

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-514252

(P2020-514252A)

(43) 公表日 令和2年5月21日 (2020.5.21)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 0 1 / 1 4	(2006.01)	C 0 7 D 4 0 1 / 1 4	C S P	2 G 0 4 5
A 6 1 P 3 5 / 0 0	(2006.01)	A 6 1 P 3 5 / 0 0	Z N A	4 B 0 6 3
A 6 1 P 3 5 / 0 2	(2006.01)	A 6 1 P 3 5 / 0 2		4 C 0 5 0
A 6 1 P 1 5 / 0 0	(2006.01)	A 6 1 P 1 5 / 0 0		4 C 0 6 3
A 6 1 P 3 5 / 0 4	(2006.01)	A 6 1 P 3 5 / 0 4		4 C 0 6 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 206 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願2019-530811 (P2019-530811)	(71) 出願人	502375437
(86) (22) 出願日	平成29年12月7日 (2017.12.7)		アイカーン スクール オブ メディシン
(85) 翻訳文提出日	令和1年8月7日 (2019.8.7)		アット マウント シナイ
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/065027		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 100
(87) 国際公開番号	W02018/106870		29-6547 ニューヨーク ワン グ
(87) 国際公開日	平成30年6月14日 (2018.6.14)		スタッフ エル レビー プレイス
(31) 優先権主張番号	62/431,806	(74) 代理人	100092783
(32) 優先日	平成28年12月8日 (2016.12.8)		弁理士 小林 浩
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100120134
			弁理士 大森 規雄
		(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C D K 4 / 6 媒介性がんを治療するための組成物および方法

(57) 【要約】

C D K 4 / 6 を選択的に分解 / 破壊するヘテロ二官能性低分子および組成物を設計する方法、ならびに C D K 4 / 6 媒介性がんの治療にそのような分解剤 / 破壊剤を使用する方法が提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

分解 / 破壊タグにコンジュゲートされたサイクリン依存性キナーゼ 4 / 6 (C D K 4 / 6) リガンドを含む二価化合物。

【請求項 2】

前記 C D K 4 / 6 リガンドが C D K 4 / 6 阻害剤である、請求項 1 に記載の二価化合物。

【請求項 3】

前記 C D K 4 / 6 リガンドが、アベマシクリブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブ、G 1 T 3 8、S H R 6 3 9 0、およびこれらの類似体からなる群から選択される、請求項 2 に記載の二価化合物。

10

【請求項 4】

前記 C D K 4 / 6 リガンドが、C D K 4 / 6 に結合される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の二価化合物。

【請求項 5】

前記分解 / 破壊タグが、ポマリドミド、サリドマイド、レナリドミド、V H L - 1、アダマンタン、およびこれらの類似体からなる群から選択される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の二価化合物。

【請求項 6】

前記分解 / 破壊タグが、ユビキチンリガーゼに結合する、または C D K 4 もしくは C D K 6 タンパク質ミスフォールディングをもたらす疎水性基として働く、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の二価化合物。

20

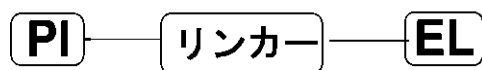
【請求項 7】

前記 C D K 4 / 6 リガンドが、リンカーを介して前記分解 / 破壊タグにコンジュゲートされている、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の二価化合物。

【請求項 8】

前記二価化合物が、式 I の構造：

【化 1】



式 I

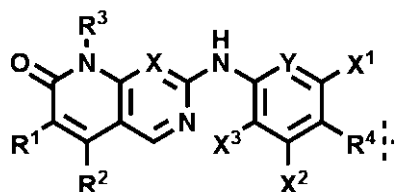
30

[式中、P I は、C D K 4 / 6 リガンドを含み、E L は、分解 / 破壊タグを含む] を有する、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の二価化合物。

【請求項 9】

P I が、式 I I の構造

【化 2】



式 II

40

[式中、X¹、X²、および X³ は、独立に、水素、ハロゲン、C 1 ~ C 8 アルキル、C 1 ~ C 8 アルコキシ、C 1 ~ C 8 アルコキシアルキル、N R⁵ R⁶、C N、N O₂、C O R⁵、C O₂ R⁵、C O N R⁵ R⁶、または N R⁵ C O R⁶ であり、

R¹ および R⁴ は、独立に、水素、ハロゲン、C 1 ~ C 8 アルキル、C 1 ~ C 8 アルコキシ、C 1 ~ C 8 アルコキシアルキル、C 1 ~ C 8 ハロアルキル、C 1 ~ C 8 ヒドロキシアルキル、C 3 ~ C 7 シクロアルキル、C 3 ~ C 7 ヘテロシクリル、C 2 ~ C 8 アルケニ

50

ル、C 2 ~ C 8 アルキニル、OR⁵、SR⁵、NR⁵R⁶、CN、NO₂、(CR⁵R⁶)_mNR⁷R⁸、(CR⁵R⁶)_mC(O)R⁷、COR⁵、CO₂R⁵、CONR⁵R⁶、NR⁵COR⁶、NR⁵SOR⁶、NR⁵SO₂R⁶、SOR⁵、SO₂R⁵、SO₂NR⁵R⁶、(CR⁵R⁶)_m-アリーール、または(CR⁵R⁶)_m-ヘテロアリーールであり、mは、0 ~ 8 であり、

R² は、水素、ハロゲン、C 1 ~ C 8 アルキル、C 1 ~ C 8 アルコキシ、C 3 ~ C 7 シクロアルキル、またはC 3 ~ C 7 ヘテロシクリルであり、

R³ は、水素、アリーール、C 1 ~ C 8 アルキル、C 1 ~ C 8 アルコキシ、C 3 ~ C 7 シクロアルキル、またはC 3 ~ C 7 ヘテロシクリルであり、

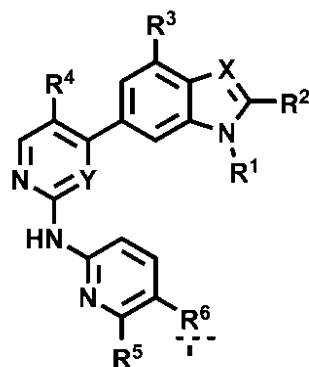
R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸ は、独立に、水素、C 1 ~ C 8 アルキル、C 2 ~ C 8 アルケニル、C 2 ~ C 8 アルキニル、アリーールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、またはヘテロアリーールアルキルであり、

場合により、R¹とR²、R⁵とR⁶、またはR⁷とR⁸ は、独立に、4 ~ 8 員アルキルまたはヘテロシクリル環を形成しており、

XおよびY は、独立に、CR⁵R⁶またはNである]、

式 I I I の構造

【化 3】



式 III

[式中、R¹ は、水素、C 1 ~ C 8 アルキル、C 1 ~ C 8 アルコキシアルキル、C 1 ~ C 8 ハロアルキル、C 1 ~ C 8 ヒドロキシアルキル、C 3 ~ C 7 シクロアルキル、C 3 ~ C 7 ヘテロシクリル、C 2 ~ C 8 アルケニル、またはC 2 ~ C 8 アルキニルであり、

R² は、水素、C 1 ~ C 3 アルキル、またはシクロプロピルであり、

R³、R⁴、およびR⁵ は、独立に、水素、ハロゲン、C 1 ~ C 8 アルキル、C 1 ~ C 8 アルコキシ、C 3 ~ C 7 シクロアルキル、またはC 3 ~ C 7 ヘテロシクリルであり、

R⁶ は、水素、ハロゲン、C 1 ~ C 8 アルキル、C 1 ~ C 8 アルコキシ、C 1 ~ C 8 アルコキシアルキル、C 1 ~ C 8 ハロアルキル、C 1 ~ C 8 ヒドロキシアルキル、C 3 ~ C 7 シクロアルキル、C 3 ~ C 7 ヘテロシクリル、C 2 ~ C 8 アルケニル、C 2 ~ C 8 アルキニル、OR⁷、SR⁷、NR⁷R⁸、CN、NO₂、(CR⁷R⁸)_mNR⁹R¹⁰、(CR⁷R⁸)_mC(O)R⁹、COR⁷、CO₂R⁷、CONR⁷R⁸、NR⁷COR⁸、NR⁷SOR⁸、NR⁷SO₂R⁸、SOR⁷、SO₂R⁷、SO₂NR⁷R⁸、(CR⁷R⁸)_m-アリーール、または(CR⁷R⁸)_m-ヘテロアリーールであり、mは、0 ~ 8 であり、

R⁷、R⁸、R⁹、およびR¹⁰ は、独立に、水素、C 1 ~ C 8 アルキル、C 2 ~ C 8 アルケニル、C 2 ~ C 8 アルキニル、アリーールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、またはヘテロアリーールアルキルであり、

場合により、R⁷とR⁸、またはR⁹とR¹⁰ は、独立に、4 ~ 8 員アルキルまたはヘテロシクリル環を形成しており、

XおよびY は、独立に、CR⁷R⁸またはNである]、

式 I V の構造

10

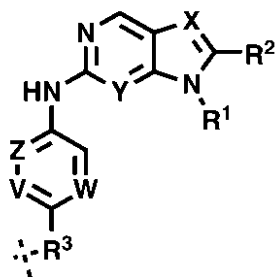
20

30

40

50

【化 4】



式 IV

10

[式中、 R^1 は、水素、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C1 \sim C8$ アルコキシアルキル、 $C1 \sim C8$ ハロアルキル、 $C1 \sim C8$ ヒドロキシアルキル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C3 \sim C7$ ヘテロシクリル、 $C2 \sim C8$ アルケニル、または $C2 \sim C8$ アルキニルであり、

R^2 は、水素、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C1 \sim C8$ アルコキシアルキル、 $C1 \sim C8$ ハロアルキル、 $C1 \sim C8$ ヒドロキシアルキル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C3 \sim C7$ ヘテロシクリル、 $C2 \sim C8$ アルケニル、または $C2 \sim C8$ アルキニル、 CN 、 COR^4 、 CO_2R^4 、または $CONR^4R^5$ であり、

R^3 は、水素、ハロゲン、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C1 \sim C8$ アルコキシ、 $C1 \sim C8$ アルコキシアルキル、 $C1 \sim C8$ ハロアルキル、 $C1 \sim C8$ ヒドロキシアルキル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C3 \sim C7$ ヘテロシクリル、 $C2 \sim C8$ アルケニル、 $C2 \sim C8$ アルキニル、 OR^4 、 SR^4 、 NR^4R^5 、 CN 、 NO_2 、 $(CR^4R^5)_mNR^6R^7$ 、 $(CR^4R^5)_mC(O)R^6$ 、 COR^4 、 CO_2R^4 、 $CONR^4R^5$ 、 NR^4COR^5 、 NR^4SOR^5 、 $NR^4SO_2R^5$ 、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 $(CR^4R^5)_m$ -アリール、または $(CR^4R^5)_m$ -ヘテロアリールであり、 m は、 $0 \sim 8$ であり、

20

R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、独立に、水素、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C2 \sim C8$ アルケニル、 $C2 \sim C8$ アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、

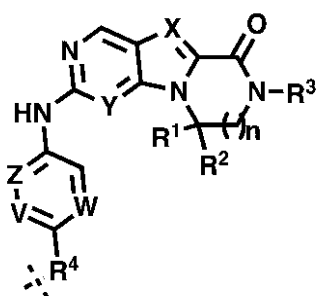
場合により、 R^1 と R^2 、 R^4 と R^5 、または R^6 と R^7 は、独立に、 $4 \sim 8$ 員アルキルまたはヘテロシクリル環を形成しており、

30

V 、 W 、 X 、 Y 、および Z は、独立に、 CR^4R^5 または N である]、

または式 V I の構造

【化 5】



式 V I

40

[式中、 R^1 および R^2 は、独立に、水素、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C1 \sim C8$ アルコキシアルキル、 $C1 \sim C8$ ハロアルキル、 $C1 \sim C8$ ヒドロキシアルキル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C3 \sim C7$ ヘテロシクリル、 $C2 \sim C8$ アルケニル、または $C2 \sim C8$ アルキニルであり、

R^3 は、水素、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ アルコキシアルキル、 $C1 \sim C6$ ハロアルキル、 $C1 \sim C6$ ヒドロキシアルキル、 $C3 \sim C6$ シクロアルキル、 $C3 \sim C6$ ヘテロシクリル、 $C2 \sim C6$ アルケニル、または $C2 \sim C6$ アルキニルであり、

R^4 は、水素、ハロゲン、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C1 \sim C8$ アルコキシ、 $C1 \sim C8$ ア

50

ルコキシアルキル、C 1 ~ C 8 ハロアルキル、C 1 ~ C 8 ヒドロキシアルキル、C 3 ~ C 7 シクロアルキル、C 3 ~ C 7 ヘテロシクリル、C 2 ~ C 8 アルケニル、C 2 ~ C 8 アルキニル、OR⁵、SR⁵、NR⁵R⁶、CN、NO₂、(CR⁵R⁶)_mNR⁷R⁸、(CR⁵R⁶)_mC(O)R⁷、COR⁵、CO₂R⁵、CONR⁵R⁶、NR⁵COR⁶、NR⁵SOR⁶、NR⁵SO₂R⁶、SOR⁵、SO₂R⁵、SO₂NR⁵R⁶、(CR⁵R⁶)_m-アリール、または(CR⁵R⁶)_m-ヘテロアリールであり、mは、0 ~ 8 であり、

nは、0 ~ 4 であり、

場合により、R¹とR²、R⁵とR⁶、またはR⁷とR⁸は、独立に、4 ~ 8 員アルキルまたはヘテロシクリル環を形成しており、

V、W、X、Y、およびZは、独立に、CR⁵R⁶またはNである]
を有する、請求項 8 に記載の二価化合物。

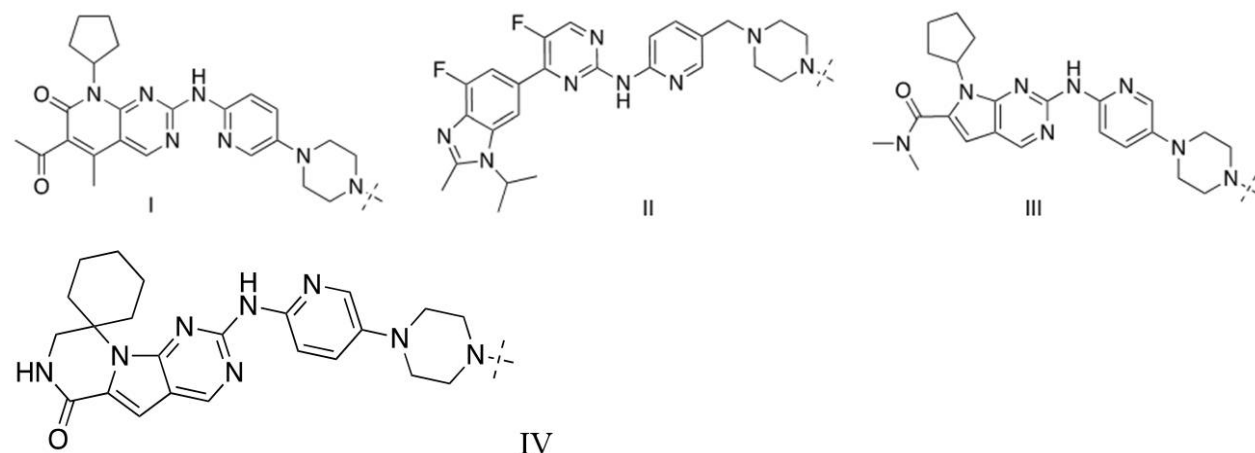
【請求項 10】

前記CDK 4 / 6 リガンドが、アベマシクリブ、バルボシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブ (G 1 T 2 8)、G 1 T 3 8、SHR 6 3 9 0、およびこれらの類似体からなる群から選択される、請求項 8 または 9 に記載の二価化合物。

【請求項 11】

前記CDK 4 / 6 リガンドが、

【化 6】



からなる群から選択される、請求項 8 または 9 に記載の二価化合物。

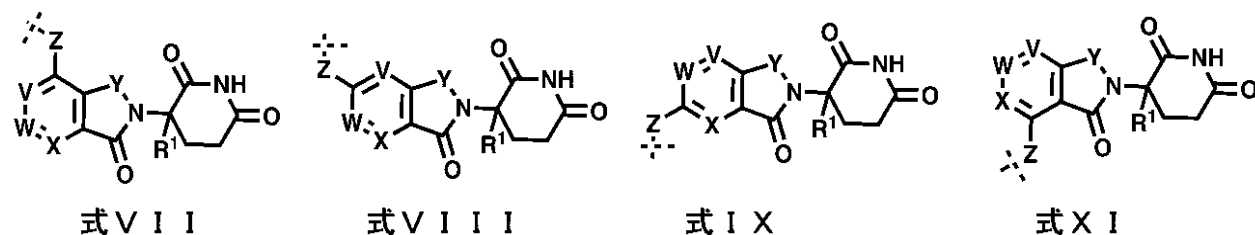
【請求項 12】

前記CDK 4 / 6 リガンドが、CDK 4 / 6 に結合される、請求項 8 から 11 のいずれか一項に記載の二価化合物。

【請求項 13】

E L が、

【化 7】



[式中、V、W、およびXは、独立に、CR²またはNであり、

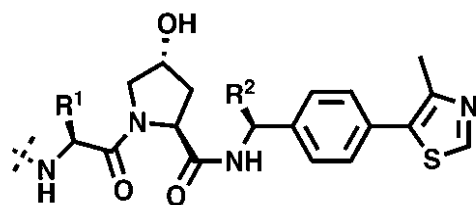
Yは、COまたはCH₂であり、

Zは、CH₂、NH、またはOであり、

R¹は、水素、メチル、またはフルオロであり、

R²は、水素、ハロゲン、またはC 1 ~ C 5 アルキルである]、

【化 8】

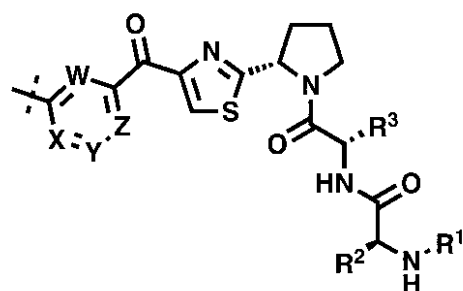


式 X I I

[式中、 R^1 および R^2 は、独立に、水素、C 1 ~ C 8 アルキル、C 1 ~ C 8 アルコキシアルキル、C 1 ~ C 8 ハロアルキル、C 1 ~ C 8 ヒドロキシアルキル、C 3 ~ C 7 シクロアルキル、C 3 ~ C 7 ヘテロシクリル、C 2 ~ C 8 アルケニル、または C 2 ~ C 8 アルキニルである]、

または

【化 9】



式 X I I I

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、独立に、水素、C 1 ~ C 8 アルキル、C 1 ~ C 8 アルコキシアルキル、C 1 ~ C 8 ハロアルキル、C 1 ~ C 8 ヒドロキシアルキル、C 3 ~ C 7 シクロアルキル、C 3 ~ C 7 ヘテロシクリル、C 2 ~ C 8 アルケニル、または C 2 ~ C 8 アルキニルであり、

V、W、X、および Z は、独立に、C R^4 または N である]

から選択される、請求項 8 から 12 のいずれか一項に記載の二価化合物。

【請求項 14】

前記分解 / 破壊タグが、ポマリドミド、サリドマイド、レナリドミド、VHL - 1、アダマンタン、1 - ((4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタフルオロペンチル) スルフィニル) ノナン、ヌトリン 3 a、RG7112、RG7338、AMG232、AA - 115、ベスタチン、MV - 1、LCL161、およびこれらの類似体からなる群から選択される、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の二価化合物。

【請求項 15】

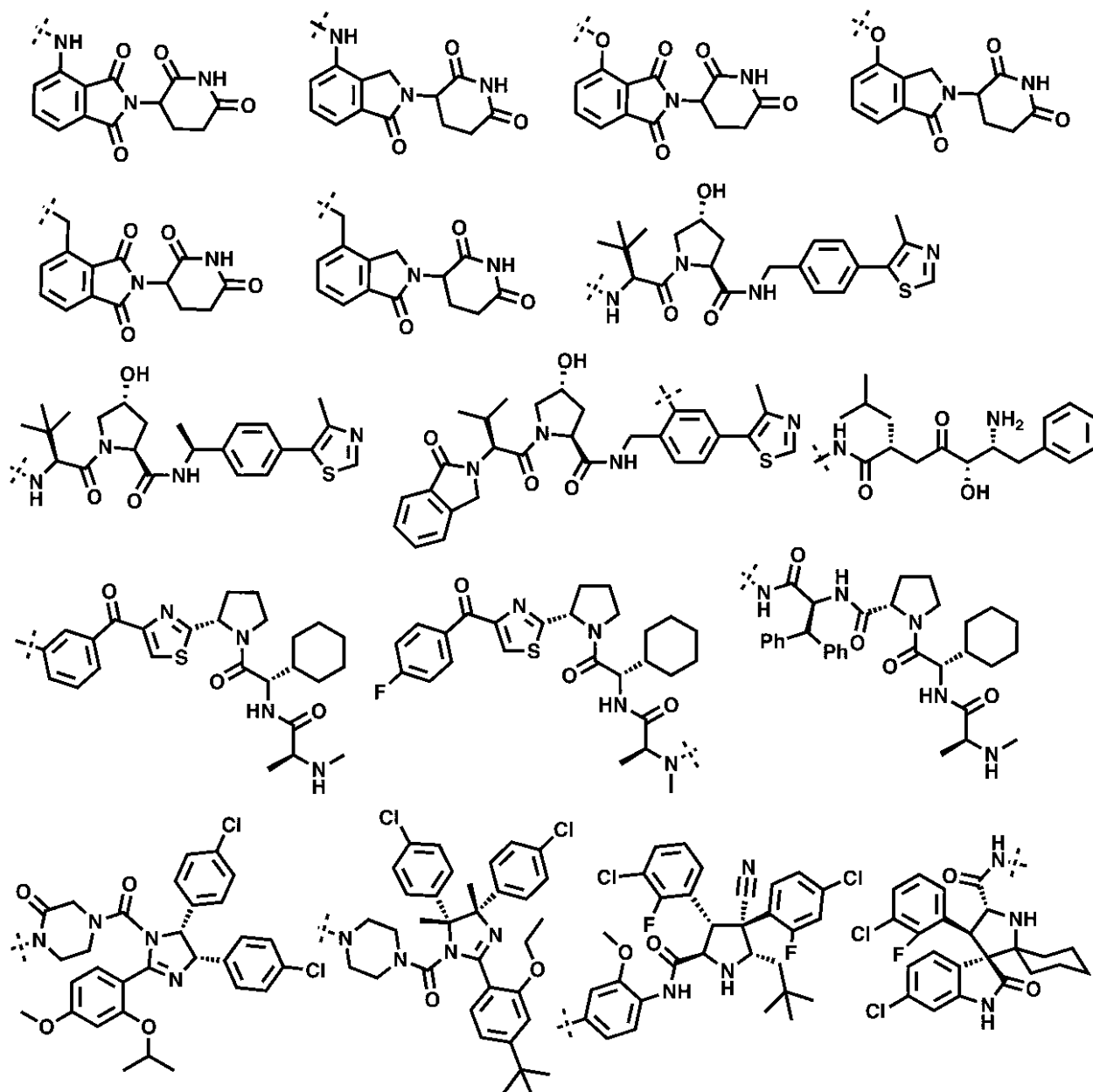
前記分解 / 破壊タグが、

10

20

30

【化 10】



式 XIV ~ XXX

からなる群から選択される、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の二価化合物。

【請求項 16】

前記分解 / 破壊タグがユビキチンリガーゼに結合される、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の二価化合物。

【請求項 17】

前記分解 / 破壊タグが、CDK4 もしくは CDK6 タンパク質ミスフォールディングをもたらす疎水性基として機能する、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の二価化合物。

【請求項 18】

前記リンカーが、種々の長さの、非環式もしくは環式飽和もしくは不飽和炭素、エチレングリコール、アミド、アミノ、エーテル、尿素、カルバメート、芳香族、ヘテロ芳香族、ヘテロ環、または含カルボニル基を含む、請求項 8 から 17 のいずれか一項に記載の二価化合物。

【請求項 19】

10

20

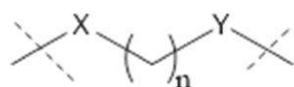
30

40

50

前記リンカーが、

【化 1 1】



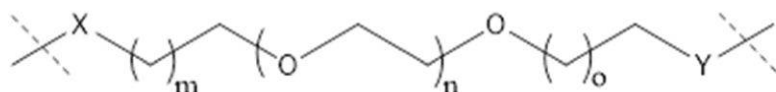
式 A

[式中、X は、C = O または C H₂ であり、

Y は、C = O または C H₂ であり、

n は、0 ~ 15 である]、

【化 1 2】



式 B

[式中、X は、C = O または C H₂ であり、

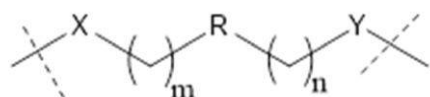
Y は、C = O または C H₂ であり、

m は、0 ~ 15 であり、

n は、0 ~ 6 であり、

o は、0 ~ 15 である]、または

【化 1 3】



式 C

[式中、X は、C = O または C H₂ であり、

Y は、C = O または C H₂ であり、

R は、- C H₂ -、- C F₂ -、- C H (C₁ ~ 3 アルキル) -、- C (C₁ ~ 3 アルキル) (C₁ ~ 3 アルキル) -、- C H = C H -、- C (C₁ ~ 3 アルキル) = C (C₁ ~ 3 アルキル) -、- C = C -、- O -、- N H -、- N (C₁ ~ 3 アルキル) -、- C (O) N H -、- C (O) N (C₁ ~ 3 アルキル) -、3 ~ 13 員環、3 ~ 13 員縮合環、3 ~ 13 員架橋環、または 3 ~ 13 員スピロ環であり、

m は、0 ~ 15 であり、

n は、0 ~ 15 である]

からなる群から選択される、請求項 8 から 17 のいずれか一項に記載の二価化合物。

【請求項 20】

前記リンカーが式 C であり、R が、3 ~ 13 員環、3 ~ 13 員縮合環、3 ~ 13 員架橋環、および 3 ~ 13 員スピロ環からなる群から選択され、R は、1 個または複数のヘテロ原子を含んでいる、請求項 19 に記載の二価化合物。

【請求項 21】

前記リンカーが式 C であり、R が、

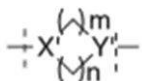
10

20

30

40

【化 1 4】



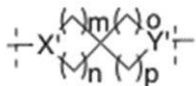
$X' = \text{N}$ または CH

$Y' = \text{N}$ または CH

$m = 0-5$

$n = 0-5$

式 V、



$X' = \text{N}$ または CH

$Y' = \text{N}$ または CH

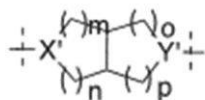
$m = 0-5$

$n = 0-5$

$o = 0-5$

$p = 0-5$

式 W、



$X' = \text{N}$ または CH

$Y' = \text{N}$ または CH

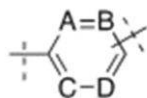
$m = 0-5$

$n = 0-5$

$o = 0-5$

$p = 0-5$

式 X、



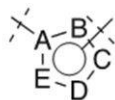
$A = \text{CH}, \text{C}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{または } \text{N}$

$B = \text{CH}, \text{C}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{または } \text{N}$

$C = \text{CH}, \text{C}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{または } \text{N}$

$D = \text{CH}, \text{C}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{または } \text{N}$

式 Y、および



$A = \text{C}, \text{CH}, \text{C}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{N}, \text{NH}, \text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{O}, \text{S}$

$B = \text{C}, \text{CH}, \text{C}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{N}, \text{NH}, \text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{O}, \text{S}$

$C = \text{C}, \text{CH}, \text{C}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{N}, \text{NH}, \text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{O}, \text{S}$

$D = \text{C}, \text{CH}, \text{C}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{N}, \text{NH}, \text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{O}, \text{S}$

式 Z

からなる群から選択される、請求項 19 に記載の二価化合物。

【請求項 22】

前記 CDK4/6 リガンドが、

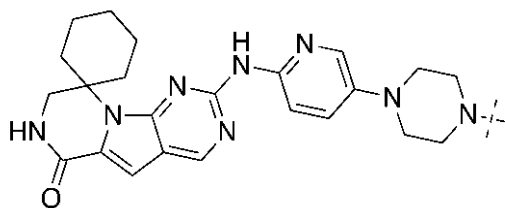
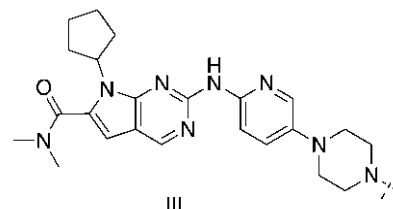
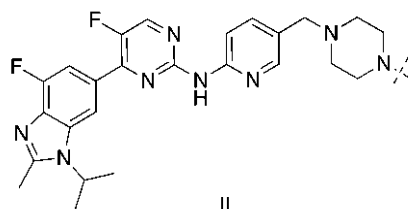
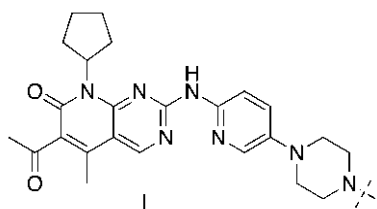
10

20

30

40

【化 1 5】



10

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の二価化合物。

【請求項 2 3】

前記ユビキチンリガーゼが E 3 リガーゼである、請求項 6 から 2 2 のいずれか一項に記載の二価化合物。

【請求項 2 4】

前記 E 3 リガーゼが、セレブロン E 3 リガーゼ、VHL E 3 リガーゼ、MDM 2 リガーゼ、TRIM 2 4 リガーゼ、TRIM 2 1 リガーゼ、および IAP リガーゼからなる群から選択される、請求項 2 3 に記載の二価化合物。

20

【請求項 2 5】

前記二価化合物が、XY028-082、XY028-003、XY028-004、XY028-005、XY019-098、XY028-006、XY028-007、XY028-008、XY028-009、XY028-085、XY028-084、XY028-083、XY028-132、XY028-133、XY019-106、XY028-162、XY028-163、XY028-002、XY028-114、XY028-097、XY019-108、XY028-105、XY028-106、XY028-140、XY028-141、XY028-142、XY028-143、XY028-144、XY028-145、YX26-56、YX26-66、YX26-58、YX30-108、YX30-107、YX30-85、YX30-86、YX30-117、YX30-118、YX30-126、YX30-125、XY028-186、YX33-29、YX33-31、YX33-74、YX33-94、YX33-108、YX33-96、YX33-97、YX33-109、YX33-110、YX33-112、YX33-123、YX35-48、YX39-47、YX39-48、YX39-56、YX39-65、YX39-74、YX39-123、YX39-124、YX39-147、YX44-18、YX44-19、YX44-22、YX44-46、YX44-48、YX44-78、YS36-95、YS36-60、YS36-61、YS36-62、YS36-63、YS36-64、YS36-65、YS36-66、YS36-67、YS36-68、YS36-69、YS36-70、YS36-71、化合物例 80～135、およびこれらの類似体からなる群から選択される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の二価化合物。

