

【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 10 月 17 日 (2019.10.17)

【公表番号】特表 2018-526421 (P2018-526421A)

【公表日】平成 30 年 9 月 13 日 (2018.9.13)

【年通号数】公開・登録公報 2018-035

【出願番号】特願 2018-513300 (P2018-513300)

【国際特許分類】

C 0 7 D	495/14	(2006.01)
A 6 1 K	31/5517	(2006.01)
A 6 1 P	15/16	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	5/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	31/14	(2006.01)
A 6 1 P	31/22	(2006.01)
A 6 1 P	31/16	(2006.01)
A 6 1 P	31/20	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	39/00	(2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D	495/14	C S P E
A 6 1 K	31/5517	
A 6 1 P	15/16	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	5/00	

A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 31/14
 A 6 1 P 31/22
 A 6 1 P 31/16
 A 6 1 P 31/20
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 39/00

【手続補正書】

【提出日】令和1年9月2日(2019.9.2)

【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

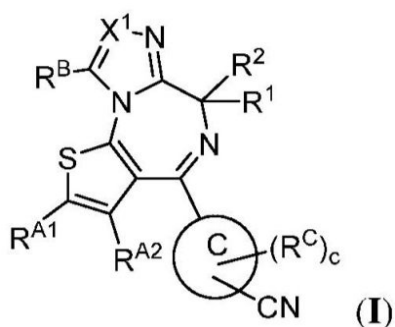
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体であって、式中：

R^{A1} は、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

R^{A2} は、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

X^1 は、Nまたは CR^5 であり、ここで R^5 は、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-S$

R^f 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

R^B は、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

環Cは、アリールまたはヘテロアリールである；

R^C の各々は、独立して、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、任意置換スルホニル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

cは、0、1、2、3、または4である；

R^1 は、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、または $-(CH_2)_nL$ であり、ここでnは、0、1、2、3、または4であり、およびLは、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-C(=O)NR^3R^4$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-S(=O)_2OR^3$ 、 $-S(=O)_2NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-N(R^4)C(=O)R^3$ 、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールである；

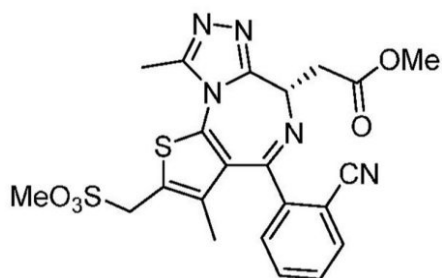
R^2 は、水素、ハロゲン、または任意置換アルキルである；

R^3 および R^4 の各々は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、または任意置換アシル、酸素保護基、または窒素保護基であるか、または、 R^3 および R^4 が、結び合って、任意置換複素環または任意置換ヘテロアリール環を形成する；および

R^f の各々は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、任意置換スルホニル、酸素保護基、または窒素保護基であるか、または、2個の R^f が、結び合って、任意置換複素環または任意置換ヘテロアリール環を形成する；

ただし、化合物は、

【化2】



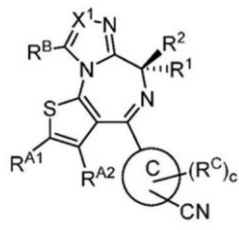
ではない、

前記化合物またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体。

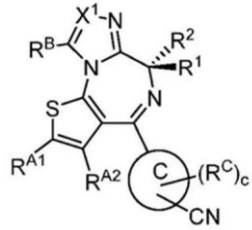
【請求項2】

化合物が、式(I-A-1)、(I-A-2)、(I-B-1)、(I-C-1)、(I-D-1)、または(I-E-1)：

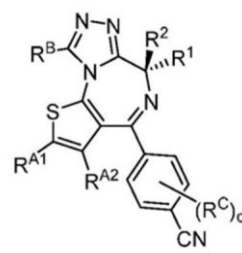
【化 3】



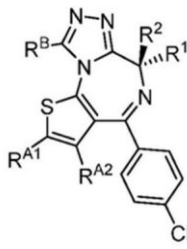
(I-A-1)



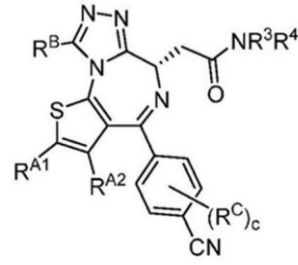
(I-A-2)



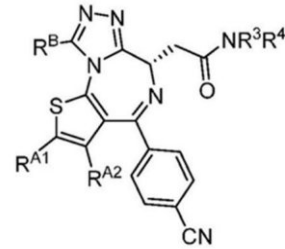
(I-B-1)



(I-C-1)



(I-D-1)



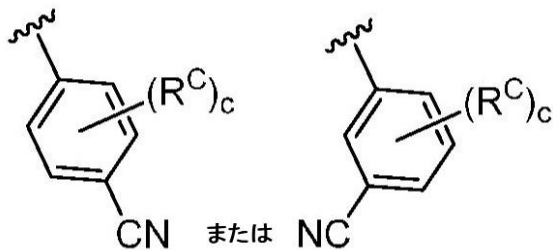
(I-E-1)

