

【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】平成30年12月13日 (2018.12.13)

【公表番号】特表2017-533922(P2017-533922A)

【公表日】平成29年11月16日 (2017.11.16)

【年通号数】公開・登録公報2017-044

【出願番号】特願2017-525115(P2017-525115)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

A 6 1 K 31/58 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 11/00

A 6 1 K 38/02

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/551

A 6 1 K 31/58

【手続補正書】

【提出日】平成30年11月1日 (2018.11.1)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

慢性移植片対宿主病 (cGVHD) を処置するための 医薬組成物 であって、
zeste ホモログ 2 エンハンサー (EZH2) 阻害剤、B 細胞リンパ腫 6 タンパク質 (Bcl6)
 阻害剤および / またはプロモドメイン含有タンパク質 4 (BRD4) 阻害剤を含む、前記 医薬
組成物。

【請求項 2】

同種移植を受けている対象において肺機能を改善するための 医薬組成物 であって、
zeste ホモログ 2 エンハンサー (EZH2) 阻害剤、B 細胞リンパ腫 6 タンパク質 (Bcl6)
 阻害剤および / またはプロモドメイン含有タンパク質 4 (BRD4) 阻害剤を含む、前記 医薬
組成物。

【請求項 3】

EZH2阻害剤が、小分子、ペプチド、ペプチド模倣物、タンパク質またはその部分、抗体、または核酸である、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

Bcl6阻害剤が、小分子、ペプチド、ペプチド模倣物、タンパク質またはその部分、抗体、または核酸である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

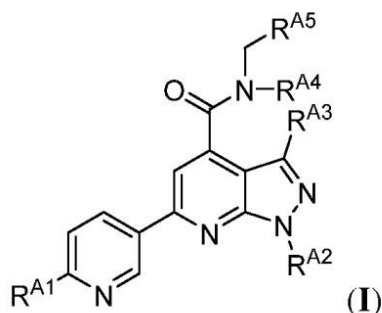
【請求項 5】

BRD4阻害剤が、小分子、ペプチド、ペプチド模倣物、タンパク質またはその部分、抗体、または核酸である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

EZH2阻害剤が、式 (I) :

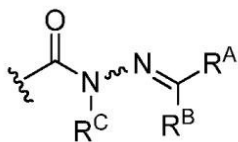
【化 1】



の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、式中：

R^{A1} は、ハロゲン、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NR^a)OR^a$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aC(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)_2$ 、または

【化 2】



であり；

R^a の各々は、独立して、水素、置換または非置換アシル、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、窒素原子に結合している場合は窒素保護基、酸素原子に結合している場合は酸素保護基、または硫黄原子に結合している場合は硫黄保護基であるか、あるいは、 R^a のうちの 2 つは、結び合って、置換または非置換のヘテロ環式環または置換または非置換のヘテロアリール環を形成し；

R^A は、水素、置換または非置換アシル、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、または置換または非置換ヘテロア

ルールであり；

R^B は、水素、置換または非置換アシル、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、または置換または非置換ヘテロアリールであり；

あるいは、 R^A と R^B とは結び合って、置換または非置換の炭素環式環または置換または非置換のヘテロ環式環を形成し；

R^C は、水素、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、または窒素保護基であり；

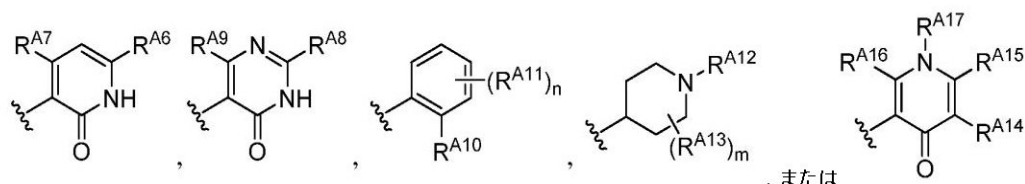
R^{A2} は、水素、置換または非置換アシル、置換または非置換アルキル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、窒素保護基、または弾頭であり；

R^{A3} は、水素、ハロゲン、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、または弾頭であり；

R^{A4} は、水素、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、または窒素保護基であり；ならびに