30

40

【請求項 2 6】

XY028-082、XY028-003、XY028-004、XY028-005、XY019-098、XY028-006、XY028-007、XY028-008、XY028-009、XY028-085、XY028-084、XY028-083、XY028-132、XY028-133、XY019-106、XY028-162、XY028-163、XY028-002、XY028-114、XY028-097、XY019-108、XY028-105、XY028-106、XY028-140、XY028-141、XY028-142、XY028-143、XY028-144

50

、XY028-145、YX26-56、YX26-66、YX26-58、YX30-108、YX30-107、YX30-85、YX30-86、YX30-117、YX30-118、YX30-126、YX30-125、XY028-186、YX33-29、YX33-31、YX33-74、YX33-94、YX33-108、YX33-96、YX33-97、YX33-109、YX33-110、YX33-112、YX33-123、YX35-48、YX39-47、YX39-48、YX39-56、YX39-65、YX39-74、YX39-123、YX39-124、YX39-147、YX44-18、YX44-19、YX44-22、YX44-46、YX44-48、YX44-78、YS36-95、YS36-60、YS36-61、YS36-62、YS36-63、YS36-64、YS36-65、YS36-66、YS36-67、YS36-68、YS36-69、YS36-70、YS36-71、化合物例80～135、およびこれらの類似体からなる群から選択される、二価化合物。

10

【請求項27】

サイクリン依存性キナーゼ4/6(CDK4/6)媒介性がんを治療する方法であって、CDK4/6媒介性がんを有している、それを必要とする対象に、分解/破壊タグにコンジュゲートされたCDK4/6リガンドを含む二価化合物を投与することを含む、方法。

【請求項28】

前記CDK4/6媒介性がんが、サイクリン依存性キナーゼ4(CDK4)またはサイクリン依存性キナーゼ6(CDK6)を、同じ種および組織タイプの野生型組織と比べて過剰発現するものである、請求項27に記載の方法。

20

【請求項29】

前記CDK4/6媒介性がんが、同じ種および組織タイプの野生型組織と比べて高いCDK4またはCDK6酵素活性を含む、請求項27に記載の方法。

【請求項30】

少なくとも1種の二価化合物が、XY028-082、XY028-003、XY028-004、XY028-005、XY019-098、XY028-006、XY028-007、XY028-008、XY028-009、XY028-085、XY028-084、XY028-083、XY028-132、XY028-133、XY019-106、XY028-162、XY028-163、XY028-002、XY028-114、XY028-097、XY019-108、XY028-105、XY028-106、XY028-140、XY028-141、XY028-142、XY028-143、XY028-144、XY028-145、YX26-56、YX26-66、YX26-58、YX30-108、YX30-107、YX30-85、YX30-86、YX30-117、YX30-118、YX30-126、YX30-125、XY028-186、YX33-29、YX33-31、YX33-74、YX33-94、YX33-108、YX33-96、YX33-97、YX33-109、YX33-110、YX33-112、YX33-123、YX35-48、YX39-47、YX39-48、YX39-56、YX39-65、YX39-74、YX39-123、YX39-124、YX39-147、YX44-18、YX44-19、YX44-22、YX44-46、YX44-48、YX44-78、YS36-95、YS36-60、YS36-61、YS36-62、YS36-63、YS36-64、YS36-65、YS36-66、YS36-67、YS36-68、YS36-69、YS36-70、YS36-71、化合物例80～135、およびこれらの類似体からなる群から選択される、請求項27から29のいずれか一項に記載の方法。

30

40

【請求項31】

少なくとも1種の二価化合物が、経口、非経口、皮内、皮下、局所、または直腸投与される、請求項27から30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】

がん治療のための1種または複数の追加治療レジメンによって前記対象を治療すること

50

をさらに含む、請求項 28 から 31 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

前記 1 種または複数の追加治療レジメンが、手術、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、および免疫療法からなる群から選択される、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記 CDK4 / 6 媒介性がんが、中皮腫、肝細胞がん、中枢神経系新生物、肺がん、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、黒色腫、卵巣がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、胃がん、胃腸がん、乳がん、子宮がん、卵管がん、子宮内膜がん、子宮頸がん、膣がん、外陰がん、食道がん、胃腸がん、内分泌がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟部組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、前立腺がん、精巣がん、白血病、リンパ腫、膀胱がん、腎細胞がん、脳幹神経膠腫、下垂体がん、副腎皮質がん、胆嚢がん、多発性骨髄腫、胆管癌、線維肉腫、神経芽細胞腫、および網膜芽細胞腫からなる群から選択される、請求項 27 から 33 のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 35】

前記乳がんがエストロゲン受容体陽性 (ER+) である、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記 CDK4 / 6 媒介性がんが、再発したがんである、請求項 27 から 35 のいずれかに記載の方法。

【請求項 37】

前記 CDK4 / 6 媒介性がんが、1 種または複数の以前の治療に対して治療抵抗性であった、請求項 27 から 36 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 38】

CDK4 または CDK6 の分解 / 破壊を媒介する二価化合物を同定するための方法であって、前記方法は、

分解 / 破壊タグにコンジュゲートされた CDK4 / 6 リガンドを含むヘテロ二官能性試験化合物を用意するステップ；、

前記ヘテロ二官能性試験化合物を、ユビキチンリガーゼと CDK4 および CDK6 の少なくとも一方を含む細胞と接触させるステップ；

前記細胞において CDK4 または CDK6 レベルが低下するかどうかを判定するステップ；および

30

(i) 前記細胞において CDK4 レベルが低下し、かつ、前記細胞において CDK6 レベルが低下しない場合、前記ヘテロ二官能性試験化合物を、CDK4 の分解 / 減少を媒介する二価化合物として同定するステップ、

(ii) 前記細胞において CDK6 レベルが低下し、かつ、前記細胞において CDK4 レベルが低下しない場合、前記ヘテロ二官能性試験化合物を、CDK6 の分解 / 減少を媒介する二価化合物として同定するステップ、または

(iii) 前記細胞において CDK4 と CDK6 の両方のレベルが低下する場合、前記ヘテロ二官能性試験化合物を、CDK4 および CDK6 の分解 / 減少を媒介する二価化合物として同定するステップ

を含む、方法。

40

【請求項 39】

前記細胞ががん細胞である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記がん細胞が、CDK4 / 6 媒介性がん細胞である、請求項 39 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

技術分野

本開示は、サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 4 および / または 6 を選択的に分解お

50

よび／または破壊する二価化合物（たとえば、二官能低分子化合物）、その二価化合物の１種または複数を含む組成物、ならびにそれを必要とする対象においてＣＤＫ４／６媒介性がんを治療するためのその使用方法に関する。本開示はまた、そのような二価化合物を設計する方法に関する。

【背景技術】

【０００２】

本発明の背景

サイクリン依存性キナーゼ４（ＣＤＫ４、ＣＭＭ３およびＰＳＫ－Ｊ３としても知られる）（Matsushime et al., 1992）およびサイクリン依存性キナーゼ６（ＣＤＫ６、ＭＣＰＨ１２およびＰＬＳＴＩＲＥとしても知られる）（Meyerson and Harlow, 1994）は、サイクリンＤ／ＣＤＫ４／６／Ｒｂ／Ｅ２Ｆシグナル伝達経路において肝要な役割を果たす、関係のあるセリン／トレオニンキナーゼ（一まとめにして「ＣＤＫ４／６」と呼ぶ）である（「ＣＤＫ４／６／Ｒｂシグナル伝達」）（Sherr et al., 2016）。ＣＤＫ４／６／Ｒｂシグナル伝達は、生理的な細胞周期進行および細胞増殖を媒介する。脱リン酸化したＲｂは、Ｅ２Ｆファミリーの転写因子を結合し、したがって、Ｓ期を通過する妨げとなる。ＣＤＫ４およびＣＤＫ６は、Ｒｂをリン酸化することにより、細胞周期進行を促進する。Ｒｂのリン酸化によって、Ｅ２ＦのＲｂからの解離が可能になり、細胞周期のＳ期の通過が促進される（Burkhardt and Sage, 2008）。

【０００３】

乳がんを始めとするいくつかのタイプのがんについて、その進行がＣＤＫ４／６／Ｒｂシグナル伝達の異常な活性化に左右されることがわかっている（「ＣＤＫ４／６媒介性がん」）（Yu et al., 2006、Hamilton and Infante, 2016、Lim et al., 2016）。従来のがん治療には、手術、放射線療法、化学療法（たとえば、ゲムシタピンＨＣ１およびテモゾロミド、細胞傷害性ＤＮＡアルキル化剤）、ホルモン療法、標的化抗体療法、およびこれらの組合せが含まれる。女性の中で、乳がんは、罹患率が他のがんよりもかなり高くなっている（１００，０００人あたり４３．３人）。北米において、乳がんは、肺がんに次ぐ、女性における主ながん死因の１つである（約１５％）。

【０００４】

ＣＤＫ４／６の活性を阻害しうる治療剤の開発には、かなりの努力が費やされてきた。３種のＣＤＫ４／６阻害剤（パルボシクリブ（ＰＤ－０３３２９９１、Pfizer）、アベマシクリブ（LY2835219、Lilly）、およびリボシクリブ（LEE011、Novartis））が承認されている。３種すべての化合物が、腫瘍における無傷のＲｂの発現に応じて、腫瘍モデルの範囲で前臨床活性を示している。最近では、トリラシクリブ（G1T28）、G1T38、およびSHR6390という追加の３種のＣＤＫ４／６阻害剤が、第Ⅰ相臨床試験に入っている。

【０００５】

臨床結果から、エストロゲン受容体（ＥＲ）陽性（ＥＲ＋）乳腺腫瘍を有する患者が、内分泌療法（すなわち、１種または複数のアロマターゼ阻害剤またはＥＲアンタゴニストによる治療）と組み合わせたＣＤＫ４／６阻害剤で治療されると、際立った応答および無増悪生存期間の延長を示すことがわかった（Finn et al., 2015、Turner et al., 2015）。しかし、これらの患者の大半は、このような治療に対する初期の応答にもかかわらず、結局、１４～２８か月以内に、こうした治療に抵抗性が現れる（Finn et al., 2015）。予備データからは、このような獲得抵抗性が、阻害剤によるＣＤＫ４／６／Ｒｂシグナル伝達の抑制不足、またはＲｂの減少に起因する場合があることが示唆される（Herrera-Abreu et al., 2016）。全体として、ＣＤＫ４／６阻害剤単剤療法（すなわち、内分泌または他の療法なしでＣＤＫ４／６治療単独）の臨床的有効性は、控え目であるように思われる（Sherr et al., 2016）。毒性のために、腫瘍におけるＲｂリン酸化を十分に阻害するだけの高い濃度でこうした阻害剤を投与することが制限されることもある。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 6 】

要旨

本開示は、一般に、CDK4/6を選択的に分解および/または破壊する二価化合物（たとえば、二官能低分子化合物）、ならびにCDK4/6媒介性がん（すなわち、CDK4、CDK6、もしくは両方を過剰発現するがん；CDK4、CDK6、もしくは両方の活性に依存するがん；またはCDK4、CDK6、もしくは両方の活性のレベルが同じ種および組織タイプの野生型組織と比べて上昇しているがん）を治療するための方法に関する。留意すべき重要な点は、CDK4/6分解剤/破壊剤は二重機能（酵素阻害とタンパク質分解/破壊）を有するので、ここで開示/特許請求する二価化合物は、CDK4/6の酵素活性を阻害するがCDK4/6タンパク質レベルには影響を及ぼさない現用のCDK4/6阻害剤よりかなり有効な治療剤となりうることである。本開示はさらに、本明細書に記載されるようなCDK4/6分解剤/破壊剤を同定する方法を提供する。

10

【 0 0 0 7 】

より詳細には、本開示は、分解/破壊タグにコンジュゲートされたサイクリン依存性キナーゼ4/6（CDK4/6）リガンドを含む二価化合物を提供する。

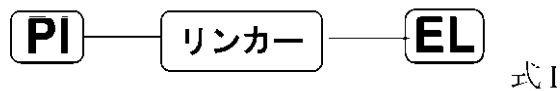
【 0 0 0 8 】

一態様では、CDK4/6分解剤/破壊剤は、以下に示すような「PI-リンカー-EL」の形を取る。

【 0 0 0 9 】

【 化 1 】

20



式中、PIは、CDK4/6リガンド（たとえば、CDK4/6阻害剤）を含み、ELは、分解/破壊タグ（たとえば、E3リガーゼリガンド）を含む。例示的なCDK4/6リガンド（PI）および例示的な分解/破壊タグ（EL）は、本明細書で開示する。

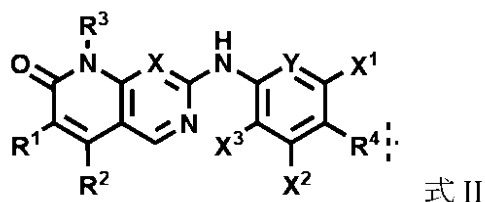
【 0 0 1 0 】

たとえば、PIとしては、限定はしないが、

【 0 0 1 1 】

30

【 化 2 】



を挙げることができる。

式中、X¹、X²、およびX³は、独立に、水素、ハロゲン、C1～C8アルキル、C1～C8アルコキシ、C1～C8アルコキシアルキル、NR⁵R⁶、CN、NO₂、COR⁵、CO₂R⁵、CONR⁵R⁶、またはNR⁵COR⁶であり、

R¹およびR⁴は、独立に、水素、ハロゲン、C1～C8アルキル、C1～C8アルコキシ、C1～C8アルコキシアルキル、C1～C8ハロアルキル、C1～C8ヒドロキシアルキル、C3～C7シクロアルキル、C3～C7ヘテロシクリル、C2～C8アルケニル、C2～C8アルキニル、OR⁵、SR⁵、NR⁵R⁶、CN、NO₂、(CR⁵R⁶)_mNR⁷R⁸、(CR⁵R⁶)_mC(O)R⁷、COR⁵、CO₂R⁵、CONR⁵R⁶、NR⁵COR⁶、NR⁵SOR⁶、NR⁵SO₂R⁶、SOR⁵、SO₂R⁵、SO₂NR⁵R⁶、(CR⁵R⁶)_m-アリール、または(CR⁵R⁶)_m-ヘテロアリールであり、mは、0～8であり、

40

50

R^2 は、水素、ハロゲン、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C1 \sim C8$ アルコキシ、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、または $C3 \sim C7$ ヘテロシクリルであり、

R^3 は、水素、アリール、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C1 \sim C8$ アルコキシ、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、または $C3 \sim C7$ ヘテロシクリルであり、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 は、独立に、水素、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C2 \sim C8$ アルケニル、 $C2 \sim C8$ アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、
 場合により、 R^1 と R^2 、 R^5 と R^6 、または R^7 と R^8 は、独立に、4～8員アルキルまたはヘテロシクリル環を形成しており、

X および Y は、独立に、 CR^5R^6 または N である。

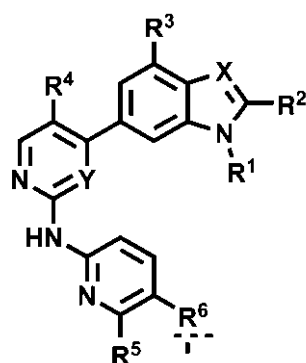
10

【0012】

たとえば、PI として、

【0013】

【化3】



式 III

20

を挙げることができる。

式中、 R^1 は、独立に、水素、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C1 \sim C8$ アルコシアルキル、 $C1 \sim C8$ ハロアルキル、 $C1 \sim C8$ ヒドロシアルキル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C3 \sim C7$ ヘテロシクリル、 $C2 \sim C8$ アルケニル、または $C2 \sim C8$ アルキニルであり、

30

R^2 は、水素、 $C1 \sim C3$ アルキル、またはシクロプロピルであり、

R^3 、 R^4 、および R^5 は、独立に、水素、ハロゲン、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C1 \sim C8$ アルコキシ、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、または $C3 \sim C7$ ヘテロシクリルであり、

R^6 は、水素、ハロゲン、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C1 \sim C8$ アルコキシ、 $C1 \sim C8$ アルコシアルキル、 $C1 \sim C8$ ハロアルキル、 $C1 \sim C8$ ヒドロシアルキル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C3 \sim C7$ ヘテロシクリル、 $C2 \sim C8$ アルケニル、 $C2 \sim C8$ アルキニル、 OR^7 、 SR^7 、 NR^7R^8 、 CN 、 NO_2 、 $(CR^7R^8)_mNR^9R^{10}$ 、 $(CR^7R^8)_mC(O)R^9$ 、 COR^7 、 CO_2R^7 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7SOR^8 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $(CR^7R^8)_m$ -アリール、または $(CR^7R^8)_m$ -ヘテロアリールであり、m は、0

40

～8 であり、
 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} は、独立に、水素、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C2 \sim C8$ アルケニル、 $C2 \sim C8$ アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、

場合により、 R^7 と R^8 、 R^9 と R^{10} は、独立に、4～8員アルキルまたはヘテロシクリル環を形成しており、

X および Y は、独立に、 CR^7R^8 または N である。

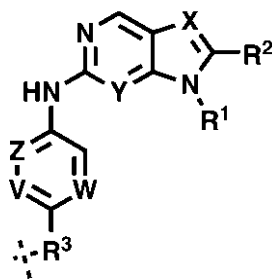
【0014】

たとえば、PI として、

【0015】

50

【化 4】



式 IV

10

を挙げることができる。

式中、 R^1 は、独立に、水素、C 1 ~ C 8 アルキル、C 1 ~ C 8 アルコキシアルキル、C 1 ~ C 8 ハロアルキル、C 1 ~ C 8 ヒドロキシアルキル、C 3 ~ C 7 シクロアルキル、C 3 ~ C 7 ヘテロシクリル、C 2 ~ C 8 アルケニル、または C 2 ~ C 8 アルキニルであり、

R^2 は、水素、C 1 ~ C 8 アルキル、C 1 ~ C 8 アルコキシアルキル、C 1 ~ C 8 ハロアルキル、C 1 ~ C 8 ヒドロキシアルキル、C 3 ~ C 7 シクロアルキル、C 3 ~ C 7 ヘテロシクリル、C 2 ~ C 8 アルケニル、C 2 ~ C 8 アルキニル、CN、COR⁴、CO₂R⁴、または CONR⁴R⁵；であり、

R^3 は、水素、ハロゲン、C 1 ~ C 8 アルキル、C 1 ~ C 8 アルコキシ、C 1 ~ C 8 アルコキシアルキル、C 1 ~ C 8 ハロアルキル、C 1 ~ C 8 ヒドロキシアルキル、C 3 ~ C 7 シクロアルキル、C 3 ~ C 7 ヘテロシクリル、C 2 ~ C 8 アルケニル、C 2 ~ C 8 アルキニル、OR⁴、SR⁴、NR⁴R⁵、CN、NO₂、(CR⁴R⁵)_mNR⁶R⁷、(CR⁴R⁵)_mC(O)R⁶、COR⁴、CO₂R⁴、CONR⁴R⁵、NR⁴COR⁵、NR⁴SOR⁵、NR⁴SO₂R⁵、SOR⁴、SO₂R⁴、SO₂NR⁴R⁵、(CR⁴R⁵)_m-アリール、または (CR⁴R⁵)_m-ヘテロアリールであり、m は、0 ~ 8 であり、

20

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 は、独立に、水素、C 1 ~ C 8 アルキル、C 2 ~ C 8 アルケニル、C 2 ~ C 8 アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、

30

場合により、 R^1 と R^2 、 R^4 と R^5 、 R^6 と R^7 は、独立に、4 ~ 8 員アルキルまたはヘテロシクリル環を形成しており、

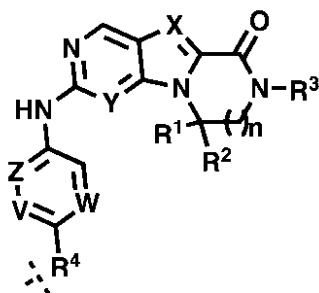
V、W、X、Y、および Z は、独立に、CR⁴R⁵ または N である。

【0016】

たとえば、PI として、

【0017】

【化 5】



式 VI

40

を挙げることができる。

式中、 R^1 および R^2 は、独立に、水素、C 1 ~ C 8 アルキル、C 1 ~ C 8 アルコキシアルキル、C 1 ~ C 8 ハロアルキル、C 1 ~ C 8 ヒドロキシアルキル、C 3 ~ C 7 シクロアルキル、C 3 ~ C 7 ヘテロシクリル、C 2 ~ C 8 アルケニル、または C 2 ~ C 8 アルキ

50

ニルであり、

R^3 は、水素、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ アルコシアルキル、 $C1 \sim C6$ ハロアルキル、 $C1 \sim C6$ ヒドロシアルキル、 $C3 \sim C6$ シクロアルキル、 $C3 \sim C6$ ヘテロシクリル、 $C2 \sim C6$ アルケニル、または $C2 \sim C6$ アルキニルであり、

R^4 は、水素、ハロゲン、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C1 \sim C8$ アルコシ、 $C1 \sim C8$ アルコシアルキル、 $C1 \sim C8$ ハロアルキル、 $C1 \sim C8$ ヒドロシアルキル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C3 \sim C7$ ヘテロシクリル、 $C2 \sim C8$ アルケニル、 $C2 \sim C8$ アルキニル、 OR^5 、 SR^5 、 NR^5R^6 、 CN 、 NO_2 、 $(CR^5R^6)_mNR^7R^8$ 、 $(CR^5R^6)_mC(O)R^7$ 、 COR^5 、 CO_2R^5 、 $CONR^5R^6$ 、 NR^5COR^6 、 NR^5SOR^6 、 $NR^5SO_2R^6$ 、 SOR^5 、 SO_2R^5 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $(CR^5R^6)_m$ -アリール、または $(CR^5R^6)_m$ -ヘテロアリールであり、 m は、 $0 \sim 8$ であり、

n は、独立に、 $0 \sim 4$ であり、

場合により、 R^1 と R^2 、 R^5 と R^6 、 R^7 と R^8 は、独立に、 $4 \sim 8$ 員アルキルまたはヘテロシクリル環を形成しており、

V 、 W 、 X 、 Y 、および Z は、独立に、 CR^5R^6 または N である。

【0018】

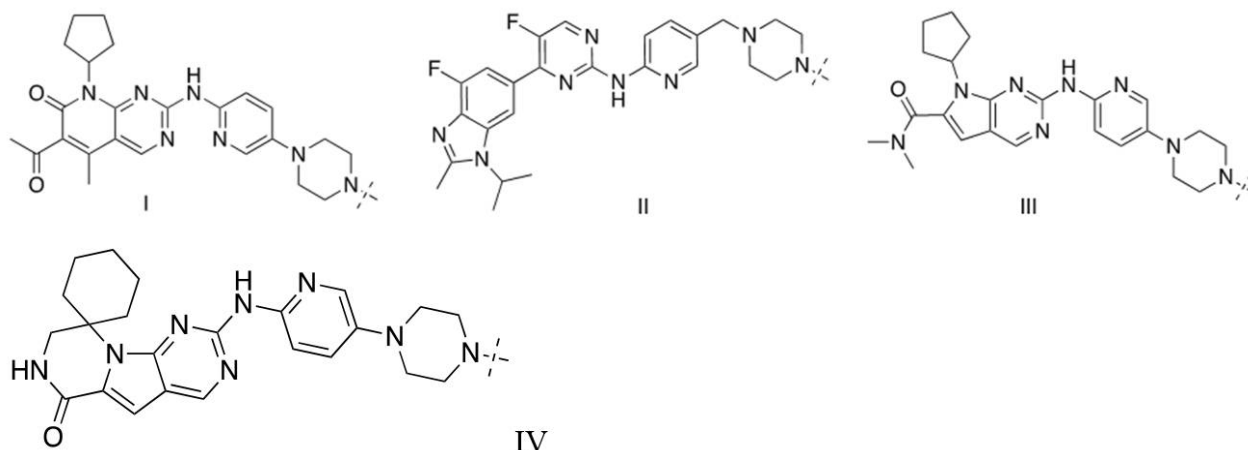
CDK4/6 リガンドは、たとえば、アベマシクリブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブ ($G1T28$)、 $G1T38$ 、 $SHR6390$ 、および/またはこれらの類似体などの CDK4/6 阻害剤でよい。

【0019】

一部の態様では、CDK4/6 リガンドは、たとえば、

【0020】

【化6】



である場合がある。

【0021】

CDK4/6 リガンドは、CDK4/6 に結合することができる。

【0022】

E1 としては、限定はしないが、

【0023】

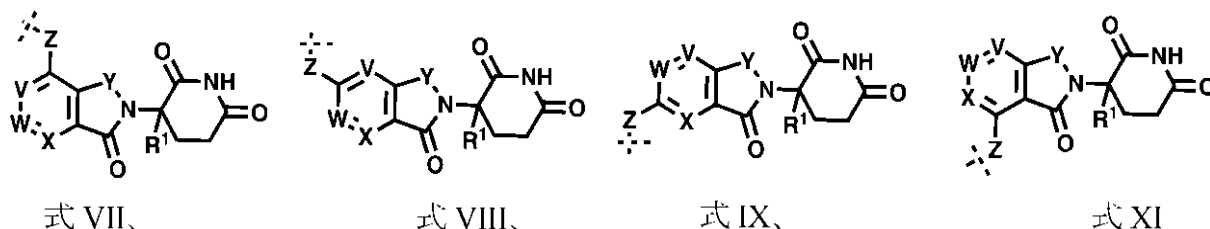
10

20

30

40

【化 7】



が挙げられる。

式中、V、W、Xは、独立に、 CR^2 またはNであり、

Yは、COまたは CH_2 であり、

Zは、 CH_2 、NH、またはOであり、

R^1 は、水素、メチル、またはフルオロであり、

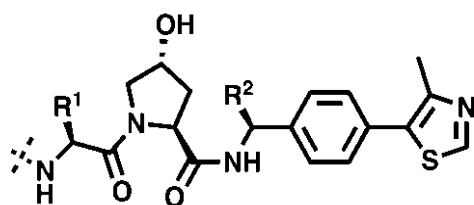
R^2 は、水素、ハロゲン、またはC1～C5アルキルである。

【0024】

たとえば、ELには、

【0025】

【化 8】



式 XII

が含まれる。

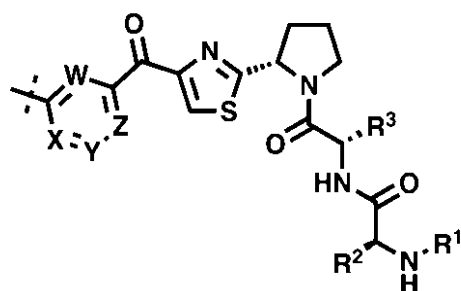
式中、 R^1 および R^2 は、独立に、水素、C1～C8アルキル、C1～C8アルコキシアルキル、C1～C8ハロアルキル、C1～C8ヒドロキシアルキル、C3～C7シクロアルキル、C3～C7ヘテロシクリル、C2～C8アルケニル、またはC2～C8アルキニルである。

【0026】

たとえば、ELとして、

【0027】

【化 9】



式 XIII

を挙げることができる。

式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、独立に、水素、C1～C8アルキル、C1～C8アルコキシアルキル、C1～C8ハロアルキル、C1～C8ヒドロキシアルキル、C3～C7シクロアルキル、C3～C7ヘテロシクリル、C2～C8アルケニル、またはC2

10

20

30

40

50

～C 8 アルキニル；であり、

V、W、X、Z は、独立に、C R⁴ または N である。

【0028】

一部の態様では、分解 / 破壊タグは、たとえば、ボマリドミド、サリドマイド、レナリドミド、VHL - 1、アダマンタン、1 - ((4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチル)スルフィニル)ノナン、ヌトリン 3 a、RG 7 1 1 2、RG 7 3 3 8、AMG 2 3 2、AA - 1 1 5、ベスタチン、MV - 1、LC L 1 6 1、および / またはこれらの類似体である場合がある。

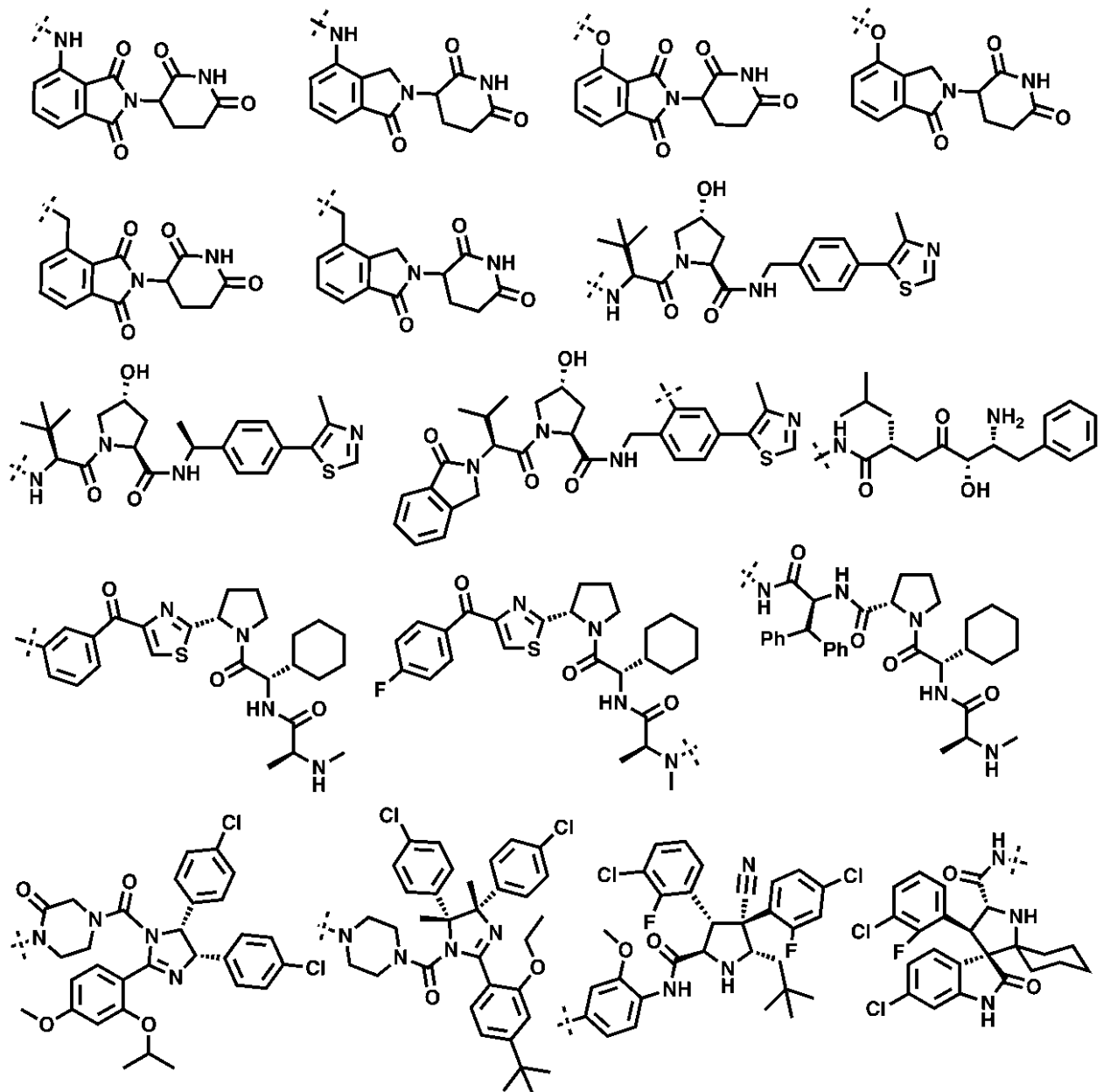
【0029】

一部の態様では、分解 / 破壊タグは、たとえば、

10

【0030】

【化 10】



20

30

40

式 XIV ~ XXX (左から右へ、次いで上から下へ、上部左の角の式 XIV から出発し、下部右の角の式 XXX で終わる) である場合がある。

【0031】

一部の態様では、分解 / 破壊タグは、ユビキチンリガーゼ (例として、E3 リガーゼ、たとえばセレブロン E3 リガーゼ、VHL E3 リガーゼ、MDM2 リガーゼ、TRIM