で表される請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体。

【請求項 3】

環 C が、式：

【化 4】



で表される請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4】

R^{A1} および R^{A2} がともに、水素または任意置換 C_{1-6} アルキルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 5】

以下の記載 (A) ~ (F)

A) R^1 が、 $-(CH_2)_n C(=O)OR^3$ であり、任意に n が 1 である；

B) R^1 が、 $-(CH_2)_n S(=O)_2 R^3$ であり、任意に n が 1 である；

C) R^1 が、 $-(CH_2)_n NR^3 R^4$ であり、任意に n が 1 である；

D) R^1 が、 $-(CH_2)_n L$ であり、 L は、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールであり、任意に n が 1 である；

E) R^1 が、 $-(CH_2)_n C(=O)NR^3 R^4$ であり、任意に n が 1 であり、任意に R^3 が、水素であり、 R^4 が、任意置換 C_{1-6} アルキルまたは任意置換アリールであるか、または

式中、 R^3 が、水素であり、 R^4 が、非置換 C_{1-6} アルキルまたは置換 C_{1-6} アルキルであり、

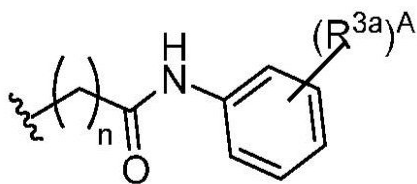
ここで置換基は水素、ヒドロキシル、および任意置換ヘテロシクリルからなる群から選択されるか、または

式中、 R^3 および R^4 が、結び合って、任意置換複素環を形成する、または

式中、 R^3 および R^4 が、結び合って、任意置換のピペリジニル、ジヒドロピリジニル、
 ピペラジニル、またはモルホリニル環を形成する；

F) R^1 が、式：

【化 5】



で表され、

R^{3a} は、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、
 任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロ
 アリール、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^g)_2$ 、または $-NO_2$ であ
 る；

R^g は、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カル
 ボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、ま
 たは窒素保護基である；および

