

【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10月4日(2018.10.4)

【公開番号】特開2018-35142(P2018-35142A)

【公開日】平成30年3月8日(2018.3.8)

【年通号数】公開・登録公報2018-009

【出願番号】特願2017-154022(P2017-154022)

【国際特許分類】

C 07 H	21/04	(2006.01)
C 12 N	15/09	(2006.01)
C 07 K	14/315	(2006.01)
A 61 K	47/54	(2017.01)
A 61 K	47/26	(2006.01)
A 61 P	9/00	(2006.01)
A 61 P	3/00	(2006.01)
A 61 P	7/00	(2006.01)
A 61 P	1/16	(2006.01)
A 61 P	3/06	(2006.01)
A 61 P	3/10	(2006.01)

【F I】

C 07 H	21/04	C S P B
C 12 N	15/00	Z N A A
C 07 K	14/315	
A 61 K	47/54	
A 61 K	47/26	
A 61 P	9/00	
A 61 P	3/00	
A 61 P	7/00	
A 61 P	1/16	
A 61 P	3/06	
A 61 P	3/10	

【手続補正書】

【提出日】平成30年8月23日(2018.8.23)

【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

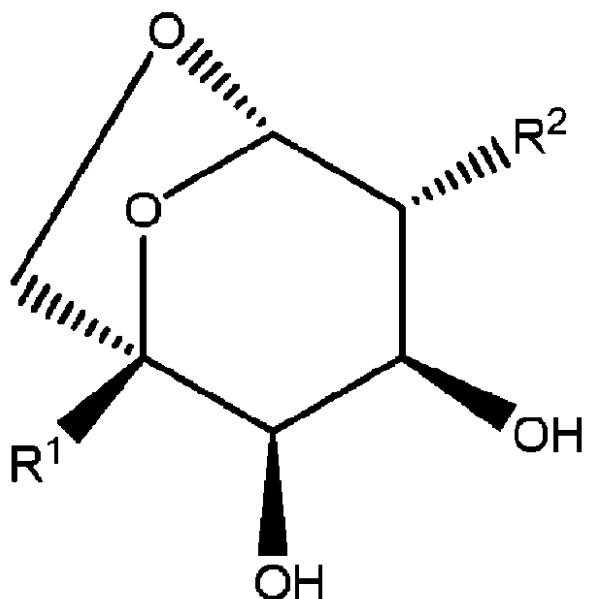
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

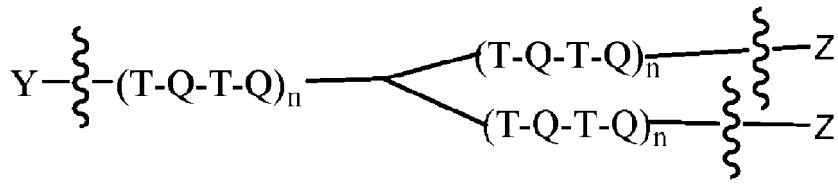
式(A)の化合物

【化 1】

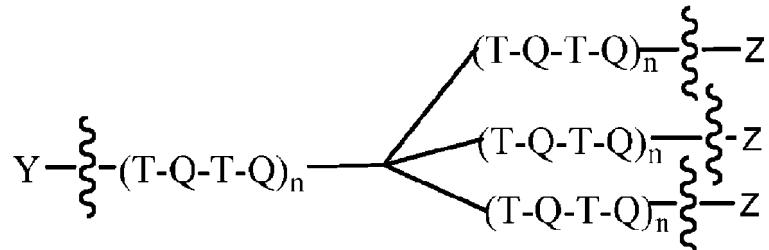


(A)

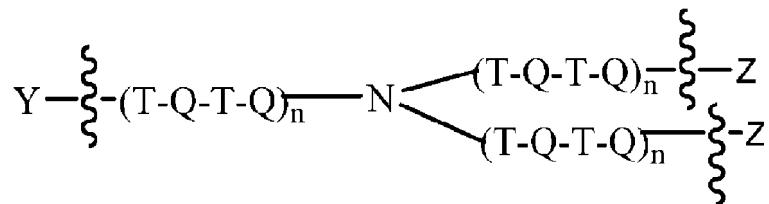
[式中、  
R<sup>1</sup>は、-Z-X-Yであり、  
Xは、構造L1～L10のいずれかのリンカーであり、



