

【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】



化学式 I

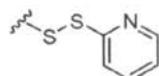
を含み、式中、波線は、前記化合物の残部への前記架橋基の付着点を例示し、

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

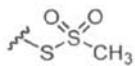
【化2】



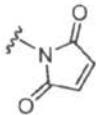
を含み、式中、波線は、前記化合物の残部への前記架橋基の付着点を例示し、または

(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

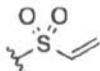
【化3】

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

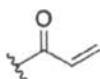
【化4】

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、FKBP結合部分、シクロフィリン結合部分、またはPIN1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) FKBP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、FKBP12、FKBP12.6、FKBP13、FKBP25、FKBP51、またはFKBP52を結合することができ、好適には前記FKBP結合部分が、選択的FKBP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、

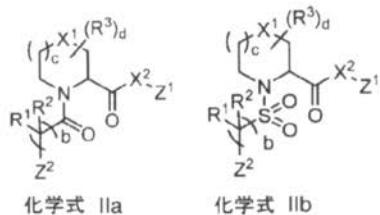
(b) 前記シクロフィリン結合部分であって、好適には前記プレゼンタータンパク質結合部分が、 P P 1 A 、 C Y P B 、 C Y P C 、 C Y P 4 0 、 C Y P E 、 C Y P D 、 N K T R 、 S R C y p 、 C Y P H 、 C W C 2 7 、 C Y P L 1 、 C Y P 6 0 、 C Y P J 、 P P I L 4 、 P P I L 6 、 R A N B P 2 、または P P W D 1 を結合することができ、好適には前記シクロフィリン結合部分が、選択的シクロフィリン結合部分または非選択的シクロフィリン結合部分で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

【化 8】



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 アルキル、任意選択で置換されている C₁ ~ C₆ ヘテロアルキルであるか、あるいは Z¹ および Z² 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、 Z¹ または Z² 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、

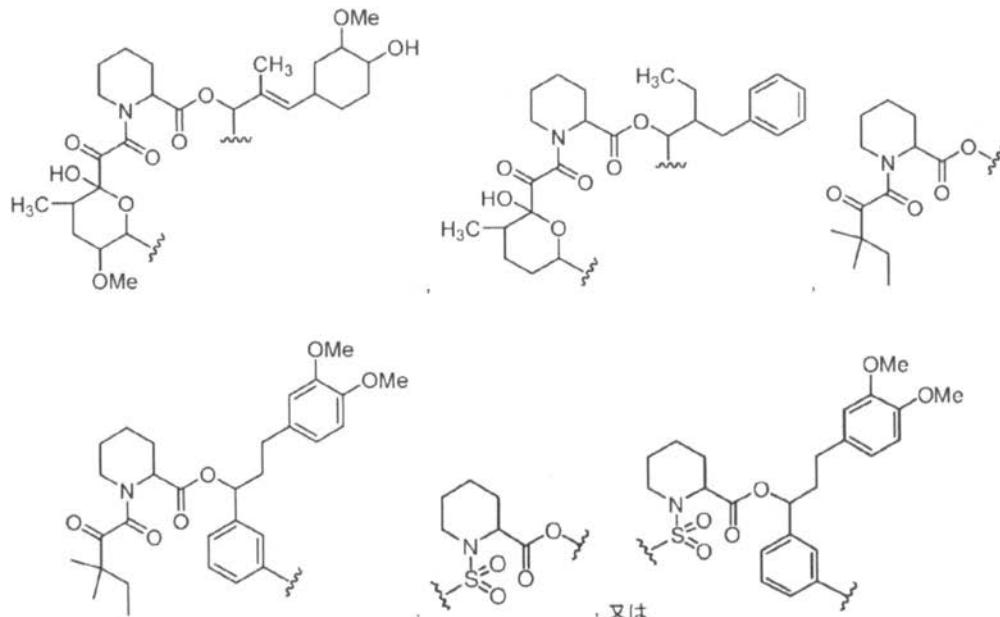
X¹ および X² は、それぞれ独立に、非存在、 CH₂ 、 O 、 S 、 SO 、 SO₂ 、または NR⁴ であり、

