は、独立して、O または H_2 であり、

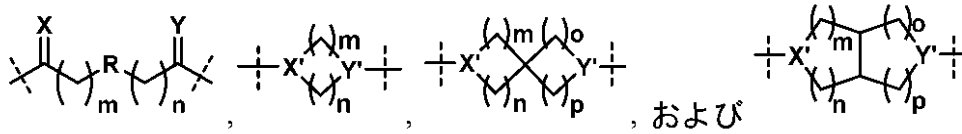
m および n は、独立して、0～15 である]

である、請求項9または10に記載の二価化合物。

【請求項13】

R が、

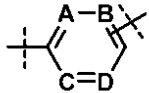
【化3】



[式中、X' および Y' は、独立して、N または CH であり、m、n、o および p は、独立して、0～5 である]

からなる群、または

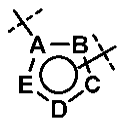
【化4】



[式中、A、B、C および D は、独立して、CH、C($C_{1 \sim 3}$ アルキル) または N である]

および

【化5】



[式中、A、B、C、D および E は、独立して、CH、C($C_{1 \sim 3}$ アルキル)、N、NH、N($C_{1 \sim 3}$ アルキル)、O または S である]

からなる群から選択される、請求項12に記載の二価化合物。

【請求項14】

前記二価化合物が、AM16-10A、AM16-11A、AM16-37A、AM16-38A、XY019-43、XY019-44、XY019-079、XY019-080、AM16-91A、AM16-92A、AM16-93A、AM16-97A、AM16-100A、AM16-101A、AM16-102A、AM16-105A、AM16-106A、XY012-120、AM29-21A、AM29-22A、AM29-32A、AM29-33A、AM16-103A、AM29-182A、AM29-55A、AM29-151A、AM29-152A、AM29-137A、AM29-153A、AM29-138A、AM29-154A、AM29-139A、AM29-155A、AM29-170A、AM29-156A、AM29-171A、AM29-157A、AM29-172A、AM29-173A、AM16-79A、AM29-177A、AM29-141A、AM29-178A、AM29-142A、AM29-179A、AM29-143A、AM29-180A、AM29-144A、AM29-145A、AM29-181A、AM41-16A、AM41-17A、AM41-18A、XY012-157、XF034-164A、XF034-165A、XF034-166A、XF034-167A、XF034-168A、XY019-041、XF03

4 - 169A、XF034 - 170A、XF034 - 171A、CZ40 - 10、CZ40 - 09、CZ40 - 11、XY019 - 077、XY019 - 083、XY019 - 084、XF034 - 172A、XF034 - 173A、XF034 - 174A、XF034 - 175A、XF034 - 176A、XF034 - 177A、YS36 - 48、YS36 - 49、YS36 - 50、YS36 - 51、YS36 - 52、YS36 - 53、YS36 - 54、YS36 - 55、YS36 - 56、YS36 - 57、YS36 - 58、YS36 - 59、XY028 - 086、CZ40 - 72、CZ40 - 73、CZ40 - 75、CZ40 - 149、CZ40 - 74、CZ40 - 131、AM41 - 36A、AM41 - 37A、AM41 - 39A、AM41 - 41A、AM41 - 38A、AM41 - 40A、XF042 - 84、XF042 - 85、XF042 - 95、XF042 - 132、XF042 - 86、XF042 - 94、XF042 - 89、XF042 - 90、XF042 - 93、XF042 - 133、XF042 - 91、およびXF042 - 92からなる群から選択される、請求項1から13のいずれかに記載の二価化合物。

【請求項15】

AM16 - 10A、AM16 - 11A、AM16 - 37A、AM16 - 38A、XY019 - 43、XY019 - 44、XY019 - 079、XY019 - 080、AM16 - 91A、AM16 - 92A、AM16 - 93A、AM16 - 97A、AM16 - 100A、AM16 - 101A、AM16 - 102A、AM16 - 105A、AM16 - 106A、XY012 - 120、AM29 - 21A、AM29 - 22A、AM29 - 32A、AM29 - 33A、AM16 - 103A、AM29 - 182A、AM29 - 55A、AM29 - 151A、AM29 - 152A、AM29 - 137A、AM29 - 153A、AM29 - 138A、AM29 - 154A、AM29 - 139A、AM29 - 155A、AM29 - 170A、AM29 - 156A、AM29 - 171A、AM29 - 157A、AM29 - 172A、AM29 - 173A、AM16 - 79A、AM29 - 177A、AM29 - 141A、AM29 - 178A、AM29 - 142A、AM29 - 179A、AM29 - 143A、AM29 - 180A、AM29 - 144A、AM29 - 145A、AM29 - 181A、AM41 - 16A、AM41 - 17A、AM41 - 18A、XY012 - 157、XF034 - 164A、XF034 - 165A、XF034 - 166A、XF034 - 167A、XF034 - 168A、XY019 - 041、XF034 - 169A、XF034 - 170A、XF034 - 171A、CZ40 - 10、CZ40 - 09、CZ40 - 11、XY019 - 077、XY019 - 083、XY019 - 084、XF034 - 172A、XF034 - 173A、XF034 - 174A、XF034 - 175A、XF034 - 176A、XF034 - 177A、YS36 - 48、YS36 - 49、YS36 - 50、YS36 - 51、YS36 - 52、YS36 - 53、YS36 - 54、YS36 - 55、YS36 - 56、YS36 - 57、YS36 - 58、YS36 - 59、XY028 - 086、CZ40 - 72、CZ40 - 73、CZ40 - 75、CZ40 - 149、CZ40 - 74、CZ40 - 131、AM41 - 36A、AM41 - 37A、AM41 - 39A、AM41 - 41A、AM41 - 38A、AM41 - 40A、XF042 - 84、XF042 - 85、XF042 - 95、XF042 - 132、XF042 - 86、XF042 - 94、XF042 - 89、XF042 - 90、XF042 - 93、XF042 - 133、XF042 - 91、およびXF042 - 92からなる群から選択される二価化合物。

【請求項16】

zesteホモログ2のエンハンサー(EZH2)媒介性がんを治療する方法であって、EZH2媒介性がんを持つ、それを必要とする対象において、分解/崩壊タグとコンジュゲートしているzesteホモログ2のエンハンサー(EZH2)リガンドを含む二価化合物を対象に投与するステップを含む、方法。

【請求項17】

前記EZH2媒介性がんが、同じ種および組織型の野生型組織と比べてEZH2を過剰発現する、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