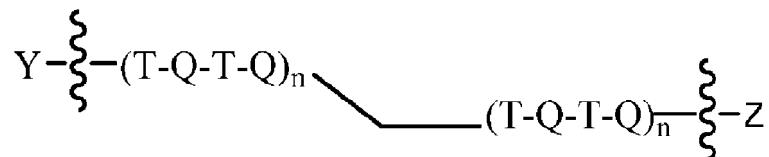
L1



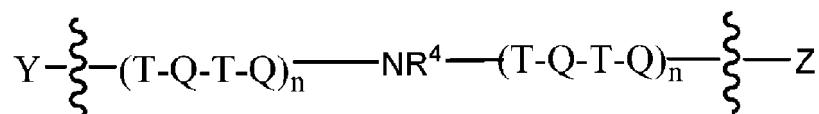
L2



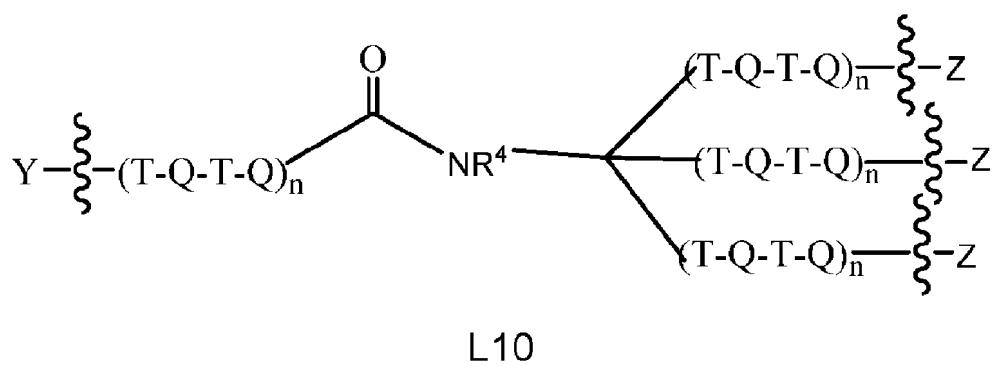
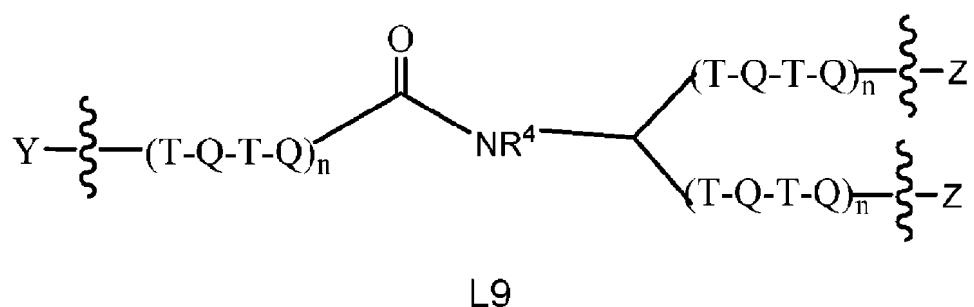
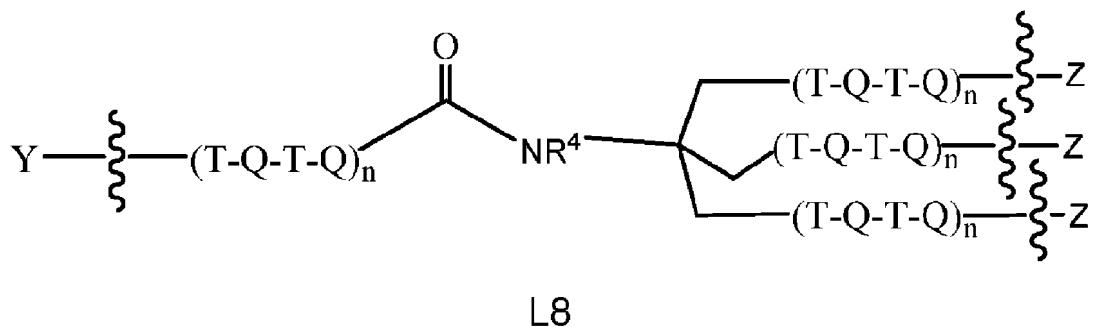
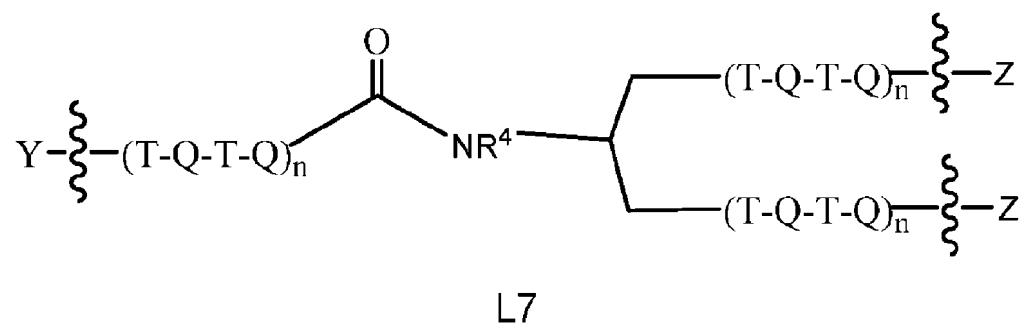
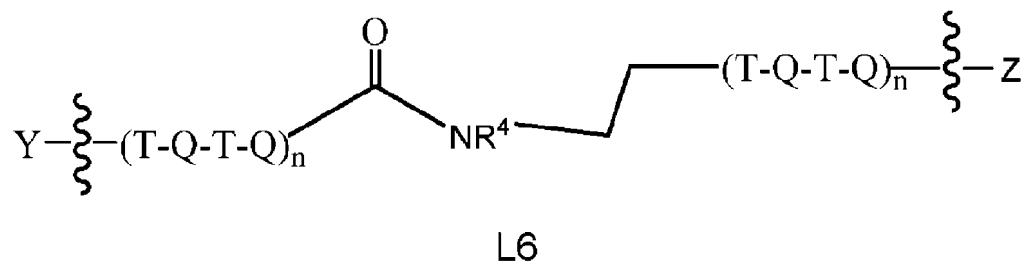
L3