50

21リガーゼ、TRIM24リガーゼ、および/またはIAPリガーゼ)に結合し、かつ/またはCDK4もしくはCDK6タンパク質ミスフォールディングをもたらす疎水性基として働く場合がある。

【0032】

上述の化合物のいずれにおいても、CDK4/6リガンドは、リンカーを介して分解/破壊タグにコンジュゲートさせることができる。リンカーとしては、たとえば、種々の長さの、非環式もしくは環式飽和もしくは不飽和炭素、エチレングリコール、アミド、アミノ、エーテル、尿素、カルバメート、芳香族、ヘテロ芳香族、ヘテロ環、および/または含カルボニル基(carbonyl containing group)を挙げることができる。

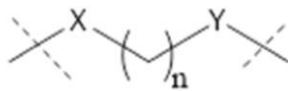
【0033】

10

一部の実施形態では、リンカーは、次の部分である場合がある。

【0034】

【化11】



式A

[式中、Xは、C=OまたはCH₂であり、

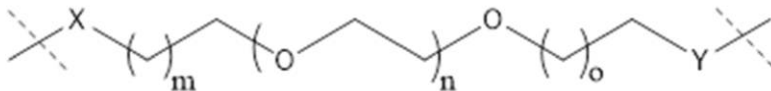
Yは、C=OまたはCH₂であり、

nは、0~15である]、

20

【0035】

【化12】



式B

[式中、Xは、C=OまたはCH₂であり、

Yは、C=OまたはCH₂であり、

mは、0~15であり、

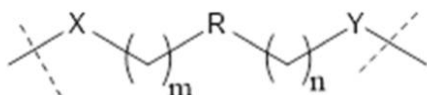
nは、0~6であり、

oは、0~15である]、または

30

【0036】

【化13】



式C

[式中、

Xは、C=OまたはCH₂であり、

40

Yは、C=OまたはCH₂であり、

Rは、-CH₂-、-CF₂-、-CH(C₁~3アルキル)-、-C(C₁~3アルキル)(C₁~3アルキル)-、-CH=CH-、-C(C₁~3アルキル)=C(C₁~3アルキル)-、-C=C-、-O-、-NH-、-N(C₁~3アルキル)-、-C(O)NH-、-C(O)N(C₁~3アルキル)-、3~13員環、3~13員縮合環、3~13員架橋環(bridged ring)、および/または3~13員スピロ環であり、

mは、0~15であり、

nは、0~15である]。

【0037】

式Cの一部の実施形態では、Rは、3~13員環、3~13員縮合環、3~13員架橋

50

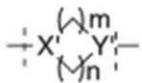
環、および / または 3 ~ 13 員スピロ環であり、これらの 1 つまたは複数が、1 個または複数のヘテロ原子を含んでいる場合もある。

【0038】

式 C の一部の実施形態では、R は、

【0039】

【化14】



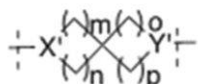
X' = N または CH

Y' = N または CH

m = 0-5

n = 0-5

式 V、



X' = N または CH

Y' = N または CH

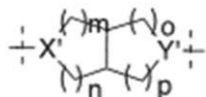
m = 0-5

n = 0-5

o = 0-5

p = 0-5

式 W、



X' = N または CH

Y' = N または CH

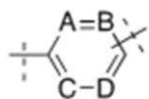
m = 0-5

n = 0-5

o = 0-5

p = 0-5

式 X、



A = CH, C(C₁₋₃ アルキル)、または N

B = CH, C(C₁₋₃ アルキル)、または N

C = CH, C(C₁₋₃ アルキル)、または N

D = CH, C(C₁₋₃ アルキル)、または N

式 Y、または



A = C, CH, C(C₁₋₃ アルキル)、N、NH、N(C₁₋₃ アルキル)、O、S

B = C, CH, C(C₁₋₃ アルキル)、N、NH、N(C₁₋₃ アルキル)、O、S

C = C, CH, C(C₁₋₃ アルキル)、N、NH、N(C₁₋₃ アルキル)、O、S

D = C, CH, C(C₁₋₃ アルキル)、N、NH、N(C₁₋₃ アルキル)、O、S

式 Z

の構造を有する。

【0040】

一部の態様では、二価化合物は、XY028 - 082、XY028 - 003、XY028 - 004、XY028 - 005、XY019 - 098、XY028 - 006、XY02

10

20

30

40

50

8 - 007、XY028 - 008、XY028 - 009、XY028 - 085、XY028 - 084、XY028 - 083、XY028 - 132、XY028 - 133、XY019 - 106、XY028 - 162、XY028 - 163、XY028 - 002、XY028 - 114、XY028 - 097、XY019 - 108、XY028 - 105、XY028 - 106、XY028 - 140、XY028 - 141、XY028 - 142、XY028 - 143、XY028 - 144、XY028 - 145、YX26 - 56、YX26 - 66、YX26 - 58、YX30 - 108、YX30 - 107、YX30 - 85、YX30 - 86、YX30 - 117、YX30 - 118、YX30 - 126、YX30 - 125、XY028 - 186、YX33 - 29、YX33 - 31、YX33 - 74、YX33 - 94、YX33 - 108、YX33 - 96、YX33 - 97、YX33 - 109、YX33 - 110、YX33 - 112、YX33 - 123、YX35 - 48、YX39 - 47、YX39 - 48、YX39 - 56、YX39 - 65、YX39 - 74、YX39 - 123、YX39 - 124、YX39 - 147、YX44 - 18、YX44 - 19、YX44 - 22、YX44 - 46、YX44 - 48、YX44 - 78、YS36 - 95、YS36 - 60、YS36 - 61、YS36 - 62、YS36 - 63、YS36 - 64、YS36 - 65、YS36 - 66、YS36 - 67、YS36 - 68、YS36 - 69、YS36 - 70、YS36 - 71、および化合物例80～135、またはこれらの類似体から選択される化合物である。

10

【0041】

一部の態様では、本明細書は、サイクリン依存性キナーゼ4/6(CDK4/6)媒介性がんを治療する方法であって、CDK4/6媒介性がんを有する、それを必要とする対象に、分解/破壊タグにコンジュゲートされたCDK4/6リガンドを含む1種または複数の二価化合物を投与することを含む方法を提供する。CDK4/6媒介性がんは、サイクリン依存性キナーゼ4(CDK4)および/またはサイクリン依存性キナーゼ6(CDK6)を、同じ種および組織タイプの野生型組織と比べて過剰発現するがんであり。CDK4/6媒介性がんは、CDK4および/またはCDK6酵素活性が、同じ種および組織タイプの野生型組織と比べて上昇しているものでもよい。CDK4/6媒介性がんの非限定的な例としては、中皮腫、肝細胞がん、中枢神経系新生物、肺がん、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、黒色腫、卵巣がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、胃がん、胃腸がん、乳がん(たとえば、エストロゲン受容体陽性(ER+)乳がん)、子宮がん、卵管がん、子宮内膜がん、子宮頸がん、膣がん、外陰がん、食道がん、胃腸がん、内分泌がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟部組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、前立腺がん、精巣がん、白血病、リンパ腫、膀胱がん、腎細胞がん、脳幹神経膠腫、下垂体がん、副腎皮質がん、胆嚢がん、多発性骨髄腫、胆管癌、線維肉腫、神経芽細胞腫、および/または網膜芽細胞腫が挙げられる。CDK4/6媒介性がんは、再発したがんである場合もある。CDK4/6媒介性がんは、1種または複数の以前の治療に対して治療抵抗性になっている場合もある。

20

30

【0042】

上述の方法のいずれにおいても、二価化合物は、XY028 - 082、XY028 - 003、XY028 - 004、XY028 - 005、XY019 - 098、XY028 - 006、XY028 - 007、XY028 - 008、XY028 - 009、XY028 - 085、XY028 - 084、XY028 - 083、XY028 - 132、XY028 - 133、XY019 - 106、XY028 - 162、XY028 - 163、XY028 - 002、XY028 - 114、XY028 - 097、XY019 - 108、XY028 - 105、XY028 - 106、XY028 - 140、XY028 - 141、XY028 - 142、XY028 - 143、XY028 - 144、XY028 - 145、YX26 - 56、YX26 - 66、YX26 - 58、YX30 - 108、YX30 - 107、YX30 - 85、YX30 - 86、YX30 - 117、YX30 - 118、YX30 - 126、YX30 - 125、XY028 - 186、YX33 - 29、YX33 - 31、YX33 - 74、YX33 - 94、YX33 - 108、YX33 - 96、YX33 - 97、YX33 - 1

40

50

09、YX33-110、YX33-112、YX33-123、YX35-48、YX39-47、YX39-48、YX39-56、YX39-65、YX39-74、YX39-123、YX39-124、YX39-147、YX44-18、YX44-19、YX44-22、YX44-46、YX44-48、YX44-78、YS36-95、YS36-60、YS36-61、YS36-62、YS36-63、YS36-64、YS36-65、YS36-66、YS36-67、YS36-68、YS36-69、YS36-70、YS36-71、および化合物例80~135、またはこれらの類似体である場合がある。

【0043】

開示する方法の一部の実施形態では、二価化合物は、たとえば、経口、非経口、皮内、皮下、局所、および/または直腸投与される場合がある。

10

【0044】

上述の方法はいずれも、がん治療のための1種または複数の追加治療レジメンによって対象を治療することをさらに含む場合がある。がん治療のための1種または複数の追加治療レジメンは、たとえば、手術、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、または免疫療法の1つまたは複数である場合がある。

【0045】

本明細書は、CDK4および/またはCDK6の分解/破壊を媒介する二価化合物を同定する方法であって、分解/破壊タグにコンジュゲートされたCDK4/6リガンドを含むヘテロ二官能性試験化合物を用意するステップと、ヘテロ二官能性試験化合物を、ユビキチンリガーゼとCDK4およびCDK6の少なくとも一方とを含む細胞（たとえば、CDK4/6媒介性がん細胞などのがん細胞）と接触させるステップとを含む方法もさらに提供する。本方法は、細胞においてCDK4またはCDK6レベルが低下するかどうかを判定するステップと、(i)細胞においてCDK4レベルが低下し、細胞においてCDK6レベルが低下しない場合、ヘテロ二官能性試験化合物を、CDK4の分解/減少を媒介する二価化合物として同定し、(ii)細胞においてCDK6レベルが低下し、細胞においてCDK4レベルが低下しない場合、ヘテロ二官能性試験化合物を、CDK6の分解/減少を媒介する二価化合物として同定し、または(iii)細胞においてCDK4とCDK6の両方のレベルが低下する場合、ヘテロ二官能性試験化合物を、CDK4およびCDK6の分解/減少を媒介する二価化合物として同定するステップとを含む場合がある。

20

30

【0046】

本明細書で使用するとき、用語「約」および「およそ」は、所与の値または状態のプラスマイナス10%の範囲内、好ましくは、前記の値または状態のプラスマイナス5%の範囲内であると定義される。

【0047】

別段定義しない限り、本明細書で使用するすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する分野の当業者によって一般に理解されているのと同じ意味を有する。本発明において使用するための方法および材料を本明細書に記載するが、当業界で公知である適切な他の方法および材料を使用してもよい。材料、方法、および実施例は、説明のためのものにすぎず、限定する意図はない。すべての刊行物、特許出願、特許、配列、データベースエントリ、および本明細書で言及する他の参考資料は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。相容れない場合では、定義を含めて、本明細書によって統制される。

40

【0048】

本発明の他の特色および利点は、以下の詳細な説明および図面ならびに請求項から明らかとなる。

【図面の簡単な説明】

【0049】

【図1】(Rbリン酸化(pRbレベル)によって証明される)CDK4/6活性ならびにRb/E2F下流ターゲットであるPLK1およびサイクリンAの発現に対する種々のCDK4/6阻害剤の異なる濃度での効果を示す一連のウエスタンブロットである。バル

50

ボシクリブ (P B) で処理した乳がん細胞 (A)、アベマシクリブ (A B) で処理した乳がん細胞 (B)、P B で処理した黒色腫細胞 (C)、A B で処理した黒色腫細胞 (D)、2 1 9 4 7 6 で処理した乳がん細胞 (E)。

【図 2】表示された乳がん細胞における、P L K 1 およびサイクリン A (C C N A 2) m R N A レベルに対する種々の C D K 4 / 6 阻害剤の異なる濃度での効果を示す一連の棒グラフである。

【図 3】表示された黒色腫細胞における、P L K 1 およびサイクリン A (C C N A 2) m R N A レベルに対する P B の異なる濃度での効果を示す一連の棒グラフである。

【図 4】細胞周期進行に対する種々の C D K 4 / 6 阻害剤の異なる濃度での効果を示す一連の棒グラフである。

【図 5】C D K 4 または C D K 6 発現に対する種々の C D K 4 / 6 阻害剤の異なる濃度での効果を示す一連のウエスタンブロットである。P B または A B で処理した乳がん細胞 (A)、P B で処理した黒色腫細胞 (B)、A B で処理した黒色腫細胞 (C)。

【図 6】C D K 4 m R N A レベルに対する種々の C D K 4 / 6 阻害剤の異なる濃度での効果を示す一連の棒グラフである。

【図 7】V 5 でタグ付けされた C D K 4 または C D K 6 の異所性の発現に対する種々の C D K 4 / 6 阻害剤の異なる濃度での効果を示す一連のウエスタンブロットである。

【図 8】異所性に発現した (A) または内因性の (B) いずれかの C D K 4 のユビキチン化に対する種々の C D K 4 / 6 阻害剤の異なる濃度での効果を示す一連のブルダウンアッセイである。

【図 9】E R + 乳がん細胞、パルボシクリブ抵抗性 E R + 乳がん細胞 (a)、および黒色腫細胞 (b) においての、R b リン酸化の阻害におけるパルボシクリブの有効性を示す一連のウエスタンブロットである。

【図 10】M C F 7 (A) または T 4 7 D (B) いずれかの乳がん細胞においての、C D K 4 / 6 活性の阻害および C D K 4 / 6 発現の抑制における種々の C D K 4 / 6 分解剤の有効性を示す一連のウエスタンブロットである。

【図 11】黒色腫細胞においての、C D K 4 / 6 活性の阻害および C D K 4 / 6 発現の抑制における異なるリンカーを用いた種々の C D K 4 / 6 分解剤の有効性を示す一連のウエスタンブロット (A、B、および C) である。

【図 12】黒色腫細胞においての、C D K 4 / 6 活性の阻害および C D K 4 / 6 発現の抑制における異なるリンカーを用いた種々の C D K 4 / 6 分解剤の有効性を示す一連のウエスタンブロット (A、B、C、および D) である。

【図 13】黒色腫細胞においての C D K 4 / 6 活性の阻害および C D K 4 / 6 発現の抑制における種々の C D K 4 / 6 分解剤の効果を示す一連のウエスタンブロットである。

【図 14】黒色腫細胞においての C D K 4 / 6 活性の阻害および C D K 4 / 6 発現の抑制における種々の C D K 4 / 6 分解剤の効果を示す一連のウエスタンブロットである。

【図 15】乳がん (A) および黒色腫 (B) 細胞においての C D K 4 / 6 活性の阻害および C D K 4 / 6 発現の抑制における種々の C D K 4 / 6 分解剤の効果を示す一連のウエスタンブロットである。

【図 16】黒色腫細胞においての C D K 4 / 6 活性の阻害および C D K 4 / 6 発現の抑制における種々の C D K 4 / 6 分解剤の効果を示す一連のウエスタンブロット (A および B) である。

【図 17】乳がん細胞においての C D K 4 / 6 活性の阻害および C D K 4 / 6 発現の抑制における種々の C D K 4 / 6 分解剤の効果を示す一連のウエスタンブロットである。

【図 18】黒色腫細胞においての C D K 4 / 6 活性の阻害および C D K 4 / 6 発現の抑制における種々の C D K 4 / 6 分解剤の効果を示す一連のウエスタンブロットである。

【図 19】乳がん細胞においての C D K 4 / 6 活性の阻害および C D K 4 / 6 発現の抑制における種々の C D K 4 / 6 分解剤の効果を示す一連のウエスタンブロットである。

【図 20】黒色腫細胞の細胞増殖の抑制における C D K 4 / 6 分解剤 X Y 0 2 8 - 1 3 3 の効果を示す一連の画像である。

10

20

30

40

50

【図 2 1】黒色腫細胞の細胞増殖の抑制における C D K 4 / 6 分解剤 X Y 0 2 8 - 1 3 3 の効果を示す一連のクローン原性アッセイである。

【図 2 2】乳がん細胞の細胞増殖における種々の C D K 4 / 6 分解剤の効果を示す一連のクローン原性アッセイである。

【図 2 3】乳がん細胞の細胞増殖における種々の C D K 4 / 6 分解剤の効果を示す一連のクローン原性アッセイである。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 5 0 】

詳細な説明

本開示は、C D K 4、C D K 6、または C D K 4 および C D K 6 両方を選択的に分解する新規なヘテロ二官能性低分子（「タンパク質分解をターゲットとするキメラ（P R O t e o l y s i s T A r g e t i n g C h i m e r a）」または「P R O T A C」）が、C D K 4 / 6 媒介性がん、特に、エストロゲン受容体（E R）陽性（E R +）乳がんの治療において有用であるという発見に基づく部分がある。

【 0 0 5 1 】

低分子によって誘発されるターゲットタンパク質の選択的な分解 / 破壊のための奏効する戦略は、E 3 ユビキチンリガーゼを動員し、疎水性のタグでタンパク質ミスフォールディングを模倣することを含む（Buckley and Crews, 2014）。P R O T A C は、一方の部分が E 3 ユビキチンリガーゼを結合し、別の部分が目的のタンパク質ターゲットを結合する二価の阻害剤である（Buckley and Crews, 2014）。近接が誘発された結果、ターゲットは、ユビキチン化され、その後、プロテアソームにおいて分解される。2 種類の高親和性低分子 E 3 リガーゼリガンド、すなわち、カリン - R I N G ユビキチンリガーゼ（C R L）複合体の成分であるセレブロン（C R B N または C R L 4 C R B N）を結合する、サリドマイドやボマリドミドなどの免疫調節薬（I M i D s）（Ito et al., 2010、Chambrlain et al., 2014、Fischer et al., 2014、Bondeson et al., 2015、Winter et al., 2015）と、別の C R L 複合体の成分である v a n H i p p e l - L i n d a u タンパク質（V H L または C R L 2 V H L）を結合する、含ヒドロキシプロリンリガンドである V H L - 1（Buckley et al., 2012、Buckley et al., 2012、Galdeano et al., 2014、Bondeson et al., 2015、Zengerle et al., 2015）が同定 / 開発されている。P R O T A C 技術は、いくつかのターゲットの分解にうまく適用されているが（Bondeson et al., 2015、Buckley et al., 2015、Lu et al., 2015、Winter et al., 2015、Zengerle et al., 2015、Lai et al., 2016）、C D K 4 / 6 の分解には適用されていない。加えて、プロテアソームによるターゲットタンパク質の分解につながるタンパク質ミスフォールディングを模倣するために、かさ高で疎水性のアダマンチル基を利用する疎水性タギング手法が開発されている（Buckley and Crews, 2014）。この手法は、偽キナーゼ H e r 3 の選択的な分解にうまく適用されているが（Xie et al., 2014）、C D K 4 / 6 の分解には適用されていない。

【 0 0 5 2 】

以下の実施例において考察するとおり、本開示は、新規な C D K 4 / 6 分解剤 / 破壊剤の詳細な例を提供し、C D K 4 / 6 活性の阻害 / 破壊、C D K 4 / 6 発現の抑制、およびがん細胞増殖の阻害における例示的な分解剤 / 破壊剤の効果を調べている。結果からは、こうした新規な低分子が、がん、特に、乳がん、黒色腫、および肺がんの治療において有益となりうることを示唆されている。

【 0 0 5 3 】

バルボシクリブ、アベマシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブ（G 1 T 2 8）、G 1 T 3 8、S H R 6 3 9 0 などの、いくつかの選択的低分子触媒 C D K 4 / 6 阻害剤が、最近になって発見されている。これら阻害剤のいくつかは、E R + 乳がん治療についての臨床試験に入っている。しかし、こうした阻害剤は、単独で投与しても、非常に限られた奏効しか示さず、むしろ、オフターゲット効果および毒性の増大を引き起こす、内分泌療法などの第 2 の療法と共投与しなければならない。さらに、第 2 の療法と共投与したとき

10

20

30

40

50

でさえ、試験において治療された患者の大多数は、14か月もの早期に抵抗性が現れた。

【0054】

驚いたことに、毒性の問題に加えて、CDK4/6阻害剤は、高濃度で投与されると、CDK4/6活性を抑制することさえできなかったことが発見された（実施例5、図1）。実際に、パルボシクリブまたはアベマシクリブ濃度とRb/E2F下流ターゲットであるPLK1およびサイクリンAの発現とには正相関があり（実施例6、図2および3）、阻害剤濃度と細胞周期進行の抑制とには、対応する逆相関があった（実施例7、図4）。この理由は、CDK4/6阻害剤が、CDK4およびCDK6の活性を阻害することができるとしても、実際には（思いがけなく）、CDK4とCDK6両方の発現を上向き調節し、阻害剤濃度とCDK4/6発現とに正相関が存在するためであったことがわかっている（実施例8、図5）。CDK4/6阻害剤は、mRNAレベルではCDK4およびCDK6の発現を上向き調節せず（実施例8、図6および7）、むしろ、CDK4/6を、ユビキチン化から遮断することにより、分解から保護する（実施例9、図8）。上の結果と一致して、CDK4/6発現の増加は、CDK4/6阻害剤の有効性の低下と関連していた（実施例10、図9）。これは、CDK4/6阻害剤が、狭い活性枠しかもたないことを示しており、がん細胞が阻害剤に抵抗性が現れても、抵抗性を克服するために阻害剤投与量を単純に増やせないことを示唆している。

10

【0055】

CDK4/6をターゲットとする現用薬物は、一般に、その触媒機能の阻害に着目している。ここでは、CDK4/6の触媒機能だけでなく、タンパク質レベルでのその発現レベルも直接かつ選択的にターゲットとする化合物を開発する、異なる手法をとった。タンパク質分解を誘発する戦略は、E3ユビキチンリガーゼを動員し、疎水性のタグでタンパク質ミスフォールディングを模倣し、シャペロンを阻害することを含む。たとえば、サリドマイド-JQ1二価化合物が、セレブロンE3リガーゼの乗っ取りに使用されて、*in vitro*および*in vivo*で選択性の高いBETタンパク質分解を誘発し、結果としてマウスにおける白血病進行の遅延を示している（Winter et al., 2015）。同様に、BETタンパク質分解は、別のE3リガーゼであるVHLによっても誘発されている（Zengerle et al., 2015）。Her3の部分的な分解が、アダマンタンで修飾された化合物を使用して誘発されている（Xie et al., 2014）。二価低分子化合物の使用に基づく、このような手法では、遺伝子ノックアウトやshRNAノックダウンなどの技術に比べて、*in vitro*および*in vivo*でのタンパク質発現のより柔軟な調節が可能になる。遺伝子ノックアウトまたはshRNAノックダウンとは異なり、低分子手法では、該当する低分子を投与する濃度および頻度を様々に変えることで、疾患モデルにおいて用量および時間依存性を研究する機会がさらに得られる。

20

30

【0056】

PROTAC

一部の態様では、本開示は、分解タグにコンジュゲートされたCDK4/6リガンド（またはターゲット指向性部分（targeting moiety））を含む、本明細書ではPROTACとも呼ぶ二価化合物を提供する。CDK4/6リガンドの分解タグへの連結は、直接である場合、またはリンカーを介して間接的である場合がある。

40

【0057】

本明細書で使用するとき、用語「サイクリン依存性キナーゼ4/6（CDK4/6）リガンド」または「CDK4/6リガンド」または「CDK4/6ターゲット指向性部分」は、広く解釈され、CDK4、CDK6、またはCDK4およびCDK6両方と会合するまたはこれに結合する、低分子から大きなタンパク質に及ぶ多種多様な分子を包含する。CDK4/6リガンドまたはターゲット指向性部分は、たとえば、低分子化合物（すなわち、分子量が約1.5キロダルトン（kDa）未満の分子）、ペプチドもしくはポリペプチド、核酸もしくはオリゴヌクレオチド、オリゴ糖などの炭水化物、または抗体もしくはその断片である場合がある。

【0058】

50

C D K 4 / 6 リガンドまたはターゲット指向性部分は、C D K 4、C D K 6、または C D K 4 および C D K 6 両方の酵素活性の妨げとなりうる C D K 4 / 6 阻害剤（たとえば、アベマシクリブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブ（G 1 T 2 8）、G 1 T 3 8、S H R 6 3 9 0、およびこれらの類似体）である場合がある。本明細書で使用する
とき、「阻害剤」とは、生理的、化学的、または酵素的な作用または機能を抑止する、阻
止する、または別な形で阻害を引き起こす薬剤を指す。阻害剤は、酵素活性の少なくとも
5 % の低下を引き起こしうる。阻害剤は、加えて、または別法として、遺伝子またはタン
パク質の発現、転写、または翻訳を妨げ、または減少させる薬物、化合物、または薬剤を
指す場合もある。阻害剤は、たとえば、別のタンパク質もしくは受容体に結合する、また
はこれを活性化 / 不活性化することにより、タンパク質の機能を低減させ、または妨げる
ことができる

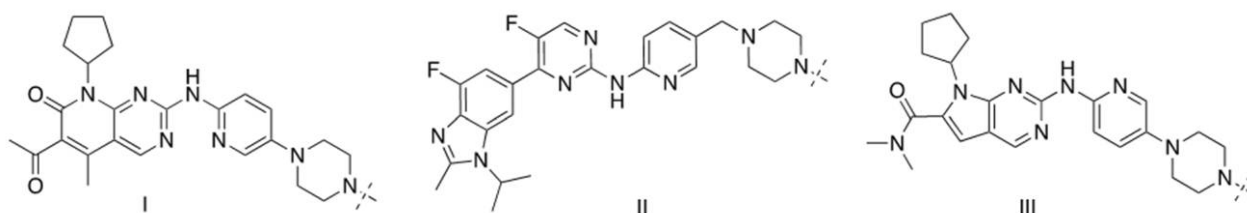
10

【 0 0 5 9 】

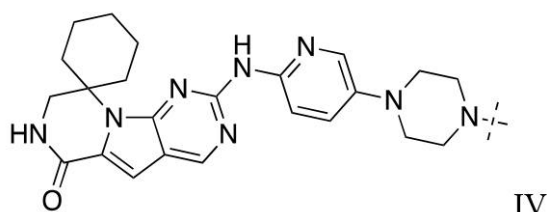
例示的な C D K 4 / 6 リガンドとしては、限定はしないが、以下に示す化合物が挙げら
れる。

【 0 0 6 0 】

【 化 1 5 】



20



30

【 0 0 6 1 】

本明細書で使用するとき、用語「分解 / 破壊タグ」とは、ユビキチンリガーゼと会合す
る、もしくはこれに結合して、C D K 4、C D K 6、もしくは C D K 4 および C D K 6 両
方に、対応するユビキチン化機構を動員する、または C D K 4、C D K 6、もしくは C D
K 4 および C D K 6 両方のタンパク質ミスフォールディング、および後続のプロテアソ
ームにおける分解もしくは機能の喪失を誘発する化合物を指す。

【 0 0 6 2 】

一部の態様では、本開示の分解 / 破壊タグとして、たとえば、サリドマイド、ボマリド
ミド、レナリドミド、V H L - 1、アダマンタン、1 - ((4 , 4 , 5 , 5 , 5 - ペンタ
フルオロペンチル) スルフィニル) ノナン、ヌトリン 3 a、R G 7 1 1 2、R G 7 3 3 8
、A M G 2 3 2、A A - 1 1 5、ベスタチン、M V - 1、L C L 1 6 1、および / または
これらの類似体が挙げられる。

40

【 0 0 6 3 】

本明細書で使用するとき、「リンカー」とは、2 つの別個のエンティティー (entity)
を互いに結び付ける結合、分子、または分子群である。リンカーによって、2 つのエン
ティティーの間隔を最適にすることができる。一部の態様では、用語「リンカー」は、C D
K 4 / 6 リガンドを分解 / 破壊タグに架橋させるいずれかの薬剤または分子を指す。本開
示の複合物に一度取り付けられたリンカーは、P R O T A C の機能、すなわち、C D K 4
/ 6 をターゲットとし、ユビキチンリガーゼを動員するその能力の妨げとならないとい
う前提で、本開示の P R O T A C の機能に必要なでない C D K 4 / 6 リガンドまたは分解 / 破

50

壊タグ上の部位が、リンカーを取り付けるのに理想的な部位であることは、当業者に認知されている。

【0064】

二価化合物のリンカーの長さは、分解剤/破壊剤の分子量が最小限に抑えられ、CDK4/6リガンドもしくはターゲット指向性部位によるユビキチンリガーゼとの衝突が回避されるように、または疎水性タグによるCDK4/6ミスフォールディングが同時に誘発されるように、調整することができる。

【0065】

一部の実施形態では、本開示の分解/破壊タグとして、たとえば、サリドマイド、ポマリドミド、レナリドミド、VHL-1、アダマンタン、1-((4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)スルフィニル)ノナン、ヌトリン3a、RG7112、RG7338、AMG232、AA-115、ベスタチン、MV-1、LCL161、およびこれらの類似体が挙げられる。分解/破壊タグは、有効な二価化合物を生成するために、CDK4/6リガンドまたはターゲット指向性部分(たとえば、アベマシクリブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブ(G1T28)、G1T38、またはSHR6390)の構造における目的の各部分に、異なるタイプおよび長さのリンカーを用いて取り付けることができる。特に、分子のどちらかの部分にサリドマイドを取り付けることで、CDK4/6/HSP90/CDK37複合体との破壊的な立体相互作用を引き起こすことなく、CDK4/6にセレブロンE3リガーゼを動員することができる。