A は、0、1、2、3、4、または 5 である、

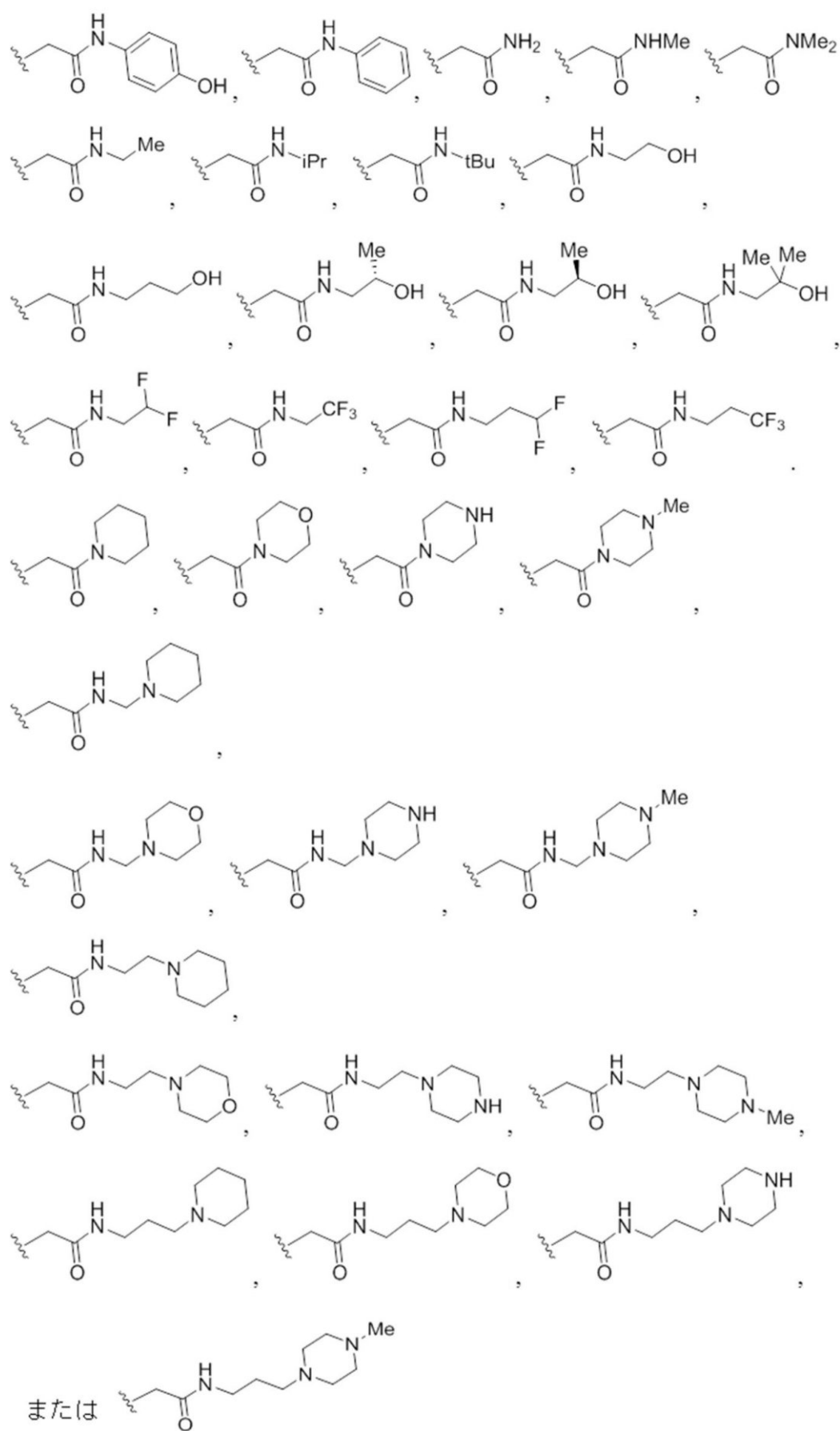
の 1 が該当する、

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 6】

A) R^1 が、

【化 6】



である、

および / あるいは

B) 以下の記載 (i) ~ (v)

(i) R^2 が、水素である ;

(i i) X^1 が、Nである ;

(i i i) R^B が、水素または任意置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキルである ;

(i v) R^B が、非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキルである ;

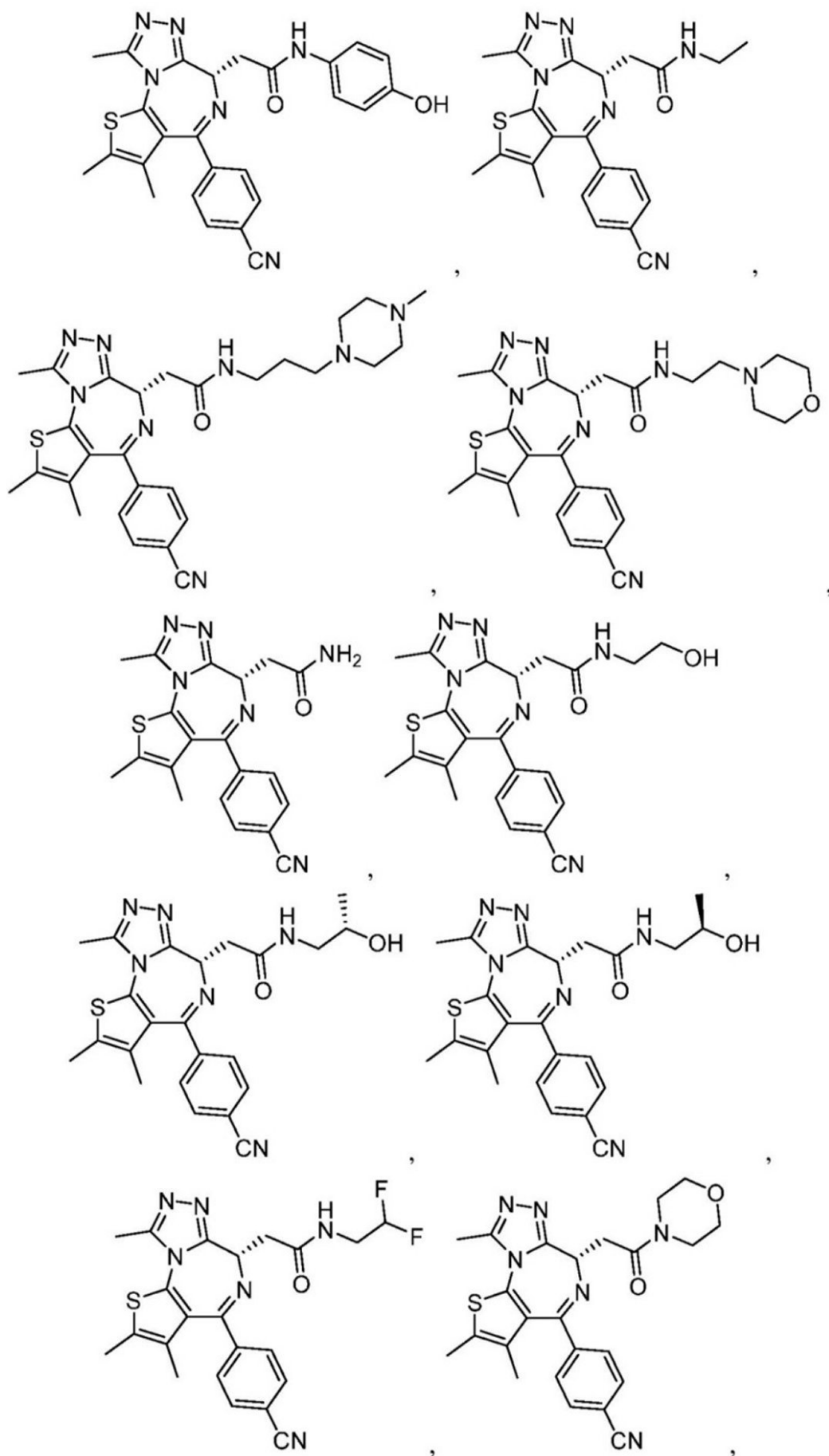
(v) R^B が、メチルである ;