前記 E Z H 2 媒介性がんが、過剰トリメチル化 H 3 K 2 7 を含む、請求項 1 6 または 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記少なくとも一つの二価化合物が、AM 1 6 - 1 0 A、AM 1 6 - 1 1 A、AM 1 6 - 3 7 A、AM 1 6 - 3 8 A、XY 0 1 9 - 4 3、XY 0 1 9 - 4 4、XY 0 1 9 - 0 7 9、XY 0 1 9 - 0 8 0、AM 1 6 - 9 1 A、AM 1 6 - 9 2 A、AM 1 6 - 9 3 A、AM 1 6 - 9 7 A、AM 1 6 - 1 0 0 A、AM 1 6 - 1 0 1 A、AM 1 6 - 1 0 2 A、AM 1 6 - 1 0 5 A、AM 1 6 - 1 0 6 A、XY 0 1 2 - 1 2 0、AM 2 9 - 2 1 A、AM 2 9 - 2 2 A、AM 2 9 - 3 2 A、AM 2 9 - 3 3 A、AM 1 6 - 1 0 3 A、AM 2 9 - 1 8 2 A、AM 2 9 - 5 5 A、AM 2 9 - 1 5 1 A、AM 2 9 - 1 5 2 A、AM 2 9 - 1 3 7 A、AM 2 9 - 1 5 3 A、AM 2 9 - 1 3 8 A、AM 2 9 - 1 5 4 A、AM 2 9 - 1 3 9 A、AM 2 9 - 1 5 5 A、AM 2 9 - 1 7 0 A、AM 2 9 - 1 5 6 A、AM 2 9 - 1 7 1 A、AM 2 9 - 1 5 7 A、AM 2 9 - 1 7 2 A、AM 2 9 - 1 7 3 A、AM 1 6 - 7 9 A、AM 2 9 - 1 7 7 A、AM 2 9 - 1 4 1 A、AM 2 9 - 1 7 8 A、AM 2 9 - 1 4 2 A、AM 2 9 - 1 7 9 A、AM 2 9 - 1 4 3 A、AM 2 9 - 1 8 0 A、AM 2 9 - 1 4 4 A、AM 2 9 - 1 4 5 A、AM 2 9 - 1 8 1 A、AM 4 1 - 1 6 A、AM 4 1 - 1 7 A、AM 4 1 - 1 8 A、XY 0 1 2 - 1 5 7、XF 0 3 4 - 1 6 4 A、XF 0 3 4 - 1 6 5 A、XF 0 3 4 - 1 6 6 A、XF 0 3 4 - 1 6 7 A、XF 0 3 4 - 1 6 8 A、XY 0 1 9 - 0 4 1、XF 0 3 4 - 1 6 9 A、XF 0 3 4 - 1 7 0 A、XF 0 3 4 - 1 7 1 A、CZ 4 0 - 1 0、CZ 4 0 - 0 9、CZ 4 0 - 1 1、XY 0 1 9 - 0 7 7、XY 0 1 9 - 0 8 3、XY 0 1 9 - 0 8 4、XF 0 3 4 - 1 7 2 A、XF 0 3 4 - 1 7 3 A、XF 0 3 4 - 1 7 4 A、XF 0 3 4 - 1 7 5 A、XF 0 3 4 - 1 7 6 A、XF 0 3 4 - 1 7 7 A、YS 3 6 - 4 8、YS 3 6 - 4 9、YS 3 6 - 5 0、YS 3 6 - 5 1、YS 3 6 - 5 2、YS 3 6 - 5 3、YS 3 6 - 5 4、YS 3 6 - 5 5、YS 3 6 - 5 6、YS 3 6 - 5 7、YS 3 6 - 5 8、YS 3 6 - 5 9、XY 0 2 8 - 0 8 6、CZ 4 0 - 7 2、CZ 4 0 - 7 3、CZ 4 0 - 7 5、CZ 4 0 - 1 4 9、CZ 4 0 - 7 4、CZ 4 0 - 1 3 1、AM 4 1 - 3 6 A、AM 4 1 - 3 7 A、AM 4 1 - 3 9 A、AM 4 1 - 4 1 A、AM 4 1 - 3 8 A、AM 4 1 - 4 0 A、XF 0 4 2 - 8 4、XF 0 4 2 - 8 5、XF 0 4 2 - 9 5、XF 0 4 2 - 1 3 2、XF 0 4 2 - 8 6、XF 0 4 2 - 9 4、XF 0 4 2 - 8 9、XF 0 4 2 - 9 0、XF 0 4 2 - 9 3、XF 0 4 2 - 1 3 3、XF 0 4 2 - 9 1、および XF 0 4 2 - 9 2 からなる群から選択される、請求項 1 6 から 1 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 2 0】

前記少なくとも一つの二価化合物が、経口的に、非経口的に、皮内に、皮下に、局所的にまたは経直腸的に投与される、請求項 1 6 から 1 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 2 1】

がんを治療するための一つまたは複数の追加の治療レジメンで前記対象を治療するステップをさらに含む、請求項 1 6 から 2 0 のいずれかに記載の方法。

【請求項 2 2】

前記一つまたは複数の追加の治療レジメンが、手術、化学療法、放射線療法、ホルモン療法および免疫療法からなる群から選択される、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記 E Z H 2 媒介性がんが、乳がん、膠芽細胞腫、前立腺がん、子宮がん、卵巣がん、膵臓がん、黒色腫、腎細胞癌、膀胱がん、結腸直腸がん、リンパ腫、白血病、悪性ラブライド腫瘍および口腔咽頭がんからなる群から選択される、請求項 1 6 から 2 2 のいずれかに記載の方法

【請求項 2 4】

前記乳がんが、トリプルネガティブ乳がん (T N B C) である、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記 E Z H 2 媒介性がんが、再発がんである、請求項 1 6 から 2 4 のいずれかに記載の

方法。

【請求項 26】

前記 EZH2 媒介性がんが、1つまたは複数の過去の治療に対して不応性である、請求項 16 から 25 のいずれかに記載の方法。

【請求項 27】

EZH2 の分解 / 崩壊を媒介する二価化合物を同定するための方法であって、
分解 / 崩壊タグとコンジュゲートしている EZH2 リガンドを含む二価試験化合物を提供するステップと、

前記二価試験化合物を、ユビキチンリガーゼおよび EZH2 を含む細胞と接触させるステップと、

前記細胞中で EZH2 レベルが減少するか否かを決定するステップと、

前記細胞中で EZH2 レベルが減少する場合、前記二価試験化合物を、EZH2 の低減を媒介する二価化合物として同定するステップと

を含む、方法。

【請求項 28】

前記細胞が、がん細胞である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

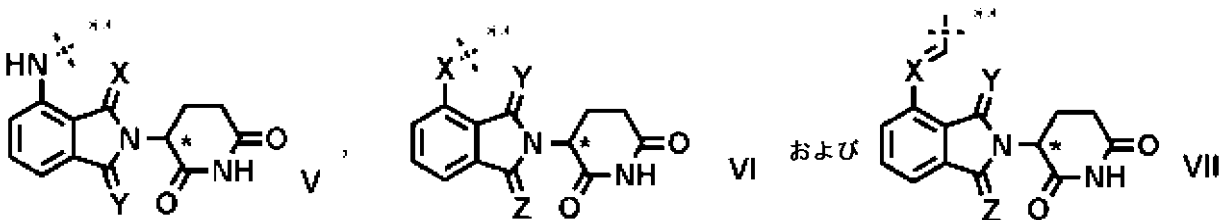
前記がん細胞が、EZH2 媒介性がん細胞である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

リンカーを介して分解 / 崩壊タグとコンジュゲートしている z e s t e ホモログ 2 のエンハンサー (EZH2) リガンドを含む二価化合物であって、

前記分解 / 崩壊タグが、以下：

【化 6】



からなる群から選択され、式中、

* は、キラル中心を示し；

** は、リンカー結合位置を示し；

X および Y は、V において、O または H₂ から独立して選択され；

X は、VI および VII において、O または C₁₋₆ アルキルであり；

Y および Z は、VI および VII において、O および H₂ から独立して選択され；

前記 EZH2 リガンドは、UNC 1999、EPZ 005687、EPZ - 6438、GSK 126、EI 1、CPI - 1205、GSK 343、CPI - 360、EPZ 011989、化合物 24、化合物 7、化合物 11、ZLD 1039、PF - 06821497、JQE Z 5、およびそれらの類似体からなる群から選択される、二価化合物。