10

【0066】

本明細書で開示する二価化合物は、WT細胞と比較して、CDK4/6媒介性がん細胞(たとえば、ER+細胞)に選択的に影響を及ぼすことができ(すなわち、CDK4/6分解剤/破壊剤(CDK4/6 degrader disruptor)は、WT細胞を溶解させ、またはその成長を阻害する能力は比較的低いながらも、CDK4/6媒介性がん細胞を死滅させ、またはその成長を阻害することができる)、たとえば、1種または複数のCDK4/6媒介性がん細胞についてのGI₅₀は、1種または複数のWT細胞、たとえば、CDK4/6媒介性がん細胞と同じ種および組織タイプのWT細胞のGI₅₀の、1.5分の1未満、2分の1未満、2.5分の1未満、3分の1未満、4分の1未満、5分の1未満、6分の1未満、7分の1未満、8分の1未満、9分の1未満、10分の1未満、15分の1未満、または20分の1未満である。

20

30

【0067】

本明細書で開示する原理および方法を使用して、追加の二価化合物(すなわち、CDK4/6分解剤/破壊剤)を開発することができる。たとえば、他のリンカー、分解タグ、および(アベマシクリブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブ(G1T28)、G1T38、およびSHR6390に限らない)CDK4/6を結合/阻害する部分を合成し、試験することができる。CDK4/6破壊剤/分解剤(たとえば、二価化合物)の非限定的な例を表1(以下)に示している。CDK4/6破壊剤/分解剤の左の部分は、(アベマシクリブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブ(G1T28)、G1T38、およびSHR6390がなすように)CDK4/6に結合し、右の部分は、CDK4およびCDK6のポリユビキチン化および分解を誘発するユビキチン化機構をCDK4/6に動員し、またはCDK4/6ミスフォールディングおよび後続の機能喪失もしくはプロテアソームでの分解を誘発する。

40

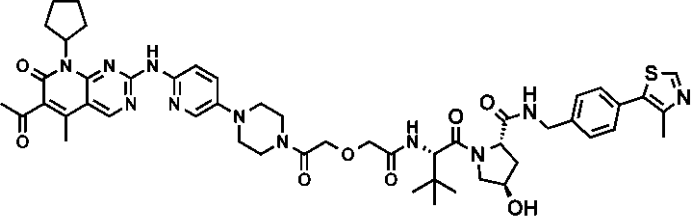
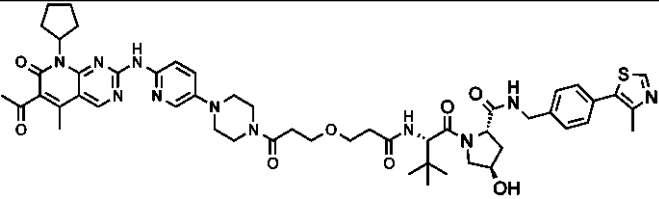
【0068】

二価化合物の非限定的な例を、以下で表1に示す。

【0069】

【表 1 - 1】

表 1

化合物例番号	化合物コード	構造	化学名
1	XY028-082		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(6-((6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyridine[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)-2-oxoethoxy)acetamido)-3,3-dimethylbutanoyl)-4-hydroxy-N-(4-(4-methylthiazol-5-yl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide
2	XY028-003		(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(3-(4-(6-((6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyridine[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)piperazin-1-yl)-3-oxopropanoyl)propanamide)-3,3-dimethylbutanoyl)-4-hydroxy-N-(4-(4-methylthiazol-5-yl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide

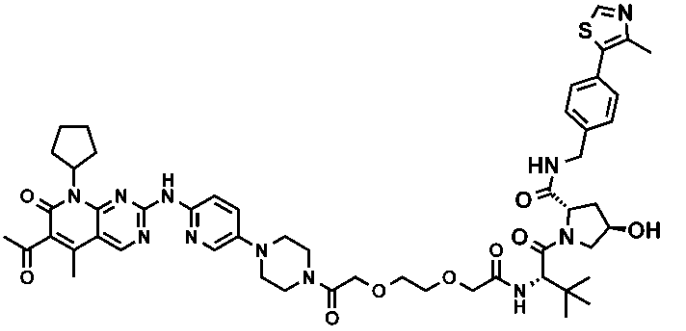
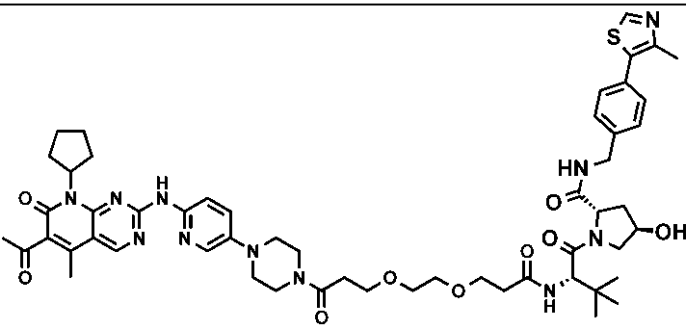
10

20

30

40

【表 1 - 2】

3	XY028-004		<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(2-(2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>	10
4	XY028-005		<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(3-(2-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)プロパンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>	30
				40

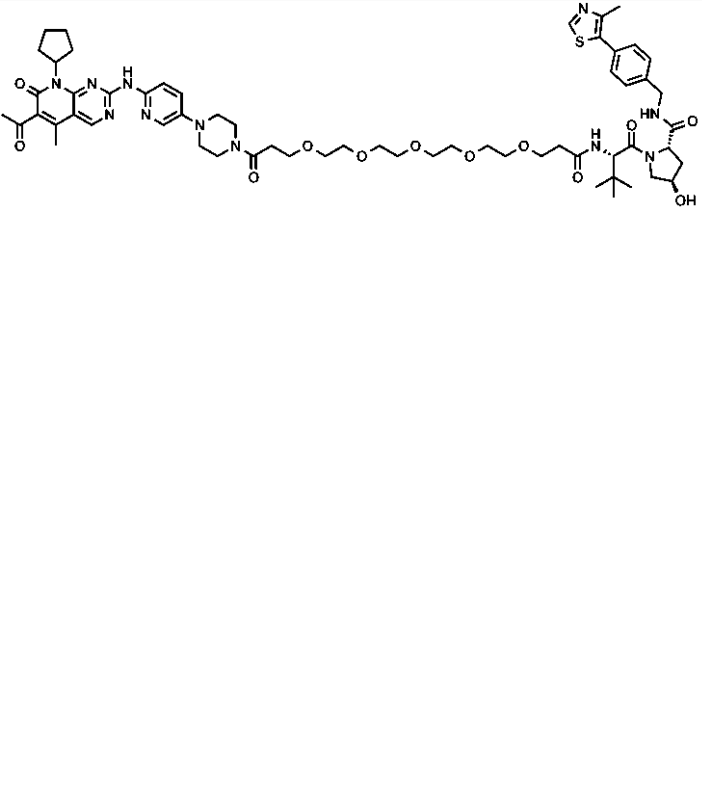
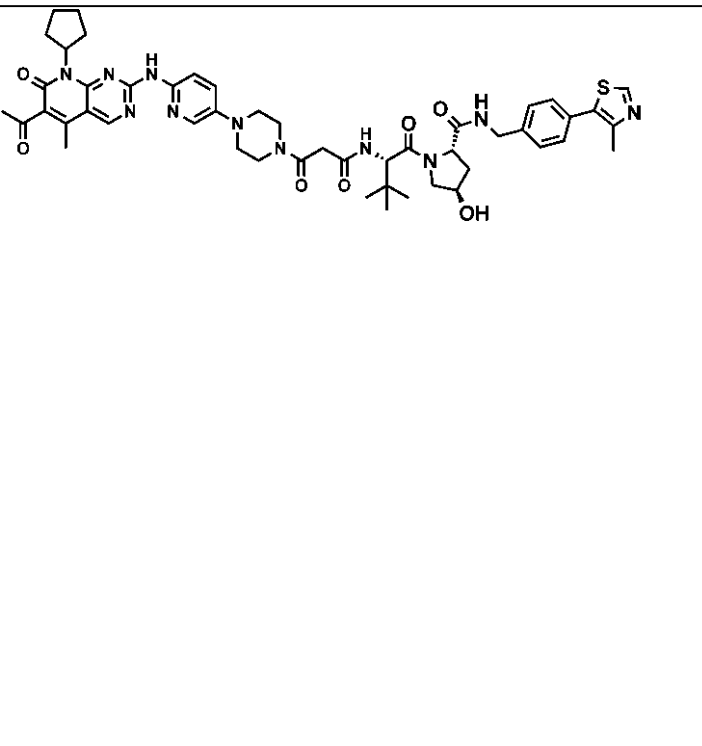
20

40

20

40

【表 1 - 5】

9	XY028-009		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-22-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(<i>tert</i> -ブチル)-4,22-ジオキソ-7,10,13,16,19-ペンタオキサ-3-アザドコサノイル)-4-ヒドロキシ- <i>N</i> -(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
10	XY028-085		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロパンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ- <i>N</i> -(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

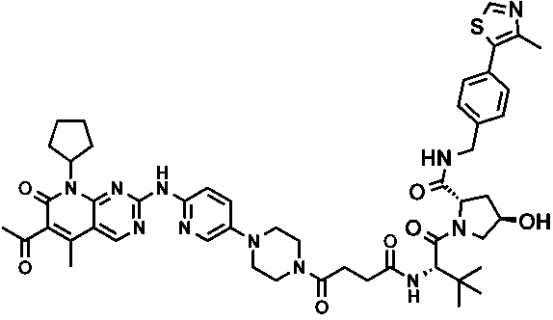
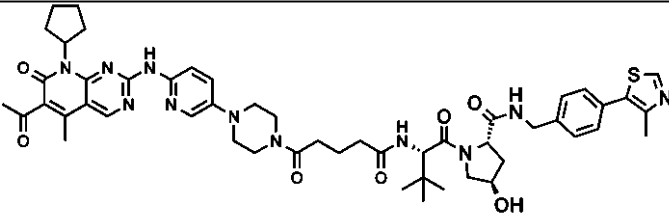
10

20

30

40

【表 1 - 6】

11	XY028-084		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(4-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキシ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソブタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ- <i>N</i> -(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
12	XY028-083		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(5-(4-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキシ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ- <i>N</i> -(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

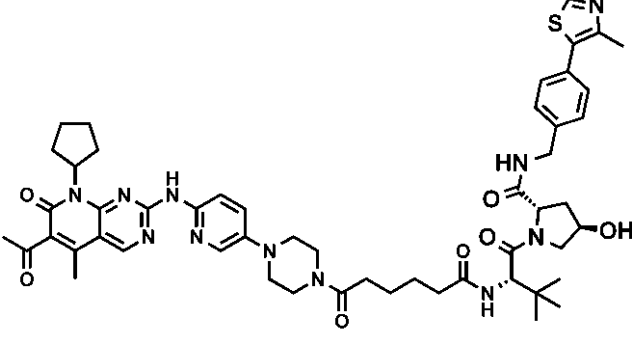
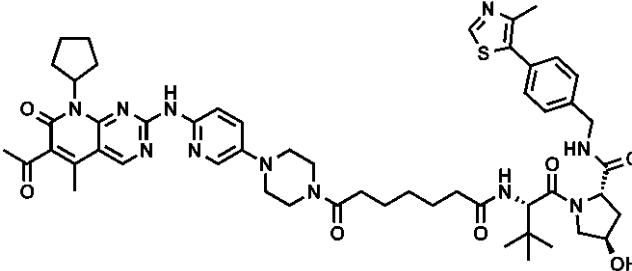
10

20

30

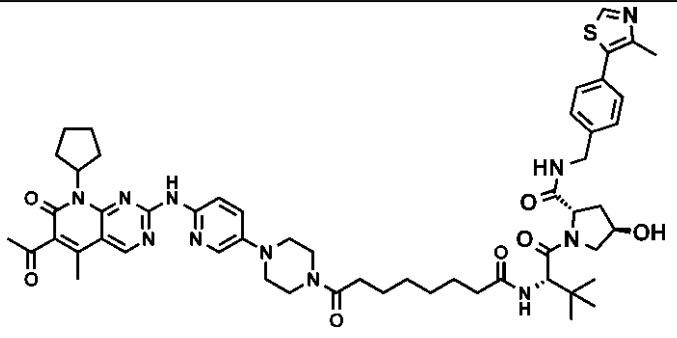
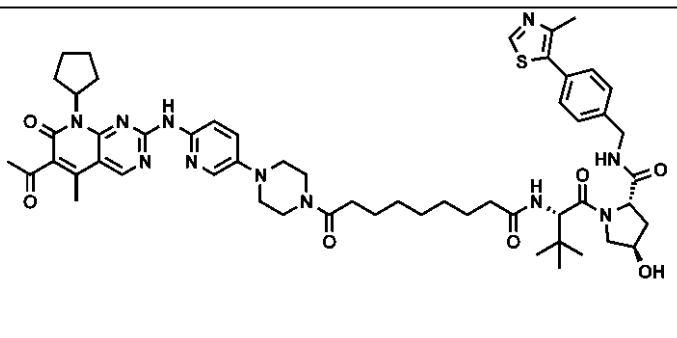
40

【表 1 - 7】

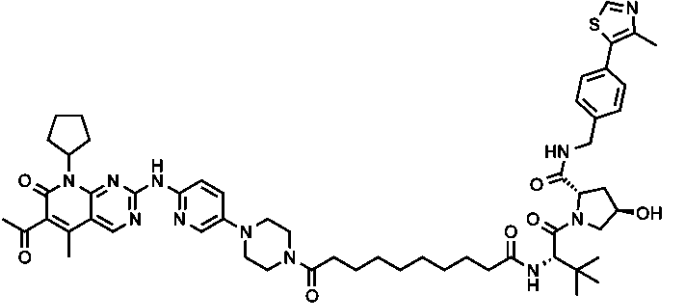
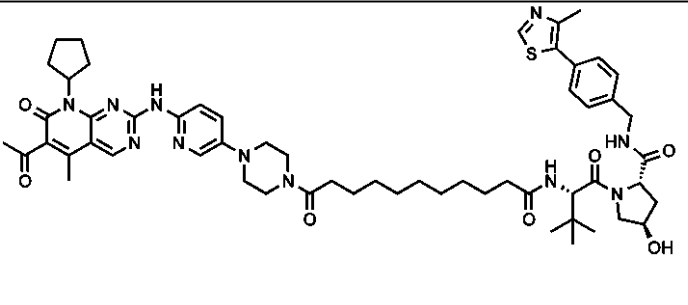
13	XY028-132		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(6-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキシ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-6-オキソヘキサナムイド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ- <i>N</i> -(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド	10 20
14	XY028-133		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(7-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキシ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-7-オキソヘプタナムイド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ- <i>N</i> -(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド	30 40

【 0 0 7 6 】

【表 1 - 8】

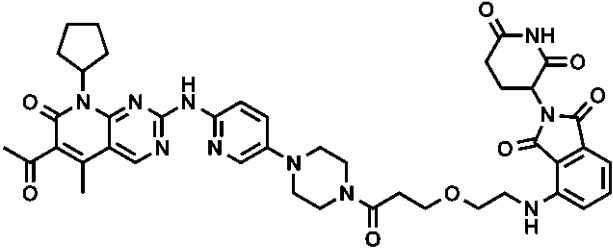
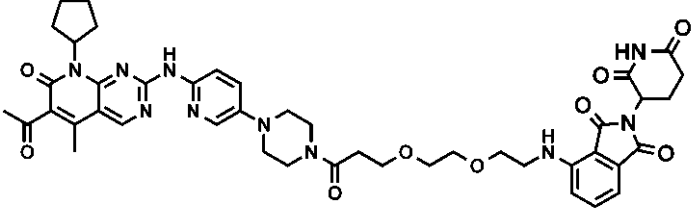
15	XY019-106		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(8-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキシ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-8-オキソオクタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ- <i>N</i> -(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド	10
16	XY028-162		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(9-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキシ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-9-オキソノナンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ- <i>N</i> -(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド	30

【表 1 - 9】

17	XY028-163		<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(10-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-10-オキソデカンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>	10
18	XY028-002		<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(11-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-11-オキソウンデカンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>	30

40

【表 1 - 10】

19	XY028-114		4-((2-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロポキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
20	XY028-097		4-((2-(2-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

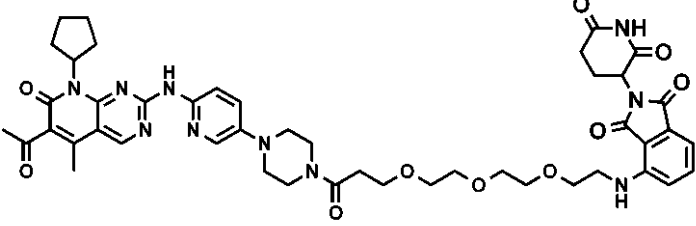
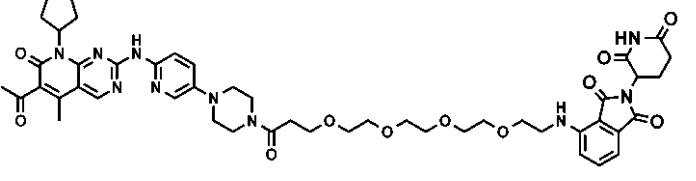
10

20

30

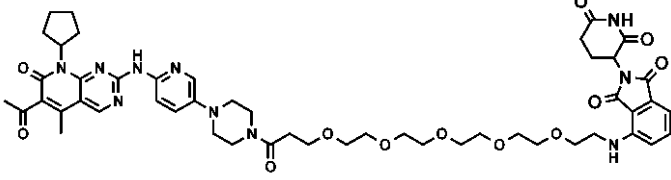
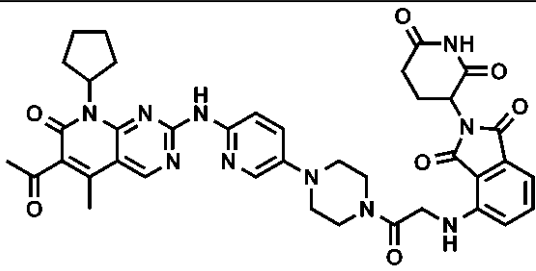
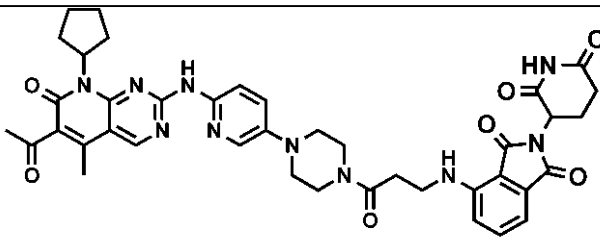
【 0 0 7 9 】

【表 1 - 1 1】

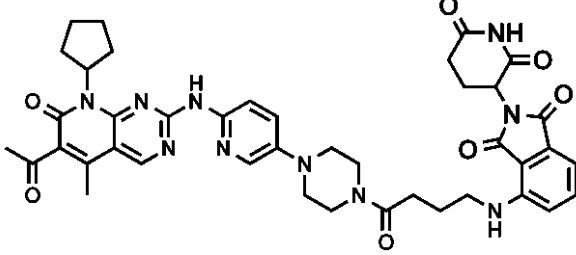
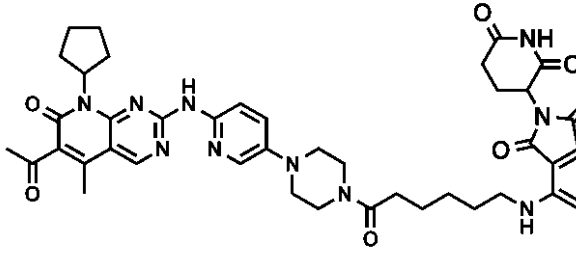
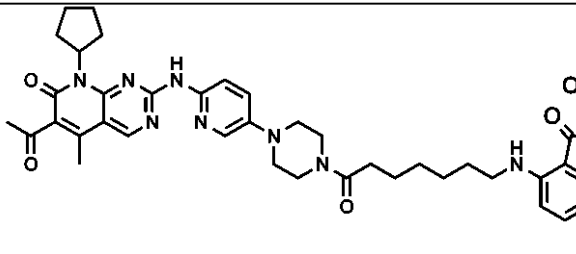
21	XY019-108		4-((2-(2-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロボキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	10
22	XY028-105		4-((15-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-15-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサペンタデシル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	20 30

【 0 0 8 0 】

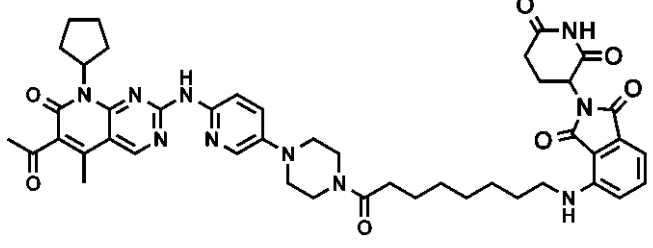
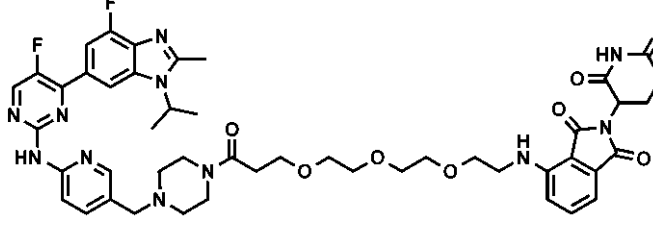
【表 1 - 1 2】

23	XY028-106		4-((18-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-18-オキソ-3,6,9,12,15-ペンタオキサオクタデシル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	10
24	XY028-140		4-((2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	20 30
25	XY028-141		4-((3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	40

【表 1 - 1 3】

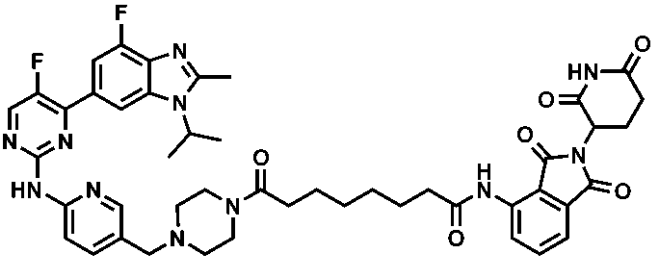
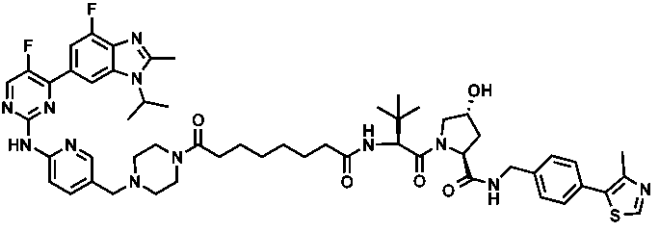
26	XY028-142		4-((4-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソブチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	10
27	XY028-143		4-((6-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-6-オキソヘキシル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	20
28	XY028-144		4-((7-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-7-オキソヘプチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	40

【表 1 - 1 4】

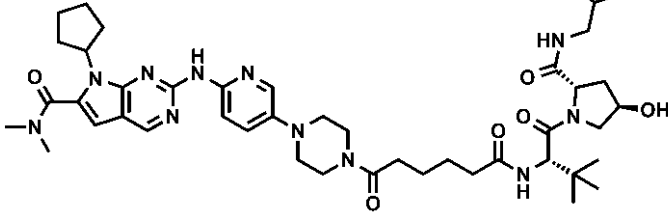
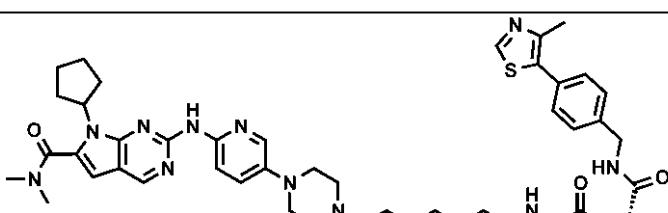
29	XY028-145		4-((8-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-8-オキソオクチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	10
30	YX26-56		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-(2-(2-(3-(4-((6-((5-フルオロ-4-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン	20 30

【 0 0 8 3 】

【表 1 - 15】

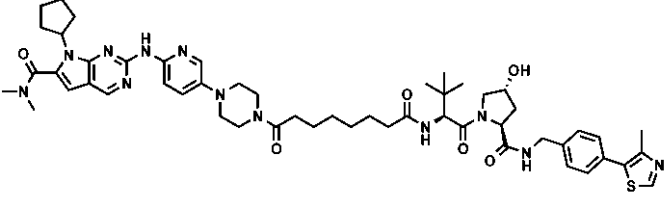
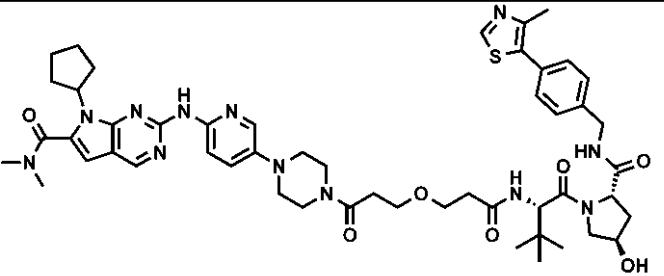
31	YX26-66		<i>N</i> -(2-(2,6-ジオキソビペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)-8-(4-((6-((5-フルオロ-4-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-8-オキソオクタンアミド	10
32	YX26-58		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(8-(4-((6-((5-フルオロ-4-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-8-オキソオクタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ- <i>N</i> -(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド	20 30 40

【表 1 - 1 6】

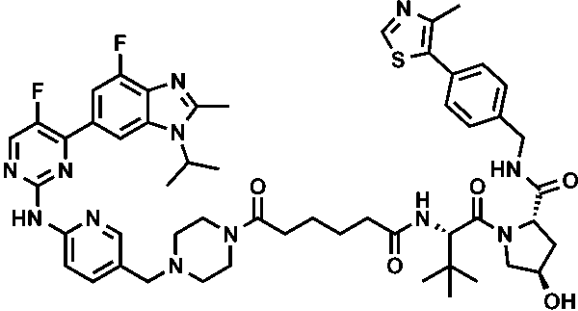
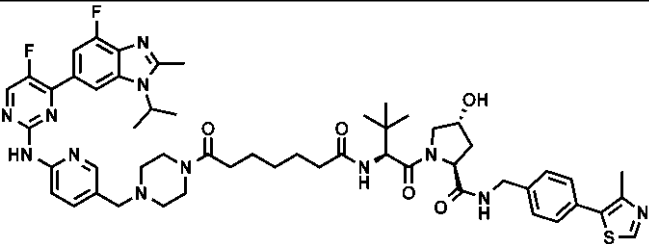
33	YX30-108		7-シクロペンチル-2- ((5-(4-(6-(((S)-1- ((2S,4R)-4-ヒドロキ シ-2-((4-(4-メチルチ アゾール-5-イル)ペ ンジル)カルバモイル ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1- オキソブタン-2-イル)アミノ)-6-オキソ ヘキサノイル)ピペ ラジン-1-イル)ピリ ジン-2-イル)アミノ)- N,N-ジメチル-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジ ン-6-カルボキサミド
34	YX30-107		7-シクロペンチル-2- ((5-(4-(7-(((S)-1- ((2S,4R)-4-ヒドロキ シ-2-((4-(4-メチルチ アゾール-5-イル)ペ ンジル)カルバモイル ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1- オキソブタン-2-イル)アミノ)-7-オキソ ヘプタノイル)ピペ ラジン-1-イル)ピリ ジン-2-イル)アミノ)- N,N-ジメチル-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジ ン-6-カルボキサミド

【 0 0 8 5 】

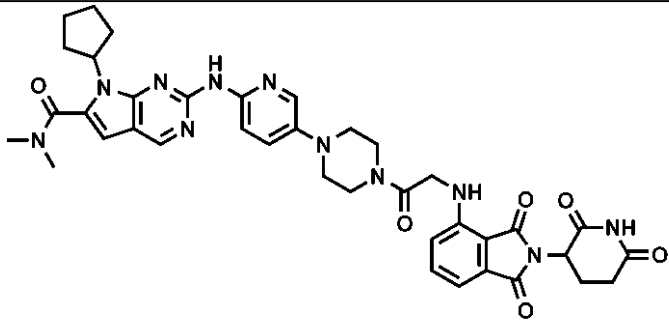
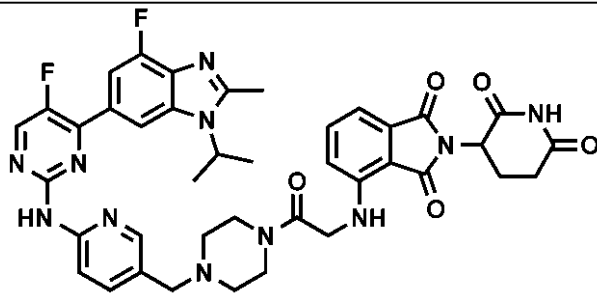
【表 1 - 17】

35	YX30-85		<p>7-シクロペンチル-2- ((5-(4-(8-(((S)-1- ((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-8-オキソオクタノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド</p>	10
36	YX30-86		<p>7-シクロペンチル-2- ((5-(4-(3-(3-(((S)-1- ((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド</p>	30
				40

【表 1 - 18】

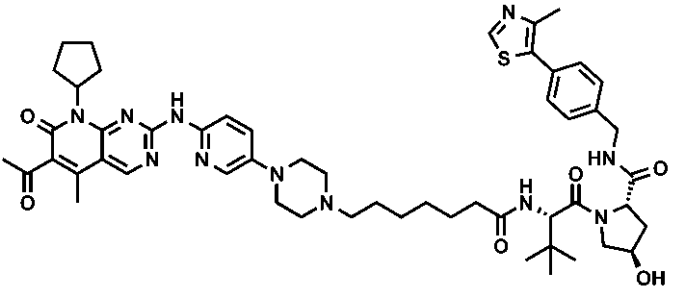
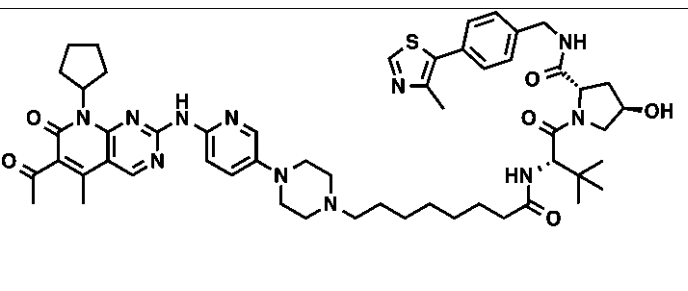
37	YX30-117		<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(6-(4-((6-((5-フルオロ-4-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-6-オキソヘキサンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>	10
38	YX30-118		<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(7-(4-((6-((5-フルオロ-4-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-7-オキソヘプタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>	30
				40

【表 1 - 19】

39	YX30-126		7-シクロペンチル-2-((5-4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソインドリン-4-イル)グリシル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)- <i>N,N</i> -ジメチル-7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-カルボキサミド	10
40	YX30-125		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-(4-((6-((5-フルオロ-4-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン	20 30