の 1 以上が該当する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

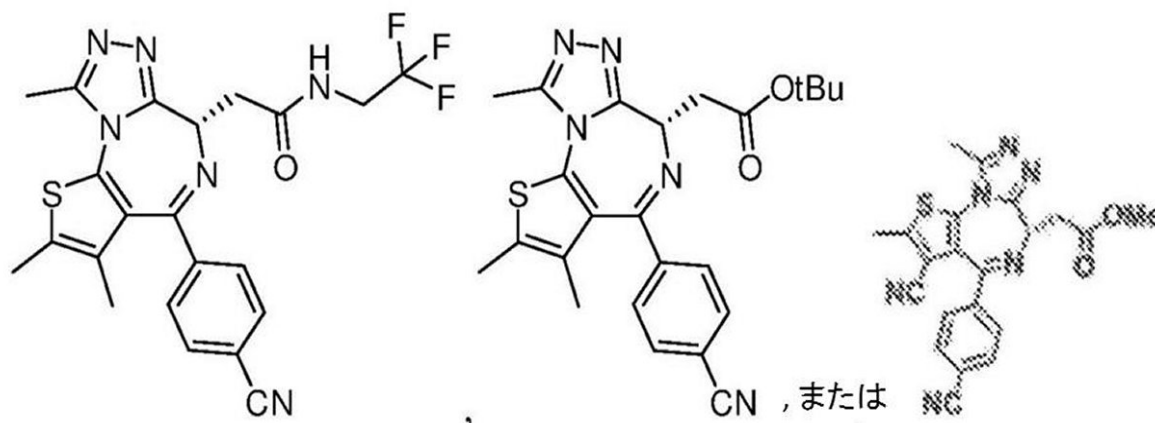
【請求項 7】

化合物が、式

【化 7】



【化 8】

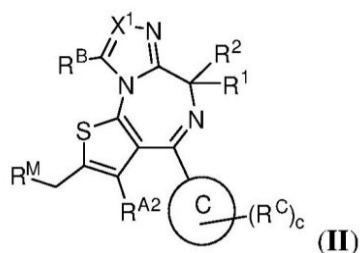


で表される請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体。

【請求項 8】

式 (I I) :

【化 9】



で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体であって、式中：

R^M は、 $-CN$ 、 $-N(R^f)_2$ 、または $-CH_2N(R^f)_2$ である；

R^{A2} は、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

X^1 は、Nまたは CR^5 であり、ここで R^5 は、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

R^B は、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

環 C は、アリールまたはヘテロアリールである；

R^C の各々は、独立して、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、任意置換スルホニル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

c は、0、1、2、3、または4である；

R^1 は、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、または $-(CH_2)_nL$ であり、ここで n は、0、1、2、3、または4であり、および L は、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-C(=O)NR^3R^4$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-S(=O)_2OR^3$ 、 $-S($

$=O)_2NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-N(R^4)C(=O)R^3$ 、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールである；

R^2 は、水素、ハロゲン、または任意置換アルキルである；

R^3 および R^4 の各々は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、または任意置換アシル、酸素保護基、または窒素保護基であるか、または、 R^3 および R^4 が、結び合って、任意置換複素環または任意置換ヘテロアリール環を形成する；および

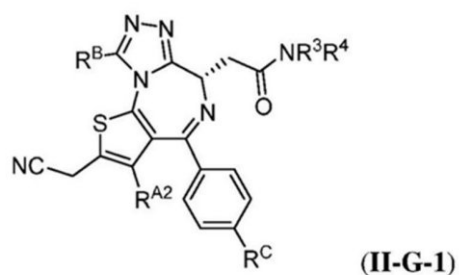
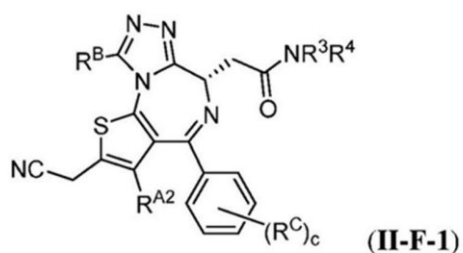
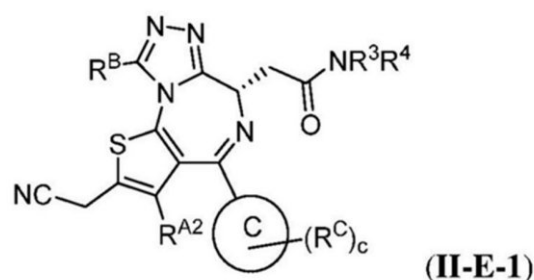
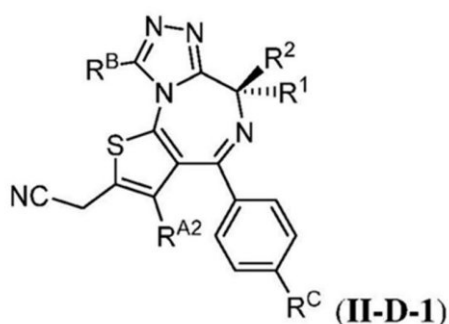
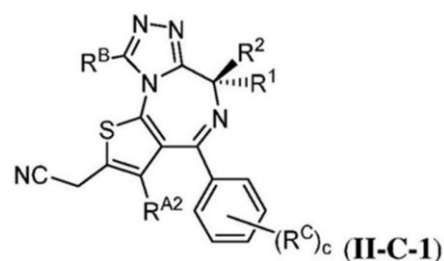
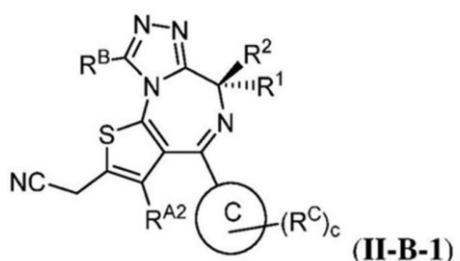
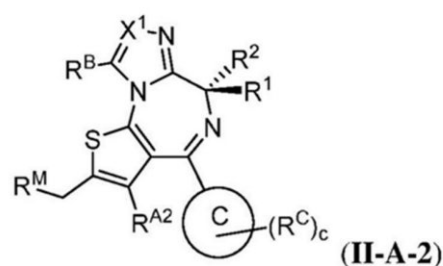
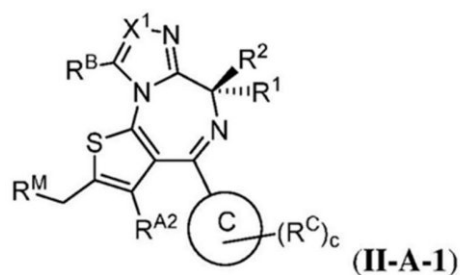
R^f の各々は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、任意置換スルホニル、酸素保護基、または窒素保護基であるか、または、2 個の R^f が、結び合って、任意置換複素環または任意置換ヘテロアリール環を形成する、