R^{A5} は、式：

【化 3】



のものであって、式中：

R^{A6} は、水素、ハロゲン、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、 $-OR^a$ 、または $-N(R^a)_2$ であり；

R^{A7} は、水素、ハロゲン、置換または非置換 C_{2-6} アルキル、炭素環式環系中に 0、1 または 2 個の二重結合を含む置換または非置換の 3 ~ 7 員の単環式カルボシクリル、 $-OR^a$ 、または $-N(R^a)_2$ であり；

R^{A8} は、水素、ハロゲン、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、 $-OR^a$ 、または $-N(R^a)_2$ であり；

R^{A9} は、水素、ハロゲン、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、炭素環式環系中に 0、1 または 2 個の二重結合を含む置換または非置換の 3 ~ 7 員の単環式カルボシクリル、 $-OR^a$ 、または $-N(R^a)_2$ であり；

R^{A10} は、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、または弾頭であり；

R^{A11} の各々は、独立して、ハロゲン、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、炭素環式環系中に 0、1 または 2 個の二重結合を含む置換または非置換の 3 ~ 7 員の単環式カルボシクリル、 $-OR^a$ 、または $-N(R^a)_2$ であり；

n は、0、1、2、3 または 4 であり；

R^{A12} は、水素、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、窒素保護基、または弾頭であり；

R^{A13} の各々は、独立して、ハロゲン、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、炭素環式環系中に 0、1 または 2 個の二重結合を含む置換または非置換の 3 ~ 7 員の単環式カルボシクリル、 $-OR^a$ 、または $-N(R^a)_2$ であり；

m は、0、1、2、3、4、5、6、7、8 または 9 であり；

R^{A14} は、水素、ハロゲン、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、 $-OR^a$ 、または $-N(R^a)_2$ であり；

R^{A15} は、水素、ハロゲン、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、 $-OR^a$ 、または $-N(R^a)_2$ であり；

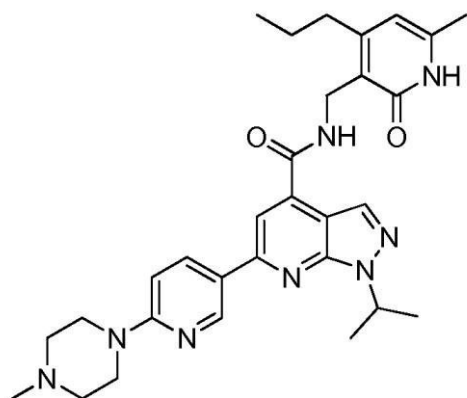
R^{A16} は、水素、ハロゲン、置換または非置換 C_{2-6} アルキル、炭素環式環系中に 0

、 1 または 2 個の二重結合を含む置換または非置換の 3 ~ 7 員の単環式カルボシクリル、
 - O R^a、または - N (R^a)₂ であり；ならびに
 R^{A 1 7} は、水素、置換または非置換アシル、置換または非置換 C₁ ~ 6 アルキル、窒素
 保護基、または弾頭である、
 前記医薬組成物。