L4



L5



各Qは、独立に、存在しないか、またはC(O)、C(O)-NR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>-C(O)、O-C(O)-NR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>-C(O)-O、-CH<sub>2</sub>-、ヘテロアリール、もしくはO、S、S-S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、およびNR<sup>4</sup>から選択されるヘテロ原子基であり、少なくとも2個の炭素原子が、ヘテロ原子基O、S、S-S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、およびNR<sup>4</sup>を、他のいずれかのヘテロ原子基と隔ててあり、

各Tは、独立に、存在しないか、またはアルキレン、アルケニレン、もしくはアルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンの1つまたは複数の-CH<sub>2</sub>-基は、-O-、-S-、および-N(R<sup>4</sup>)-から独立に選択されるヘテロ原子基でそれぞれ独立に置き換えられていてもよく、ヘテロ原子基は、少なくとも2個の炭素原子で隔てられており、

Yは、Cas9リボ核タンパク質、Cas9タンパク質、またはプラスミドであり、

Zは、存在しないか、または-C-C-、-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-C(O)-N(R<sup>4</sup>)-、-CH<sub>2</sub>-S-、-CH<sub>2</sub>-S(O)-、-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)-、-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)-C(O)-、-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)-C(O)-O-、-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)-C(O)-N(R<sup>4</sup>)-、-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-、-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-N(R<sup>4</sup>)-、-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-、またはアリールもしくはヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは、R<sup>5</sup>で置換されていてもよく、

各nは、独立に、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、または40であり、nが1より大きい場合、各(T-Q-T-Q)の各Tおよび各Qは、独立に選択され、

R<sup>2</sup>は、-OH、-N<sub>3</sub>、-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-R<sup>3</sup>、-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-OR<sup>3</sup>、テトラゾール、またはトリアゾールであり、テトラゾールおよびトリアゾールは、R<sup>3</sup>で置換されていてもよく、