前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体。

【請求項 9】

化合物が、以下の式 (I I - A - 1)、(I I - A - 2)、(I I - B - 1)、(I I - C - 1)、(I I - D - 1)、(I I - E - 1)、(I I - F - 1)、または (I I - G - 1)：

【化 10】



の 1 つで表される請求項 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体。

【請求項 10】

R^M が、 $-CN$ であるか、または R^M が、 $-NHR^f$ であり、ここで R^f は、水素、非置換 C_{1-6} アルキル、スルホニル、または窒素保護基である、請求項 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 11】

A) R^1 が、 $-(CH_2)_n C(=O)OR^3$ 、 $-(CH_2)_n S(=O)_2 R^3$ または $-(CH_2)_n L$ であり、 L は、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールであり、 n が 1 である；

あるいは

B) R^1 が、 $-(CH_2)_n NR^3 R^4$ または $-(CH_2)_n C(=O)NR^3 R^4$ であり、任意に n が 1 であり、さらに任意に

a. R^3 が、水素であり、 R^4 が、任意置換 C_{1-6} アルキルまたは任意置換アリールである；または

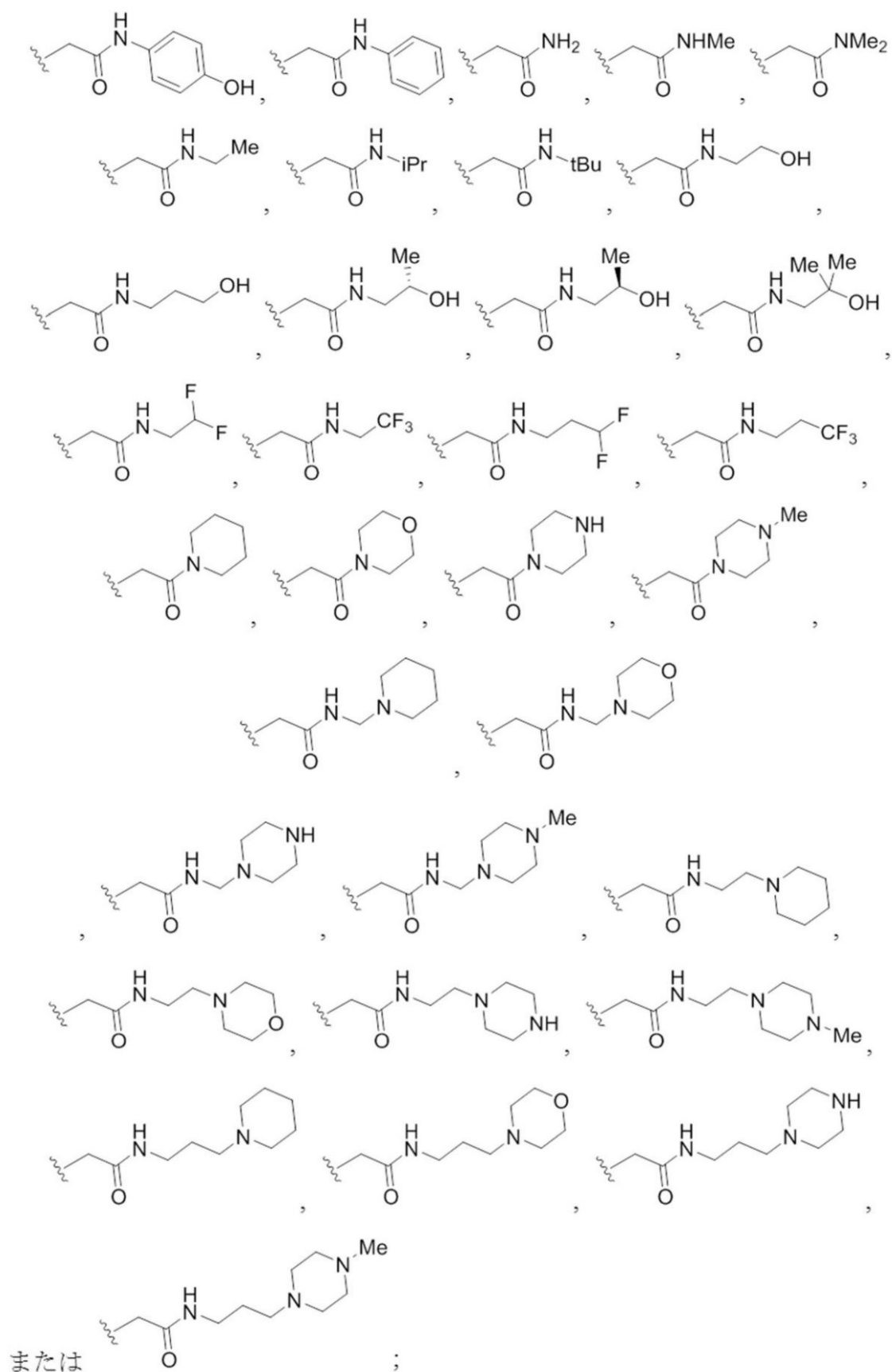
b . R^3 が、水素であり、 R^4 が、非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキルまたは置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキルである、ここで置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、および任意置換ヘテロシクリルからなる群から選択される；または