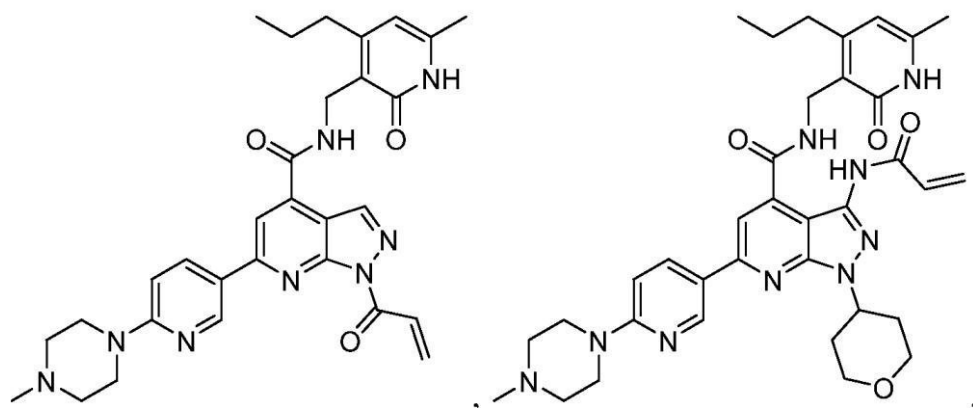
【請求項 7】

化合物が、式：

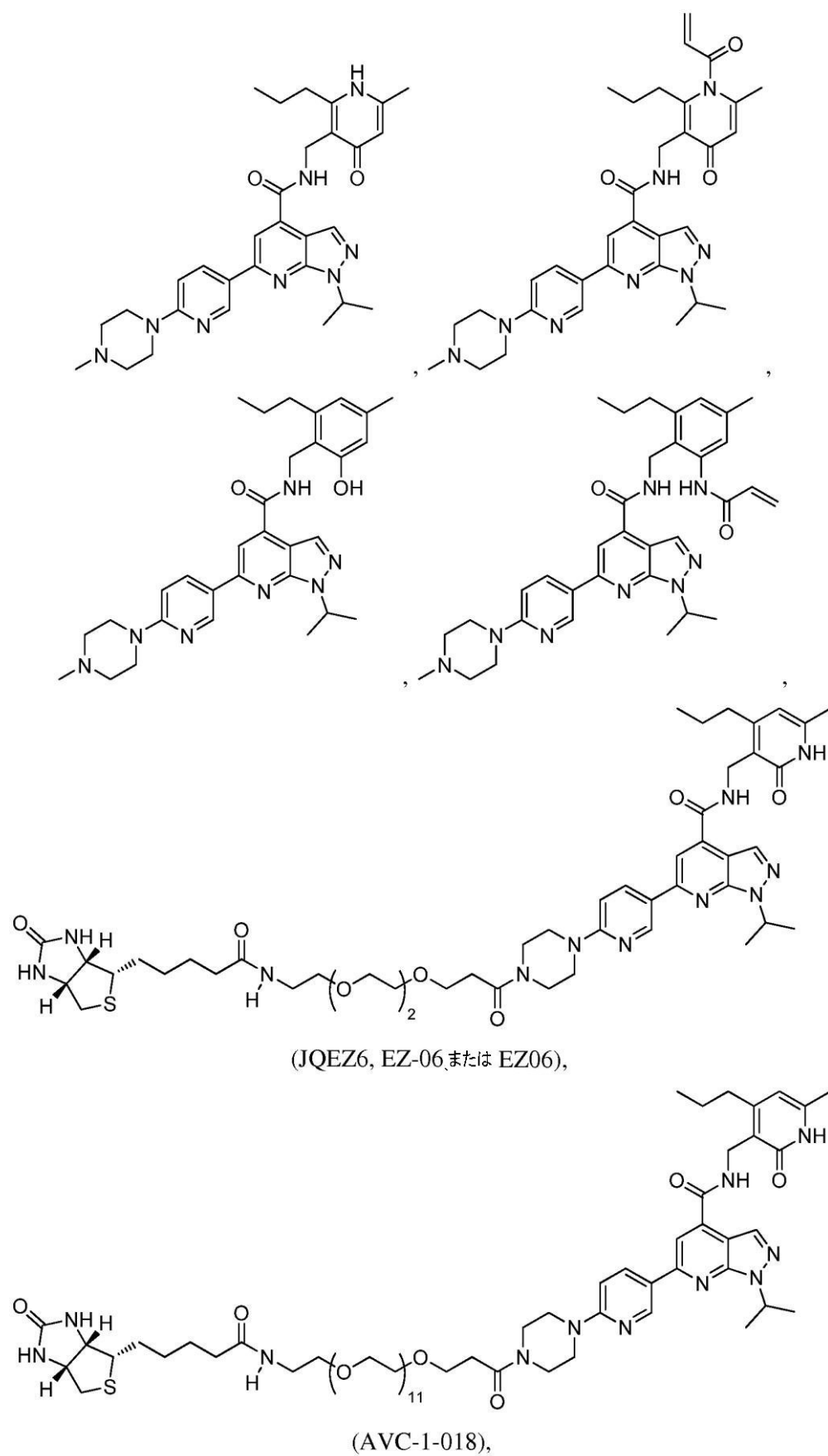
【化 4】



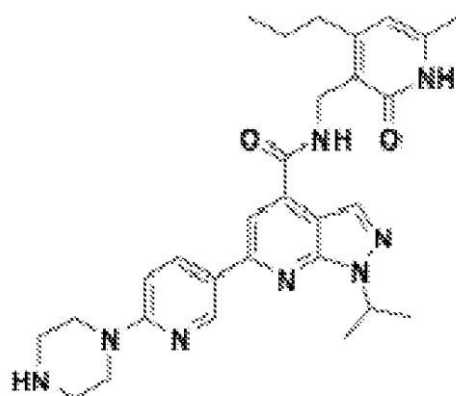
(JQE5, JQ-EZ-005, 5, EZ005, EZ-005, EZ05, JQ5, または JQE5),



【化 5】



【化 6】



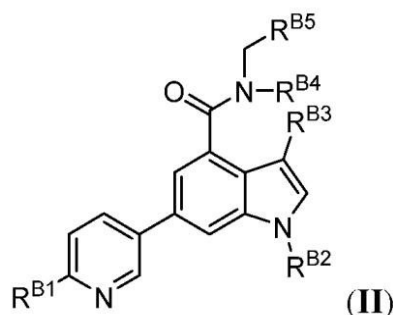
(EZH2-16)

またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグである、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

EZH2阻害剤が、式 (II) :

【化 7】

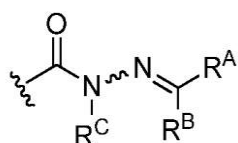


(II)

の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体およびプロドラッグである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、式中：

R^{B1} は、ハロゲン、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、 $-OR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^b$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^b$ 、 $-C(=NR^b)OR^b$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^b$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、または $-OC(=O)N(R^b)_2$ 、または

【化 8】



であり；

R^b の各々は、独立して、水素、置換または非置換アシル、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシ

クリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、窒素原子に結合している場合は窒素保護基、酸素原子に結合している場合は酸素保護基、または硫黄原子に結合している場合は硫黄保護基であるか、あるいは R^b のうちの 2 つは、結び合って、置換または非置換のヘテロ環式環または置換または非置換のヘテロアリール環を形成し；

R^A は、水素、置換または非置換アシル、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、または置換または非置換ヘテロアリールであり；

R^B は、水素、置換または非置換アシル、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、または置換または非置換ヘテロアリールであり；

あるいは R^A と R^B とは、結び合って、置換または非置換の炭素環式環または置換または非置換のヘテロ環式環を形成し；

R^C は、水素、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、または窒素保護基；

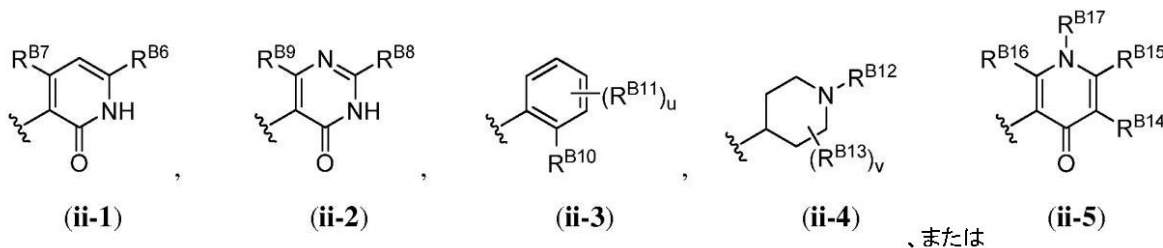
R^{B2} は、水素、置換または非置換アシル、置換または非置換アルキル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、窒素保護基、または弾頭であり；

ならびに R^{B3} は、水素、ハロゲン、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、 $-OR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、または弾頭であり；

R^{B4} は、水素、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、または窒素保護基であり；ならびに

R^{B5} は、式：

【化 9】



、または

のものであって、式中：

R^{B6} は、水素、ハロゲン、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、または $-N(R^b)_2$ であり；