各R<sup>3</sup>は、独立に、-H、-(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>)アルキル、ハロ置換(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>)アルキル、または(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキルであり、アルキルまたはシクロアルキルの-CH<sub>2</sub>-基は、-O-、-S-、および-N(R<sup>4</sup>)-から独立に選択されるヘテロ原子基でそれぞれ置き換えられていてもよく、アルキルの-CH<sub>3</sub>は、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>4</sup>、および-S(R<sup>4</sup>)から選択されるヘテロ原子基で置き換えられていてもよく、ヘテロ原子基は、少なくとも2個の炭素原子で隔てられており、

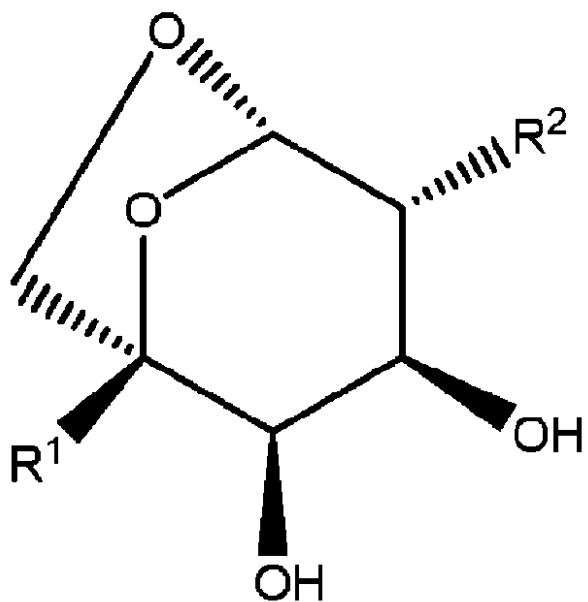
各R<sup>4</sup>は、独立に、-H、-(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>)アルキル、または(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキルであり、少なくとも2個の炭素原子で隔てられた、アルキルまたはシクロアルキルの1~6つの-CH<sub>2</sub>-基は、-O-、-S-、または-N(R<sup>4</sup>)-で置き換えられていてもよく、アルキルの-CH<sub>3</sub>は、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>4</sup>、および-S(R<sup>4</sup>)から選択されるヘテロ原子基で置き換えられていてもよく、ヘテロ原子基は、少なくとも2個の炭素原子で隔てられており、アルキルおよびシクロアルキルは、ハロ原子で置換されていてもよく、

各R<sup>5</sup>は、独立に、-H、(C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub>)シクロアルキル、または(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキルであり、少なくとも2個の炭素原子で隔てられた、アルキルまたはシクロアルキルの1~6つの-CH<sub>2</sub>-基は、-O-、-S-、または-N(R<sup>4</sup>)-で置き換えられていてもよく、アルキルの-CH<sub>3</sub>は、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>4</sup>、および-S(R<sup>4</sup>)から選択されるヘテロ原子基で置き換えられていてもよく、ヘテロ原子基は、少なくとも2個の炭素原子で隔てられており、アルキルおよびシクロアルキルは、1~6つのハロ原子で置換されていてもよい】

または薬学的に許容できるその塩。

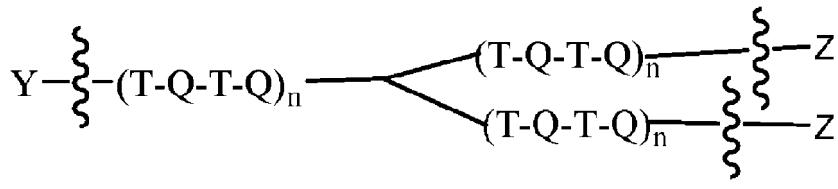
【請求項2】

式(A)の化合物  
【化1】

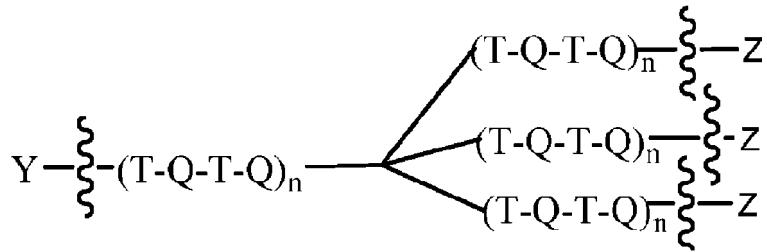


(A)