c . R^3 および R^4 が、結び合って、任意置換複素環を形成する；

あるいは

C) R^1 が、

【化 1 1】



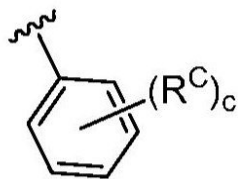
;
 および / あるいは

D) R^A が、水素または任意置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである；

および / あるいは

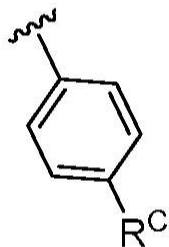
E) 環 C が、式：

【化 1 2】



例えば、式：

【化 1 3】



で表される、

および / あるいは

F) R^2 が、水素である；

および / あるいは

G) X^1 が、Nである；

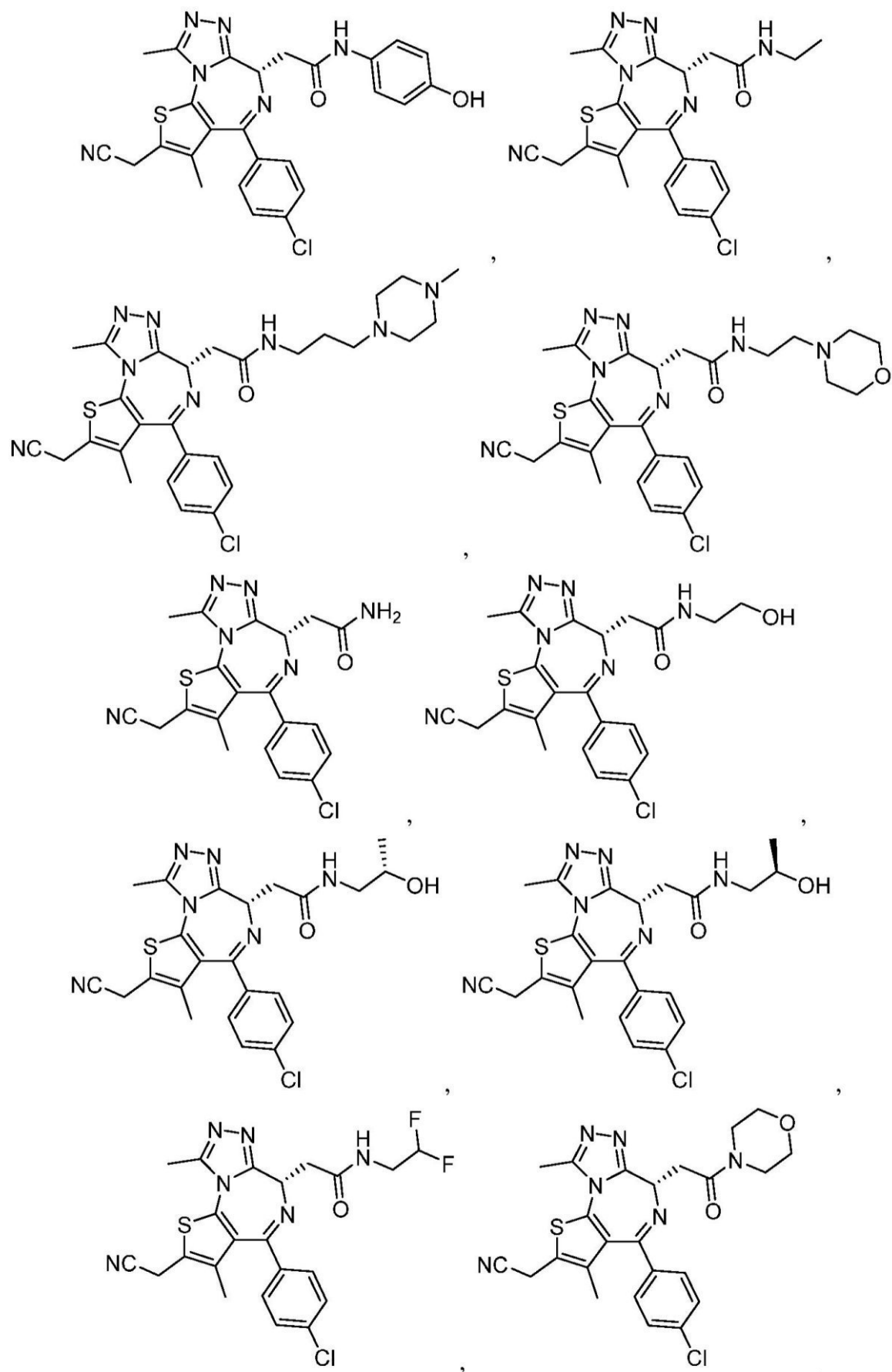