【請求項 31】

前記分解 / 崩壊タグが、ボマリドマイド、サリドマイドおよびレナリドマイド、ならびにそれらの類似体からなる群から選択される、請求項 30 に記載の二価化合物。

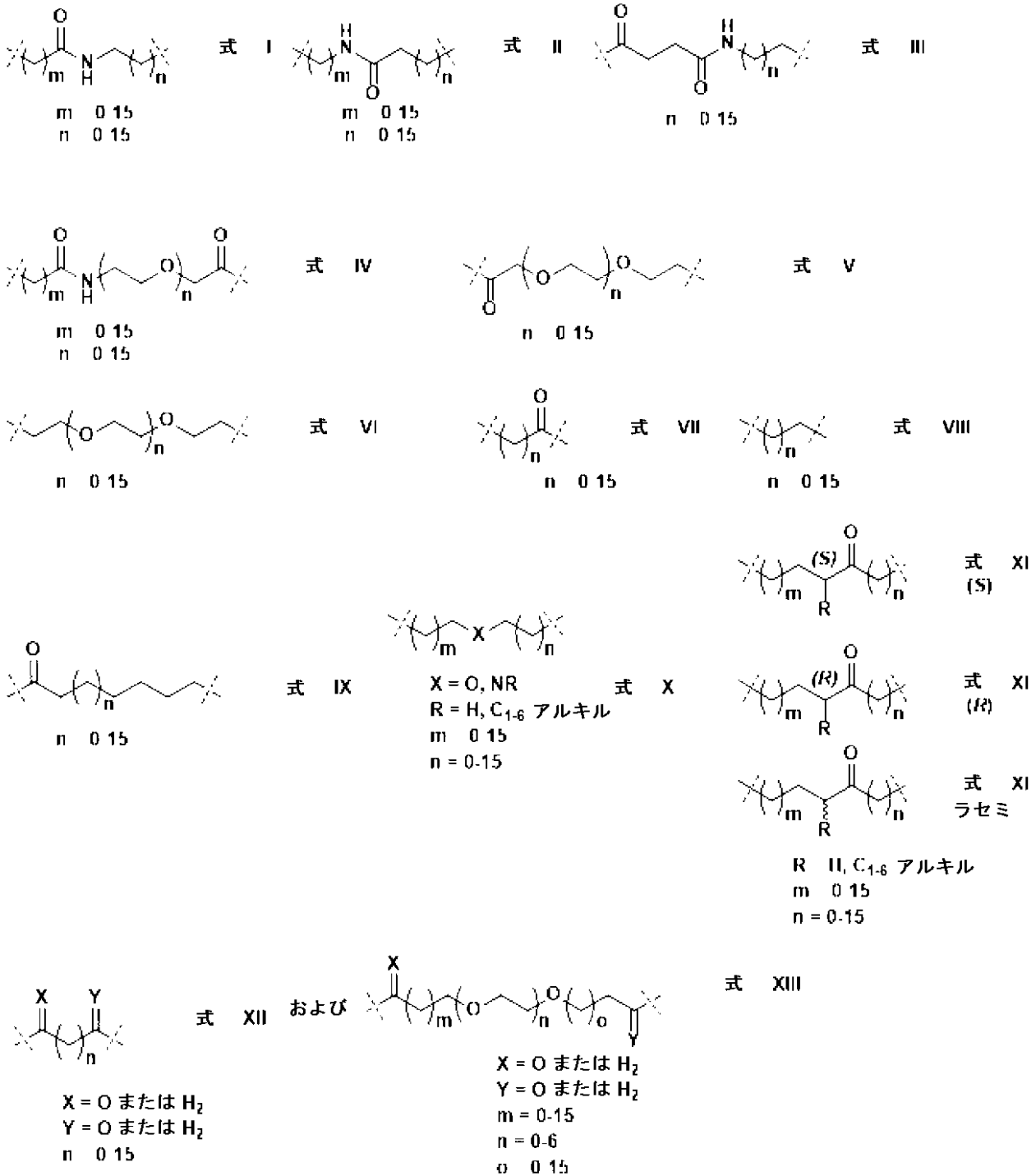
【請求項 32】

前記リンカーが、非環式または環式の飽和または不飽和炭素、エチレングリコール、アミド、アミノ、エーテルまたはカルボニル含有基を含む、請求項 30 または 31 のいずれかに記載の二価化合物。

【請求項 33】

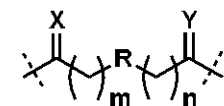
前記リンカーが、

【化 7】



からなる群から選択されるか、または
前記リンカーが、

【化 8】



[式中、Rは、独立して、 $-CH_2-$ ； $-CF_2-$ ； $-CH(C_{1-3}$ アルキル)-； $-C(C_{1-3}$ アルキル)(C_{1-3} アルキル)-； $-CH=CH-$ ； $-C(C_{1-3}$ アルキル)= $C(C_{1-3}$ アルキル)-； $-C-C-$ ； $-O-$ ； $-NH-$ ； $-N(C_{1-3}$ アルキル)-； $-C(O)NH-$ ； $-C(O)N(C$

1 ~ 3 アルキル) - ; または、 - NH - 、 - N (C₁ ~ 3 アルキル) - および - O - からなる群から選択される 1 つもしくは複数のヘテロ原子を持つまたは持たない 3 ~ 13 員環、縮合環、架橋環もしくはスピロ環であり、

X および Y は、独立して、O または H₂ であり、

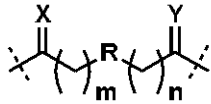
m および n は、独立して、0 ~ 15 である]

である、請求項 30 から 32 のいずれかに記載の二価化合物。

【請求項 34】

前記リンカーが、

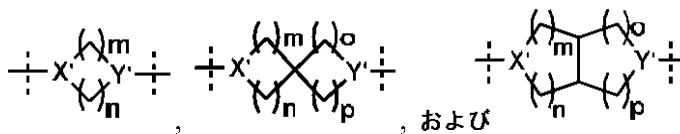
【化 9】



であり、

R が、

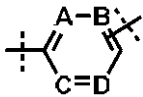
【化 10】



[式中、X' および Y' は、独立して、N または CH であり、m、n、o および p は、独立して、0 ~ 5 である]

からなる群、または

【化 11】



[式中、A、B、C および D は、独立して、CH、C (C₁ ~ 3 アルキル) または N である]

および

【化 12】



[式中、A、B、C、D および E は、独立して、CH、C (C₁ ~ 3 アルキル)、N、NH、N (C₁ ~ 3 アルキル)、O または S である]

からなる群から選択される、請求項 33 に記載の二価化合物。

【請求項 35】

前記二価化合物が、AM29-151A、AM29-152A、AM29-137A、AM29-25153A、AM29-138A、AM29-154A、AM29-139A、AM29-155A、AM29-170A、AM29-156A、AM29-171A、AM29-157A、AM29-172A、AM29-173A、AM16-79A、AM29-177A、AM29-141A、AM29-178A、AM29-142A、AM29-179A、AM29-143A、AM29-180A、AM29-144A、AM29-145A、AM29-181A、AM41-16A、AM41-17A、AM41-18A、CZ40-72、XF042-91 からなる群から選択される、請求項 30 から 34 のいずれかに記載の二価化合物。

【請求項 36】

医薬として使用するための、請求項 30 から 35 のいずれかに記載の二価化合物。

【請求項 37】

z e s t e ホモログ 2 のエンハンサー (E Z H 2) 媒介性がんを治療するための方法において使用するための請求項 30 から 36 のいずれかに記載の二価化合物であって、

前記 E Z H 2 媒介性がんが、同じ種および組織型の野生型組織と比べて E Z H 2 を過剰発現するか、または、前記 E Z H 2 媒介性がんが、過剰トリメチル化 H 3 K 2 7 を含む、二価化合物。

【請求項 38】

少なくとも 1 つの二価化合物が、経口的に、非経口的に、皮内に、皮下に、局所的にまたは経直腸的に投与される、z e s t e ホモログ 2 のエンハンサー (E Z H 2) 媒介性がんを治療するための方法において使用するための請求項 37 に記載の二価化合物。

【請求項 39】

前記方法が、がんを治療するための 1 つまたは複数の追加の治療レジメンによる治療をさらに含む、z e s t e ホモログ 2 のエンハンサー (E Z H 2) 媒介性がんを治療するための方法において使用するための請求項 37 または 38 のいずれか一項に記載の二価化合物。

【請求項 40】

前記 E Z H 2 媒介性がんが、乳がん、膠芽細胞腫、前立腺がん、子宮がん、卵巣がん、膵臓がん、黒色腫、腎細胞癌、膀胱がん、結腸直腸がん、リンパ腫、白血病、悪性ラブライド腫瘍および口腔咽頭がんからなる群から選択されるか、または再発がんであるか、または、前記 E Z H 2 媒介性がんが、1 つまたは複数の過去の治療に対して不応性である、z e s t e ホモログ 2 のエンハンサー (E Z H 2) 媒介性がんを治療するための方法において使用するための請求項 37 から 39 のいずれか一項に記載の二価化合物。

【請求項 41】

前記乳がんが、トリプルネガティブ乳がん (T N B C) である、z e s t e ホモログ 2 のエンハンサー (E Z H 2) 媒介性がんを治療するための方法において使用するための請求項 40 に記載の二価化合物。

