

【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5年6月14日(2023.6.14)

【公開番号】特開2023-52201(P2023-52201A)

【公開日】令和5年4月11日(2023.4.11)

【年通号数】公開公報(特許)2023-067

【出願番号】特願2023-295(P2023-295)

【国際特許分類】

A 61K 47/62(2017.01)

10

A 61P 43/00(2006.01)

A 61K 38/02(2006.01)

C 12N 9/90(2006.01)

C 07K 14/47(2006.01)

C 12N 15/12(2006.01)

C 12N 15/61(2006.01)

C 12Q 1/533(2006.01)

【F I】

A 61K 47/62

20

A 61P 43/00 1 1 1

A 61K 38/02 Z N A

C 12N 9/90

C 07K 14/47

C 12N 15/12

C 12N 15/61

C 12Q 1/533

【手続補正書】

【提出日】令和5年6月2日(2023.6.2)

30

【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

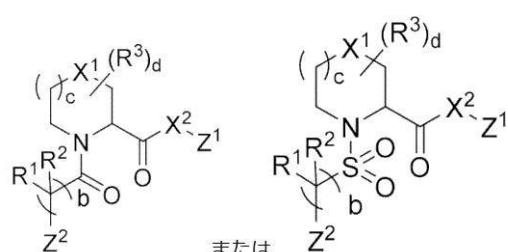
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

プレゼンタータンパク質結合部分および架橋基を含む化合物または医薬的に許容可能な塩において、前記プレゼンタータンパク質結合部分が、化学式IIaまたはIIbの構造

【化1】



化学式IIa

化学式IIb

40

を含み、

式中、Z¹およびZ²は、それぞれ独立に、任意選択で置換されているC₁～C₆アル

50

キル、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルであるか、あるいは Z^1 および Z^2 は合わさって、これらが付着している原子と共に、任意選択で置換されている $10 \sim 40$ メンバーの大環状分子を形成し、 Z^1 または Z^2 の少なくとも 1 つは、前記架橋基への付着点を含み、 b および c は、独立に、0、1、または 2 であり、 d は、0、1、2、3、4、5、6、または 7 であり、

X^1 および X^2 は、それぞれ独立に、非存在、 CH_2 、O、S、 SO 、 SO_2 、または NR^4 であり、

各 R^1 および R^2 は、独立に、水素、ヒドロキシル、任意選択で置換されているアミノ、ハロゲン、チオール、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキニル、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル (例えば、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール)、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えば、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル) であるか、あるいは R^1 および R^2 は、これらが結合している炭素原子と合わさって、 $C=O$ を形成するか、あるいは R^1 および R^2 は合わさって、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリルまたは任意選択で置換されている $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリルを形成し、

各 R^3 は、独立に、ヒドロキシル、任意選択で置換されているアミノ、ハロゲン、チオール、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキニル、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル (例えば、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール)、または任意選択で置換されている $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル $C_1 \sim C_6$ アルキル (例えば、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル) であるか、あるいは 2 個の R^3 は合わさって、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、例えば、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールを形成し、

各 R^4 は、独立に、水素、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキニル、任意選択で置換されているアリール、 $C_3 \sim C_7$ カルボシクリル、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル、および任意選択で置換されている $C_3 \sim C_7$ カルボシクリル $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

前記架橋基が、アミノ酸と化学選択的反応をすることができる、化合物または医薬的に許容可能な塩。

【請求項 2】

前記架橋基が、

- (a) 混合ジスルフィド、
- (b) マレイミド、
- (c) ビニルスルホン、
- (d) ビニルケトン、または
- (e) ハロゲン化アルキル

を含む、請求項 1 に記載の化合物または医薬的に許容可能な塩。

【請求項 3】

10

20

30

40

50

前記架橋基が、スルフヒドリル反応性架橋基、アミノ反応性架橋基、カルボキシル反応性架橋基、カルボニル反応性架橋基、またはトリアゾール形成架橋基である、請求項1または2に記載の化合物または医薬的に許容可能な塩。