および / あるいは

H) R^B が、水素または任意置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである、請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

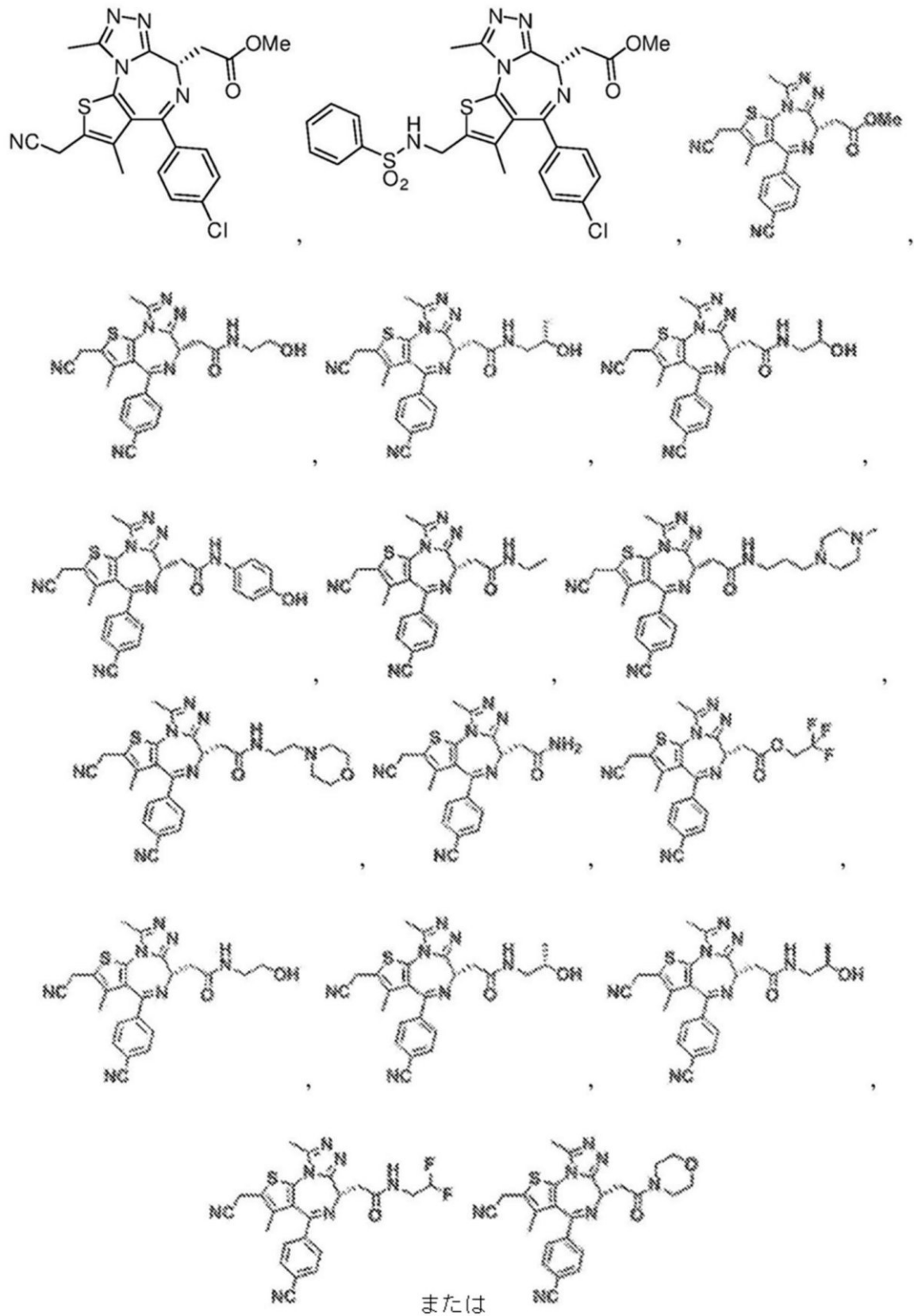
【請求項 1 2】

化合物が、式：

【化 1 4】



【化 1 5】



で表される請求項 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立

体異性体、または互変異性体、および薬学的に許容し得る賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 1 4】