R^{B7} は、水素、ハロゲン、置換または非置換 C_{2-6} アルキル、または、炭素環式環系中に 0、1 または 2 個の二重結合を含む、置換または非置換の 3 ~ 7 員の単環式カルボシクリルであり；

R^{B8} は、水素、ハロゲン、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、または $-N(R^b)_2$ であり；

R^{B9} は、水素、ハロゲン、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、または、炭素環式環系中に 0、1 または 2 個の二重結合を含む、置換または非置換の 3 ~ 7 員の単環式カルボシクリルであり；

R^{B10} は、 $-OR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、または弾頭であり；

R^{B11} の各々は、独立して、ハロゲン、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、炭素環式環系中に 0、1 または 2 個の二重結合を含む置換または非置換の 3 ~ 7 員の単環式カルボシクリル、または $-N(R^b)_2$ であり；

u は、0、1、2、3 または 4 であり；

R^{B12} は、水素、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、窒素保護基、または弾頭であり；

R^{B13} の各々は、独立して、ハロゲン、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、炭素環式環系中に 0、1 または 2 個の二重結合を含む置換または非置換の 3 ~ 7 員の単環式カルボシクリル、または $-N(R^b)_2$ であり；

v は、0、1、2、3、4、5、6、7、8 または 9 であり；

R^{B14} は、水素、ハロゲン、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^b$ 、または $-N(R^b)_2$ であり；

R^{B15} は、水素、ハロゲン、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^b$ 、または $-N(R^b)_2$ であり；

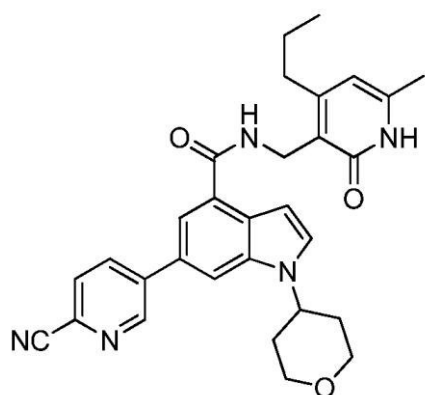
R^{B16} は、水素、ハロゲン、置換または非置換 $C_2 \sim 6$ アルキル、炭素環式環系中に 0、1 または 2 個の二重結合を含む置換または非置換の 3 ~ 7 員の単環式カルボシクリル、 $-OR^b$ 、または $-N(R^b)_2$ であり；ならびに

R^{B17} は、水素、置換または非置換アシル、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、窒素保護基、または弾頭である、
前記医薬組成物。