各 R¹ および R² は、独立に、水素、ヒドロキシリル、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 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 C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換されている C₂ ~ C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換されている C₂ ~ C₆ ヘテロアルキニル、任意選択で置換されている C₃ ~ C₁₀ 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、任意選択で置換されている C₆ ~ C₁₀ アリール C₁ ~ C₆ アルキル、任意選択で置換されている C₂ ~ C₉ ヘテロシクリル、任意選択で置換されている C₂ ~ C₉ ヘテロシクリル C₁ ~ C₆ アルキルであるか、あるいは R¹ および R² 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 R¹ および R² は合わさって、任意選択で置換されている C₃ ~ C₁₀ カルボシクリルまたは任意選択で置換されている C₂ ~ C₉ ヘテロシクリルを形成し、

各 R³ は、独立に、ヒドロキシリル、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 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 C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル、任意選択で置換されている C₂ ~ C₆ ヘテロアルケニル、任意選択で置換されている C₂ ~ C₆ ヘテロアルキニル、任意選択で置換されている C₃ ~ C₁₀ 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、任意選択で置換されている C₆ ~ C₁₀ アリール C₁ ~ C₆ アルキル、任意選択で置換されている C₂ ~ C₉ ヘテロシクリル、または任意選択で置換されている C₂ ~ C₉ ヘテロシクリル C₁ ~ C₆ アルキルであるか、あるいは 2 個の R⁸ は合わさって、任意選択で置換されている C₃ ~ C₁₀ 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、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

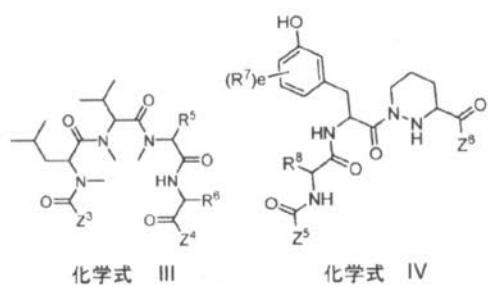
【化9】



を有し、または、

(b) 前記シクロフィリン結合部分が、化学式 III または IV の構造

【化10】



化学式 III

化学式 IV

を有し、式中、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、および Z^6 は、それぞれ独立に、ヒドロキシリル、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

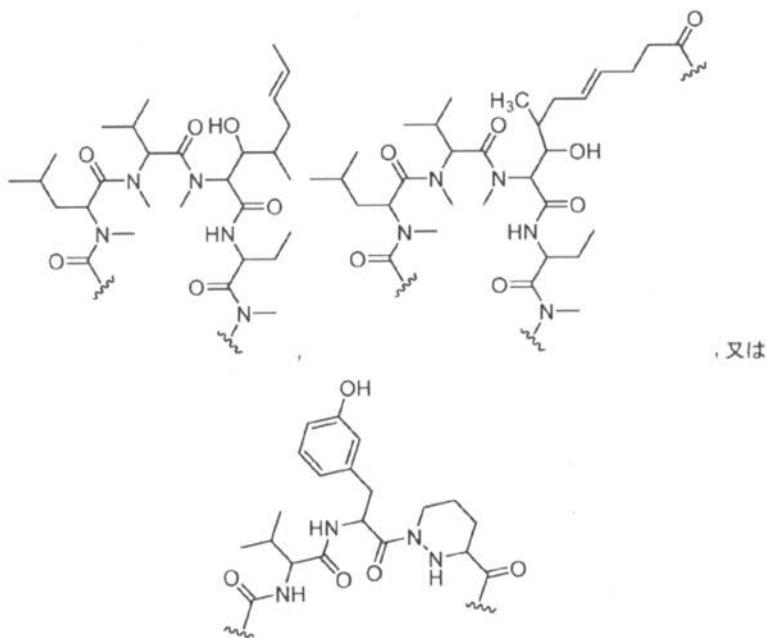
れている $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルケニル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_6$ ヘテロアルキニル、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_{10}$ カルボシクリル、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換されている $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル、または任意選択で置換されている $C_2 \sim C_9$ 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 $C_3 \sim C_{10}$ 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11】