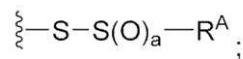
【請求項4】

前記架橋基が、スルフヒドリル反応性架橋基である、請求項3に記載の化合物または医薬的に許容可能な塩。

【請求項5】

前記架橋基が、化学式Iの構造

【化2】



化学式I

10

を含み、

式中、波線は、前記化合物の残部への前記架橋基の付着点を例示し、

aは、0、1、または2であり、

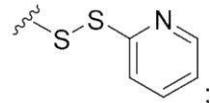
R^Aは、任意選択で置換されているC₁~C₆アルキル、任意選択で置換されているC₁~C₆ヘテロアルキル、任意選択で置換されているC₆~C₁₀アリール、または任意選択で置換されているC₂~C₉ヘテロアリールである、請求項4に記載の化合物または医薬的に許容可能な塩。

20

【請求項6】

前記架橋基が、構造

【化3】



を含み、

式中、波線は、前記化合物の残部への前記架橋基の付着点を例示する、請求項5に記載の化合物または医薬的に許容可能な塩。

30

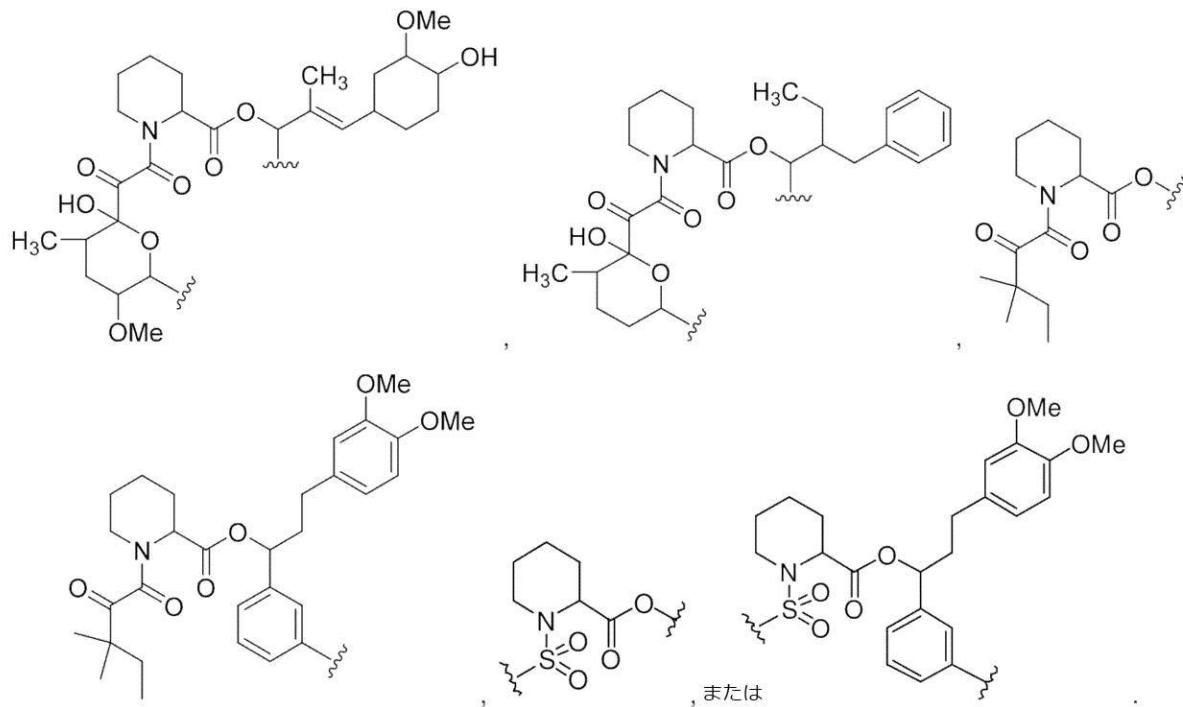
【請求項7】

前記プレゼンタータンパク質結合部分が、構造

40

50

【化4】



10

20

を有する、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物または医薬的に許容可能な塩。

【請求項8】

前記プレゼンタータンパク質結合部分および前記架橋基が、リンカーを介して接合している、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物または医薬的に許容可能な塩。