【 0 0 8 8 】

【表 1 - 20】

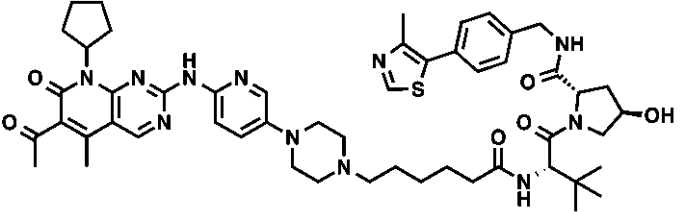
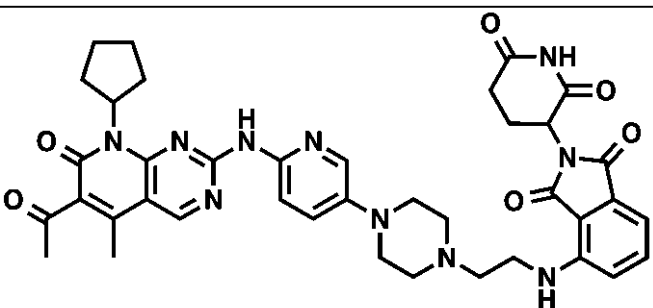
41	XY028-186		(2S,4R)-1-((S)-2-(7-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ヘプタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
42	YX33-29		(2S,4R)-1-((S)-2-(8-(4-(6-(((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)オクタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

10

20

30

【表 1 - 2 1】

43	YX33-31		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(6-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ヘキサナムド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ- <i>N</i> -(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
44	YX33-74		4-((2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

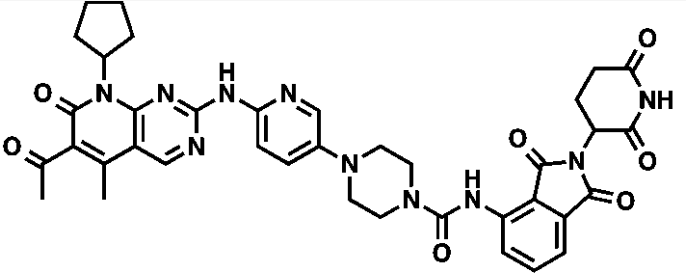
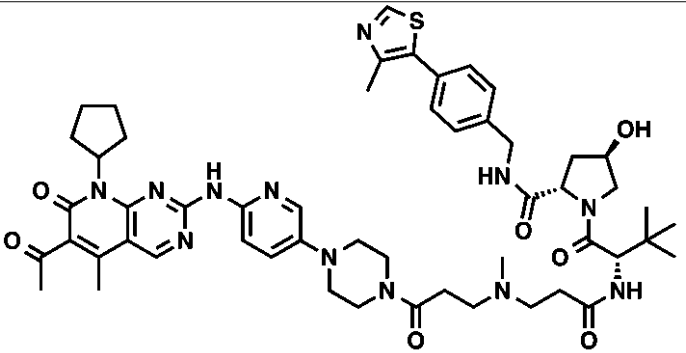
10

20

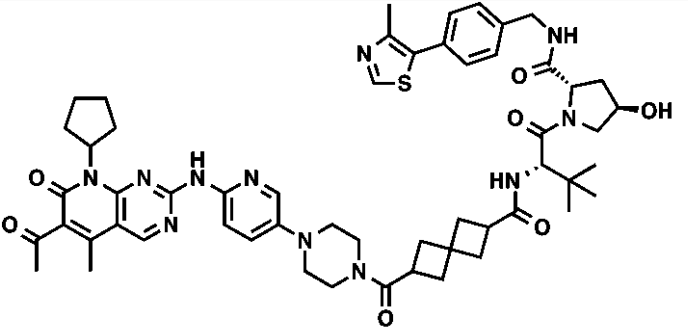
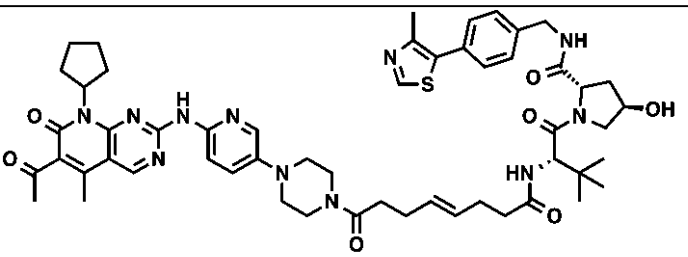
30

【 0 0 9 0 】

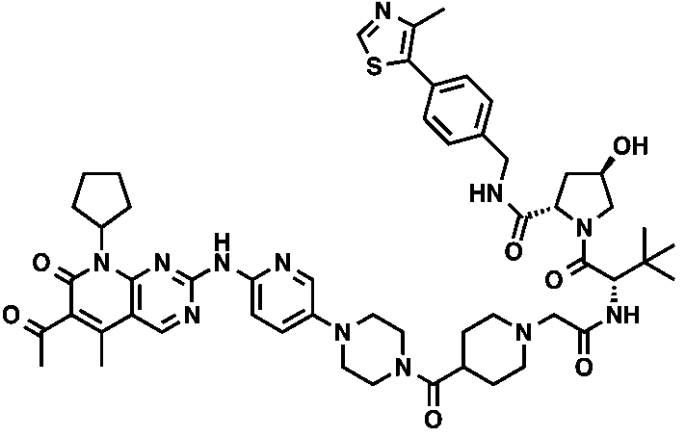
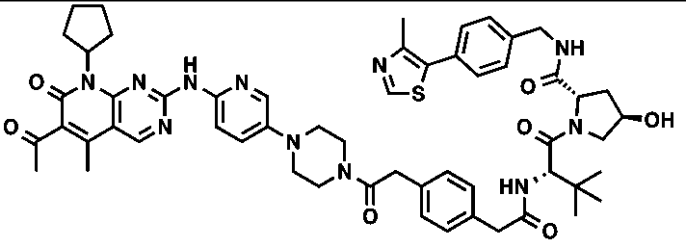
【表 1 - 2 2】

45	YX33-94		4-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)- <i>N</i> -(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド	10
46	YX33-108		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(3-((3-(4-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)(メチル)アミノ)プロパンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ- <i>N</i> -(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド	20
30				

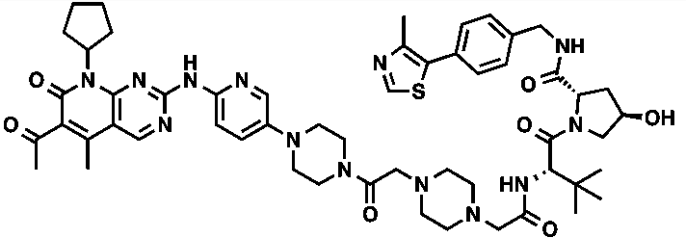
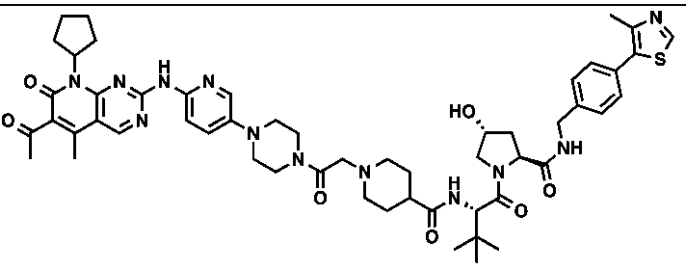
【表 1 - 2 3】

47	YX33-96		<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(6-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボニル)スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>	10
48	YX33-97		<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-((<i>E</i>)-8-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-8-オキソオクタ-4-エンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>	30

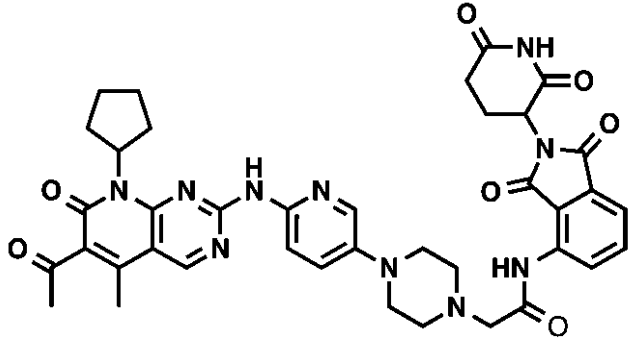
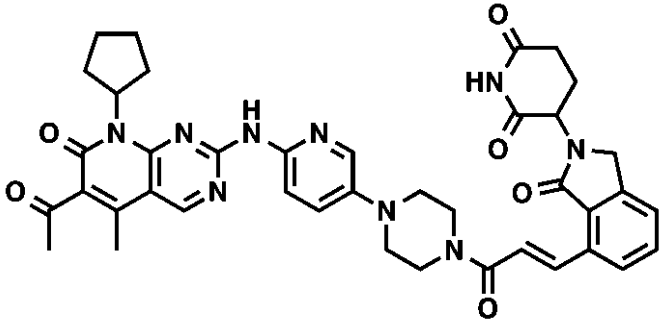
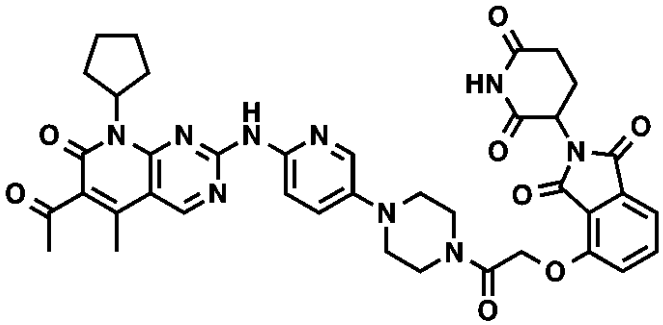
【表 1 - 2 4】

49	YX33-109		<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(2-(4-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>
50	YX33-110		<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(2-(4-(2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)フェニル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>

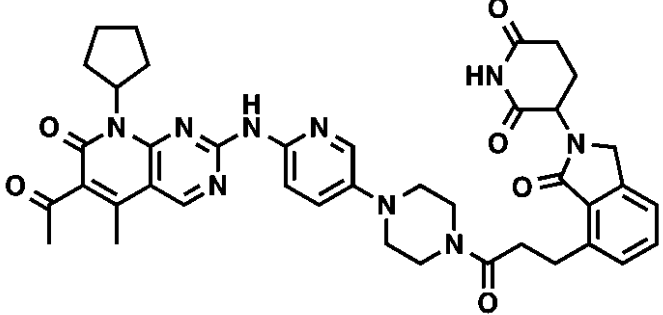
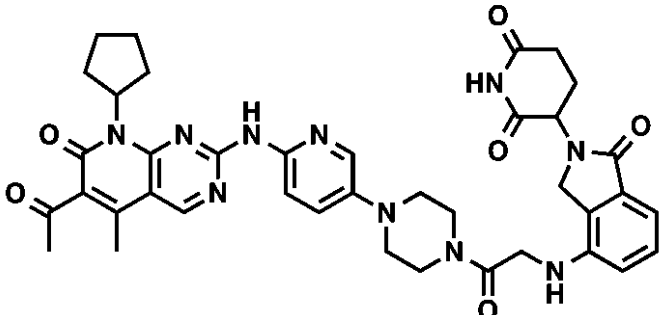
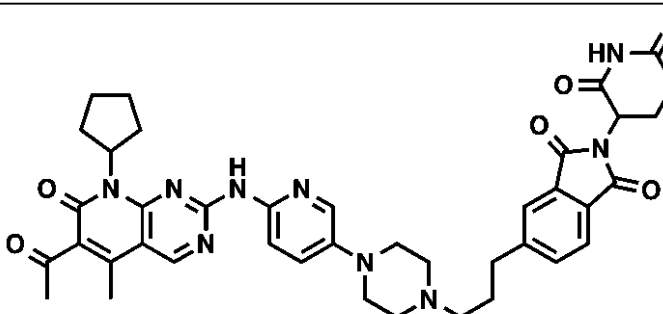
【表 1 - 2 5】

51	YX33-122		<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(2-(4-(2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>	10
52	YX33-123		<p>1-(2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド</p>	30
				40

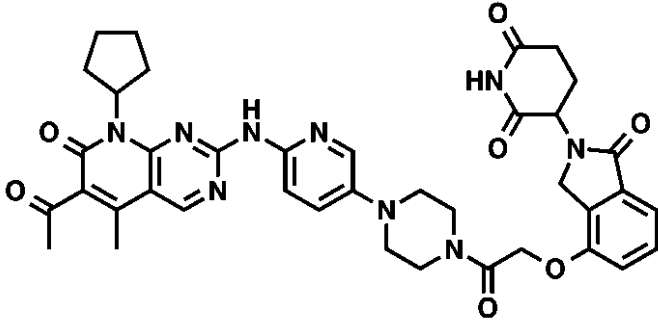
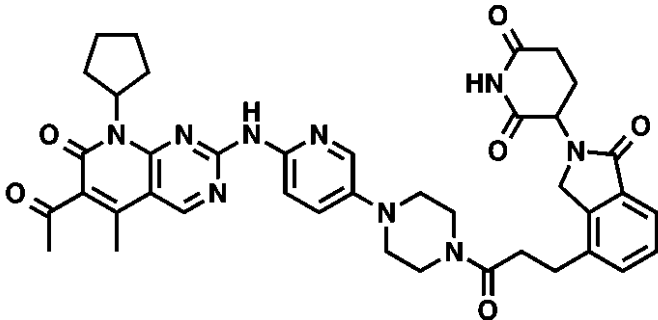
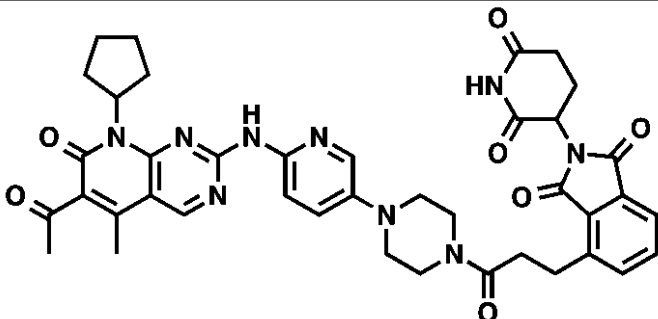
【表 1 - 2 6】

53	YX35-48		2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)- <i>N</i> -(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド	10
54	YX39-47		(<i>E</i>)-3-(7-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	20 30
55	YX39-48		4-(2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	40

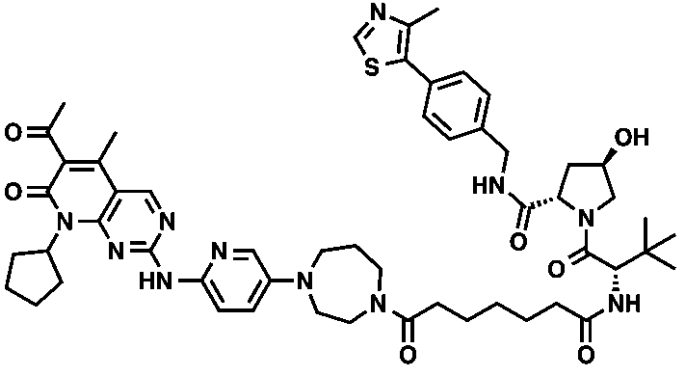
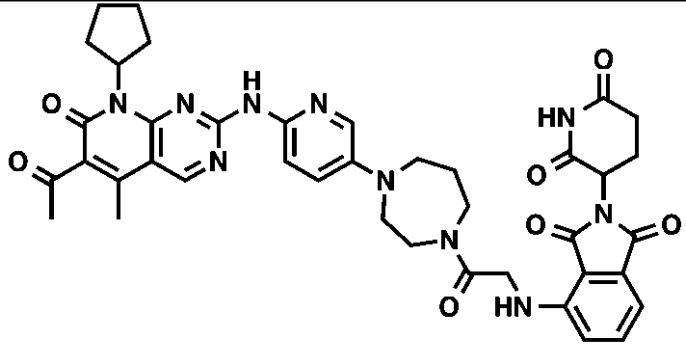
【表 1 - 27】

56	YX39-56		3-(7-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10
57	YX39-65		3-(4-((2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	20 30
58	YX39-74		5-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	40

【表 1 - 2 8】

59	YX39-123		3-(4-(2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10
60	YX39-124		3-(4-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	20 30
61	YX39-147		4-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	40

【表 1 - 2 9】

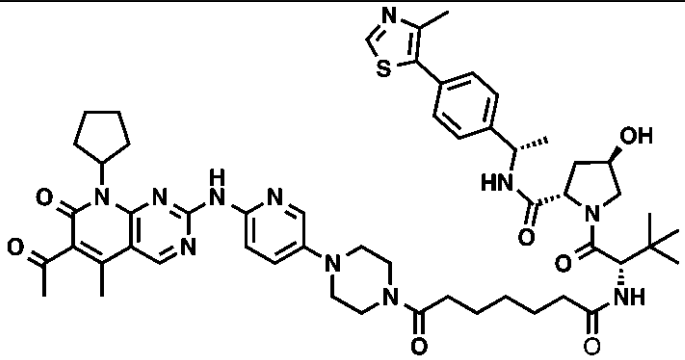
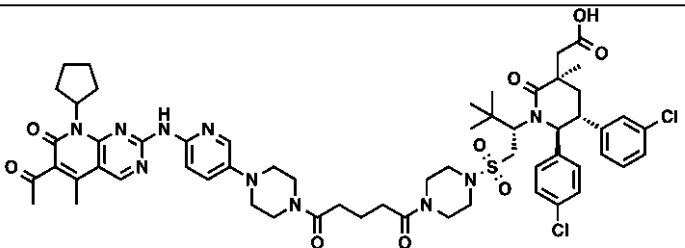
62	YX44-18		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(7-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)-7-オキソヘプタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ- <i>N</i> -(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
63	YX44-19		4-((2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)インドリン-1,3-ジオン

10

20

30

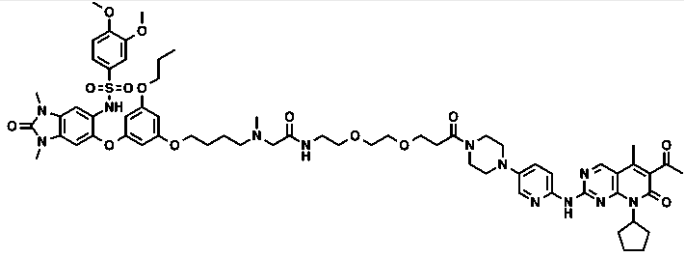
【表 1 - 3 0】

64	YX44-22		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(7-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキシ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-7-オキソヘプタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	10 20
65	YX44-46		2-((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-1-((<i>S</i>)-1-((4-(5-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキシ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンタノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸	30 40

【表 1 - 3 1】

66	YX44-48		<p>5-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-N-((S)-1-(((S)-1-シクロヘキシル-2-((S)-2-(4(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-メチル-5-オキソペンタンアミド</p>	10
67	YS36-95		<p>N-(6-(3-(4-((2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(メチル)アミノ)ブトキシ)-5-プロポキシフェノキシ)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-3,4-ジメトキシベンゼンスルホンアミド</p>	30
				40

【表 1 - 3 2】

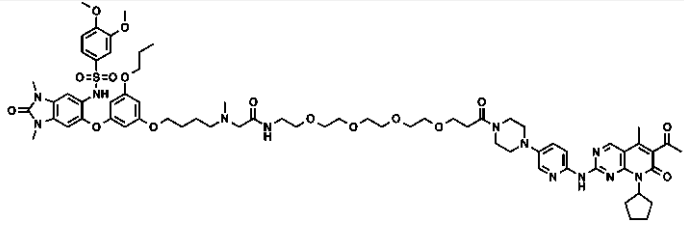
68	YS36-60		<p>N-(2-(2-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロボキシ)エトキシ)エチル)-2-((4-(3-((6-((3,4-ジメトキシフェニル)スルホンアミド)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)-5-プロボキシフェノキシ)ブチル)(メチル)アミノ)アセトアミド</p>
----	---------	--	--

10

20

【 0 1 0 1 】

【表 1 - 3 3】

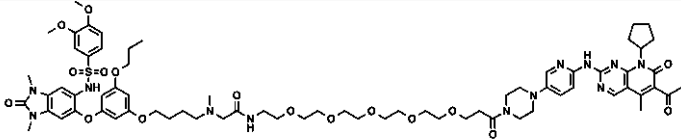
69	YS36-61		<p><i>N</i>-(15-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-15-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサペンタデシル)-2-((4-(3-((6-((3,4-ジメトキシフェニル)スルホンアミド)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)-5-プロボキシフェノキシ)ブチル)(メチル)アミノ)アセトアミド</p>
----	---------	--	--

10

20

【 0 1 0 2】

【表 1 - 3 4】

70	YS36-62		<p><i>N</i>-(18-(4-(6-((3,4-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-18-オキソ-3,6,9,12,15-ペンタオキサオクタデシル)-2-((4-(3-((3,4-ジメトキシフェニル)スルホンアミド)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-イル)オキシ)-5-プロポキシフェノキシ)ブチル)(メチル)アミノ)アセトアミド</p>
----	---------	--	--

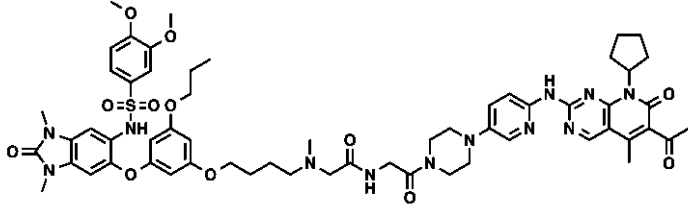
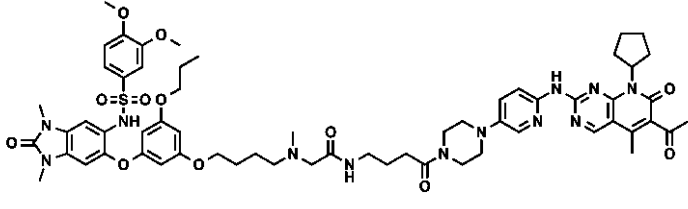
10

20

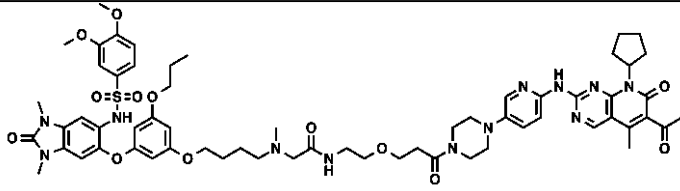
【 0 1 0 3 】

30

【表 1 - 3 5】

71	YS36-63		<p><i>N</i>-(2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキシ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-((4-(3-((6-((3,4-ジメトキシフェニル)スルホンアミド)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-イル)オキシ)-5-プロボキシフェノキシ)ブチル)(メチル)アミノ)アセトアミド</p>	10
72	YS36-64		<p><i>N</i>-(4-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキシ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソブチル)-2-((4-(3-((6-((3,4-ジメトキシフェニル)スルホンアミド)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-イル)オキシ)-5-プロボキシフェノキシ)ブチル)(メチル)アミノ)アセトアミド</p>	30

【表 1 - 3 6】

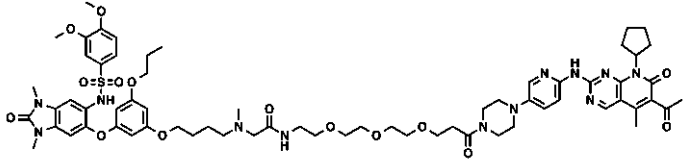
73	YS36-65		<p><i>N</i>-(2-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキシ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロポキシ)エチル)-2-((4-(3-((6-((3,4-ジメトキシフェニル)スルホンアミド)-1,3-ジメチル-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-イル)オキシ)-5-プロポキシフェノキシ)ブチル)(メチル)アミノ)アセトアミド</p>
----	---------	--	---

10

20

【 0 1 0 5 】

【表 1 - 3 7】

74	YS36-66		<p>N-(2-(2-(3-(4-(6- ((6-アセチル-8-シク ロペンチル-5-メチル -7-オキソ-7,8-ジヒド ロピリド[2,3-d]ピリ ミジン-2-イル)アミ ノ)ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-イル)- 3-オキソプロボキシ) エトキシ)エトキシ) エチル)-2-(4-(3-((6- ((3,4-ジメトキシフェ ニル)スルホンアミ ド)-1,3-ジメチル-2- オキソ-2,3-ジヒドロ- 1H-ベンゾ[d]イミダ ゾール-5-イル)オキ シ)-5-プロボキシフ ェノキシ)ブチル)(メ チル)アミノ)アセト アミド</p>
----	---------	--	---

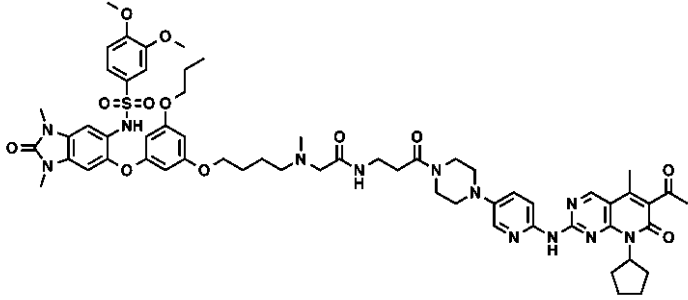
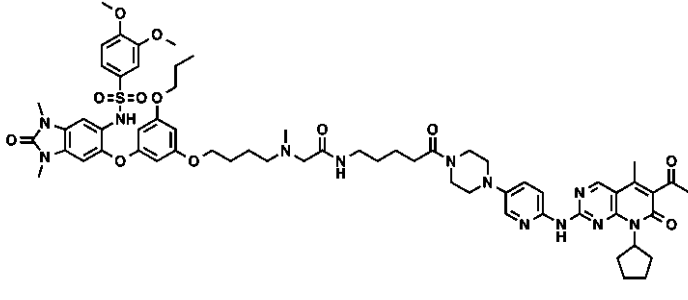
10

20

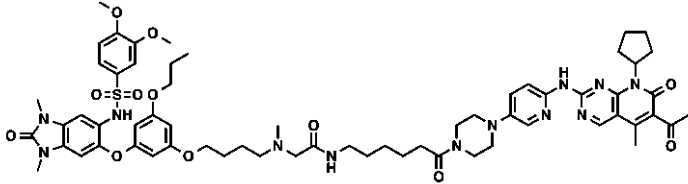
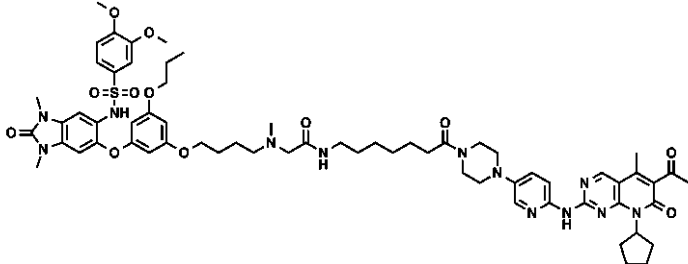
【 0 1 0 6】

30

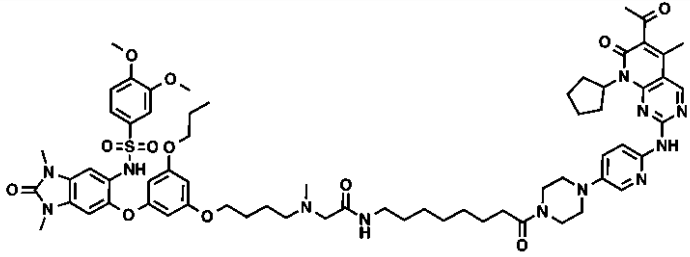
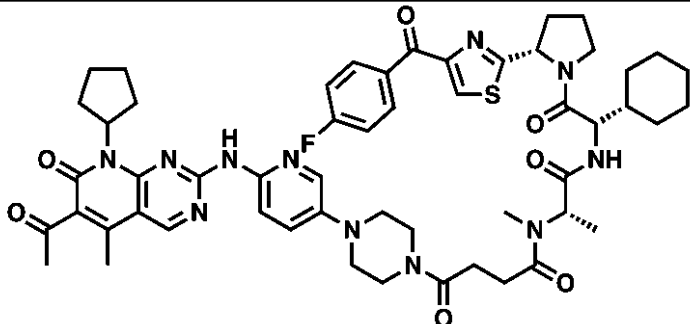
【表 1 - 3 8】

75	YS36-67		<p><i>N</i>-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-2-((4-(3-((6-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホンアミド)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-イル)オキシ)-5-プロボキシフェノキシ)ブチル)(メチル)アミノ)アセトアミド</p>	10
76	YS36-68		<p><i>N</i>-(5-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-2-((4-(3-((6-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホンアミド)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-イル)オキシ)-5-プロボキシフェノキシ)ブチル)(メチル)アミノ)アセトアミド</p>	30

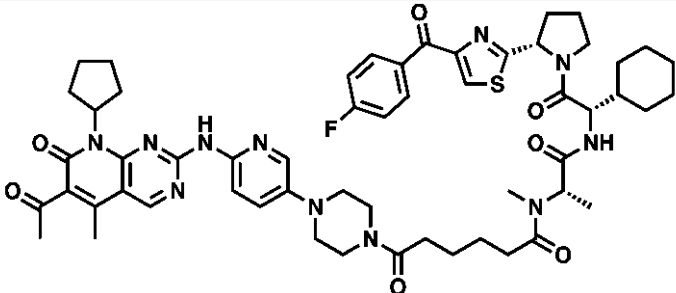
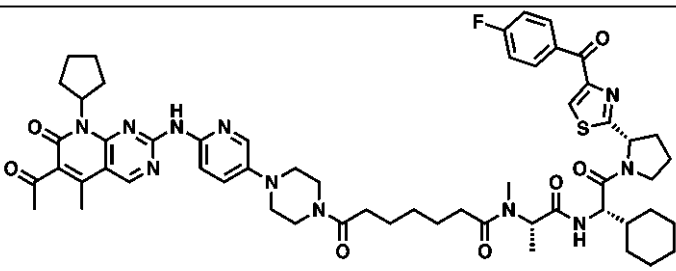
【表 1 - 3 9】

77	YS36-69		<p><i>N</i>-(6-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキシ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-6-オキシヘキシル)-2-((4-(3-((6-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホンアミド)-1,3-ジメチル-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-イル)オキシ)-5-プロボキシフェノキシ)ブチル)(メチル)アミノ)アセトアミド</p>	10
78	YS36-70		<p><i>N</i>-(7-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキシ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-7-オキシヘプチル)-2-((4-(3-((6-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホンアミド)-1,3-ジメチル-2-オキシ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-イル)オキシ)-5-プロボキシフェノキシ)ブチル)(メチル)アミノ)アセトアミド</p>	30

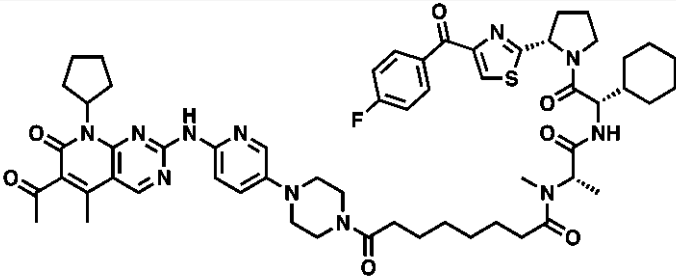
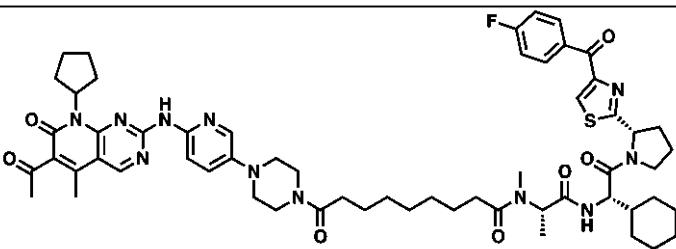
【表 1 - 4 0】