容器、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体、または請求項 1 3 に記載の医薬組成物、および化合物または医薬組成物を対象へ投与するための指示を含む、キット。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、あるいは互変異性体、あるいは

A) 対象において、プロモドメイン含有タンパク質に関連する疾患の処置における使用のための；

または

B) 対象において、プロモドメインに関連する疾患の処置における使用のための；

または

C) 対象において、プロモドメイン含有タンパク質の異常な活性に関連する疾患の処置における使用のための；

または

D) 対象において、プロモドメインの異常な活性に関連する疾患の処置における使用のための；

または

E) 男性避妊における使用のための；

または

F) 対象における、プロモドメイン含有タンパク質の活性の阻害における使用のための；

または

G) 生体試料における、プロモドメイン含有タンパク質の活性の阻害における使用のための；

または

H) 対象における、プロモドメインの活性の阻害における使用のための；

または

I) 生体試料における、プロモドメインの活性の阻害における使用のための；

または

J) 対象における、プロモドメイン含有タンパク質のプロモドメインの、第 2 タンパク質のアセチル - リシン残基への結合の阻害、任意にここで第 2 タンパク質はヒストンである、における使用のための；

または

K) 生体試料における、プロモドメイン含有タンパク質のプロモドメインの、第 2 タンパク質のアセチル - リシン残基への結合の阻害、任意にここで第 2 タンパク質はヒストンである、における使用のための；

または

L) 対象における、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子の発現の阻害における使用のための；

または

M) 生体試料における、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子の発現の阻害、における使用のための；

または

N) 対象における、細胞におけるアポトーシスの誘導における使用のための；

または

O) 生体試料中の細胞における、アポトーシスの誘導における使用のための；

または

P) 対象における細胞の G 1 期停止の誘導における使用のための；

または

Q) 生体試料における細胞の G 1 期停止の誘導における使用のための ;
ならびに任意に

(I) 以下の記載 (i) ~ (v i)

(i) プロモドメイン含有タンパク質が、プロモおよび特異的末端 (B E T) タンパク質である ;

(i i) プロモドメイン含有タンパク質が、プロモドメイン含有タンパク質 2 (B R D 2)、プロモドメイン含有タンパク質 3 (B R D 3)、またはプロモドメイン含有タンパク質 4 (B R D 4) である ;

(i i i) プロモドメイン含有タンパク質が、T B P (T A T A ボックス結合タンパク質) 関連因子タンパク質 (T A F) である ;

(i v) プロモドメイン含有タンパク質が、T A F 1 または T A F 1 L である ;

(v) プロモドメイン含有タンパク質が、C R E B 結合タンパク質 (C B P) である ;

(v i) プロモドメイン含有タンパク質が、E 1 A 結合タンパク質 p 3 0 0 (E P 3 0 0) である ;

の 1 以上が該当する、および / または

I I) 以下の記載 (i) ~ (x v)

(i) 疾患が、増殖性疾患である ;

(i i) 疾患が、がんである ;

(i i i) 疾患が、肺がん、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、結腸がん、精巣がん、卵巣がん、N U T 正中線癌、混合系統型白血病 (M L L)、前立腺がん、髓芽細胞腫、または急性非リンパ性白血病 (A N L L) である ;

(i v) 疾患が、良性新生物である ;

(v) 疾患が、病的血管新生に関連する ;

(v i) 疾患が、炎症性疾患である ;

(v i i) 疾患が、心血管疾患である ;

(v i i i) 疾患が、自己免疫疾患である ;

(i x) 疾患が、ウイルス感染症である ;

(x) 疾患が、線維性疾患である ;

(x i) 疾患が、神経疾患である ;

(x i i) 疾患が、代謝性疾患である ;

(x i i i) 疾患が、内分泌疾患である ;

(x i v) 疾患が、リウマチ性関節炎、敗血症、アテローム発生、アテローム性動脈硬化、ヒト免疫不全ウイルス (H I V) によって引き起こされる感染症、後天性免疫不全症候群 (A I D S)、ヒトパピローマウイルス (H P V) によって引き起こされる感染症、C 型肝炎ウイルス (H C V) によって引き起こされる感染症、単純ヘルペスウイルス (H S V) によって引き起こされる感染症、エボラウイルスによって引き起こされる感染症、重症急性呼吸器症候群 (S A R S)、インフルエンザ、放射能中毒、強皮症、特発性肺線維症、移植片対宿主病 (G V H D)、糖尿病、または肥満である ;

(x v) 疾患が、I I 型糖尿病または妊娠糖尿病である、

の 1 以上が該当する、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。