

【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 1 年 11 月 21 日 (2019.11.21)

【公表番号】特表 2019-501863 (P2019-501863A)

【公表日】平成 31 年 1 月 24 日 (2019.1.24)

【年通号数】公開・登録公報 2019-003

【出願番号】特願 2018-516828 (P2018-516828)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/66 (2017.01)
 C 0 7 H 15/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/706 (2006.01)
 C 0 7 D 211/60 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/445 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
 A 6 1 K 38/13 (2006.01)
 A 6 1 K 38/08 (2019.01)
 A 6 1 K 38/05 (2006.01)
 A 6 1 K 31/436 (2006.01)
 C 0 7 D 498/18 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 C 0 7 K 19/00 (2006.01)
 G 0 1 N 33/68 (2006.01)
 C 1 2 N 15/12 (2006.01)
 C 0 7 K 14/00 (2006.01)
 C 0 7 K 14/435 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/66 Z N A
 C 0 7 H 15/04 B
 A 6 1 K 31/706
 C 0 7 D 211/60
 C 0 7 D 401/12
 A 6 1 K 31/445
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 38/13
 A 6 1 K 38/08
 A 6 1 K 38/05
 A 6 1 K 31/436
 C 0 7 D 498/18
 A 6 1 P 37/06
 C 0 7 K 19/00
 G 0 1 N 33/68
 C 1 2 N 15/12
 C 0 7 K 14/00
 C 0 7 K 14/435

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 10 月 11 日 (2019.10.11)

【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】

タンパク質結合部分および架橋基を含む化合物において、
 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部分であり、
 前記架橋基は好適には、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り、
 前記架橋基はより好適には、スルフヒドリル反応性架橋基である、化合物。

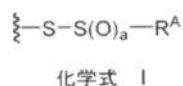
【請求項 2】

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からなる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

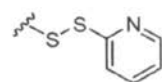
前記架橋基が、以下の (a) ~ (e) の構造であって、
 (a) 化学式 I の構造

【化 1】



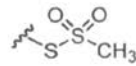
を含み、式中、波線は、前記化合物の残部への前記架橋基の付着点を例示し、
 a は、0、1、または 2 であり、
 R^A は、任意選択で置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、任意選択で置換されている C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換されている C₆ ~ C₁₀ アリール、または任意選択で置換されている C₂ ~ C₉ ヘテロアリールであり、
 好適には (i) R^A が、任意選択で置換されている C₂ ~ C₉ ヘテロアリールであり、好適には前記任意選択で置換されている C₂ ~ C₉ ヘテロアリールが、ピリジルであり、より好適には前記架橋基が、構造

【化 2】



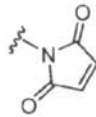
を含み、式中、波線は、前記化合物の残部への前記架橋基の付着点を例示し、または
 (ii) R^A が、任意選択で置換されている C₁ ~ C₆ アルキルであり、好適には前記任意選択で置換されている C₁ ~ C₆ アルキルが、メチルであり、より好適には前記架橋基が、構造

【化 3】



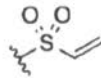
を含み、式中、波線は、前記化合物の残部への前記架橋基の付着点を例示する、構造、
 (b) 前記架橋基が、構造

【化 4】



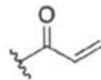
を含み、式中、波線は、前記化合物の残部への前記架橋基の付着点を例示する、構造、
 (c) 前記架橋基が、構造

【化 5】



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、構造、
 (d) 前記架橋基が、構造

【化 6】



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、構造、ま
 たは

(e) 塩化アルキルであって、好適には前記架橋基が、構造

【化 7】



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、塩化アル
 キルからなる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

プレゼンタータンパク質結合部分と架橋基とを含む化合物であって、好適には前記プレゼ
 ンタータンパク質結合部分が、F K B P 結合部分、シクロフィリン結合部分、または P I
 N 1 結合部分である、化合物。