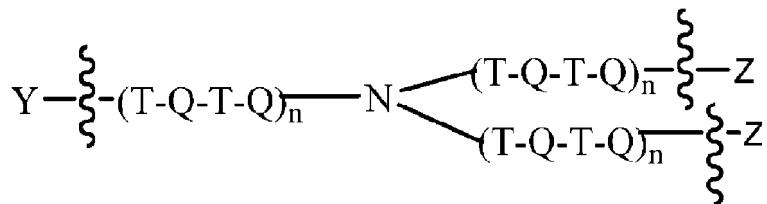
[式中、  
R<sup>1</sup>は、-Z-X-Y、-Z-Y、-X-Y、-X、-Y、または-Z-Xであり、  
Xは、構造L1～L10のいずれかのリンクーであり、



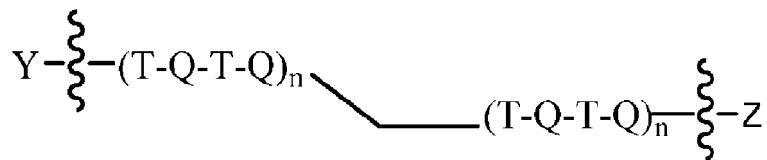
L1



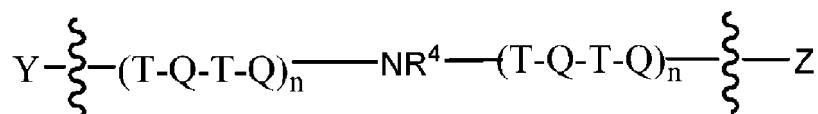
L2



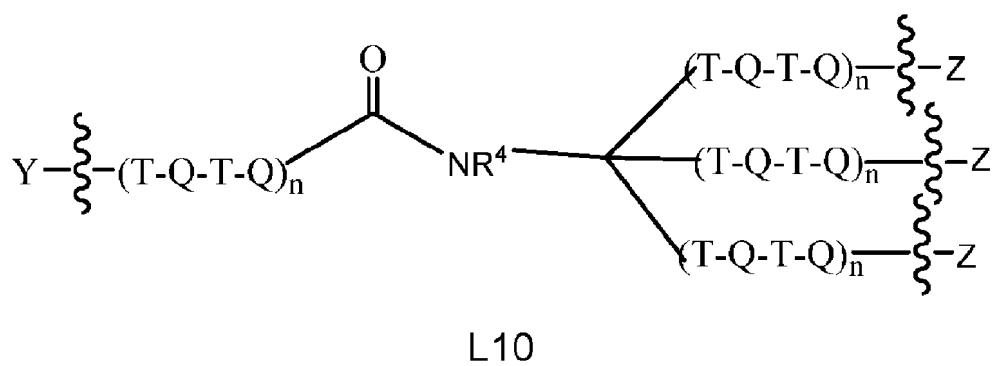
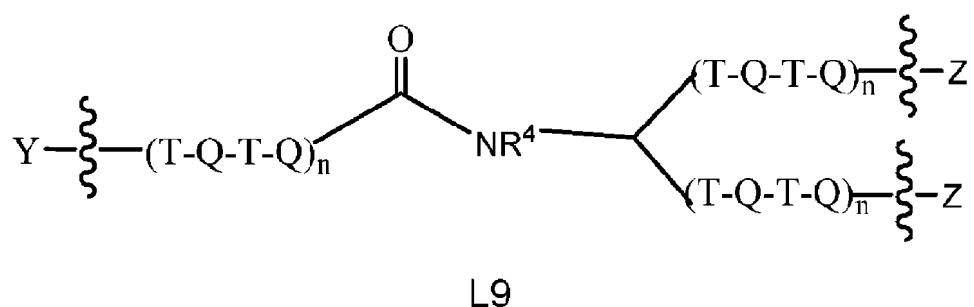
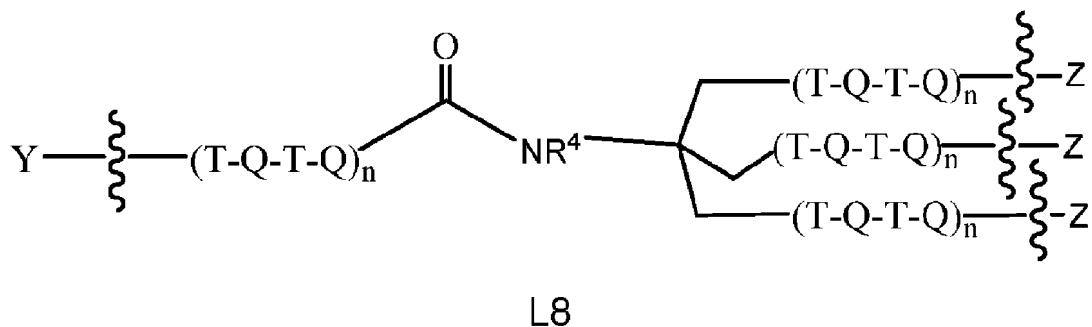
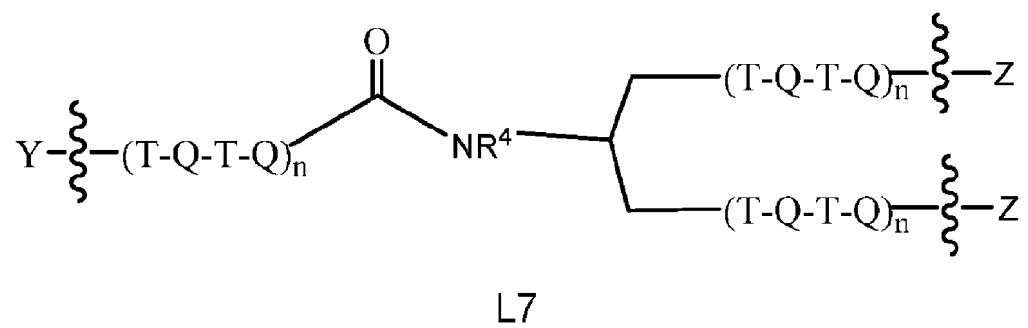
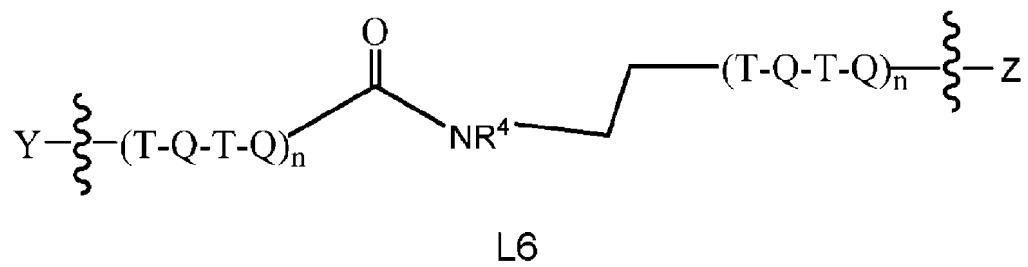
L3



L4



L5



各 Q は、独立に、存在しないか、または C(O)、C(O)-NR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>-C(O)、O-C(O)-NR<sup>4</sup>、NR<sup>4</sup>-C(O)-O、-CH<sub>2</sub>-、ヘテロアリール、もしくは O、S、S-S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、および NR<sup>4</sup> から選択されるヘテロ原子基であり、少なくとも 2 個の炭素原子が、ヘテロ原子基 O、S、S-S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、および NR<sup>4</sup> を、他のいずれかのヘテロ原子基と隔ててあり、

各 T は、独立に、存在しないか、またはアルキレン、アルケニレン、もしくはアルキニレンであり、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンの 1 つまたは複数の -CH<sub>2</sub>- 基は、-O-、-S-、および -N(R<sup>4</sup>)- から独立に選択されるヘテロ原子基でそれぞれ独立に置き換えられていてもよく、ヘテロ原子基は、少なくとも 2 個の炭素原子で隔てられており、