【請求項9】

前記リンカーが、化学式Vの構造

A¹ - (B¹)_f - (C¹)_g - (B²)_h - (D) - (B³)_i - (C²)_j - (B⁴)_k - A²

化学式V

を有し、

式中、A¹は、前記リンカーおよび前記プレゼンタータンパク質結合部分の間の結合であり、A²は、前記架橋基および前記リンカーの間の結合であり、B¹、B²、B³、およびB⁴は、それぞれ独立に、任意選択で置換されているC₁～C₂アルキル、任意選択で置換されているC₁～C₃ヘテロアルキル、O、S、およびN R^Nから選択され、R^Nは、水素、任意選択で置換されているC₁～C₄アルキル、任意選択で置換されているC₂～C₄アルケニル、任意選択で置換されているC₂～C₄アルキニル、任意選択で置換されているC₂～C₆ヘテロシクリル、任意選択で置換されているC₆～C₁₂アリール、または任意選択で置換されているC₁～C₇ヘテロアルキルであり、C¹およびC²は、それぞれ独立に、カルボニル、チオカルボニル、スルホニル、またはホスホリルから選択され、f、g、h、i、j、およびkは、それぞれ独立に、0または1であり、Dは、任意選択で置換されているC₁～C₁₀アルキル、任意選択で置換されているC₂～C₁₀アルケニル、任意選択で置換されているC₂～C₁₀アルキニル、任意選択で置換されているC₂～C₆ヘテロシクリル、任意選択で置換されているC₆～C₁₂アリール、任意選択で置換されているC₂～C₁₀ポリエチレングリコール、または任意選択で置換されているC₁～C₁₀ヘテロアルキル、またはA¹ - (B¹)_f - (C¹)_g - (B²)_h - (D) - (B³)_i - (C²)_j - (B⁴)_k - A²と連結している化学結合である、請求項8に記載の化合物または医薬的に許容可能な塩。

30

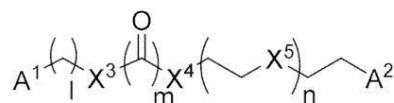
40

【請求項10】

前記リンカーが、化学式VIの構造

50

【化 5】



化学式 VI

を有し、

式中、A¹は、前記リンカーおよび前記プレゼンタータンパク質結合部分の間の結合であり、

10

A²は、前記架橋基および前記リンカーの間の結合であり、

1は、0、1、2、または3であり、

mは、0または1であり、

n は、0、1、または2であり、

X^3 、 X^4 、および X^5 は、それぞれ独立に、非存在、O、S、-C、C-、CR⁹R₁₀またはNR¹¹であり、

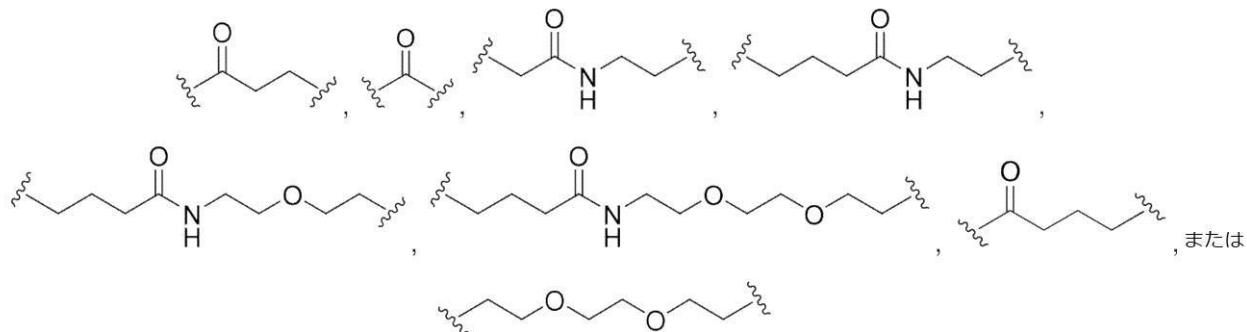
各 R⁹、R¹⁰、および R¹¹は、独立に、水素、任意選択で置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、任意選択で置換されている C₂ ~ C₆ アルケニル、任意選択で置換されている C₂ ~ C₆ アルキニル、任意選択で置換されているアリール、C₃ ~ C₇ カルボシクリル、任意選択で置換されている C₆ ~ C₁₀ アリール C₁ ~ C₆ アルキル、および任意選択で置換されている C₃ ~ C₇ カルボシクリル C₁ ~ C₆ アルキルである、請求項 8 または 9 に記載の化合物または医薬的に許容可能な塩。