【請求項 42】

E Z H 2 の分解 / 崩壊を媒介する二価化合物を同定するための方法であって、

リンカーを介して分解 / 崩壊タグとコンジュゲートしている E Z H 2 リガンドを含む二価試験化合物を提供するステップと、

前記二価試験化合物を、ユビキチンリガーゼおよび E Z H 2 を含む細胞と接触させるステップと、

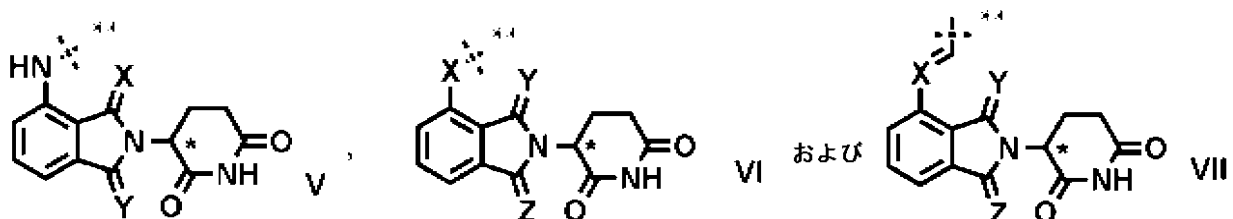
前記細胞中で E Z H 2 レベルが減少するか否かを決定するステップと、

前記細胞中で E Z H 2 レベルが減少する場合、前記二価試験化合物を、E Z H 2 の低減を媒介する二価化合物として同定するステップと

を含み、

ここで、前記分解 / 崩壊タグが、以下：

【化 13】



からなる群から選択され、式中、

* は、キラル中心を示し；

** は、リンカー結合位置を示し；

XおよびYは、Vにおいて、OまたはH₂から独立して選択され；

Xは、VIおよびVIIにおいて、OまたはC₁₋₆アルキルであり；

YおよびZは、VIおよびVIIにおいて、OおよびH₂から独立して選択され；

前記EZH2リガンドは、UNC1999、EPZ005687、EPZ-6438、GSK126、EI1、CPI-1205、GSK343、CPI-360、EPZ011989、化合物24、化合物7、化合物11、ZLD1039、PF-06821497、JQEZ5、およびそれらの類似体からなる群から選択される、方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0315

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0315】

【表 4 - 1】

参考文献

- Bachmann, I.M., Halvorsen, O.J., Collett, K., Stefansson, I.M., Straume, O., Haukaas, S.A., Salvesen, H.B., Otte, A.P., and Akslen, L.A. (2006). EZH2 expression is associated with high proliferation rate and aggressive tumor subgroups in cutaneous melanoma and cancers of the endometrium, prostate, and breast. *J Clin Oncol* 24, 268-273.
- Bodor, C., O'Riain, C., Wrench, D., Matthews, J., Iyengar, S., Tayyib, H., Calaminici, M., Clear, A., Iqbal, S., Quentmeier, H., *et al.* (2011). EZH2 Y641 mutations in follicular lymphoma. *Leukemia* 25, 726-729.
- Bondeson, D.P., Mares, A., Smith, I.E., Ko, E., Campos, S., Miah, A.H., Mulholland, K.E., Routly, N., Buckley, D.L., Gustafson, J.L., *et al.* (2015). Catalytic in vivo protein knockdown by small-molecule PROTACs. *Nat Chem Biol* 11, 611-617.
- Bracken, A.P., Pasini, D., Capra, M., Prosperini, E., Colli, E., and Helin, K. (2003). EZH2 is downstream of the pRB-E2F pathway, essential for proliferation and amplified in cancer. *EMBO J* 22, 5323-5335.
- Bradley, W.D., Arora, S., Busby, J., Balasubramanian, S., Gehling, V.S., Nasveschuk, C.G., Vaswani, R.G., Yuan, C.C., Hatton, C., Zhao, F., *et al.* (2014). EZH2 inhibitor efficacy in non-Hodgkin's lymphoma does not require suppression of H3K27 monomethylation. *Chem Biol* 21, 1463-1475.
- Brooun, A., Gajiwala, K.S., Deng, Y.L., Liu, W., Bolanos, B., Bingham, P., He, Y.A., Diehl, W., Grable, N., Kung, P.P., *et al.* (2016). Polycomb repressive complex 2 structure with inhibitor reveals a mechanism of activation and drug resistance. *Nat Commun* 7, 11384.
- Buckley, D.L., and Crews, C.M. (2014). Small-molecule control of intracellular protein levels through modulation of the ubiquitin proteasome system. *Angew Chem* 53, 2312-2330.
- Buckley, D.L., Gustafson, J.L., Van Molle, I., Roth, A.G., Tae, H.S., Gareiss, P.C., Jorgensen, W.L., Ciulli, A., and Crews, C.M. (2012a). Small-molecule inhibitors of the interaction between the E3 ligase VHL and HIF1alpha. *Angew Chem* 51, 11463-11467.
- Buckley, D.L., Van Molle, I., Gareiss, P.C., Tae, H.S., Michel, J., Noblin, D.J., Jorgensen, W.L., Ciulli, A., and Crews, C.M. (2012b). Targeting the von Hippel-Lindau E3 ubiquitin ligase using small molecules to disrupt the VHL/HIF-1alpha interaction. *J Am Chem Soc* 134, 4465-4468.
- Campbell, J.E., Kuntz, K.W., Knutson, S.K., Warholic, N.M., Keilhack, H., Wigle, T.J., Raimondi, A., Klaus, C.R., Rioux, N., Yokoi, A., *et al.* (2015). EPZ011989, A Potent, Orally-Available EZH2 Inhibitor with Robust in Vivo Activity. *ACS Med Chem Lett* 6, 491-495.
- Cao, R., Wang, L., Wang, H., Xia, L., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., Jones, R.S., and Zhang, Y. (2002). Role of histone H3 lysine 27 methylation in Polycomb-group silencing. *Science* 298, 1039-1043.
- Chamberlain, P.P., Lopez-Girona, A., Miller, K., Carmel, G., Pagarigan, B., Chie-Leon, B., Rychak, E., Corral, L.G., Ren, Y.J., Wang, M., *et al.* (2014). Structure of the human Cereblon-DDB1-lenalidomide complex reveals basis for responsiveness to thalidomide analogs. *Nat Struct Mol Biol* 21, 803-809.
- Chang, C.J., Yang, J.Y., Xia, W., Chen, C.T., Xie, X., Chao, C.H., Woodward, W.A., Hsu, J.M., Hortobagyi, G.N., and Hung, M.C. (2011). EZH2 promotes expansion of breast tumor initiating cells through activation of RAF1-beta-catenin signaling. *Cancer Cell* 19, 86-100.
- Czermin, B., Melfi, R., McCabe, D., Seitz, V., Imhof, A., and Pirrotta, V. (2002). Drosophila enhancer of Zeste/ESC complexes have a histone H3 methyltransferase activity that marks chromosomal Polycomb sites. *Cell* 111, 185-196.
- Du, J., Li, L., Ou, Z., Kong, C., Zhang, Y., Dong, Z., Zhu, S., Jiang, H., Shao, Z., Huang, B., *et al.* (2012). FOXC1, a target of polycomb, inhibits metastasis of breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 131, 65-73.