Y は、R<sup>6</sup>、Cas9 リボ核タンパク質、Cas9 タンパク質、またはプラスミドであり、

Z は、-C-C-、-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-C(O)-N(R<sup>4</sup>)-、-CH<sub>2</sub>-S-、-CH<sub>2</sub>-S(O)-、-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)-、-C(O)-O-、-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)-、-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)-C(O)-O-、-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)-C(O)-N(R<sup>4</sup>)-、-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-N(R<sup>4</sup>)-、-CH<sub>2</sub>-O-C(O)-O-、またはアリールもしくはヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは、R<sup>5</sup> で置換されていてもよく、

各 n は、独立に、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、または 40 であり、n が 1 より大きい場合、各 (T-Q-T-Q) の各 T および各 Q は、独立に選択され、

R<sup>2</sup> は、-OH、-N<sub>3</sub>、-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-R<sup>3</sup>、-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-OR<sup>3</sup>、-N(R<sup>3</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>3</sup>、テトラゾール、またはトリアゾールであり、テトラゾールおよびトリアゾールは、R<sup>3</sup> で置換されていてもよく、

各 R<sup>3</sup> は、独立に、-H、-(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>) アルキル、ハロ置換(C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>) アルキル、または(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>) シクロアルキルであり、アルキルまたはシクロアルキルの -CH<sub>2</sub>- 基は、-O-、-S-、および -N(R<sup>4</sup>)- から独立に選択されるヘテロ原子基でそれぞれ置き換えられていてもよく、アルキルの -CH<sub>3</sub> は、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>4</sup>、および -S(R<sup>4</sup>) から選択されるヘテロ原子基で置き換えられていてもよく、ヘテロ原子基は、少なくとも 2 個の炭素原子で隔てられており、

各 R<sup>4</sup> は、独立に、-H、-(C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>) アルキル、または(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>) シクロアルキルであり、少なくとも 2 個の炭素原子で隔てられた、アルキルまたはシクロアルキルの 1~6 つの -CH<sub>2</sub>- 基は、-O-、-S-、または -N(R<sup>4</sup>)- で置き換えられていてもよく、アルキルの -CH<sub>3</sub> は、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>4</sup>、および -S(R<sup>4</sup>) から選択されるヘテロ原子基で置き換えられていてもよく、ヘテロ原子基は、少なくとも 2 個の炭素原子で隔てられており、アルキルおよびシクロアルキルは、ハロ原子で置換されていてもよく、

各 R<sup>5</sup> は、独立に、-H、(C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub>) シクロアルキル、または(C<sub>1</sub>~C<sub>60</sub>) アルキルであり、シクロアルキルの 1~6 つの -CH<sub>2</sub>- 基またはアルキルの 1~20 の -CH<sub>2</sub>- 基は、-O-、-S-、および -N(R<sup>4</sup>)- から独立に選択されるヘテロ原子でそれぞれ置き換えられていてもよく、ヘテロ原子は、少なくとも 2 個の炭素原子で隔てられており、アルキルの -CH<sub>3</sub> は、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>4</sup>、および -S(R<sup>4</sup>) から選択されるヘテロ原子基で置き換えられていてもよく、ヘテロ原子基は、少なくとも 2 個の炭素原子で隔てられており、アルキルおよびシクロアルキルは、ハロ原子で置換されていてもよく、

各 R<sup>6</sup> は、独立に、H、-C-C H、-C=C H<sub>2</sub>、-C H<sub>3</sub>、-N<sub>3</sub>、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-O H、-S(O)-(R<sup>4</sup>)、-S(O)<sub>2</sub>-(R<sup>4</sup>)、-C(O)-O H、-S-S-アリール、-S-S-ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、各アリールまたはヘテロアリールは、R<sup>5</sup>で置換されていてもよい】または薬学的に許容できるその塩。

【請求項3】

R<sup>1</sup>が、-X-Yであり、R<sup>2</sup>が、-NH-C(O)-CH<sub>3</sub>である請求項1または2に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項4】

式(A)の化合物が、肝細胞上に存在する受容体に結合することのできる、請求項1または2に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩。

【請求項5】

肝細胞上に存在する受容体がアシアロ糖タンパク質受容体である、請求項4に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項6】

(i) 請求項5に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩と、(ii)薬学的に許容できる添加剤、希釈剤、または担体とを含む医薬組成物。

【請求項7】

前記化合物または前記治療上許容できるその塩が治療有効量で存在する、請求項6に記載の組成物。