【請求項 5】

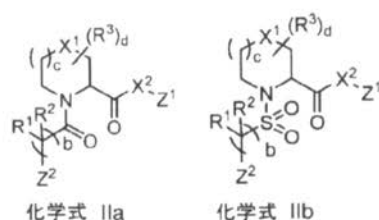
前記プレゼンタータンパク質結合部分が、

(a) F K B P 結合部分であって、好適には前記プレゼンタータンパク質結合部分が、F
 K B P 1 2、F K B P 1 2 . 6、F K B P 1 3、F K B P 2 5、F K B P 5 1、または F
 K B P 5 2 を結合することができ、好適には前記 F K B P 結合部分が、選択的 F K B P 結

合部分または非選択的 F K B P 結合部分である、F K B P 結合部分、または、
 (b) 前記シクロフィリン結合部分であって、好適には前記プレゼンタータンパク質結合
 部分が、P P 1 A、C Y P B、C Y P C、C Y P 4 0、C Y P E、C Y P D、N K T R、
 S R C y p、C Y P H、C W C 2 7、C Y P L 1、C Y P 6 0、C Y P J、P P I L 4、
 P P I L 6、R A N B P 2、または P P W D 1 を結合することができ、好適には前記シク
 ロフィリン結合部分が、選択的シクロフィリン結合部分または非選択的シクロフィリン結
 合部分である、前記シクロフィリン結合部分
 である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

(a) 前記 F K B P 結合部分が、化学式 I I a または I I b の構造
 【化 8】



を含み、式中、 Z^1 および Z^2 は、それぞれ独立に、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 $C_1 \sim C_6$ 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 ~ 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、

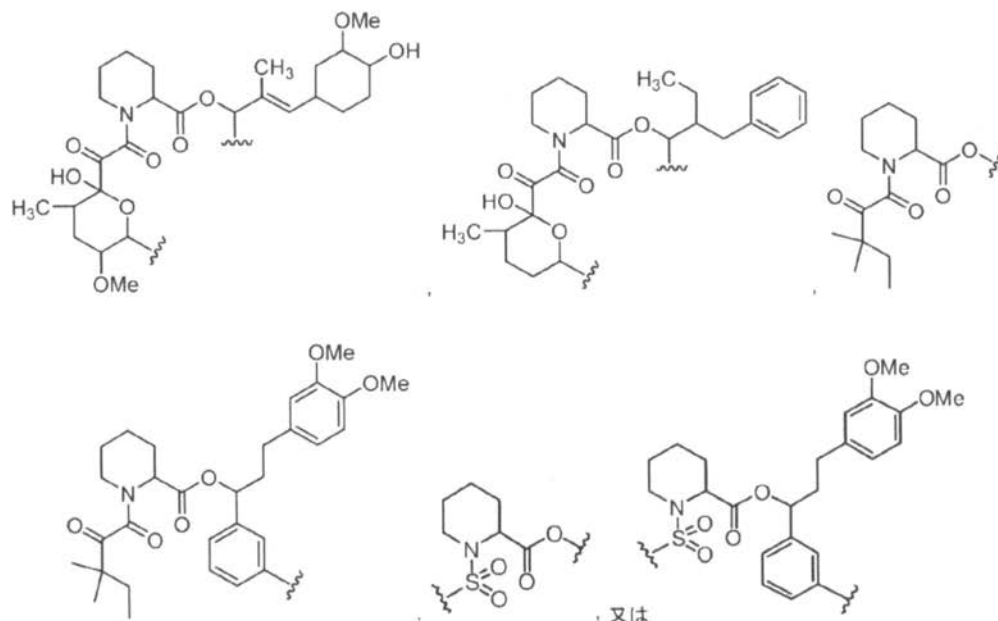
X^1 および X^2 は、それぞれ独立に、非存在、 CH_2 、O、S、SO、 SO_2 、または NR^4 であり、

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、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、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 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは 2 個の R^8 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、ま

たは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、好適には前記プレゼンタータンパク質結合部分が、構造