79	YS36-71		<p>N-(8-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-8-オキソオクチル)-2-((4-(3-((6-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホンアミド)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1<i>H</i>-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-5-イル)オキシ)-5-プロボキシフェノキシ)ブチル)(メチル)アミノ)アセトアミド</p>	10
80			<p>4-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-N-((<i>S</i>)-1-(((<i>S</i>)-1-シクロヘキシル-2-((<i>S</i>)-2-(4-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-<i>N</i>-メチル-4-オキソブタンアミド</p>	30
				40

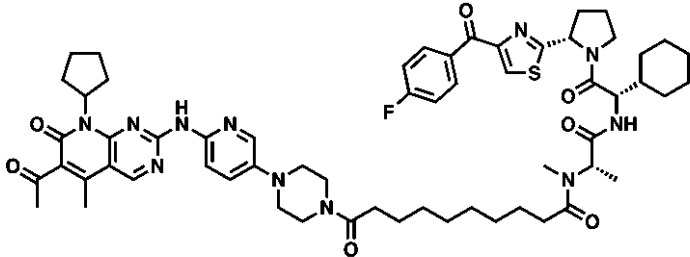
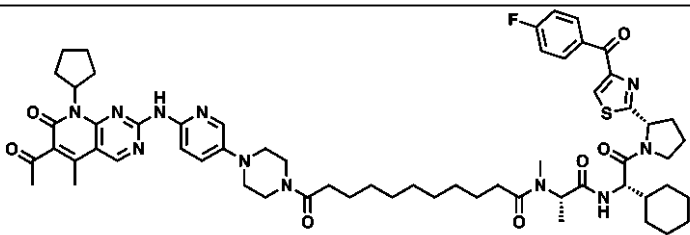
【表 1 - 4 1】

81			6-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-N-((S)-1-(((S)-1-シクロヘキシル-2-((S)-2-(4(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-メチル-6-オキソヘキサンアミド	10
82			7-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-N-((S)-1-(((S)-1-シクロヘキシル-2-((S)-2-(4(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-メチル-7-オキソヘプタンアミド	30
				40

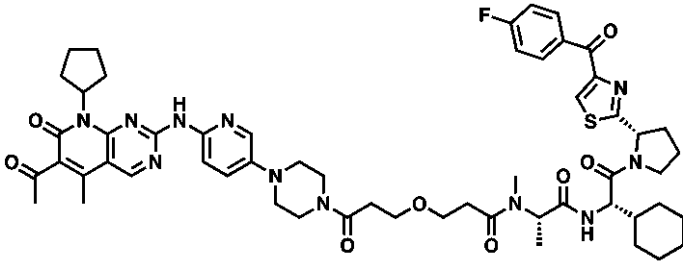
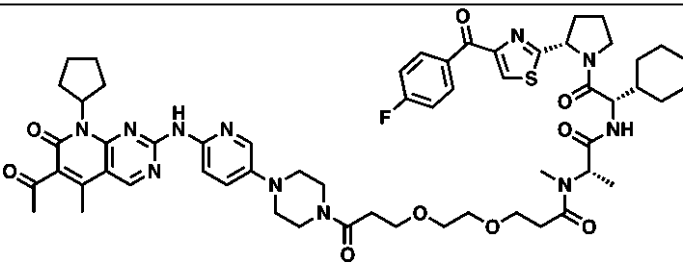
【表 1 - 4 2】

83			8-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-N-((S)-1-(((S)-1-シクロヘキシル-2-((S)-2-(4(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-メチル-8-オキソオクタンアミド	10
84			9-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-N-((S)-1-(((S)-1-シクロヘキシル-2-((S)-2-(4(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-メチル-9-オキソノナンアミド	30
				40

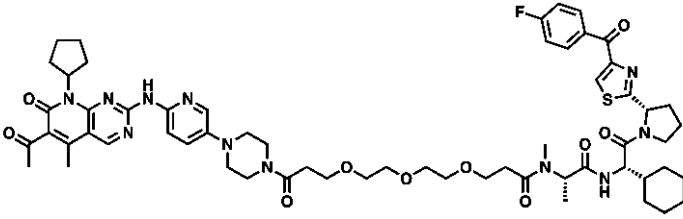
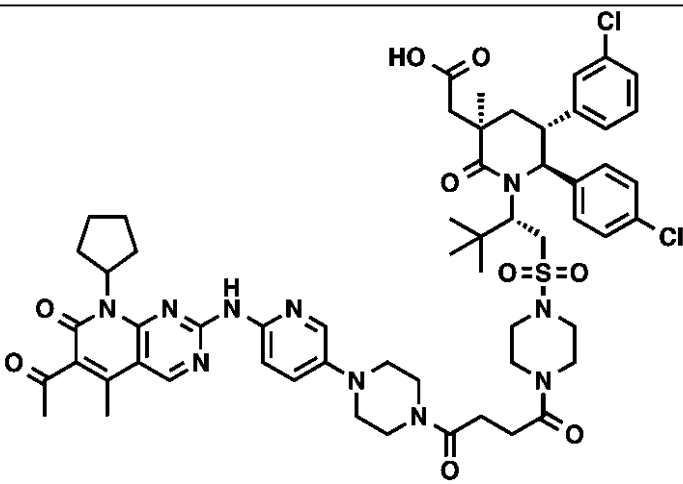
【表 1 - 4 3】

85			<p>10-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(((S)-1-(((S)-1-シクロヘキシル-2-((S)-2-(4-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-メチル-10-オキソデカンアミド</p>	10
86			<p>11-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-N-(((S)-1-(((S)-1-シクロヘキシル-2-((S)-2-(4-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-メチル-11-オキソウンデカンアミド</p>	30

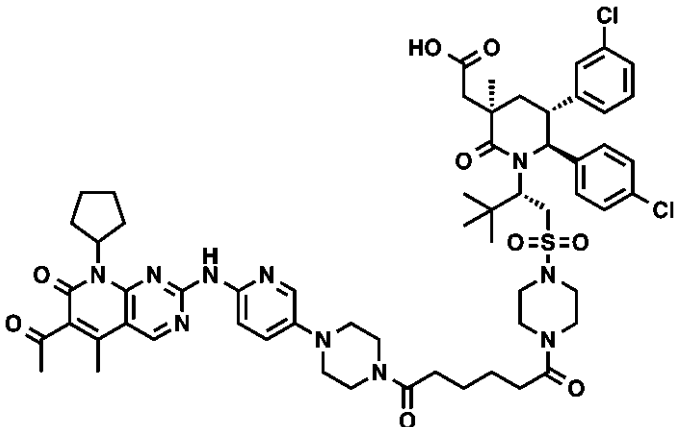
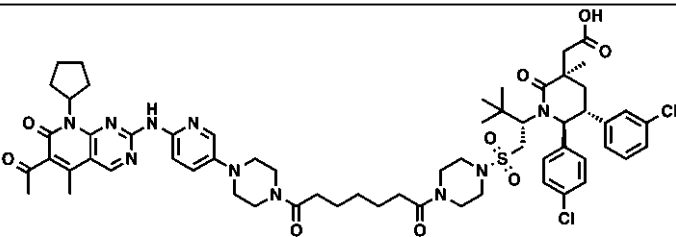
【表 1 - 4 4】

87			<p>3-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロポキシ)-<i>N</i>-(((<i>S</i>)-1-(((<i>S</i>)-1-シクロヘキシル-2-(((<i>S</i>)-2-(4-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-<i>N</i>-メチルプロパンアミド</p>	10
88			<p>3-(2-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)-<i>N</i>-(((<i>S</i>)-1-(((<i>S</i>)-1-シクロヘキシル-2-(((<i>S</i>)-2-(4-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-<i>N</i>-メチルプロパンアミド</p>	30
				40

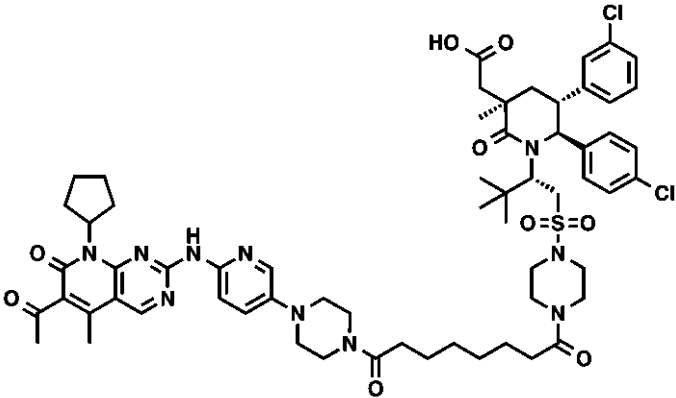
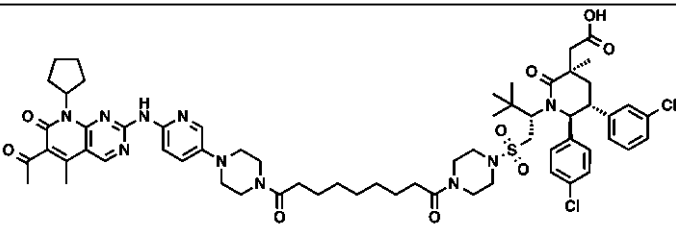
【表 1 - 4 5】

89			<p>3-(2-(2-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロボキシ)エトキシ)エトキシ)-N-((S)-1-(((S)-1-シクロヘキシル-2-((S)-2-(4-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-メチルプロパンアミド</p>	10
90			<p>2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((4-(4-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソブタン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-オキソペリジン-3-イル)酢酸</p>	30
				40

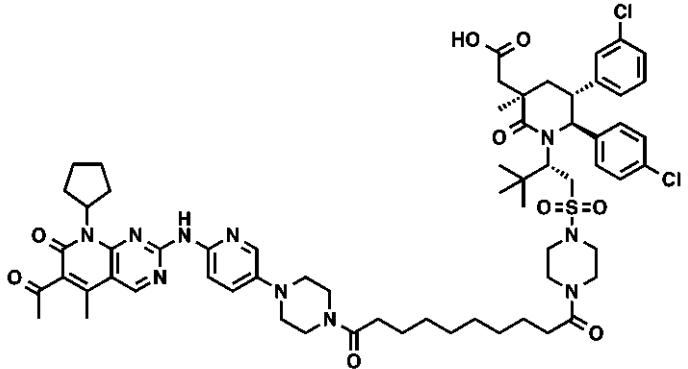
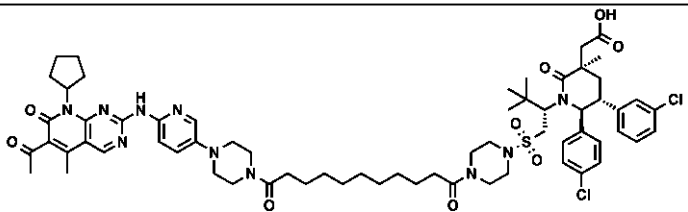
【表 1 - 4 6】

91			<p>2-((3<i>R</i>,5<i>R</i>,6<i>S</i>)-1-((<i>S</i>)-1-((4-(6-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-6-オキソヘキサノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸</p>	10
92			<p>2-((3<i>R</i>,5<i>R</i>,6<i>S</i>)-1-((<i>S</i>)-1-((4-(7-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-7-オキソヘプタノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸</p>	30

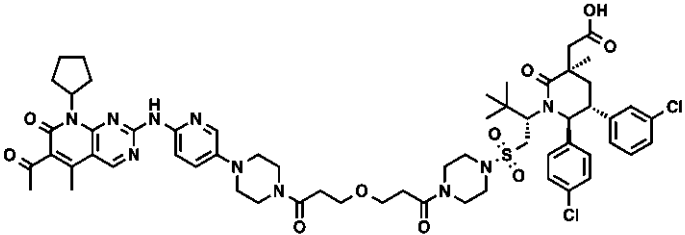
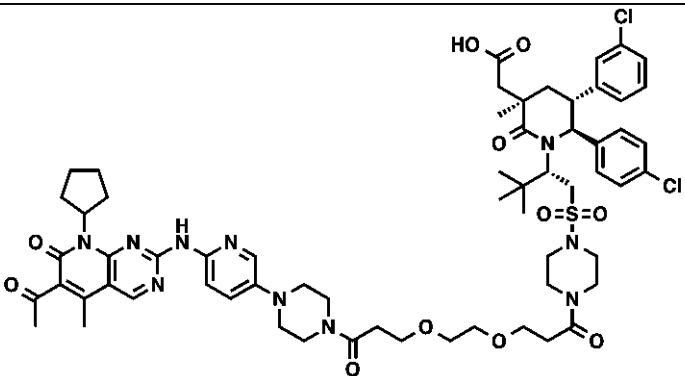
【表 1 - 4 7】

93			<p>2-((3<i>R</i>,5<i>R</i>,6<i>S</i>)-1-((<i>S</i>)-1-((4-(8-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-8-オキソオクタノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸</p>	10	20
94			<p>2-((3<i>R</i>,5<i>R</i>,6<i>S</i>)-1-((<i>S</i>)-1-((4-(9-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-9-オキソノナノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸</p>	30	40

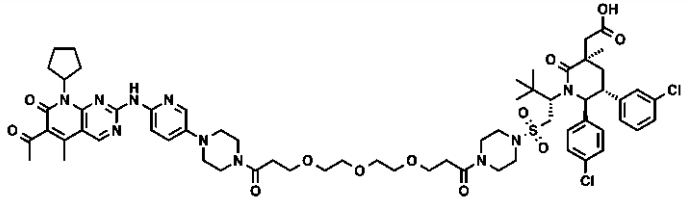
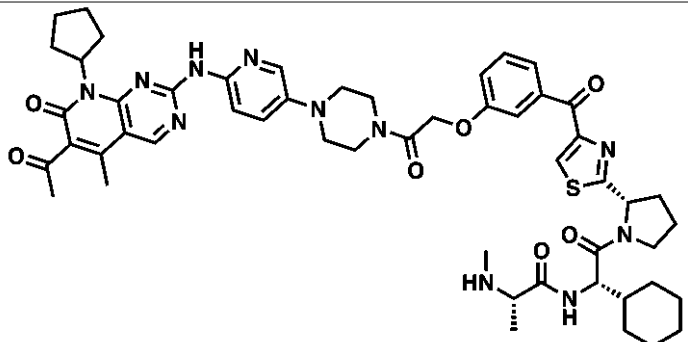
【表 1 - 4 8】

95			<p>2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((4-(10-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-10-オキソデカノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸</p>	10
96			<p>2-((3R,5R,6S)-1-((S)-1-((4-(11-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-11-オキソウンデカノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸</p>	30
				40

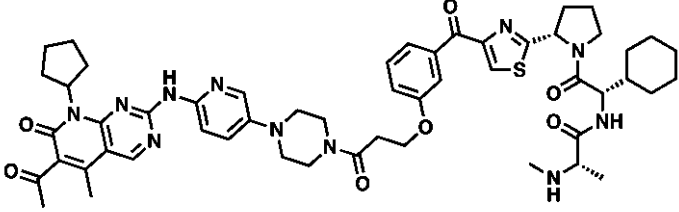
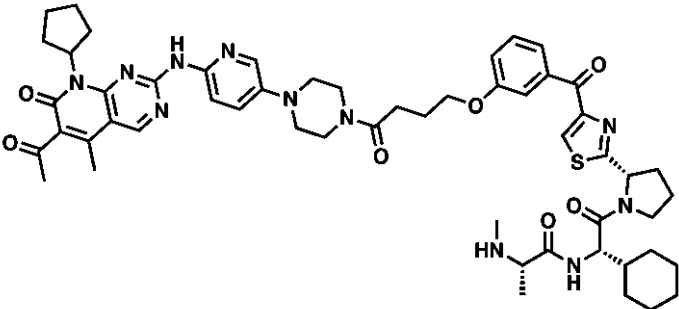
【表 1 - 4 9】

97			<p>2-((3<i>R</i>,5<i>R</i>,6<i>S</i>)-1-((<i>S</i>)-1-((4-(3-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロポキシ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-オキソペリジン-3-イル)酢酸</p>	10
98			<p>2-((3<i>R</i>,5<i>R</i>,6<i>S</i>)-1-((<i>S</i>)-1-((4-(3-(2-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-オキソペリジン-3-イル)酢酸</p>	30
				40

【表 1 - 5 0】

99			<p>2-((3<i>R</i>,5<i>R</i>,6<i>S</i>)-1-((<i>S</i>)-1-((4-(3-(2-(2-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロボキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸</p>	10
100			<p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-2-((<i>S</i>)-2-(4-(3-(2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド</p>	30
				40

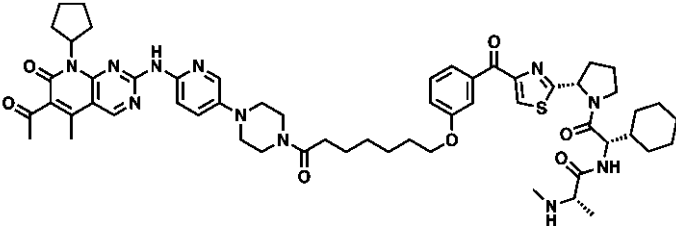
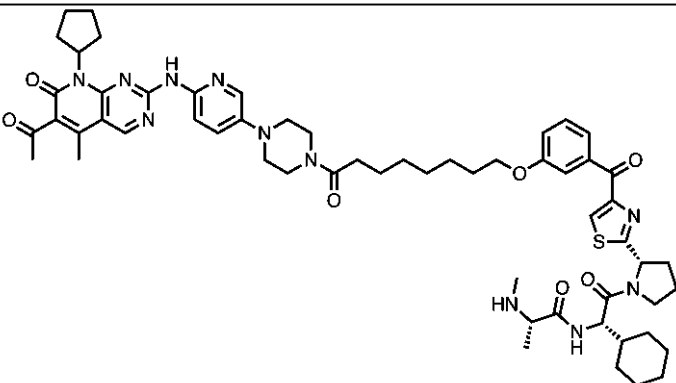
【表 1 - 5 1】

101			<p>(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(3-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロポキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド</p>	10
102			<p>(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(3-(4-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソブトキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド</p>	30
				40

【表 1 - 5 2】

103			<p>(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(3-((5-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンチル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド</p>	10
104			<p>(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(3-((6-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-6-オキソヘキシル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド</p>	30
				40

【表 1 - 5 3】

105			<p>(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(3-((7-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-7-オキソヘプチル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド</p>
106			<p>(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(3-((8-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-8-オキソオクチル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド</p>

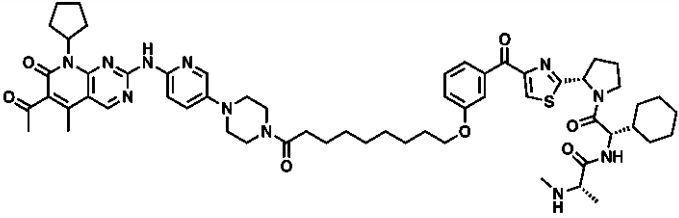
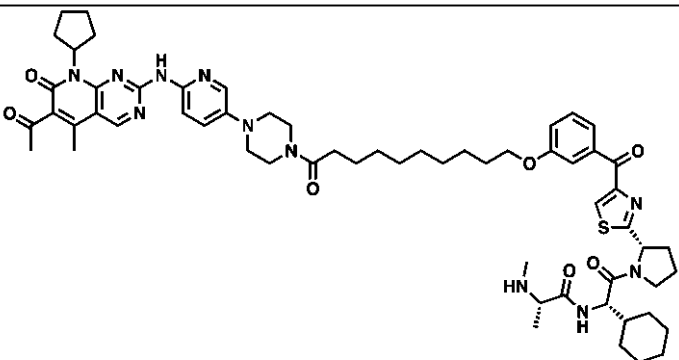
10

20

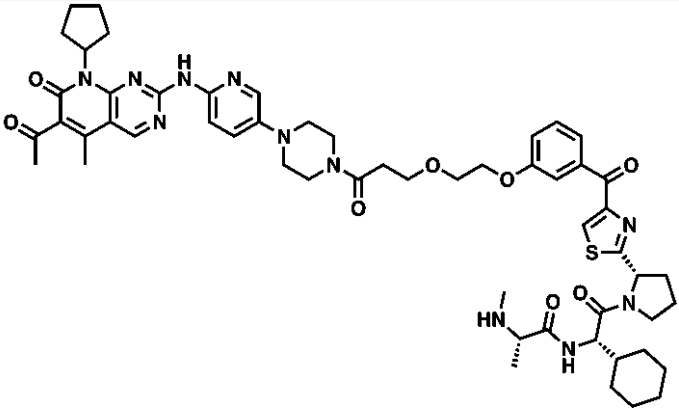
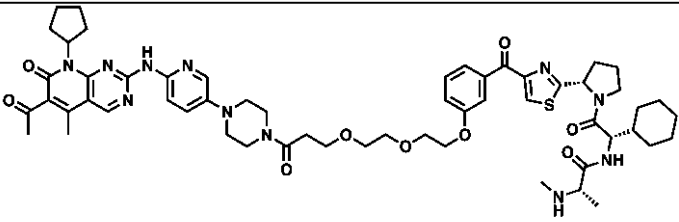
30

40

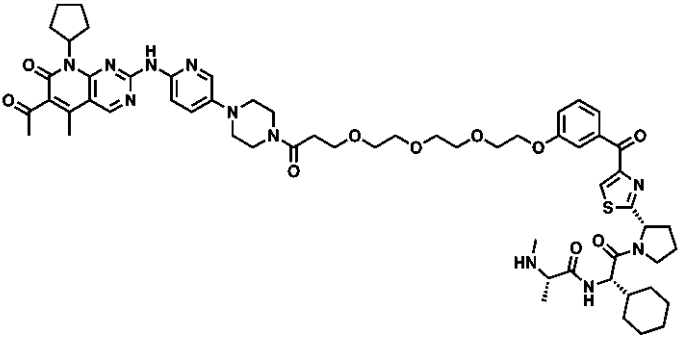
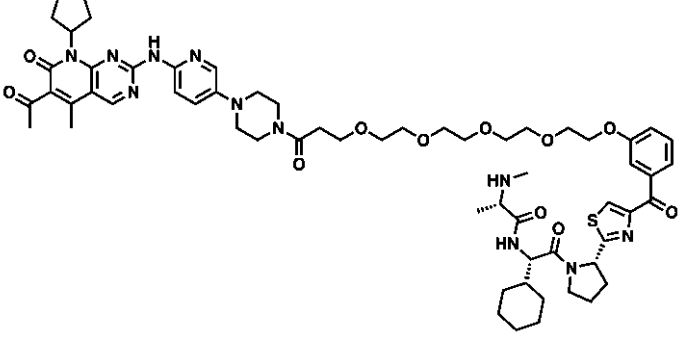
【表 1 - 5 4】

107			<p>(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(3-((9-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-9-オキソノニル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド</p>	10
108			<p>(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(3-((10-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-10-オキシデシル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド</p>	30
				40

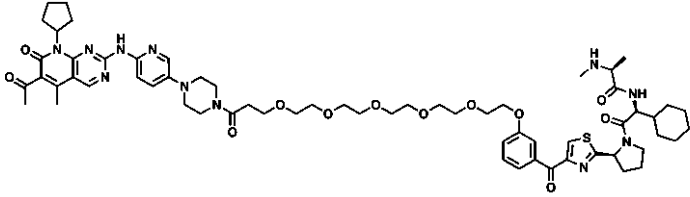
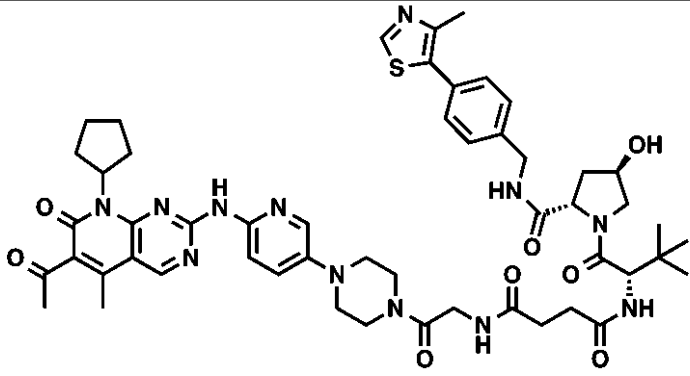
【表 1 - 5 5】

109			<p>(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(3-(2-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド</p>	10
110			<p>(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(3-(2-(2-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エトキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド</p>	30

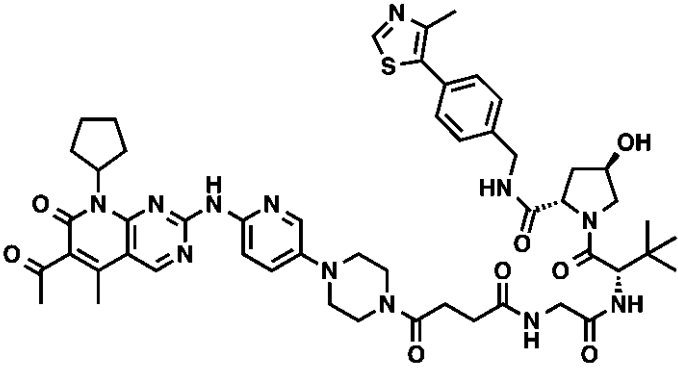
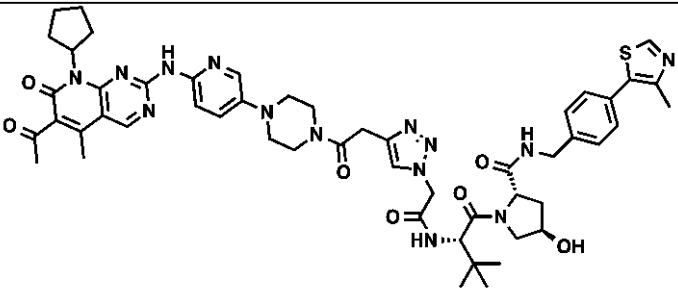
【表 1 - 5 6】

111			<p>(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(3-(2-(2-(2-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロボキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド</p>	10
112			<p>(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(3-((15-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-15-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサペンタデシル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド</p>	30
				40

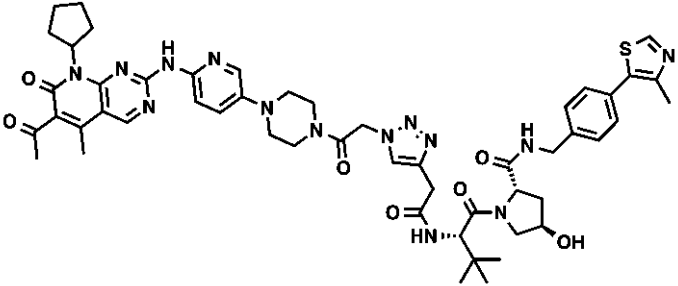
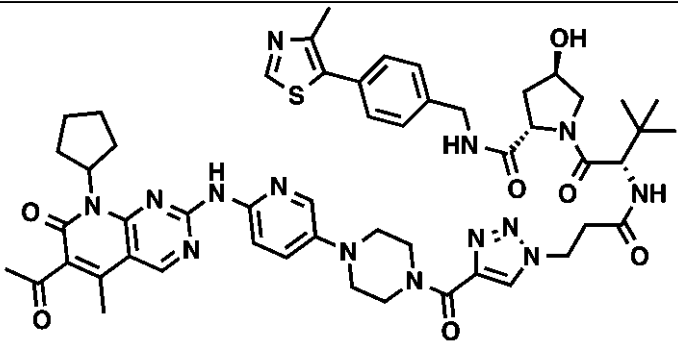
【表 1 - 5 7】

113			<p>(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(3-((18-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-18-オキソ-3,6,9,12,15-ペンタオキサオクタデシル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド</p>	10
114			<p>N¹-(2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-N⁴-((S)-1-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)スクシンアミド</p>	30
				40

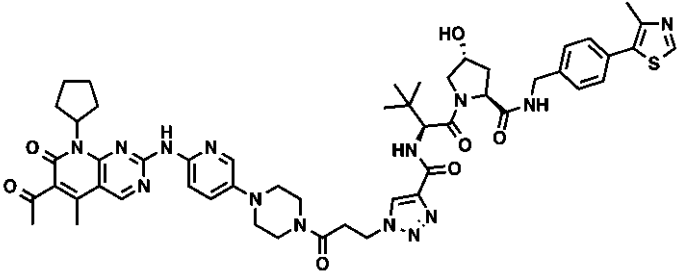
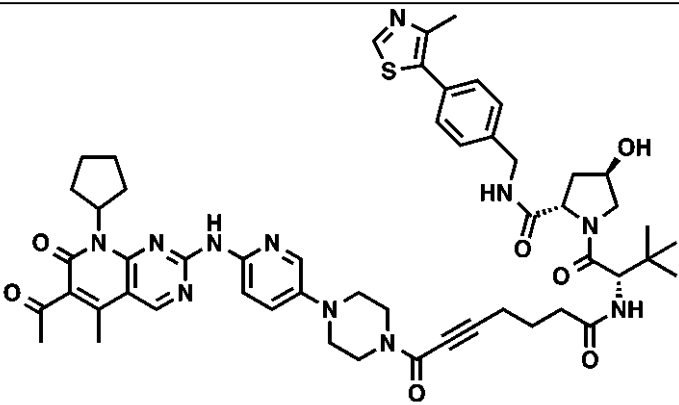
【表 1 - 5 8】

115			<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(2-(4-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソブタンアミド)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>	10
116			<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(2-(4-(2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-1<i>H</i>-1,2,3-トリアゾール-1-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>	30
				40

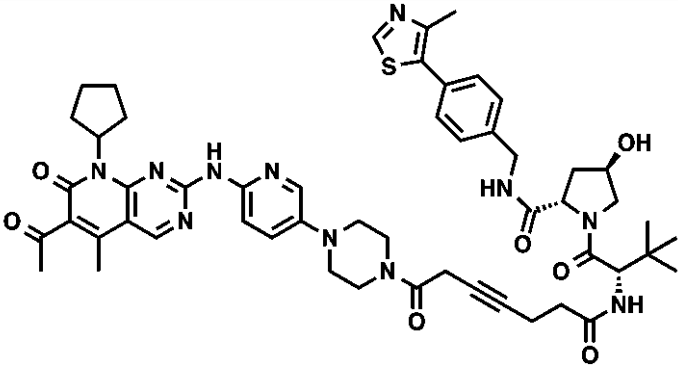
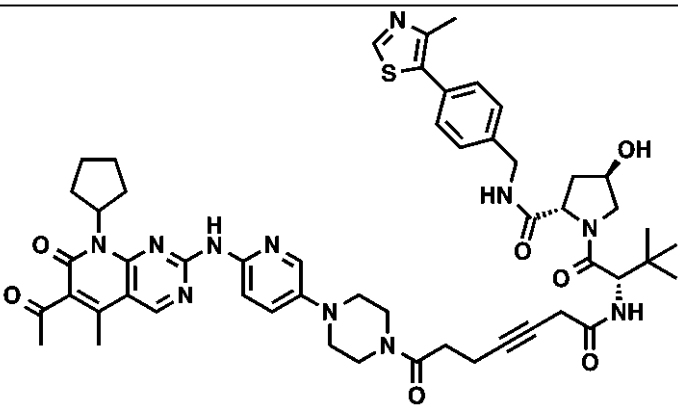
【表 1 - 5 9】