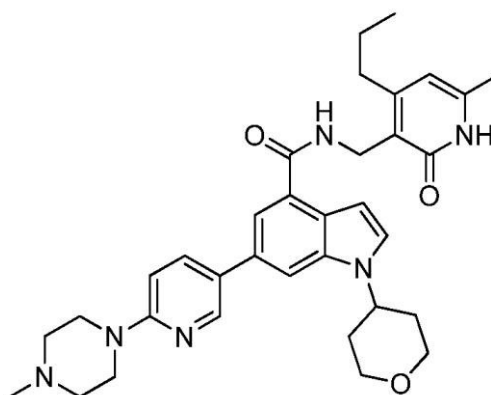
【請求項 9】

化合物が、式：

【化 10】

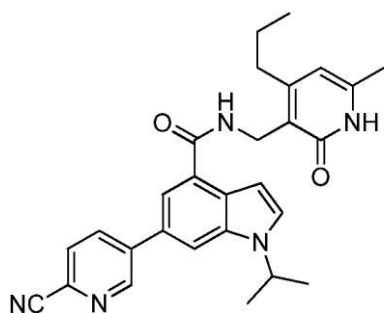


(EZ26, EZ-26, または EZ-026),

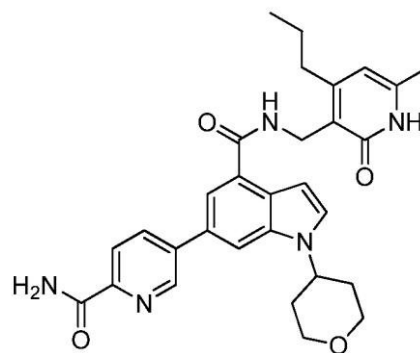


(EZ27, EZ-27, または EZ-027),

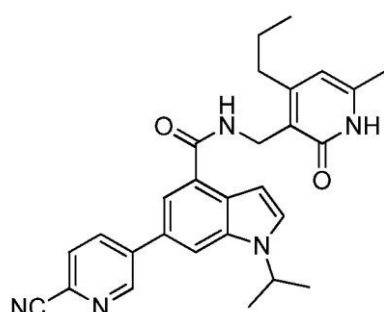
【化 1 1】



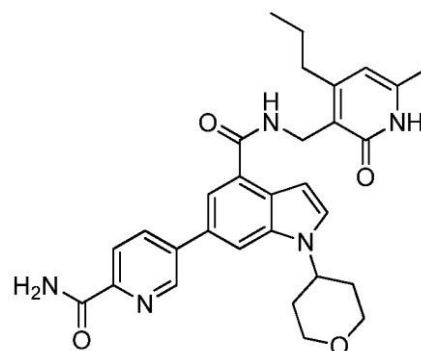
(EZ20, EZ-20、またはEZ-020),



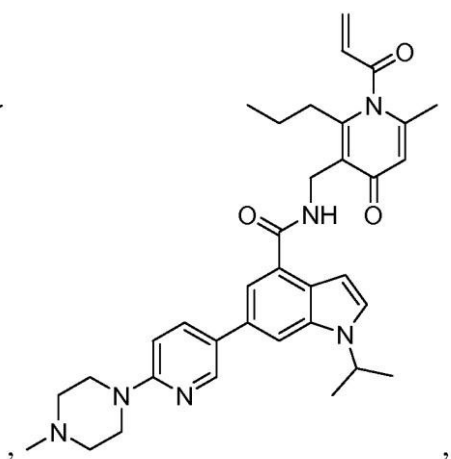
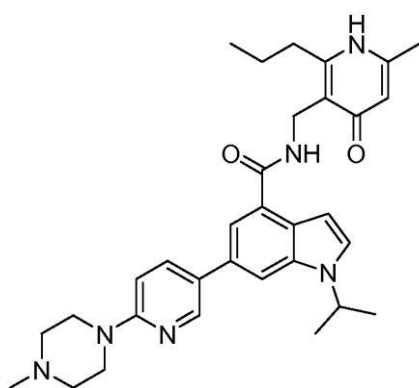
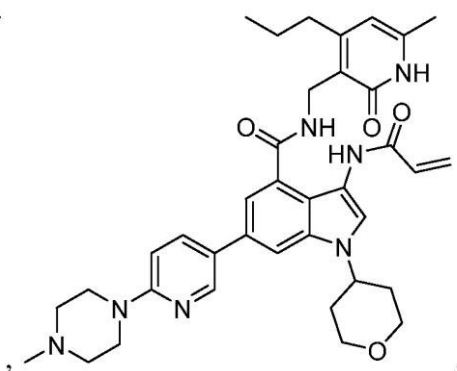
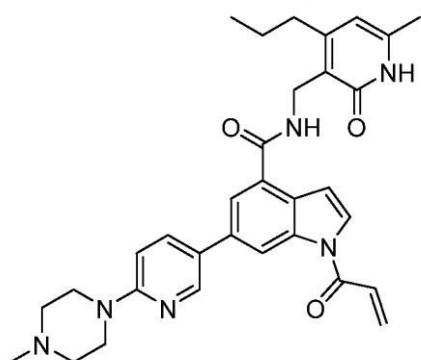
(EZ28, EZ-28、またはEZ-028),