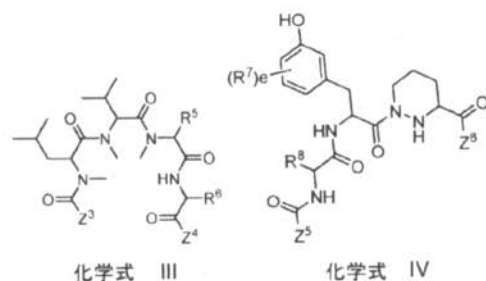
【化 9】



を有し、または、

(b) 前記シクロフィリン結合部分が、化学式 I I I または I V の構造

【化 10】



を有し、式中、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、および Z^6 は、それぞれ独立に、ヒドロキシル、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 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルであるか、あるいは Z^3 および Z^4 または Z^5 および Z^6 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 ~ 40 メンバーの大環状分子を形成し、

Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 Z^6 、または R^5 の少なくとも 1 つは、前記架橋基への付着点を含み

、
 e は、0、1、2、3、または 4 であり、

R^5 は、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

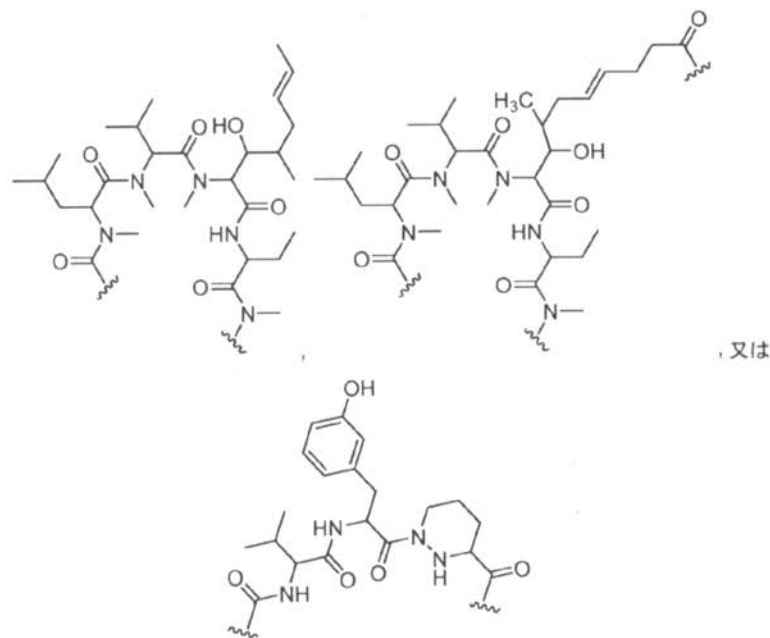
れている $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキニル、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、または任意選択で置換されている $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^6 は、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^7 は、独立に、ヒドロキシル、シアノ、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、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 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^8 は、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、好適には前記プレゼンタータンパク質結合部分が、
構造

【化 1 1】



を有する、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

前記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、
好適には前記リンカーが、化学式 V の構造

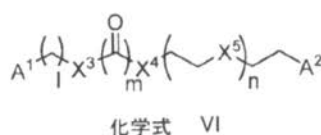
$A^1 - (B^1)_f - (C^1)_g - (B^2)_h - (D) - (B^3)_i - (C^2)_j - (B^4)_k - A^2$

化学式 V

を有し、式中、 A^1 は、前記リンカーおよびタンパク質結合部分の間の結合であり、 A^2

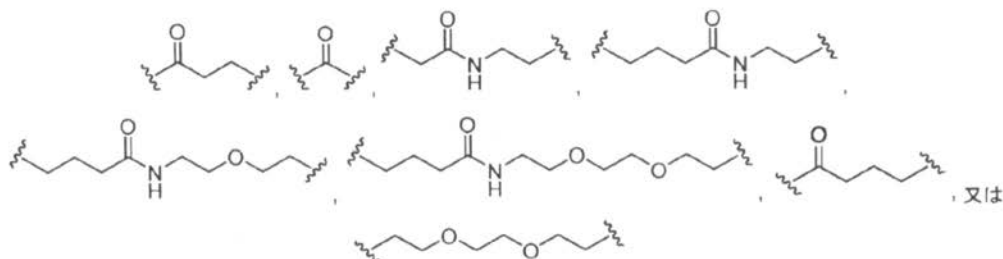
は、前記架橋基および前記リンカーの間の結合であり、 B^1 、 B^2 、 B^3 、および B^4 は、それぞれ独立に、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_2$ アルキル、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_3$ ヘテロアルキル、O、S、および NR^N から選択され、 R^N は、水素、任意選択で置換されている $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim 4$ アルケニル、任意選択で置換されている $C_2 \sim 4$ アルキニル、任意選択で置換されている $C_2 \sim 6$ ヘテロシクリル、任意選択で置換されている $C_6 \sim 12$ アリール、または任意選択で置換されている $C_1 \sim 7$ ヘテロアルキルであり、 C^1 および C^2 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 $C_1 \sim 10$ アルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim 10$ アルケニル、任意選択で置換されている $C_2 \sim 10$ アルキニル、任意選択で置換されている $C_2 \sim 6$ ヘテロシクリル、任意選択で置換されている $C_6 \sim 12$ アリール、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_10$ 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 $C_1 \sim 10$ ヘテロアルキル、または $A^1 - (B^1)_f - (C^1)_g - (B^2)_h -$ を $-(B^3)_i - (C^2)_j - (B^4)_k - A^2$ を連結している化学結合であり、より好適には前記リンカーが、化学式V Iの構造