117			<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(2-(1-(2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-1<i>H</i>-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>	10
118			<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(3-(4-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボニル)-1<i>H</i>-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロパンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>	30
				40

【表 1 - 6 0】

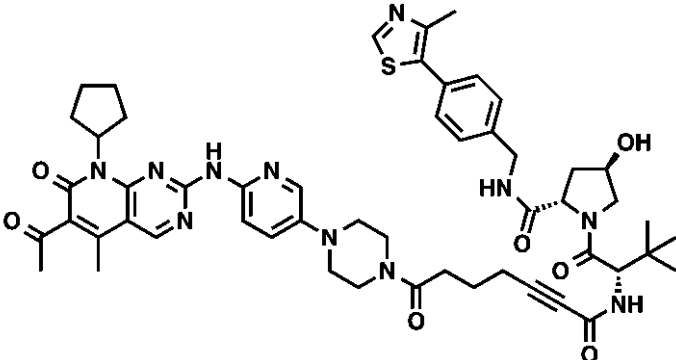
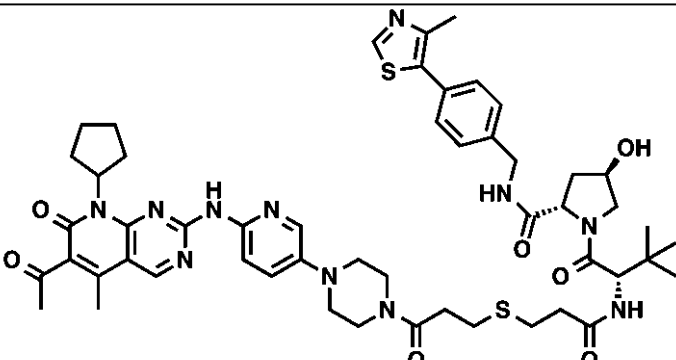
119			<p>1-(3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ペンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-1<i>H</i>-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド</p>	10
120			<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(7-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-7-オキソヘプタ-5-インアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ペンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>	30
				40

【表 1 - 6 1】

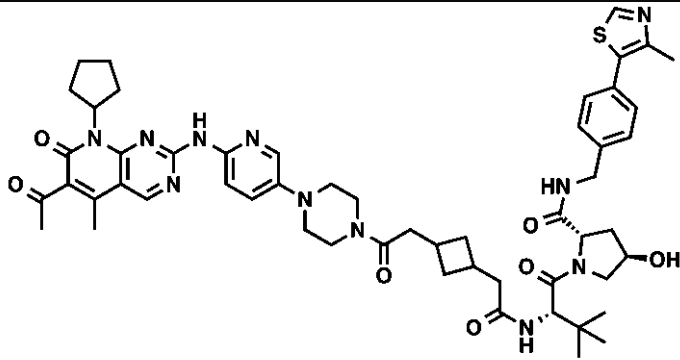
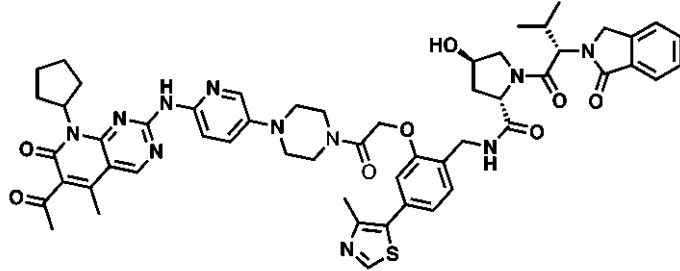
121			<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(7-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-7-オキソヘプタ-4-インアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>	10
122			<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(7-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-7-オキソヘプタ-3-インアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>	30

40

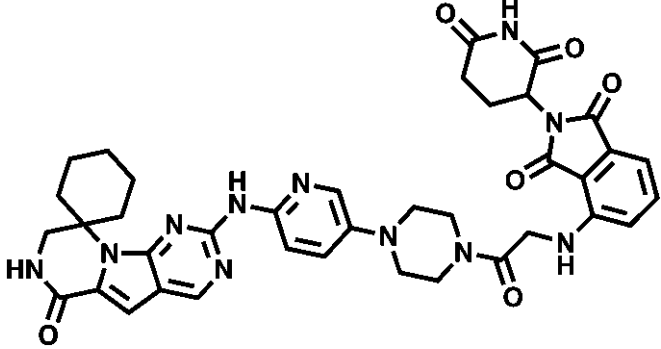
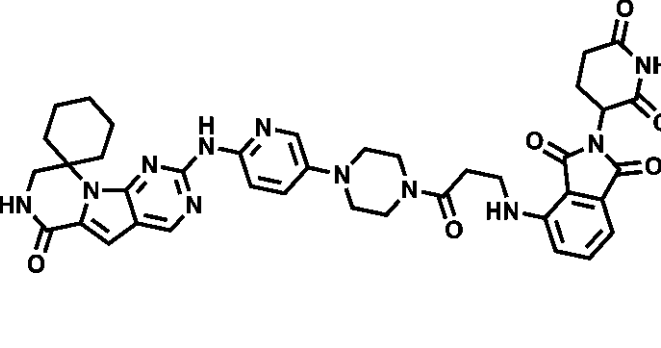
【表 1 - 6 2】

123			<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(7-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキシ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-7-オキシヘプタ-2-インアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>	10
124			<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(3-((3-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキシ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキシプロピル)チオ)プロパンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>	30
				40

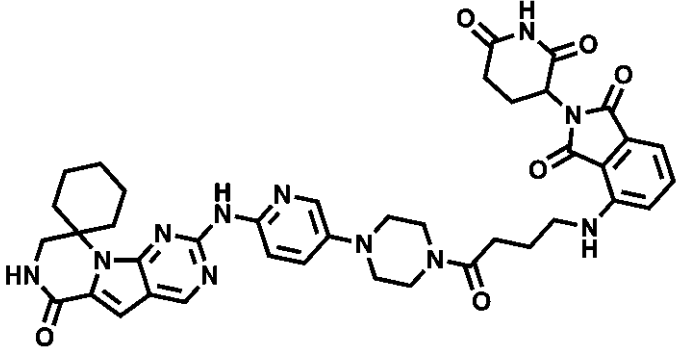
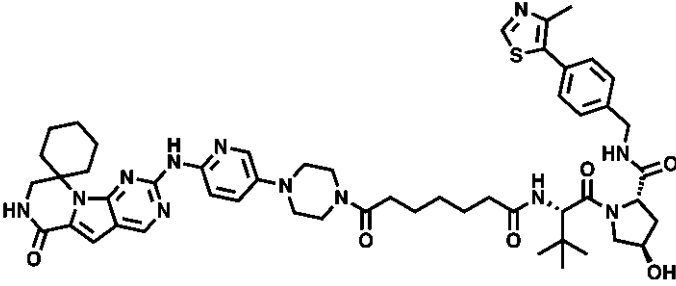
【表 1 - 6 3】

125			(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(2-(3-(2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)シクロブチル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ- <i>N</i> -(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド	10 20
126	YX44-78		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((<i>S</i>)-3-メチル-2-(1-オキソイソインドリン-2-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド	30 40

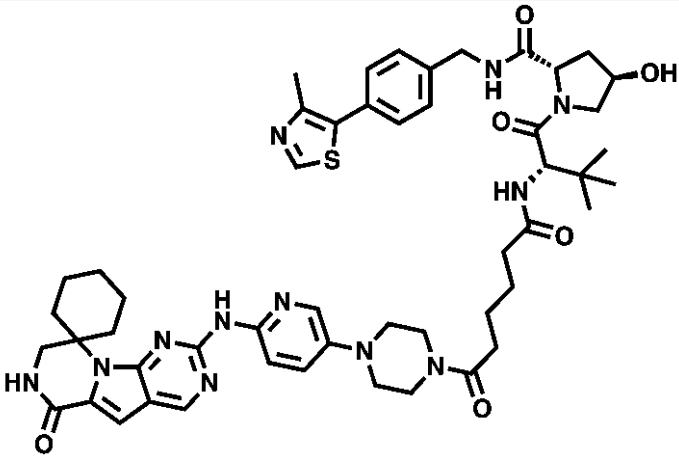
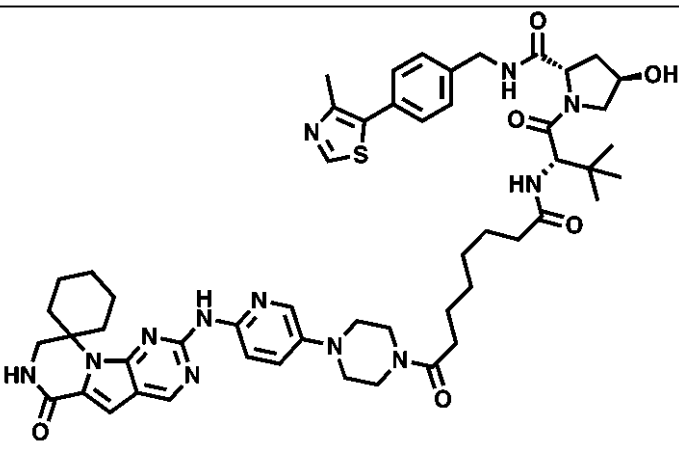
【表 1 - 6 4】

127			<p>2-(2,6-ジオキソピペ リジン-3-イル)-4-((2- オキソ-2-(4-(6-((6'-オ キシ-7',8'-ジヒドロ- 6<i>H</i>-スピロ[シクロヘ キサン-1,9'-ピラジノ [1',2':1,5]ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン]-2'-イ ル)アミノ)ピリジン- 3-イル)ピペラジン- 1-イル)エチル)アミ ノ)イソインドリン- 1,3-ジオン</p>	10
128			<p>2-(2,6-ジオキソピペ リジン-3-イル)-4-((3- オキソ-3-(4-(6-((6'-オ キシ-7',8'-ジヒドロ- 6<i>H</i>-スピロ[シクロヘ キサン-1,9'-ピラジノ [1',2':1,5]ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン]-2'-イ ル)アミノ)ピリジン- 3-イル)ピペラジン- 1-イル)プロピル)ア ミノ)イソインドリ ン-1,3-ジオン</p>	20
				30

【表 1 - 6 5】

129			<p>2-(2,6-ジオキソピペ リジン-3-イル)-4-((4- オキソ-4-(4-(6-((6'- オキソ-7,8'-ジヒドロ- 6<i>H</i>-スピロ[シクロヘ キサン-1,9'-ピラジノ [1',2':1,5]ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン]-2'-イ ル)アミノ)ピリジン- 3-イル)ピペラジン- 1-イル)ブチル)アミ ノ)イソインドリン- 1,3-ジオン</p>	10
130			<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-3,3-ジ メチル-2-(7-オキソ- 7-(4-(6-((6'-オキソ- 7,8'-ジヒドロ-6<i>H</i>-ス ピロ[シクロヘキサ ン-1,9'-ピラジノ [1',2':1,5]ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン]-2'-イ ル)アミノ)ピリジン- 3-イル)ピペラジン- 1-イル)へプタンアミ ド)ブタノイル)-4-ヒ ドロキシ-<i>N</i>-(4-(4-メ チルチアゾール-5-イ ル)ベンジル)ピロリ ジン-2-カルボキサミ ド</p>	20
				30

【表 1 - 6 6】

131			<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-3,3-ジメチル-2-(6-オキソ-6-(4-(6-((6'-オキソ-7,8'-ジヒドロ-6'<i>H</i>-スピロ[シクロヘキサン-1,9'-ピラジノ</p> <p>[1',2':1,5]ピロロ[2,3-<i>d</i>]ピリミジン]-2'-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ヘキサンアミド)ブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>
132			<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-3,3-ジメチル-2-(8-オキソ-8-(4-(6-((6'-オキソ-7,8'-ジヒドロ-6'<i>H</i>-スピロ[シクロヘキサン-1,9'-ピラジノ</p> <p>[1',2':1,5]ピロロ[2,3-<i>d</i>]ピリミジン]-2'-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)オクタンアミド)ブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>

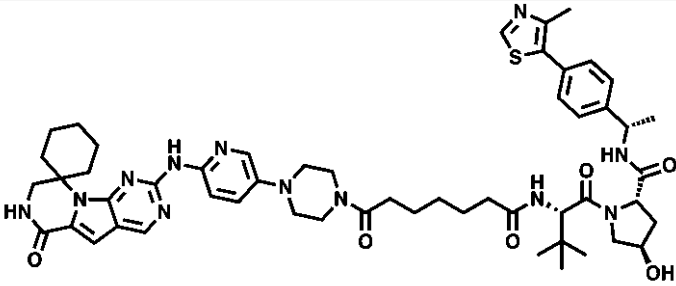
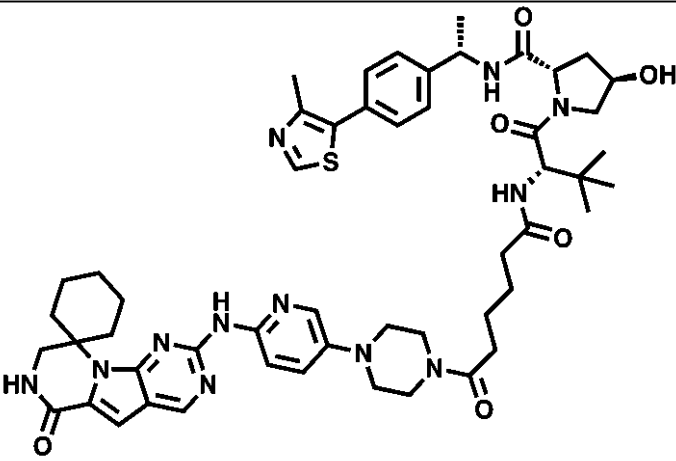
10

20

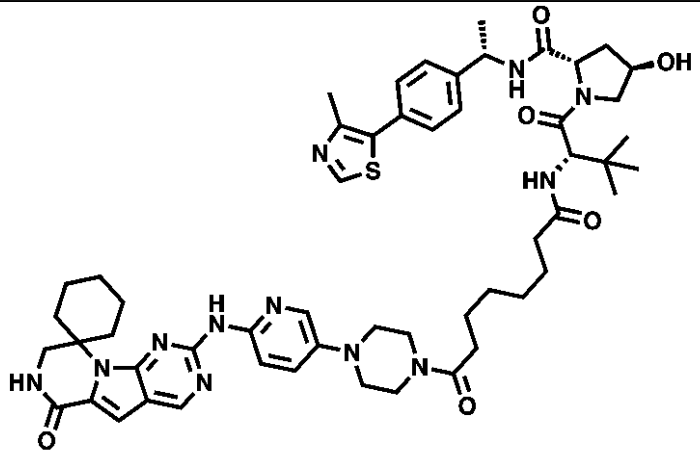
30

40

【表 1 - 6 7】

133			<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-3,3-ジメチル-2-(7-オキソ-7-(4-(6-((6'-オキソ-7,8'-ジヒドロ-6'<i>H</i>-スピロ[シクロヘキサン-1,9'-ピラジノ[1',2':1,5]ピロロ[2,3-<i>d</i>]ピリミジン]-2'-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ヘプタンアミド)ブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>	10
134			<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-3,3-ジメチル-2-(6-オキソ-6-(4-(6-((6'-オキソ-7,8'-ジヒドロ-6'<i>H</i>-スピロ[シクロヘキサン-1,9'-ピラジノ[1',2':1,5]ピロロ[2,3-<i>d</i>]ピリミジン]-2'-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ヘキサナムド)ブタノイル)-4-ヒドロキシ-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>	30
				40

【表 1 - 6 8】

135			<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-3,3-ジ メチル-2-(8-オキシ- 8-(4-(6-((6'-オキシ- 7,8'-ジヒドロ-6<i>H</i>-ス ピロ[シクロヘキサ ン-1,9'-ピラジノ [1',2':1,5]ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン]-2'-イ ル)アミノ)ピリジン- 3-イル)ピペラジン- 1-イル)オクタンアミ ド)ブタノイル)-4-ヒ ドロキシ-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4- (4-メチルチアゾール -5-イル)フェニル)エ チル)ピロリジン-2- カルボキサミド</p>
-----	--	--	---

10

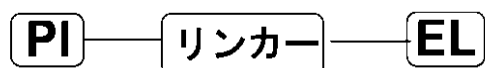
20

【 0 1 3 7】

一態様では、CDK4/6分解剤/破壊剤は、以下に示すような「PI-リンカー-E」の形態を取る。

【 0 1 3 8】

【化 1 6】



式 I

30

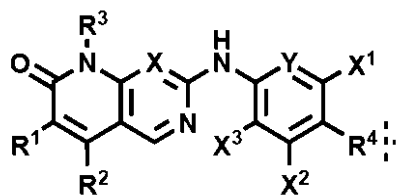
式中、PIは、CDK4/6リガンド（たとえば、CDK4/6阻害剤）を含み、ELは、分解/破壊タグ（たとえば、E3リガーゼリガンド）を含む。例示的なCDK4/6リガンド（PI）および例示的な分解/破壊タグ（EL）は、本明細書で開示する。

【 0 1 3 9】

たとえば、PIとしては、限定はしないが、

【 0 1 4 0】

【化 1 7】



式 II

40

を挙げることができる。

式中、X¹、X²、およびX³は、独立に、水素、ハロゲン、C1～C8アルキル、C1～C8アルコキシ、C1～C8アルコシアルキル、NR⁵R⁶、CN、NO₂、COR⁵、CO₂R⁵、CONR⁵R⁶、またはNR⁵COR⁶であり、

50

R^1 および R^4 は、独立に、水素、ハロゲン、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C1 \sim C8$ アルコキシ、 $C1 \sim C8$ アルコキシアルキル、 $C1 \sim C8$ ハロアルキル、 $C1 \sim C8$ ヒドロキシアルキル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C3 \sim C7$ ヘテロシクリル、 $C2 \sim C8$ アルケニル、 $C2 \sim C8$ アルキニル、 OR^5 、 SR^5 、 NR^5R^6 、 CN 、 NO_2 、 $(CR^5R^6)_mNR^7R^8$ 、 $(CR^5R^6)_mC(O)R^7$ 、 COR^5 、 CO_2R^5 、 $CONR^5R^6$ 、 NR^5COR^6 、 NR^5SOR^6 、 $NR^5SO_2R^6$ 、 SOR^5 、 SO_2R^5 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $(CR^5R^6)_m$ -アリーール、または $(CR^5R^6)_m$ -ヘテロアリーールであり、 m は、 $0 \sim 8$ であり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C1 \sim C8$ アルコキシ、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、または $C3 \sim C7$ ヘテロシクリルであり、

R^3 は、水素、アリーール、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C1 \sim C8$ アルコキシ、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、または $C3 \sim C7$ ヘテロシクリルであり、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 は、独立に、水素、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C2 \sim C8$ アルケニル、 $C2 \sim C8$ アルキニル、アリーールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、またはヘテロアリーールアルキルであり、

場合により、 R^1 と R^2 、 R^5 と R^6 、または R^7 と R^8 は、独立に、 $4 \sim 8$ 員アルキルまたはヘテロシクリル環を形成しており、

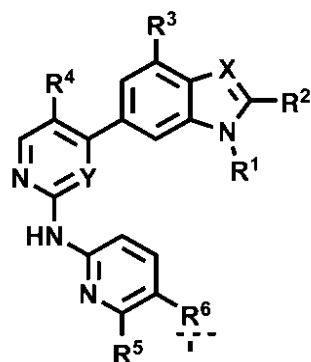
X および Y は、独立に、 CR^5R^6 または N である。

【0141】

たとえば、PI として、

【0142】

【化18】



式 III

を挙げることができる。

式中、 R^1 は、独立に、水素、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C1 \sim C8$ アルコキシアルキル、 $C1 \sim C8$ ハロアルキル、 $C1 \sim C8$ ヒドロキシアルキル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C3 \sim C7$ ヘテロシクリル、 $C2 \sim C8$ アルケニル、または $C2 \sim C8$ アルキニルであり、

R^2 は、水素、 $C1 \sim C3$ アルキル、またはシクロプロピルであり、

R^3 、 R^4 、および R^5 は、独立に、水素、ハロゲン、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C1 \sim C8$ アルコキシ、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、または $C3 \sim C7$ ヘテロシクリルであり、

R^6 は、水素、ハロゲン、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C1 \sim C8$ アルコキシ、 $C1 \sim C8$ アルコキシアルキル、 $C1 \sim C8$ ハロアルキル、 $C1 \sim C8$ ヒドロキシアルキル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C3 \sim C7$ ヘテロシクリル、 $C2 \sim C8$ アルケニル、 $C2 \sim C8$ アルキニル、 OR^7 、 SR^7 、 NR^7R^8 、 CN 、 NO_2 、 $(CR^7R^8)_mNR^9R^{10}$ 、 $(CR^7R^8)_mC(O)R^9$ 、 COR^7 、 CO_2R^7 、 $CONR^7R^8$ 、 NR^7COR^8 、 NR^7SOR^8 、 $NR^7SO_2R^8$ 、 SOR^7 、 SO_2R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $(CR^7R^8)_m$ -アリーール、または $(CR^7R^8)_m$ -ヘテロアリーールであり、 m は、 $0 \sim 8$ であり、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} は、独立に、水素、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C2 \sim C8$ アルケニル、 $C2 \sim C8$ アルキニル、アリーールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキ

ル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、

場合により、 R^7 と R^8 、 R^9 と R^{10} は、独立に、4～8員アルキルまたはヘテロシクリル環を形成しており、

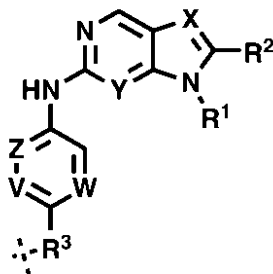
XおよびYは、独立に、 CR^7R^8 またはNである。

【0143】

たとえば、PIとして、

【0144】

【化19】



式IV

10

を挙げることができる。

式中、 R^1 は、独立に、水素、C1～C8アルキル、C1～C8アルコキシアルキル、C1～C8ハロアルキル、C1～C8ヒドロキシアルキル、C3～C7シクロアルキル、C3～C7ヘテロシクリル、C2～C8アルケニル、またはC2～C8アルキニルであり、

20

R^2 は、水素、C1～C8アルキル、C1～C8アルコキシアルキル、C1～C8ハロアルキル、C1～C8ヒドロキシアルキル、C3～C7シクロアルキル、C3～C7ヘテロシクリル、C2～C8アルケニル、C2～C8アルキニル、CN、 COR^4 、 CO_2R^4 、または $CONR^4R^5$ ；であり、

R^3 は、水素、ハロゲン、C1～C8アルキル、C1～C8アルコキシ、C1～C8アルコキシアルキル、C1～C8ハロアルキル、C1～C8ヒドロキシアルキル、C3～C7シクロアルキル、C3～C7ヘテロシクリル、C2～C8アルケニル、C2～C8アルキニル、 OR^4 、 SR^4 、 NR^4R^5 、CN、 NO_2 、 $(CR^4R^5)_mNR^6R^7$ 、 $(CR^4R^5)_mC(O)R^6$ 、 COR^4 、 CO_2R^4 、 $CONR^4R^5$ 、 NR^4COR^5 、 NR^4SOR^5 、 $NR^4SO_2R^5$ 、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 $(CR^4R^5)_m$ -アリール、または $(CR^4R^5)_m$ -ヘテロアリールであり、mは、0～8であり、

30

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 は、独立に、水素、C1～C8アルキル、C2～C8アルケニル、C2～C8アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、

場合により、 R^1 と R^2 、 R^4 と R^5 、 R^6 と R^7 は、独立に、4～8員アルキルまたはヘテロシクリル環を形成しており、

V、W、X、Y、およびZは、独立に、 CR^4R^5 またはNである。

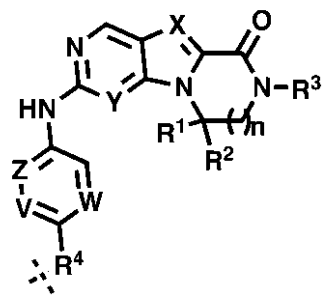
【0145】

たとえば、PIとして、

【0146】

40

【化 2 0】



式 VI

10

を挙げることができる。

式中、 R^1 および R^2 は、独立に、水素、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C1 \sim C8$ アルコキシアルキル、 $C1 \sim C8$ ハロアルキル、 $C1 \sim C8$ ヒドロキシアルキル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C3 \sim C7$ ヘテロシクリル、 $C2 \sim C8$ アルケニル、または $C2 \sim C8$ アルキニルであり、

R^3 は、水素、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ アルコキシアルキル、 $C1 \sim C6$ ハロアルキル、 $C1 \sim C6$ ヒドロキシアルキル、 $C3 \sim C6$ シクロアルキル、 $C3 \sim C6$ ヘテロシクリル、 $C2 \sim C6$ アルケニル、または $C2 \sim C6$ アルキニルであり、

R^4 は、水素、ハロゲン、 $C1 \sim C8$ アルキル、 $C1 \sim C8$ アルコキシ、 $C1 \sim C8$ アルコキシアルキル、 $C1 \sim C8$ ハロアルキル、 $C1 \sim C8$ ヒドロキシアルキル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C3 \sim C7$ ヘテロシクリル、 $C2 \sim C8$ アルケニル、 $C2 \sim C8$ アルキニル、 OR^5 、 SR^5 、 NR^5R^6 、 CN 、 NO_2 、 $(CR^5R^6)_mNR^7R^8$ 、 $(CR^5R^6)_mC(O)R^7$ 、 COR^5 、 CO_2R^5 、 $CONR^5R^6$ 、 NR^5COR^6 、 NR^5SOR^6 、 $NR^5SO_2R^6$ 、 SOR^5 、 SO_2R^5 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $(CR^5R^6)_m$ -アリール、または $(CR^5R^6)_m$ -ヘテロアリールであり、 m は、 $0 \sim 8$ であり、

20

n は、 $0 \sim 4$ であり、

場合により、 R^1 と R^2 、 R^5 と R^6 、 R^7 と R^8 は、独立に、 $4 \sim 8$ 員アルキルまたはヘテロシクリル環を形成しており、

V 、 W 、 X 、 Y 、および Z は、独立に、 CR^5R^6 または N である。

30

【0147】

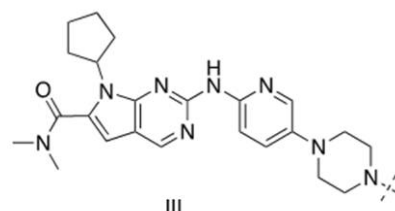
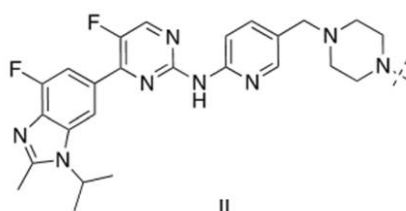
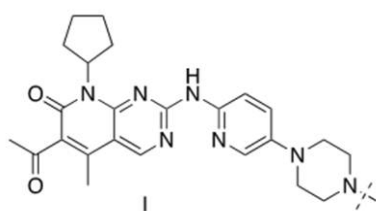
CDK4/6 リガンドは、たとえば、アベマシクリブ、バルボシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブ (G1T28)、G1T38、SHR6390、および/またはこれらの類似体などの CDK4/6 阻害剤でよい。

【0148】

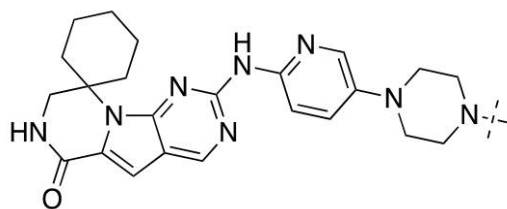
一部の態様では、CDK4/6 リガンドは、たとえば、

【0149】

【化 2 1】



40



IV

50

である場合がある。

【 0 1 5 0 】

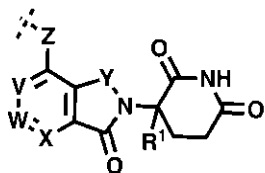
C D K 4 / 6 リガンドは、C D K 4 / 6 に結合することができる。

【 0 1 5 1 】

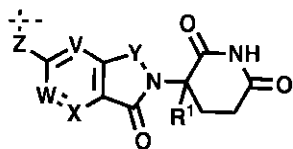
E L としては、限定はしないが、

【 0 1 5 2 】

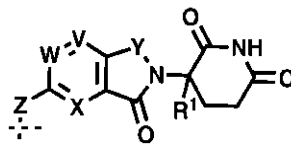
【 化 2 2 】



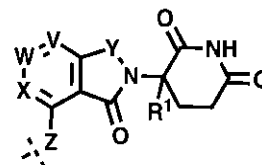
式 VII、



式 VIII、



式 IX、



式 XI

10

が挙げられる。

式中、V、W、Xは、独立に、C R² またはNであり、

Yは、C O またはC H₂ であり、

Zは、C H₂、NH、またはOであり、

R¹ は、水素、メチル、またはフルオロであり、

R² は、水素、ハロゲン、またはC 1 ~ C 5 アルキルである。

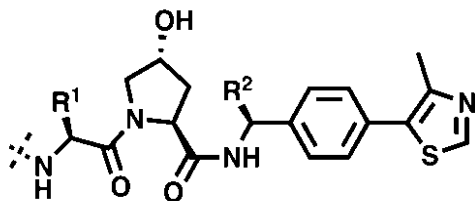
20

【 0 1 5 3 】

たとえば、E L として、

【 0 1 5 4 】

【 化 2 3 】



式 XII

30

を挙げることができる。

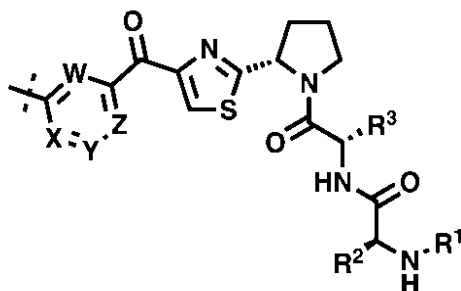
式中、R¹ および R² は、独立に、水素、C 1 ~ C 8 アルキル、C 1 ~ C 8 アルコキシアルキル、C 1 ~ C 8 ハロアルキル、C 1 ~ C 8 ヒドロキシアルキル、C 3 ~ C 7 シクロアルキル、C 3 ~ C 7 ヘテロシクリル、C 2 ~ C 8 アルケニル、またはC 2 ~ C 8 アルキニルである。