【表 4 - 2】

- Fischer, E.S., Bohm, K., Lydeard, J.R., Yang, H., Stadler, M.B., Cavadini, S., Nagel, J., Serluca, F., Acker, V., Lingaraju, G.M., *et al.* (2014). Structure of the DDB1-CRBN E3 ubiquitin ligase in complex with thalidomide. *Nature* 512, 49-53.
- Fujii, S., Ito, K., Ito, Y., and Ochiai, A. (2008). Enhancer of Zeste Homologue 2 (EZH2) Down-regulates RUNX3 by Increasing Histone H3 Methylation. *J Biol Chem* 283, 17324-17332.
- Fujii, S., Tokita, K., Wada, N., Ito, K., Yamauchi, C., Ito, Y., and Ochiai, A. (2011). MEK-ERK pathway regulates EZH2 overexpression in association with aggressive breast cancer subtypes. *Oncogene* 30, 4118-4128.
- Galdeano, C., Gadd, M.S., Soares, P., Scaffidi, S., Van Molle, I., Birced, I., Hewitt, S., Dias, D.M., and Ciulli, A. (2014). Structure-guided design and optimization of small molecules targeting the protein-protein interaction between the von Hippel-Lindau (VHL) E3 ubiquitin ligase and the hypoxia inducible factor (HIF) alpha subunit with in vitro nanomolar affinities. *J Med Chem* 57, 8657-8663.
- Gao, T.T., Zhang, L.D., Zhu, Y.X., Song, X.J., Feng, Q., Lei, Q., Shi, S.X., Deng, H.X., Xiong, M.H., You, X.Y., *et al.* (2016). ZLD1122, a novel EZH2 and EZH1 small molecular inhibitor, blocks H3K27 methylation and diffuse large B cell lymphoma cell growth. *Rsc Adv* 6, 28512-28521.
- Garapaty-Rao, S., Nasveschuk, C., Gagnon, A., Chan, E.Y., Sandy, P., Busby, J., Balasubramanian, S., Campbell, R., Zhao, F., Bergeron, L., *et al.* (2013). Identification of EZH2 and EZH1 small molecule inhibitors with selective impact on diffuse large B cell lymphoma cell growth. *Chem Biol* 20, 1329-1339.
- Gehling, V.S., Vaswani, R.G., Nasveschuk, C.G., Duplessis, M., Iyer, P., Balasubramanian, S., Zhao, F., Good, A.C., Campbell, R., Lee, C., *et al.* (2015). Discovery, design, and synthesis of indole-based EZH2 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 25, 3644-3649.
- Gluz, O., Liedtke, C., Gottschalk, N., Pusztai, L., Nitz, U., and Harbeck, N. (2009). Triple-negative breast cancer - current status and future directions. *Ann Oncol* 20, 1913-1927.
- Gonzalez, M.E., Li, X., Toy, K., DuPrie, M., Ventura, A.C., Banerjee, M., Ljungman, M., Merajver, S.D., and Kleer, C.G. (2008). Downregulation of EZH2 decreases growth of estrogen receptor-negative invasive breast carcinoma and requires BRCA1. *Oncogene* 28, 843-853.
- Gonzalez, M.E., Moore, H.M., Li, X., Toy, K.A., Huang, W., Sabel, M.S., Kidwell, K.M., and Kleer, C.G. (2014). EZH2 expands breast stem cells through activation of NOTCH1 signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 111, 3098-3103.
- Holm, K., Grabau, D., Lovgren, K., Aradottir, S., Gruvberger-Saal, S., Howlin, J., Saal, L.H., Ethier, S.P., Bendahl, P.O., Stal, O., *et al.* (2012). Global H3K27 trimethylation and EZH2 abundance in breast tumor subtypes. *Mol Oncol* 6, 494-506.
- Ito, T., Ando, H., Suzuki, T., Ogura, T., Hotta, K., Imamura, Y., Yamaguchi, Y., and Handa, H. (2010). Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science* 327, 1345-1350.
- Jiao, L., and Liu, X. (2015). Structural basis of histone H3K27 trimethylation by an active polycomb repressive complex 2. *Science* 350, aac4383.
- Justin, N., Zhang, Y., Tarricone, C., Martin, S.R., Chen, S., Underwood, E., De Marco, V., Haire, L.F., Walker, P.A., Reinberg, D., *et al.* (2016). Structural basis of oncogenic histone H3K27M inhibition of human polycomb repressive complex 2. *Nat Commun* 7, 11316.
- Kaniskan, H.U., Martini, M.L., and Jin, J. (2017). Inhibitors of Protein Methyltransferases and Demethylases. *Chem Rev*, DOI: 10.1021/acs.chemrev.1026b00801.
- Kim, K.H., and Roberts, C.W. (2016). Targeting EZH2 in cancer. *Nat Med* 22, 128-134.
- Kleer, C.G., Cao, Q., Varambally, S., Shen, R., Ota, I., Tomlins, S.A., Ghosh, D., Sewalt, R.G.A.B., Otte, A.P., Hayes, D.F., *et al.* (2003). EZH2 is a marker of aggressive breast

【表 4 - 3】

- cancer and promotes neoplastic transformation of breast epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* *100*, 11606-11611.
- Knutson, S.K., Warholic, N.M., Wigle, T.J., Klaus, C.R., Allain, C.J., Raimondi, A., Porter Scott, M., Chesworth, R., Moyer, M.P., Copeland, R.A., *et al.* (2013). Durable tumor regression in genetically altered malignant rhabdoid tumors by inhibition of methyltransferase EZH2. *Proc Natl Acad Sci USA* *110*, 7922-7927.
- Knutson, S.K., Wigle, T.J., Warholic, N.M., Sneeringer, C.J., Allain, C.J., Klaus, C.R., Sacks, J.D., Raimondi, A., Majer, C.R., Song, J., *et al.* (2012). A selective inhibitor of EZH2 blocks H3K27 methylation and kills mutant lymphoma cells. *Nat Chem Biol* *8*, 890-896.
- Konze, K.D., Ma, A., Li, F., Barsyte-Lovejoy, D., Parton, T., MacNevin, C.J., Liu, F., Gao, C., Huang, X.P., Kuznetsova, E., *et al.* (2013). An Orally Bioavailable Chemical Probe of the Lysine Methyltransferases EZH2 and EZH1. *ACS Chem Biol* *8*, 1324-1334.
- Kung, P.P., Rui, E., Bergqvist, S., Bingham, P., Braganza, J., Collins, M., Cui, M., Diehl, W., Dinh, D., Fan, C., *et al.* (2016). Design and Synthesis of Pyridone-Containing 3,4-Dihydroisoquinoline-1(2H)-ones as a Novel Class of Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2) Inhibitors. *J Med Chem* *59*, 8306-8325.
- Kuzmichev, A., Nishioka, K., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., and Reinberg, D. (2002). Histone methyltransferase activity associated with a human multiprotein complex containing the Enhancer of Zeste protein. *Genes Dev* *16*, 2893-2905.
- Lin, N.U., Vanderplas, A., Hughes, M.E., Theriault, R.L., Edge, S.B., Wong, Y.-N., Blayney, D.W., Niland, J.C., Winer, E.P., and Weeks, J.C. (2012). Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer* *118*, 5463-5472.
- Mahara, S., Lee, P.L., Feng, M., Tergaonkar, V., Chng, W.J., and Yu, Q. (2016). HIFI- α activation underlies a functional switch in the paradoxical role of Ezh2/PRC2 in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* *113*, E3735-E3744.
- Majer, C.R., Jin, L., Scott, M.P., Knutson, S.K., Kuntz, K.W., Keilhack, H., Smith, J.J., Moyer, M.P., Richon, V.M., Copeland, R.A., *et al.* (2012). A687V EZH2 is a gain-of-function mutation found in lymphoma patients. *FEBS Lett* *586*, 3448-3451.
- McCabe, M.T., Graves, A.P., Ganji, G., Diaz, E., Halsey, W.S., Jiang, Y., Smitheman, K.N., Ott, H.M., Pappalardi, M.B., Allen, K.E., *et al.* (2012a). Mutation of A677 in histone methyltransferase EZH2 in human B-cell lymphoma promotes hypertrimethylation of histone H3 on lysine 27 (H3K27). *Proc Natl Acad Sci USA* *109*, 2989-2994.
- McCabe, M.T., Ott, H.M., Ganji, G., Korenchuk, S., Thompson, C., Van Aller, G.S., Liu, Y., Graves, A.P., Iii, A.D., Diaz, E., *et al.* (2012b). EZH2 inhibition as a therapeutic strategy for lymphoma with EZH2-activating mutations. *Nature* *492*, 108-112.
- Morin, R.D., Johnson, N.A., Severson, T.M., Mungall, A.J., An, J., Goya, R., Paul, J.E., Boyle, M., Woolcock, B.W., Kuchenbauer, F., *et al.* (2010). Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. *Nat Genet* *42*, 181-185.
- Muller, J., Hart, C.M., Francis, N.J., Vargas, M.L., Sengupta, A., Wild, B., Miller, E.L., O'Connor, M.B., Kingston, R.E., and Simon, J.A. (2002). Histone methyltransferase activity of a Drosophila Polycomb group repressor complex. *Cell* *111*, 197-208.
- Neklesa, T.K., Tae, H.S., Schneekloth, A.R., Stulberg, M.J., Corson, T.W., Sundberg, T.B., Raina, K., Holley, S.A., and Crews, C.M. (2011). Small-molecule hydrophobic tagging-induced degradation of HaloTag fusion proteins. *Nat Chem Biol* *7*, 538-543.
- Qi, W., Chan, H., Teng, L., Li, L., Chuai, S., Zhang, R., Zeng, J., Li, M., Fan, H., Lin, Y., *et al.* (2012). Selective inhibition of Ezh2 by a small molecule inhibitor blocks tumor cells proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* *109*, 21360-21365.