【化12】



を有し、式中、 A^1 は、前記リンカーおよびタンパク質結合部分の間の結合であり、 A^2 は、前記架橋基および前記リンカーの間の結合であり、 l 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、 $-C-C-$ 、 CR^9R^{10} または NR^{11} であり、各 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} 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、さらに好適には前記リンカーが、構造

【化13】

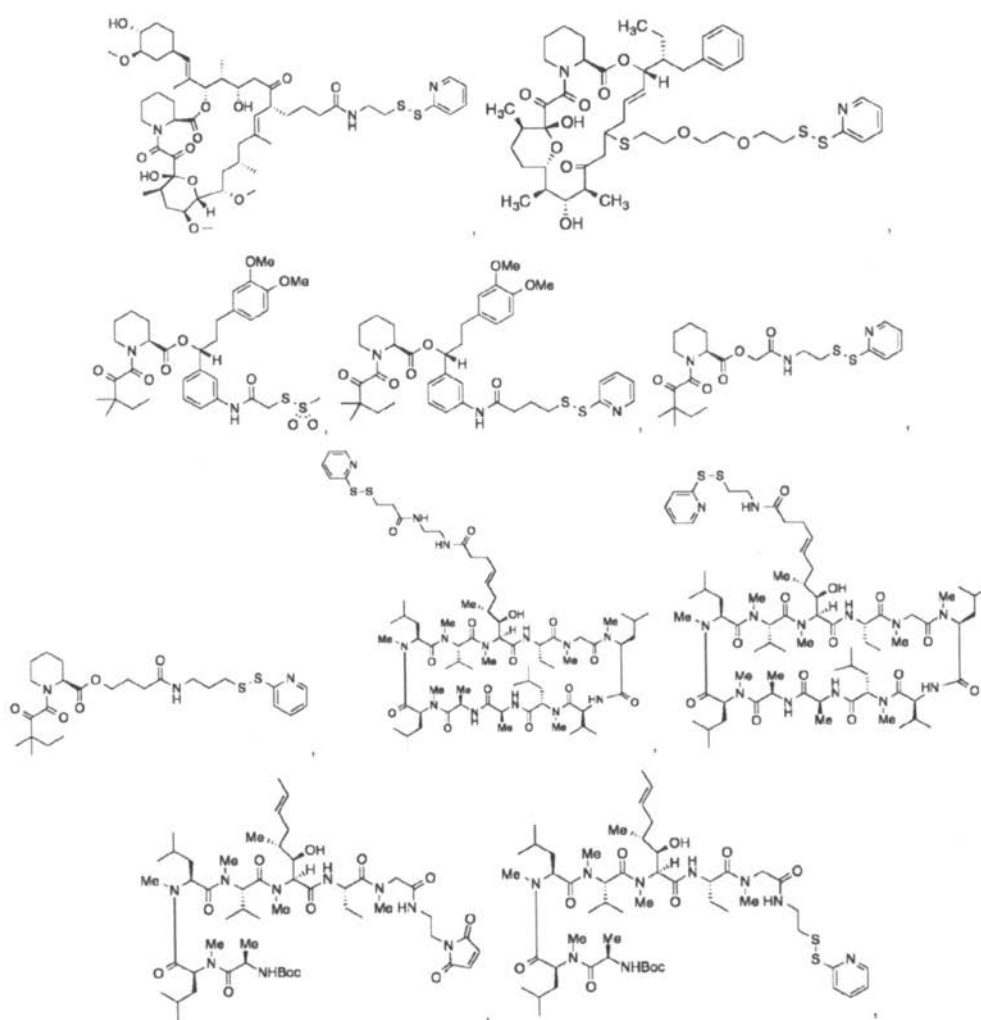


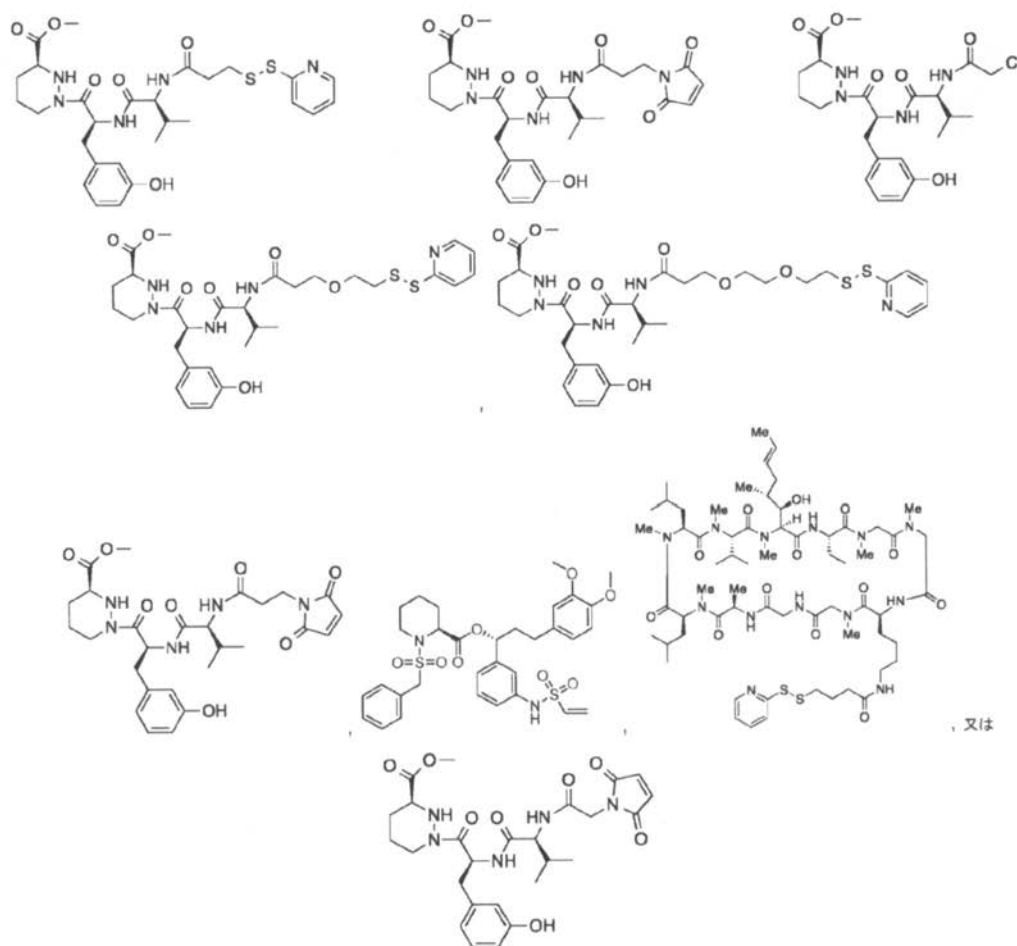
を含む、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

構造

【化 1 4】





を有する化合物。

【請求項 9】

請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 10】

標的タンパク質をモジュレートする方法であって、前記標的タンパク質と、モジュレーション量の請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 9 に記載の組成物とを接触させることを含む、方法。

【請求項 11】

プロリルイソメラーゼ活性を阻害する方法であって、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、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 9 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活性を阻害することを含む、方法。