20

【請求項 11】

前記リンカーが、構造

【化 6】



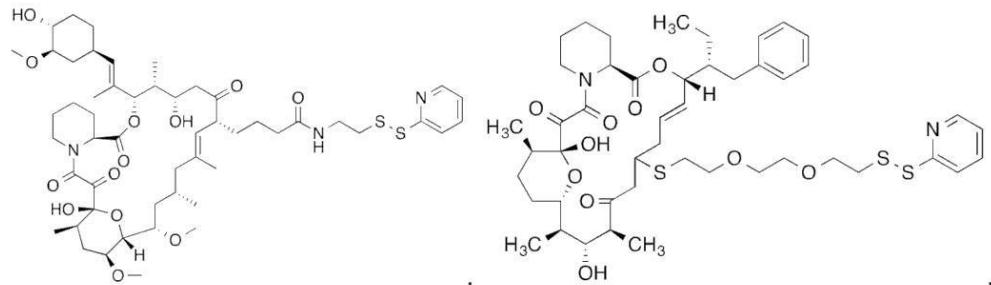
を含む、請求項 10 に記載の化合物または医薬的に許容可能な塩。

【請求項 1 2】

前記化合物が、

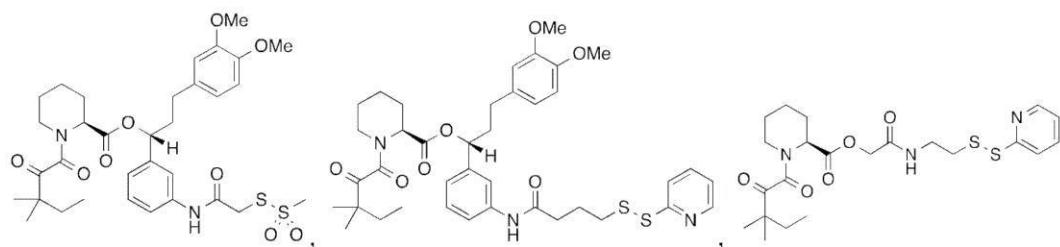
【化 7 - 1】

40

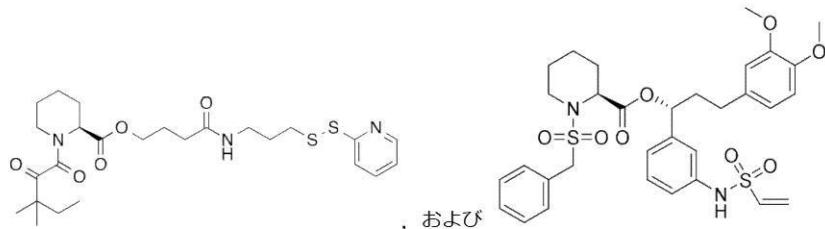


50

【化7-2】



10



, および

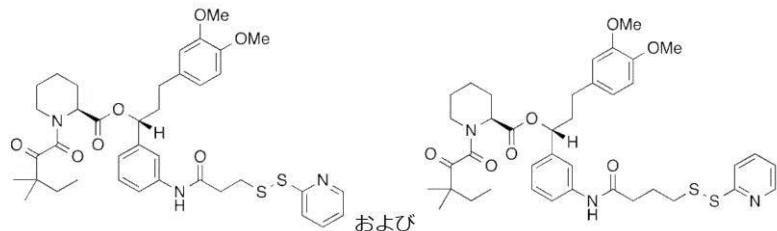
20

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物または医薬的に許容可能な塩。

【請求項13】

前記化合物が、

【化8】



30

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物または医薬的に許容可能な塩。

【請求項14】

請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物または医薬的に許容可能な塩および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項15】

標的タンパク質をモジュレートする治療方法であって、前記標的タンパク質と、モジュレーション量の前記化合物もしくは医薬的に許容可能な塩、または請求項14に記載の組成物とを接触させることを含む方法において使用するための、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物または医薬的に許容可能な塩。

【請求項16】

プロリルイソメラーゼの活性を阻害する治療方法であって、前記化合物および前記プロリルイソメラーゼの間の複合体の形成を可能とする条件下で、前記プロリルイソメラーゼを発現している細胞と、前期化合物もしくは医薬的に許容可能な塩、または請求項14に記載の組成物とを接触させ、それによって、プロリルイソメラーゼの活性を阻害することを含む方法において使用するための、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物または医薬的に許容可能な塩。

40

50