, 又は

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

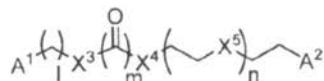
$A^1 - (B^1)_f - (C^1)_g - (B^2)_h - (D) - (B^3)_i - (C^2)_j - (B^4)_k - A^2$

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、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C₆～C₁₂アリール、任意選択で置換されているC₂～C₁₀ヘテロアルキル、またはA¹- (B¹)_f- (C¹)_g- (B²)_h- (B³)_i- (C²)_j- (B⁴)_k- A²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の構造

【化12】



化学式 VI

を有し、式中、A¹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、

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、

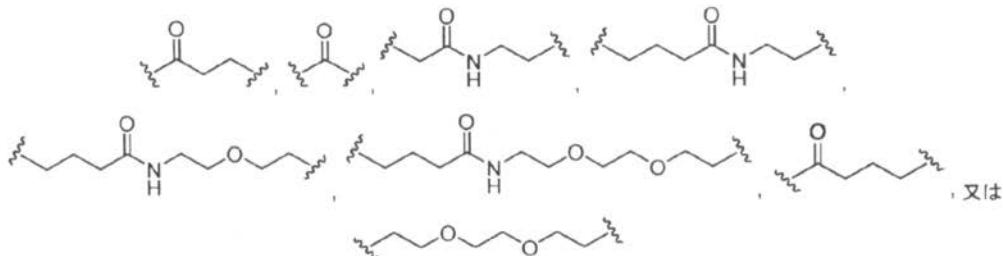
mは、0または1であり、

nは、0、1、または2であり、

X³、X⁴、およびX⁵は、それぞれ独立に、非存在、O、S、-C-C-、CR⁹R¹₀またはNR¹R¹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】