【表 4 - 4】

- Ren, G., Baritaki, S., Marathe, H., Feng, J., Park, S., Beach, S., Bazeley, P.S., Beshir, A.B., Fenteany, G., Mehra, R., *et al.* (2012). Polycomb protein EZH2 regulates tumor invasion via the transcriptional repression of the metastasis suppressor RKIP in breast and prostate cancer. *Cancer Res* 72, 3091-3104.
- Sauvageau, M., and Sauvageau, G. (2010). Polycomb group proteins: multi-faceted regulators of somatic stem cells and cancer. *Cell Stem Cell* 7, 299-313.
- Sneeringer, C.J., Scott, M.P., Kuntz, K.W., Knutson, S.K., Pollock, R.M., Richon, V.M., and Copeland, R.A. (2010). Coordinated activities of wild-type plus mutant EZH2 drive tumor-associated hypertrimethylation of lysine 27 on histone H3 (H3K27) in human B-cell lymphomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 107, 20980-20985.
- Song, X., Gao, T., Wang, N., Feng, Q., You, X., Ye, T., Lei, Q., Zhu, Y., Xiong, M., Xia, Y., *et al.* (2016). Selective inhibition of EZH2 by ZLD1039 blocks H3K27methylation and leads to potent anti-tumor activity in breast cancer. *Sci Rep* 6, 20864.
- Stewart, B.W., and Wild, C.P. (2014). *World Cancer Rep 2014* (Lyon, FRA: International Agency for Research on Cancer).
- Taniguchi, H., Jacinto, F.V., Villanueva, A., Fernandez, A.F., Yamamoto, H., Carmona, F.J., Puertas, S., Marquez, V.E., Shinomura, Y., Imai, K., *et al.* (2012). Silencing of Kruppel-like factor 2 by the histone methyltransferase EZH2 in human cancer. *Oncogene* 31, 1988-1994.
- Varambally, S., Dhanasekaran, S.M., Zhou, M., Barrette, T.R., Kumar-Sinha, C., Sanda, M.G., Ghosh, D., Pienta, K.J., Sewalt, R.G., Otte, A.P., *et al.* (2002). The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. *Nature* 419, 624-629.
- Verma, S.K., Tian, X., LaFrance, L.V., Duquenne, C., Suarez, D.P., Newlander, K.A., Romeril, S.P., Burgess, J.L., Grant, S.W., Brackley, J.A., *et al.* (2012). Identification of Potent, Selective, Cell-Active Inhibitors of the Histone Lysine Methyltransferase EZH2. *ACS Med Chem Lett* 3, 1091-1096.
- Wang, G.G., Konze, K.D., and Tao, J. (2015). Polycomb genes, miRNA, and their deregulation in B-cell malignancies. *Blood* 125, 1217-1225.
- Winter, G.E., Buckley, D.L., Paulk, J., Roberts, J.M., Souza, A., Dhe-Paganon, S., and Bradner, J.E. (2015). Phthalimide conjugation as a strategy for *in vivo* target protein degradation. *Science* 348, 1376-1381.
- Xu, B., Konze, K.D., Jin, J., and Wang, G.G. (2015). Targeting EZH2 and PRC2 dependence as novel anticancer therapy. *Exp Hematol* 43, 698-712.
- Yang, X., Li, F., Konze, K.D., Meslamani, J., Ma, A., Brown, P.J., Zhou, M.M., Arrowsmith, C.H., Kaniskan, H.U., Vedadi, M., *et al.* (2016). Structure-Activity Relationship Studies for Enhancer of Zeste Homologue 2 (EZH2) and Enhancer of Zeste Homologue 1 (EZH1) Inhibitors. *J Med Chem* 59, 7617-7633.
- Zengerle, M., Chan, K.H., and Ciulli, A. (2015). Selective Small Molecule Induced Degradation of the BET Bromodomain Protein BRD4. *ACS Chem Biol* 10, 1770-1777.

本発明は、以下の態様を包含し得る。

[1]

分解 / 崩壊タグとコンジュゲートしている z e s t e ホモログ 2 のエンハンサー (E Z H 2) リガンドを含む二価化合物。

[2]

前記 E Z H 2 リガンドが、E Z H 2 阻害剤である、上記 [1] に記載の二価化合物。

[3]

前記 E Z H 2 リガンドが、U N C 1 9 9 9、E P Z 0 0 5 6 8 7、E P Z - 6 4 3 8、G S K 1 2 6、E I 1、C P I - 1 2 0 5、G S K 3 4 3、C P I - 3 6 0、E P Z 0 1 1 9 8 9、化合物 2 4、化合物 3、化合物 3 1、Z L D 1 0 3 9、P F - 0 6 8 2 1 4 9 7、J Q E Z 5、およびそれらの類似体からなる群から選択される、上記 [2] に記載の二価化合物。

[4]

前記分解 / 崩壊タグが、アダマンタン、1 - ((4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル) スルフィニル) ノナン、ポマリドマイド、サリドマイド、レナリドマイド、VHL - 1、およびそれらの類似体からなる群から選択される、上記 [1] から [3] のいずれか一項に記載の二価化合物。

[5]

前記分解 / 崩壊タグが、ユビキチンリガーゼと結合する、または E Z H 2 タンパク質ミスフォールディングを模倣する、上記 [1] から [4] のいずれか一項に記載の二価化合物。

[6]

前記ユビキチンリガーゼが、E 3 リガーゼである、上記 [5] に記載の二価化合物。

[7]

前記 E 3 リガーゼが、セレブロン E 3 リガーゼおよび V H L E 3 リガーゼからなる群から選択される、上記 [6] に記載の二価化合物。

[8]

E Z H 2 タンパク質ミスフォールディングを模倣する前記分解 / 崩壊タグが、疎水性基を含む、上記 [5] に記載の二価化合物。

[9]

前記 E Z H 2 リガンドが、リンカーを介して前記分解 / 崩壊タグとコンジュゲートしている、上記 [1] から [8] のいずれか一項に記載の二価化合物。

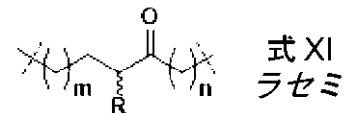
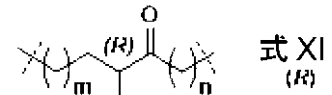
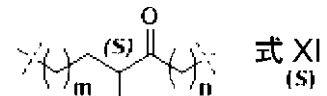
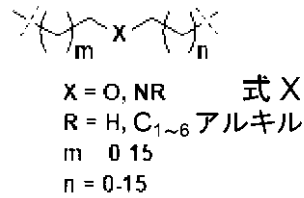
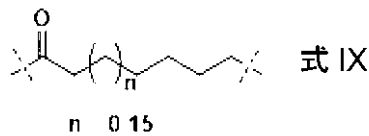
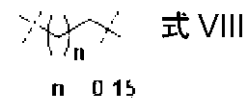
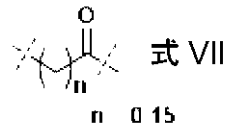
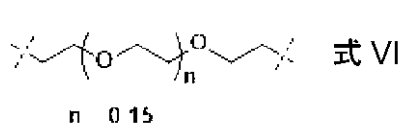
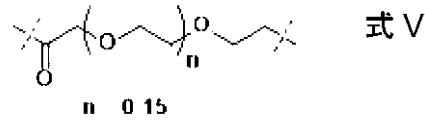
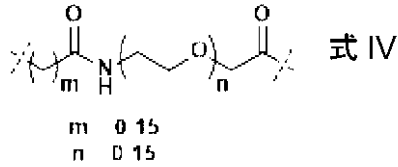
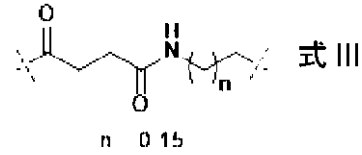
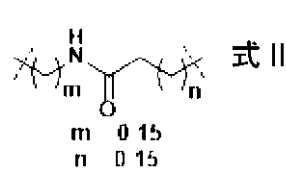
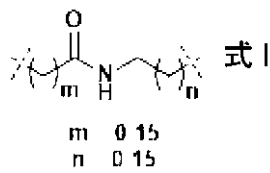
[1 0]