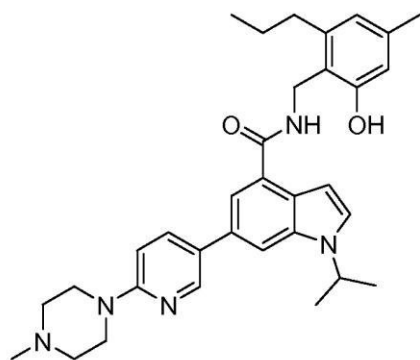
(EZ20, EZ-20、またはEZ-020),



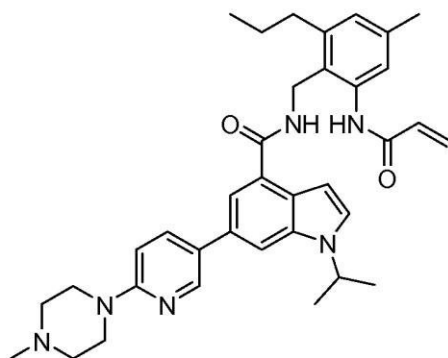
(EZ28, EZ-28、またはEZ-028),



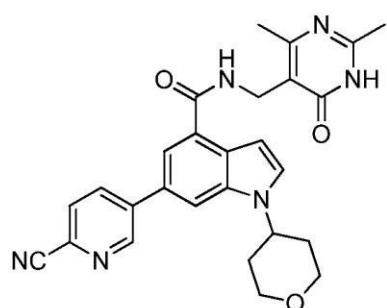
【化 1 2】



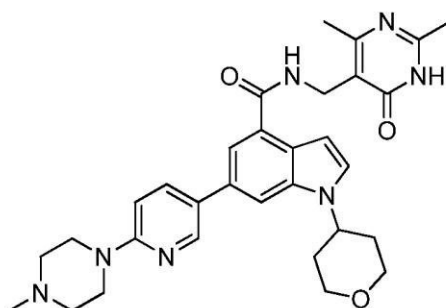
(EZ-43 または EZ43),



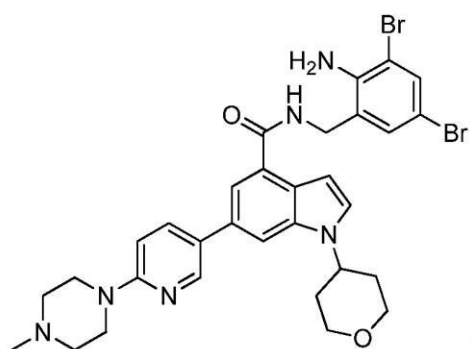
(EZ-37 または EZ37),



(EZ24, EZ-24, または EZ-024),

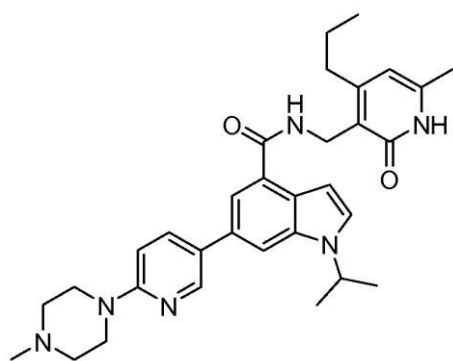


(EZ29, EZ-29, または EZ-029),

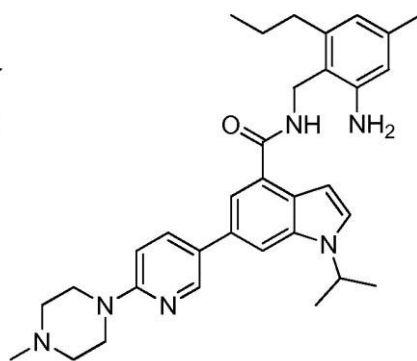


(EZ25, EZ-25, または EZ-025),

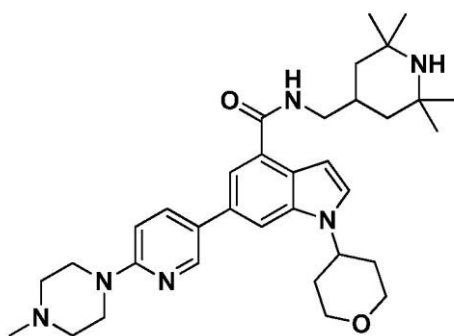
【化 1 3】



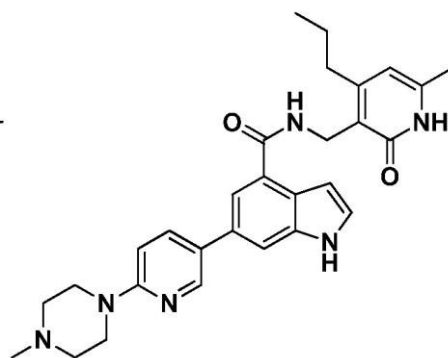
(EZ-21またはEZ21),



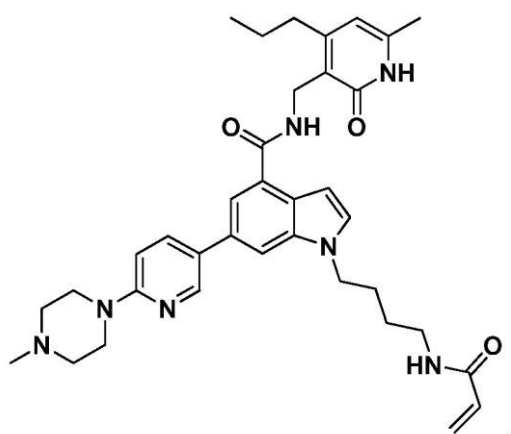
(EZ-38またはEZ38),



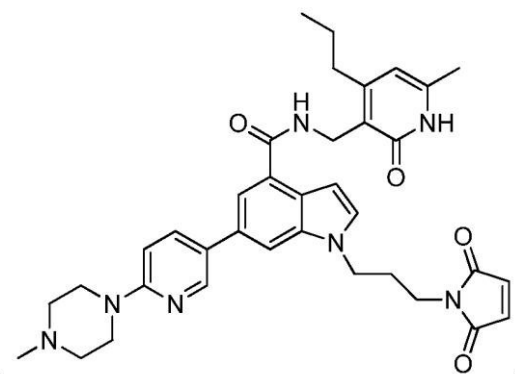
(EZ-30またはEZ30),



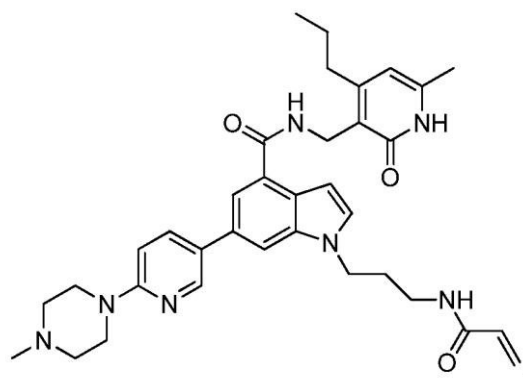
(EZ-31またはEZ31),



(EZ-36またはEZ36)



(EZ-35またはEZ35)



(EZ-41またはEZ41)

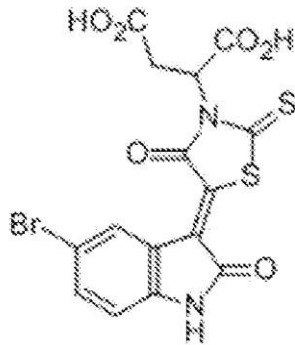
のもの、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性

体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグである、請求項 8 に記載の 医薬組成物。

【請求項 10】

Bcl6 阻害剤が、式：

【化 14】



(79-6)

の化合物である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 11】

BRD4 阻害剤が、JQ1 および / またはそのアナログである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 12】

同種移植が、細胞、組織、血液および器官からなる群より選択される、請求項 2 ~ 11 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 13】

細胞が、幹細胞、任意にヒト幹細胞である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

同種移植が、非 T 細胞枯渇組織を含む、請求項 2 ~ 13 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 15】

同種移植の前に対象に投与する ための、請求項 2 ~ 14 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 16】

同種移植の後に対象に投与する ための、請求項 2 ~ 14 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 17】

同種移植の少なくとも 1 週間、1 か月、2 か月、3 か月、4 か月、5 か月、6 か月、7 か月、8 か月、9 か月、10 か月、11 か月、1 年、2 年または 3 年後に対象に投与する ための、請求項 16 に記載の 医薬組成物。

【請求項 18】

同種移植の少なくとも 100 日後に対象に投与する ための、請求項 16 に記載の 医薬組成物。