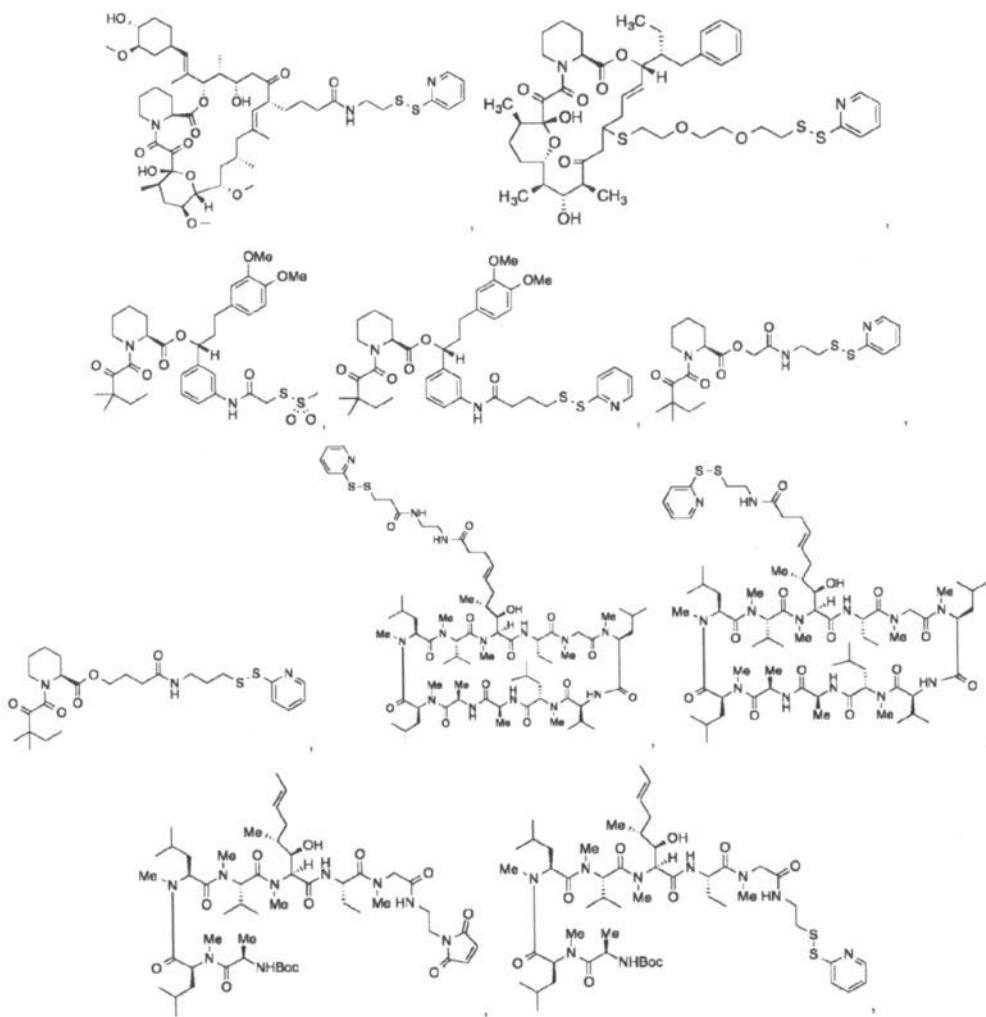


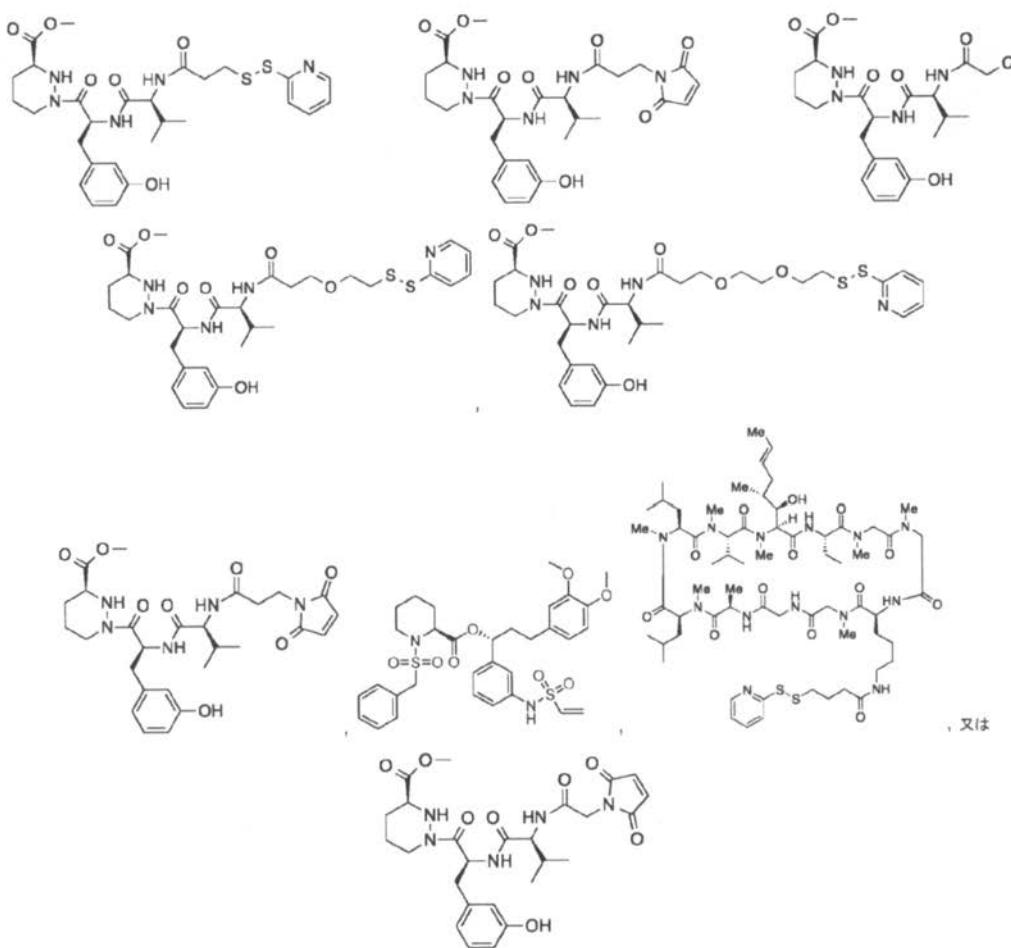
を含む、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

構造

【化14】





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。