前記リンカーが、非環式または環式の飽和または不飽和炭素、エチレングリコール、アミド、アミノ、エーテルまたはカルボニル含有基を含む、上記 [9] に記載の二価化合物。

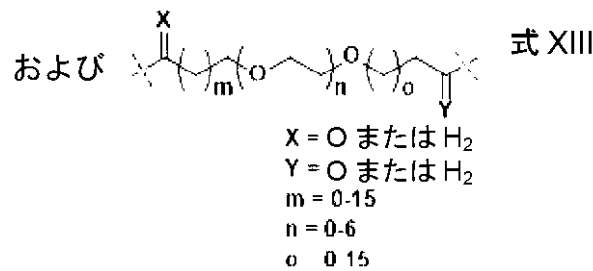
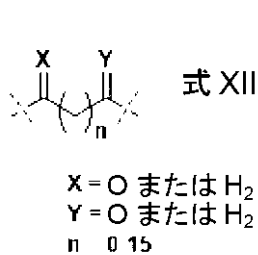
[1 1]

前記リンカーが、

【化 7 4】



$R = H, C_{1-6}$ アルキル
 $m = 0-15$
 $n = 0-15$

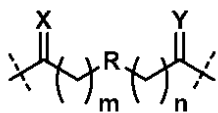


からなる群から選択される、上記 [9] または [10] に記載の二価化合物。

[12]

前記リンカーが、

【化 7 5】



[式中、R は、独立して、 $-CH_2-$; $-CF_2-$; $-CH(C_{1-3}$ アルキル) - ; $-C(C_{1-3}$ アルキル)(C_{1-3} アルキル) - ; $-CH=CH-$; $-C(C_{1-3}$ アルキル) = $C(C_{1-3}$ アルキル) - ; $-C-C-$; $-O-$; $-NH-$; $-N(C_{1-3}$ アルキル) - ; $-C(O)NH-$; $-C(O)N(C$

1 ~ 3 アルキル) - ; または、 - NH - 、 - N (C₁ ~ 3 アルキル) - および - O - からなる群から選択される 1 つもしくは複数のヘテロ原子を持つまたは持たない 3 ~ 13 員環、縮合環、架橋環もしくはスピロ環であり、

X および Y は、独立して、O または H₂ であり、

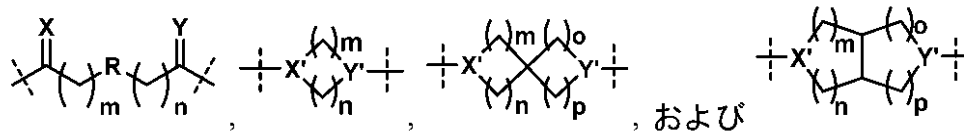
m および n は、独立して、0 ~ 15 である]

である、上記 [9] または [10] に記載の二価化合物。

[13]

R が、

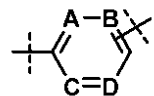
【化 76】



[式中、X' および Y' は、独立して、N または CH であり、m、n、o および p は、独立して、0 ~ 5 である]

からなる群、または

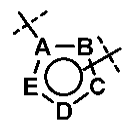
【化 77】



[式中、A、B、C および D は、独立して、CH、C (C₁ ~ 3 アルキル) または N である]

および

【化 78】



[式中、A、B、C、D および E は、独立して、CH、C (C₁ ~ 3 アルキル)、N、NH、N (C₁ ~ 3 アルキル)、O または S である]

からなる群から選択される、上記 [12] に記載の二価化合物。

[14]

前記二価化合物が、AM16-10A、AM16-11A、AM16-37A、AM16-38A、XY019-43、XY019-44、XY019-079、XY019-080、AM16-91A、AM16-92A、AM16-93A、AM16-97A、AM16-100A、AM16-101A、AM16-102A、AM16-105A、AM16-106A、XY012-120、AM29-21A、AM29-22A、AM29-32A、AM29-33A、AM16-103A、AM29-182A、AM29-55A、AM29-151A、AM29-152A、AM29-137A、AM29-153A、AM29-138A、AM29-154A、AM29-139A、AM29-155A、AM29-170A、AM29-156A、AM29-171A、AM29-157A、AM29-172A、AM29-173A、AM16-79A、AM29-177A、AM29-141A、AM29-178A、AM29-142A、AM29-179A、AM29-143A、AM29-180A、AM29-144A、AM29-145A、AM29-181A、AM41-16A、AM41-17A、AM41-18A、XY012-157、XF034-164A、XF034-165A、XF034-166A、XF034-167A、XF034-168A、XY019-041、XF03

4 - 169A、XF034 - 170A、XF034 - 171A、CZ40 - 10、CZ40 - 09、CZ40 - 11、XY019 - 077、XY019 - 083、XY019 - 084、XF034 - 172A、XF034 - 173A、XF034 - 174A、XF034 - 175A、XF034 - 176A、XF034 - 177A、YS36 - 48、YS36 - 49、YS36 - 50、YS36 - 51、YS36 - 52、YS36 - 53、YS36 - 54、YS36 - 55、YS36 - 56、YS36 - 57、YS36 - 58、YS36 - 59、XY028 - 086、CZ40 - 72、CZ40 - 73、CZ40 - 75、CZ40 - 149、CZ40 - 74、CZ40 - 131、AM41 - 36A、AM41 - 37A、AM41 - 39A、AM41 - 41A、AM41 - 38A、AM41 - 40A、XF042 - 84、XF042 - 85、XF042 - 95、XF042 - 132、XF042 - 86、XF042 - 94、XF042 - 89、XF042 - 90、XF042 - 93、XF042 - 133、XF042 - 91、およびXF042 - 92からなる群から選択される、上記[1]から[13]のいずれかに記載の二価化合物。

[15]

AM16 - 10A、AM16 - 11A、AM16 - 37A、AM16 - 38A、XY019 - 43、XY019 - 44、XY019 - 079、XY019 - 080、AM16 - 91A、AM16 - 92A、AM16 - 93A、AM16 - 97A、AM16 - 100A、AM16 - 101A、AM16 - 102A、AM16 - 105A、AM16 - 106A、XY012 - 120、AM29 - 21A、AM29 - 22A、AM29 - 32A、AM29 - 33A、AM16 - 103A、AM29 - 182A、AM29 - 55A、AM29 - 151A、AM29 - 152A、AM29 - 137A、AM29 - 153A、AM29 - 138A、AM29 - 154A、AM29 - 139A、AM29 - 155A、AM29 - 170A、AM29 - 156A、AM29 - 171A、AM29 - 157A、AM29 - 172A、AM29 - 173A、AM16 - 79A、AM29 - 177A、AM29 - 141A、AM29 - 178A、AM29 - 142A、AM29 - 179A、AM29 - 143A、AM29 - 180A、AM29 - 144A、AM29 - 145A、AM29 - 181A、AM41 - 16A、AM41 - 17A、AM41 - 18A、XY012 - 157、XF034 - 164A、XF034 - 165A、XF034 - 166A、XF034 - 167A、XF034 - 168A、XY019 - 041、XF034 - 169A、XF034 - 170A、XF034 - 171A、CZ40 - 10、CZ40 - 09、CZ40 - 11、XY019 - 077、XY019 - 083、XY019 - 084、XF034 - 172A、XF034 - 173A、XF034 - 174A、XF034 - 175A、XF034 - 176A、XF034 - 177A、YS36 - 48、YS36 - 49、YS36 - 50、YS36 - 51、YS36 - 52、YS36 - 53、YS36 - 54、YS36 - 55、YS36 - 56、YS36 - 57、YS36 - 58、YS36 - 59、XY028 - 086、CZ40 - 72、CZ40 - 73、CZ40 - 75、CZ40 - 149、CZ40 - 74、CZ40 - 131、AM41 - 36A、AM41 - 37A、AM41 - 39A、AM41 - 41A、AM41 - 38A、AM41 - 40A、XF042 - 84、XF042 - 85、XF042 - 95、XF042 - 132、XF042 - 86、XF042 - 94、XF042 - 89、XF042 - 90、XF042 - 93、XF042 - 133、XF042 - 91、およびXF042 - 92からなる群から選択される二価化合物。

[16]

zesteホモログ2のエンハンサー(EZH2)媒介性がんを治療する方法であって、EZH2媒介性がんを持つ、それを必要とする対象において、分解/崩壊タグとコンジュゲートしているzesteホモログ2のエンハンサー(EZH2)リガンドを含む二価化合物を対象に投与するステップを含む、方法。

[17]

前記EZH2媒介性がんが、同じ種および組織型の野生型組織と比べてEZH2を過剰発現する、上記[16]に記載の方法。

[18]

前記 E Z H 2 媒介性がんが、過剰トリメチル化 H 3 K 2 7 を含む、上記 [1 6] または [1 7] に記載の方法。

[1 9]

前記少なくとも1つの二価化合物が、AM 1 6 - 1 0 A、AM 1 6 - 1 1 A、AM 1 6 - 3 7 A、AM 1 6 - 3 8 A、XY 0 1 9 - 4 3、XY 0 1 9 - 4 4、XY 0 1 9 - 0 7 9、XY 0 1 9 - 0 8 0、AM 1 6 - 9 1 A、AM 1 6 - 9 2 A、AM 1 6 - 9 3 A、AM 1 6 - 9 7 A、AM 1 6 - 1 0 0 A、AM 1 6 - 1 0 1 A、AM 1 6 - 1 0 2 A、AM 1 6 - 1 0 5 A、AM 1 6 - 1 0 6 A、XY 0 1 2 - 1 2 0、AM 2 9 - 2 1 A、AM 2 9 - 2 2 A、AM 2 9 - 3 2 A、AM 2 9 - 3 3 A、AM 1 6 - 1 0 3 A、AM 2 9 - 1 8 2 A、AM 2 9 - 5 5 A、AM 2 9 - 1 5 1 A、AM 2 9 - 1 5 2 A、AM 2 9 - 1 3 7 A、AM 2 9 - 1 5 3 A、AM 2 9 - 1 3 8 A、AM 2 9 - 1 5 4 A、AM 2 9 - 1 3 9 A、AM 2 9 - 1 5 5 A、AM 2 9 - 1 7 0 A、AM 2 9 - 1 5 6 A、AM 2 9 - 1 7 1 A、AM 2 9 - 1 5 7 A、AM 2 9 - 1 7 2 A、AM 2 9 - 1 7 3 A、AM 1 6 - 7 9 A、AM 2 9 - 1 7 7 A、AM 2 9 - 1 4 1 A、AM 2 9 - 1 7 8 A、AM 2 9 - 1 4 2 A、AM 2 9 - 1 7 9 A、AM 2 9 - 1 4 3 A、AM 2 9 - 1 8 0 A、AM 2 9 - 1 4 4 A、AM 2 9 - 1 4 5 A、AM 2 9 - 1 8 1 A、AM 4 1 - 1 6 A、AM 4 1 - 1 7 A、AM 4 1 - 1 8 A、XY 0 1 2 - 1 5 7、XF 0 3 4 - 1 6 4 A、XF 0 3 4 - 1 6 5 A、XF 0 3 4 - 1 6 6 A、XF 0 3 4 - 1 6 7 A、XF 0 3 4 - 1 6 8 A、XY 0 1 9 - 0 4 1、XF 0 3 4 - 1 6 9 A、XF 0 3 4 - 1 7 0 A、XF 0 3 4 - 1 7 1 A、CZ 4 0 - 1 0、CZ 4 0 - 0 9、CZ 4 0 - 1 1、XY 0 1 9 - 0 7 7、XY 0 1 9 - 0 8 3、XY 0 1 9 - 0 8 4、XF 0 3 4 - 1 7 2 A、XF 0 3 4 - 1 7 3 A、XF 0 3 4 - 1 7 4 A、XF 0 3 4 - 1 7 5 A、XF 0 3 4 - 1 7 6 A、XF 0 3 4 - 1 7 7 A、YS 3 6 - 4 8、YS 3 6 - 4 9、YS 3 6 - 5 0、YS 3 6 - 5 1、YS 3 6 - 5 2、YS 3 6 - 5 3、YS 3 6 - 5 4、YS 3 6 - 5 5、YS 3 6 - 5 6、YS 3 6 - 5 7、YS 3 6 - 5 8、YS 3 6 - 5 9、XY 0 2 8 - 0 8 6、CZ 4 0 - 7 2、CZ 4 0 - 7 3、CZ 4 0 - 7 5、CZ 4 0 - 1 4 9、CZ 4 0 - 7 4、CZ 4 0 - 1 3 1、AM 4 1 - 3 6 A、AM 4 1 - 3 7 A、AM 4 1 - 3 9 A、AM 4 1 - 4 1 A、AM 4 1 - 3 8 A、AM 4 1 - 4 0 A、XF 0 4 2 - 8 4、XF 0 4 2 - 8 5、XF 0 4 2 - 9 5、XF 0 4 2 - 1 3 2、XF 0 4 2 - 8 6、XF 0 4 2 - 9 4、XF 0 4 2 - 8 9、XF 0 4 2 - 9 0、XF 0 4 2 - 9 3、XF 0 4 2 - 1 3 3、XF 0 4 2 - 9 1、および XF 0 4 2 - 9 2 からなる群から選択される、上記 [1 6] から [1 8] のいずれかに記載の方法。

[2 0]

前記少なくとも1つの二価化合物が、経口的に、非経口的に、皮内に、皮下に、局所的にまたは経直腸的に投与される、上記 [1 6] から [1 9] のいずれかに記載の方法。

[2 1]

がんを治療するための1つまたは複数の追加の治療レジメンで前記対象を治療するステップをさらに含む、上記 [1 6] から [2 0] のいずれかに記載の方法。

[2 2]

前記1つまたは複数の追加の治療レジメンが、手術、化学療法、放射線療法、ホルモン療法および免疫療法からなる群から選択される、上記 [2 1] に記載の方法。

[2 3]

前記 E Z H 2 媒介性がんが、乳がん、膠芽細胞腫、前立腺がん、子宮がん、卵巣がん、膵臓がん、黒色腫、腎細胞癌、膀胱がん、結腸直腸がん、リンパ腫、白血病、悪性ラブドイド腫瘍および口腔咽頭がんからなる群から選択される、上記 [1 6] から [2 2] のいずれかに記載の方法

[2 4]

前記乳がんが、トリプルネガティブ乳がん (T N B C) である、上記 [2 3] に記載の方法。

[2 5]

前記 E Z H 2 媒介性がんが、再発がんである、上記 [1 6] から [2 4] のいずれかに

記載の方法。

[2 6]

前記 E Z H 2 媒介性がんが、1つまたは複数の過去の治療に対して不応性である、上記 [1 6] から [2 5] のいずれかに記載の方法。

[2 7]

E Z H 2 の分解 / 崩壊を媒介する二価化合物を同定するための方法であって、
分解 / 崩壊タグとコンジュゲートしている E Z H 2 リガンドを含む二価試験化合物を提供するステップと、

前記二価試験化合物を、ユビキチンリガーゼおよび E Z H 2 を含む細胞と接触させるステップと、

前記細胞中で E Z H 2 レベルが減少するか否かを決定するステップと、

前記細胞中で E Z H 2 レベルが減少する場合、前記二価試験化合物を、E Z H 2 の低減を媒介する二価化合物として同定するステップと

を含む、方法。

[2 8]

前記細胞が、がん細胞である、上記 [2 7] に記載の方法。

[2 9]

前記がん細胞が、E Z H 2 媒介性がん細胞である、上記 [2 8] に記載の方法。