【 0 1 5 5 】

たとえば、E L として、

【 0 1 5 6 】

【 化 2 4 】



式 XIII

40

50

を挙げることができる。

式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、独立に、水素、C1～C8アルキル、C1～C8アルコキシアルキル、C1～C8ハロアルキル、C1～C8ヒドロキシアルキル、C3～C7シクロアルキル、C3～C7ヘテロシクリル、C2～C8アルケニル、またはC2～C8アルキニルであり、

V、W、X、Zは、独立に、CR⁴またはNである。

【0157】

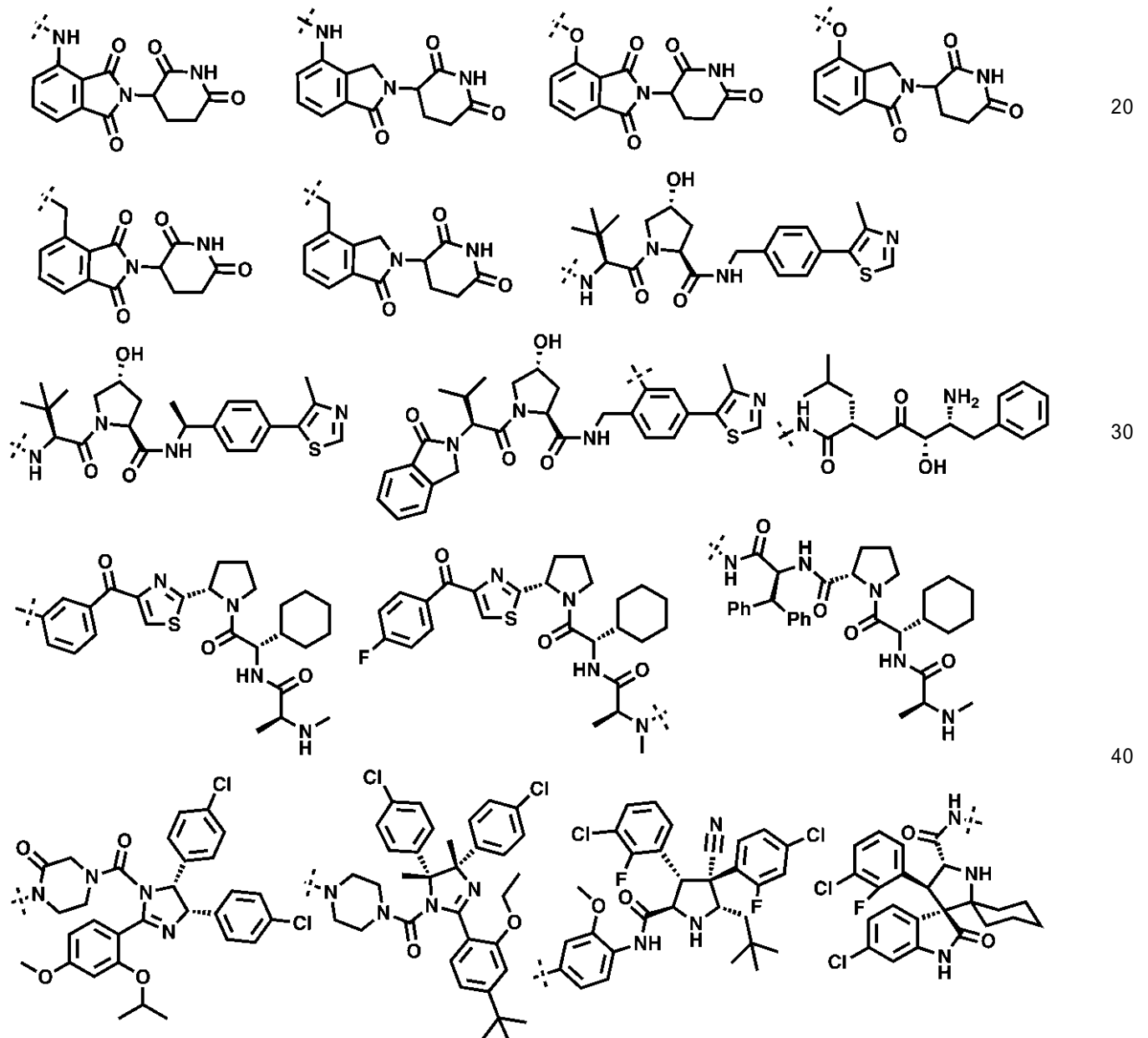
一部の態様では、分解/破壊タグは、たとえば、ボマリドミド、サリドマイド、レナリドミド、VHL-1、アダマンタン、1-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)スルフィニル)ノナン、ヌトリン3a、RG7112、RG7338、AMG232、AA-115、ベスタチン、MV-1、LCL161、および/またはこれらの類似体である場合がある。

【0158】

一部の態様では、分解/破壊タグは、たとえば、

【0159】

【化25】



式XIV～XXX(左から右へ、次いで上から下へ、上部左の角の式XIVから出発し、

下部右の角の式 X X X で終わる)
である場合がある。

【 0 1 6 0 】

一部の態様では、分解 / 破壊タグは、たとえば E 3 リガーゼなどのユビキチンリガーゼに結合することができる。例示的な E 3 リガーゼとしては、たとえば、セレブロン E 3 リガーゼ、V H L E 3 リガーゼ、M D M 2 リガーゼ、T R I M 2 1 リガーゼ、T R I M 2 4 リガーゼ、および / または I A P リガーゼが挙げられる。一部の態様では、分解 / 破壊タグは、C D K 4 または C D K 6 タンパク質ミスフォールディングをもたらす疎水性基として働く場合がある。

【 0 1 6 1 】

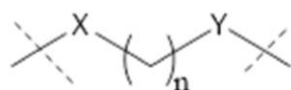
上述の化合物のいずれにおいても、C D K 4 / 6 リガンドは、リンカーを介して分解 / 破壊タグにコンジュゲートさせることができる。リンカーとしては、たとえば、種々の長さの、非環式もしくは環式飽和もしくは不飽和炭素、エチレングリコール、アミド、アミノ、エーテル、尿素、カルバメート、芳香族、ヘテロ芳香族、ヘテロ環、および / または含カルボニル基を挙げることができる。

【 0 1 6 2 】

一部の実施形態では、リンカーは、次の部分である場合がある。

【 0 1 6 3 】

【 化 2 6 】

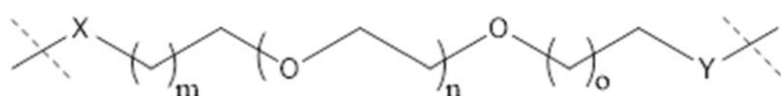


式 A

[式中、X は、C = O または C H ₂ であり、
Y は、C = O または C H ₂ であり、
n は、0 ~ 15 である]、

【 0 1 6 4 】

【 化 2 7 】

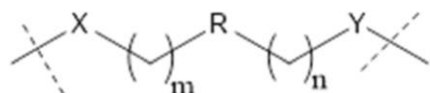


式 B

[式中、X は、C = O または C H ₂ であり、
Y は、C = O または C H ₂ であり、
m は、0 ~ 15 であり、
n は、0 ~ 6 であり、
o は、0 ~ 15 である]、または

【 0 1 6 5 】

【 化 2 8 】



式 C

[式中、
X は、C = O または C H ₂ であり、
Y は、C = O または C H ₂ であり、
R は、- C H ₂ -、- C F ₂ -、- C H (C ₁ ~ ₃ アルキル) -、- C (C ₁ ~ ₃ アルキル) (C ₁ ~ ₃ アルキル) -、- C H = C H -、- C (C ₁ ~ ₃ アルキル) = C (C ₁ ~ ₃ アルキル) -、- C = C -、- O -、- N H -、- N (C ₁ ~ ₃ アルキル) -、- C (O) N H -、- C (O) N (C ₁ ~ ₃ アルキル) -、3 ~ 13 員環、3 ~ 13 員縮合環、

10

20

30

40

50

3 ~ 1 3 員架橋環、および / または 3 ~ 1 3 員スピロ環であり、
m は、0 ~ 1 5 であり、
n は、0 ~ 1 5 である]。

【 0 1 6 6 】

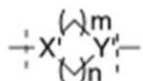
式 C の一部の実施形態では、R は、3 ~ 1 3 員環、3 ~ 1 3 員縮合環、3 ~ 1 3 員架橋環、および / または 3 ~ 1 3 員スピロ環であり、これらの 1 つまたは複数が、1 個または複数のヘテロ原子を含んでいる場合もある。

【 0 1 6 7 】

式 C の一部の実施形態では、R は、

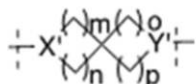
【 0 1 6 8 】

【化 2 9】



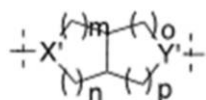
$X' = \text{N}$ または CH
 $Y' = \text{N}$ または CH
 $m = 0-5$
 $n = 0-5$

式 V、



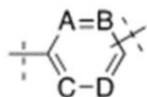
$X' = \text{N}$ または CH
 $Y' = \text{N}$ または CH
 $m = 0-5$
 $n = 0-5$
 $o = 0-5$
 $p = 0-5$

式 W、



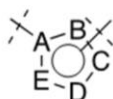
$X' = \text{N}$ または CH
 $Y' = \text{N}$ または CH
 $m = 0-5$
 $n = 0-5$
 $o = 0-5$
 $p = 0-5$

式 X、



$A = \text{CH}, \text{C}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{または } \text{N}$
 $B = \text{CH}, \text{C}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{または } \text{N}$
 $C = \text{CH}, \text{C}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{または } \text{N}$
 $D = \text{CH}, \text{C}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{または } \text{N}$

式 Y、または



$A = \text{C}, \text{CH}, \text{C}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{N}, \text{NH}, \text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{O}, \text{S}$
 $B = \text{C}, \text{CH}, \text{C}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{N}, \text{NH}, \text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{O}, \text{S}$
 $C = \text{C}, \text{CH}, \text{C}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{N}, \text{NH}, \text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{O}, \text{S}$
 $D = \text{C}, \text{CH}, \text{C}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{N}, \text{NH}, \text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ アルキル}), \text{O}, \text{S}$

式 Z

の構造を有する。

【 0 1 6 9 】

二価化合物の合成および試験

合成された新規な二価化合物（すなわち、CDK4/6分解剤/破壊剤）の結合親和性は、当業界で公知である標準の生物物理学的アッセイ（たとえば、ITC）を使用して評価することができる。次いで、細胞アッセイを使用して、二価化合物の、CDK4/6分解を誘発し、がん細胞増殖を阻害する能力を評価することができる。二価化合物によって誘発された、CDK4/6のタンパク質発現の変化を評価するほかに、CDK4/6酵素

10

20

30

40

50

活性を評価することもできる。設計、合成、および生物学的試験を何回も繰り返すことができる。次いで、当業界で公知である方法を使用して、見込みのある二価化合物をさらに最適化して、その薬動学的/薬力学的特性（たとえば、吸収、分布、代謝、および排泄（ADME）特性）を改良することができる。こうしたステップのいずれかまたはすべてにおける使用に適するアッセイは、当業界で公知であり、たとえば、ウエスタンブロッティング、定量的質量分析（MS）、フローサイトメトリー、酵素阻害、等温滴定熱量測定（ITC）、表面プラズモン共鳴（SPR）、細胞成長阻害、および異種移植およびPDXモデルがある。こうしたステップのいずれかまたはすべてにおける使用に適する細胞株は、当業界で公知であり、たとえば、乳がん細胞株（たとえば、MCF7、T47D、ZR-75-1などのER+がん細胞株）および黒色腫細胞株（たとえば、A375、SK-MEL-2、SK-MEL-30、WM1382）がある。

10

【0170】

非限定的な例として、詳細な合成プロトコールを、特定の例示的なCDK4/6分解剤/破壊剤について、実施例において記載している。

【0171】

本明細書で開示する化合物の薬学的に許容される同位体変形形態が企図され、当業界で公知である従来の方法、または実施例に記載する方法に相当する（適切な試薬に代えて、そうした試薬の適切な同位体変形形態を用いる）方法を使用して合成することができる。詳細には、同位体変形形態は、少なくとも1個の原子が、原子番号は同じであるが原子質量が自然界で通常見られる原子質量とは異なっている原子で置き換えられている化合物である。有用な同位体は、当業界で公知であり、たとえば、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、および塩素の同位体である。したがって、例示的な同位体としては、たとえば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl が挙げられる。

20

【0172】

同位体変形形態（たとえば、 ^2H を含んだ同位体変形形態）は、代謝安定性がより高いために生じる治療上の優位点、たとえば、*in vivo*半減期の延長または投与必要量の削減をもたらす場合がある。加えて、ある特定の同位体変形形態（特に、放射性同位体を含んだもの）は、薬物または基質組織分布研究において使用することができる。放射性同位体であるトリチウム（ ^3H ）および炭素14（ ^{14}C ）は、組み込みやすく、検出手段が得やすいことから、この目的に特に有用である。

30

【0173】

本明細書で開示する化合物の薬学的に許容される溶媒和物が企図される。本明細書で開示する化合物を結晶化するのに使用する溶媒に代えて、同位体変形形態（たとえば、 H_2O の代わりに D_2O 、アセトンの代わりに d_6 -アセトン、または DMSO の代わりに d_6 - DMSO ）を用いることにより、溶媒和物を生成することができる。

【0174】

本明細書で開示する化合物の薬学的に許容されるフッ素化変形形態が企図され、当業界で公知である従来の方法、または実施例に記載する方法に相当する（適切な試薬に代えて、そうした試薬の適切なフッ素化変形形態を用いる）方法を使用して合成することができる。詳細には、フッ素化変形形態は、少なくとも1個の水素原子がフルオロ原子で置き換えられている化合物である。フッ素化変形形態は、代謝安定性がより高いために生じる治療上の優位点、たとえば、*in vivo*半減期の延長または投与必要量の削減をもたらす場合がある。

40

【0175】

例示的なCDK4/6分解剤/破壊剤の特徴付け

特定の例示的なアベマシクリブ、リボシクリブ、およびバルボシクリブ系CDK4/6分解剤/破壊剤を、種々の異なる乳がんおよび黒色腫細胞において特徴付けた（実施例12および13、図10~23）。特に、XY019-098、XY019-106、XY028-003、XY019-108、XY028-132、XY028-133、YX

50

26-66、XY028-140、XY028-144、YX039-48、YX039-124、YX039-123、YX039-147、YX039-56、およびYX039-65が、CDK4/6発現とCDK4/6活性の両方の抑制において特に有効であることがわかった。CDK4/6発現およびCDK4/6活性の抑制におけるこの有効性は、がん細胞増殖の阻害における有効性と相関関係があった。

【0176】

医薬組成物

一部の態様では、本明細書に記載の組成物および方法は、本明細書で開示するとおりの1種または複数の二価化合物を含む医薬組成物および医薬の製造および使用を含む。医薬組成物それ自体も含まれる。

【0177】

一部の態様では、本明細書で開示する組成物は、がん治療に使用される他の化合物、薬物、または薬剤を含む場合がある。たとえば、一部の例では、本明細書で開示する医薬組成物が、1種または複数（たとえば、1、2、3、4、5種、または10種未満）の化合物と組み合わせられる場合がある。そのような追加化合物として、たとえば、当業界で公知である従来の化学療法剤（たとえば、ゲムシタピンHClおよびテモゾロミド）を挙げることができる。本明細書で開示するCDK4/6分解剤/破壊剤は、共投与されると、従来の化学療法剤と共に作用して、機構的相加または相乗治療効果を生じる場合がある。

【0178】

一部の態様では、本明細書で開示する組成物のpHは、CDK4/6分解剤/破壊剤またはその送達形態の安定性を向上させるために、薬学的に許容される酸、塩基、または緩衝剤を用いて調整される場合がある。

【0179】

医薬組成物は、通常、薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含む。本明細書で使用するとき、語句「薬学的に許容される」とは、生理的に許容できると一般的に考えられており、ヒトに投与されたとき、アレルギーまたは同様の不都合な反応、たとえば、急性胃蠕動や眩暈などを通常は生じさせない分子エンティティーおよび組成物を指す。薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルとは、本発明の化合物と共に患者に投与することができ、治療的な量の化合物を送達するのに十分な用量で投与されたとき、その薬理活性を損なわず、非毒性である組成物である。薬学的に許容される例示的な従来の非毒性担体、アジュバント、およびビヒクルとしては、医薬投与に適合する食塩水、溶媒、分散媒、コーティング剤、抗菌および抗カビ剤、等張剤および吸収遅延剤などが挙げられる。

【0180】

特に、本発明の医薬組成物中に使用することのできる薬学的に許容される担体、アジュバント、およびビヒクルとしては、限定はしないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、d-トコフェロールポリエチレングリコール1000コハク酸エステルなどの自己乳化薬物送達系（SEDDS）、Tweenや他の同様の高分子送達マトリックスなどの、医薬品剤形に使用される界面活性剤、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩など緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、たとえば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、蝋、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が挙げられる。-、-、および-シクロデキストリンなどのシクロデキストリンを好都合に使用して、本明細書に記載する式の化合物の送達を強化することもできる。

【0181】

本明細書で使用するとき、本明細書で開示するCDK4/6分解剤/破壊剤は、薬学的

10

20

30

40

50

に許容されるその誘導体またはプロドラッグを包含すると定義される。「薬学的に許容される誘導体」とは、受容個体に投与されると、本明細書で開示する化合物またはその活性代謝産物もしくは残基を（直接または間接的に）提供することのできる、本明細書で開示する化合物もしくは薬剤の薬学的に許容されるいずれかの塩、溶媒和物、またはプロドラッグ、たとえば、カルバメート、エステル、リン酸エステル、エステルの塩、または他の誘導体を意味する。特に好まれる誘導体およびプロドラッグは、こうした化合物が哺乳動物に投与されるとき、本明細書で開示する化合物の生物学的利用能を（たとえば、経口投与された化合物の血中へのより容易な吸収を可能にすることにより）向上させる、または生物学的な区画（たとえば、脳またはリンパ系）への親化合物の送達を、親化学種に比べて強化するものである。好ましいプロドラッグとしては、本明細書に記載する式の構造に、水への溶解性または腸膜を介した活発な輸送を増強する基が添えられている誘導体が挙げられる。そのような誘導体は、当業者には、必要以上の実験なしで確認可能である。それでもなお、Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Vol. 1: Principles and Practiceの教示を参考文献として引用し、この文献は、そのような誘導体について教示する程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0182】

本明細書で開示するCDK4/6分解剤/破壊剤には、純粋な鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性体のラセミ体、ジアステレオ異性体のラセミ体の混合物、およびメソ形、ならびに薬学的に許容されるその塩、溶媒錯体、形態型（morphological form）、または重水素化誘導体が含まれる。

20

【0183】

特に、本明細書で開示するCDK4/6分解剤/破壊剤の薬学的に許容される塩には、たとえば、薬学的に許容される無機および有機の酸および塩基から導かれるものが含まれる。適切な酸の塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グリコール酸塩、半硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パルモ酸塩（palmoate）、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トリル酸塩、トリフルオロメチルスルホン酸塩、およびウンデカン酸塩が挙げられる。適切な塩基から導かれる塩としては、たとえば、アルカリ金属（たとえば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（たとえば、マグネシウム）、アンモニウム、およびN-（アルキル）₄+塩が挙げられる。本発明は、本明細書で開示するCDK4/6分解剤/破壊剤のいずれかの塩基性含窒素基の四級化も構想する。そのような四級化によって、水または油に可溶性または分散性の製品を得ることができる。

30

【0184】

一部の態様では、本明細書で開示する医薬組成物は、1種または複数のCDK4/6分解剤/破壊剤の有効量を含む場合がある。本明細書で使用する用語「有効量」および「治療に有効」とは、（急性または慢性投与および周期的または継続的な投与を含めて）一定期間利用される本明細書に記載の1種または複数の化合物または医薬組成物の、その投与状況の範囲内で目的の効果または生理的アウトカム（たとえば、細胞成長、細胞増殖、またはがんの治療または予防）を引き起こすのに有効である量または濃度を指す。一部の態様では、医薬組成物は、がん治療に使用される1種または複数の追加化合物、薬物、または薬剤（たとえば、従来の化学療法剤）を、目的の効果または生理的アウトカム（たとえば、細胞成長、細胞増殖、またはがんの治療または予防）を引き起こすのに有効な量でさらに含む場合がある。

40

【0185】

一部の態様では、本明細書で開示する医薬組成物は、米国における販売、米国への輸入、または米国からの輸出用に製剤される場合がある。

50

【0186】

医薬組成物の投与

本明細書で開示する医薬組成物は、いずれかの経路、たとえば、食品医薬局（FDA）によって承認されているいずれかの経路による対象への投与向けに製剤し、またはそれに適合させることができる。例示的な方法は、FDA Data Standards Manual（DSM）（<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/DataStandardsManualmonographs>において入手可能）に記載されている。

特に、医薬組成物は、経口、非経口、または経皮送達用に製剤され、その送達によって投与される場合がある。本明細書で使用する用語「非経口」は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、腹腔内、関節内、動脈内、滑液包内、胸骨内、くも膜下腔内、病巣内、および頭蓋内注射または注入技術を包含する。

10

【0187】

たとえば、本明細書で開示する医薬組成物は、たとえば、局所、直腸、経鼻（たとえば、吸入スプレーまたはネブライザーによる）、頬側、経膈、真皮下（たとえば、注射または埋め込み式リザーバーによる）、または眼内投与される場合がある。

【0188】

たとえば、本発明の医薬組成物は、限定はしないが、カプセル剤、錠剤、乳剤、ならびに水性懸濁剤、分散剤、および溶液剤を含めた、経口的に許容されるいずれかの剤形として経口投与される場合がある。経口用途向けの錠剤の場合では、一般的に使用される担体として、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も、通常は加えられる。カプセル形態での経口投与については、有用な希釈剤として、ラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンが挙げられる。水性懸濁剤または乳剤が経口投与されるとき、活性成分は、乳化剤または懸濁化剤と組み合わせられた油相に懸濁または溶解させることができる。所望なら、ある特定の甘味剤、香味剤、または着色剤を加えてもよい。

20

【0189】

たとえば、本発明の医薬組成物は、直腸投与用の坐剤の形で投与される場合がある。こうした組成物は、本発明の化合物を、室温では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって、直腸において融解して活性成分を放出する、非刺激性の適切な賦形剤と混合することにより調製することができる。そのような材料としては、限定はしないが、カカオ脂、蜜ろう、およびポリエチレングリコールが挙げられる。

30

【0190】

たとえば、本発明の医薬組成物は、経鼻エアゾールまたは吸入によって投与される場合がある。このような組成物は、医薬製剤の業界で周知である技術に従って調製され、ベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤、生物学的利用能を向上させるための吸収促進剤、過フッ化炭化水素または当業界で公知である他の可溶化もしくは分散化剤を用いて、食塩水溶液として調製することができる。

【0191】

たとえば、本発明の医薬組成物は、注射によって（たとえば、溶液または粉末として）投与される場合がある。このような組成物は、適切な分散化または湿潤剤（たとえば、Tween 80 など）および懸濁化剤を使用して、当業界で公知である技術に従って製剤することができる。滅菌注射用調製物は、たとえば、1, 3 - ブタンジオール中溶液としての、非経口的に許容される非毒性希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液でもよい。許容されるビヒクルおよび溶媒の中でも、マンニトール、水、リンゲル液、および等張性塩化ナトリウム溶液を用いることができる。加えて、滅菌固定油も、溶媒または懸濁媒として従来用いられている。この目的では、合成モノまたはジグリセリドを始めとして、無刺激性のいずれの固定油を用いてもよい。オレイン酸などの脂肪酸およびそのグリセリド誘導体は、薬学的に許容される自然の油、たとえば、オリーブ油またはヒマシ油、特にそれらのポリオキシエチル化されたものと同様に、注射剤の調製において有用である

40

50

。こうした油溶液または懸濁液は、長鎖アルコール希釈剤もしくは分散化剤、または乳剤や懸濁剤などの薬学的に許容される剤形の製剤において一般的に使用されるカルボキシメチルセルロースもしくは同様の分散化剤も含有する場合がある。Tween、Span、もしくは他の同様の乳化剤などの一般的に使用される他の界面活性剤、または薬学的に許容される固体、液体、もしくは他の剤形の製造において一般的に使用される生物学的利用能向上剤も、製剤の目的で使用される場合がある。

【0192】

一部の態様では、本発明の医薬組成物の有効な用量には、限定はしないが、約0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2500、5000、もしくは10000mg/kg/日を含めることができ、または特定の医薬組成物の要件に従う。

10

【0193】

本明細書で開示する医薬組成物が、本明細書に記載する式の化合物（たとえば、CDK4/6分解剤/破壊剤）と1種または複数の追加化合物（たとえば、がん、またはがんに関連するもしくはがんによって引き起こされることがわかっている状態もしくは疾患を含めた他のいずれかの状態もしくは疾患の治療に使用される1種または複数の追加化合物、薬物、または薬剤）の組合せを含むとき、化合物と追加化合物は両方とも、単剤療法レジメンにおいて普通に投与される投与量の約1%~100%の間、より好ましくは、約5%~95%の間の投与量レベルで存在すべきである。追加の薬剤は、多回用量レジメンの一部として、本発明の化合物とは別々に投与される場合がある。別法として、こうした薬剤は、単一組成物中に本発明の化合物と混ぜ合わされた、単一剤形の一部になる場合もある。

20

【0194】

一部の態様では、本明細書で開示する医薬組成物は、投与についての説明書を添えて、容器、パック、または分注器に収められる場合がある。

30

【0195】

治療方法

本明細書で開示する方法は、有効量の化合物または組成物を投与して、所望または規定の効果を実現することを企図している。通常、本発明の化合物または組成物は、1日約1~約6回、または別法としてもしくは加えて、持続注入として投与される。このような投与は、慢性または急性療法として使用することができる。単一剤形を製造するために担体材料と合わせることでできる活性成分の量は、治療を受けるホストおよび特定の投与方式に応じて様々となる。典型的な調製物は、約5%~約95%の活性化合物(w/w)を含有する。別法として、そのような調製物は、約20%~約80%の活性化合物を含有する場合もある。

40

【0196】

一部の態様では、本開示は、本明細書で開示する医薬組成物（以下で「X」として示す）を始めとするCDK4/6分解剤/破壊剤を含む組成物を以下の方法において使用方法を提供する。

本明細書で開示する1種または複数の疾患または状態（たとえば、以下の例において「Y」と呼ぶ、がん）の治療において医薬として使用するための物質X。Yを治療する医薬を製造するための物質Xの使用、Yの治療において使用するための物質X。

【0197】

一部の態様では、開示する方法は、本明細書に記載の化合物または組成物の1種または複数を、そのような治療を必要としている、またはそれが必要であると判断されている対

50

象（たとえば、哺乳動物対象、たとえば、ヒト対象）に治療有効量投与することを含む。一部の態様では、開示する方法は、対象を選択することと、対象に、本明細書に記載の化合物または組成物の１種または複数を有効量投与することと、任意選択で、がんの予防および治療に必要なだけ投与を繰り返すこととを含む。

【０１９８】

一部の態様では、対象の選択は、対象（たとえば、候補対象）からサンプルを取得し、対象が選択に適切となる指標についてサンプルを試験することを含む場合がある。一部の態様では、対象は、たとえば、健康管理の専門家によって、状態または疾患を有したことがあるまたは有していることを、確認または同定される場合がある。一部の態様では、適切な対象として、たとえば、状態もしくは疾患を有しているまたは有したことがあるが、疾患もしくはその一側面を解決している、（たとえば、同じ状態または疾患を有する他の対象（たとえば、対象の大半）に比べて）疾患の症状の軽減を示す、または状態もしくは疾患を抱えたまま、たとえば、（たとえば、同じ状態もしくは疾患を有する他の対象（たとえば、対象の大半）に比べて）無症候の状態、（たとえば、同じ状態もしくは疾患を有する他の対象（たとえば、対象の大半）に比べて）長期間生存する対象が挙げられる。一部の態様では、状態または疾患に対する肯定的な免疫応答は、患者記録、家族歴、または肯定的な免疫応答の指標の検出から示される場合がある。一部の態様では、複数の関係者が対象選択に含められる場合がある。たとえば、第１の関係者が、候補対象からサンプルを取得する場合があり、第２の関係者が、サンプルを試験する場合がある。一部の態様では、対象は、医療従業者（たとえば、一般医）によって選択または付託される場合がある。一部の態様では、対象選択は、選択された対象からサンプルを取得し、サンプルを貯蔵する、または本明細書に記載の方法において使用することを含む場合がある。サンプルには、たとえば、細胞または細胞集団が含まれる場合がある。

10

20

【０１９９】

一部の態様では、治療方法には、対象が罹患している疾患または状態（たとえば、ＣＤＫ４／６媒介性がん、たとえば、ＥＲ＋乳がん）の予防または治療に必要なような、本明細書で開示する１種または複数の化合物の単回投与、複数回投与、および反復投与が含まれる場合がある。一部の態様では、治療方法は、治療より前、治療中、または治療後に、対象において疾患のレベルを評価することを含む場合がある。一部の態様では、治療は、対象における疾患のレベルの低下が検出されるまで続く場合がある。

30

【０２００】

本明細書で使用する用語「対象」とは、いずれかの動物を指す。一部の例では、対象は、哺乳動物である。一部の例では、本明細書で使用する用語「対象」は、ヒト（たとえば、男性、女性、または子供）を指す。

【０２０１】

本明細書で使用する用語「投与する」、「投与すること」、または「投与」とは、形態にかかわらず、化合物または組成物を、埋め込む、摂取する、注射する、吸入する、または別な形で吸収することを指す。たとえば、本明細書で開示する方法は、有効量の化合物または組成物を投与して、所望または規定の効果を実現することを含む。

【０２０２】

本明細書で使用する用語「治療する」、「治療すること」、または「治療」とは、対象が罹患している疾患または状態を部分的または完全に緩和し、抑制し、改善し、または軽減することを指す。これは、疾患または障害（たとえば、がん）の症状の１つまたは複数改善される、または別な形で有益に変更されるいずれかの手段を意味する。本明細書で使用する時、特定の障害（たとえば、がん）の症状の改善とは、永久的であろうと一時的であろうと、持続性であろうと一過性であろうと、本発明の組成物および方法による治療に起因し、またはそれと関連するいずれかの減少を指す。一部の実施形態では、治療によって、たとえば、（たとえば、対象における）腫瘍細胞の数の、治療前の腫瘍細胞の数と比べての減少、（たとえば、対象における）腫瘍細胞の生存度（たとえば、平均／中間生存度）の、治療前の腫瘍細胞の生存度と比べての低下、腫瘍細胞の成長速度の低減、

40

50

局所または遠隔腫瘍転移の速度の低減、あるいは対象における１種または複数の腫瘍と関連する１つまたは複数の症状の、治療前の対象の症状と比べての減少が促進され、または結果としてもたらされうる。

【０２０３】

本明細書で使用するとき、用語「がんを治療」とは、腫瘍の成長速度、および／もしくは腫瘍のサイズ、および／もしくは局所もしくは遠隔腫瘍転移の速度、および／もしくは対象における全体としての腫瘍負荷の部分的もしくは完全な低減、および／または本明細書に記載の分解剤／破壊剤（たとえば、ＣＤＫ４／６分解剤／破壊剤）の存在下での腫瘍生存度のいずれかの低下を引き起こすことを意味する。

【０２０４】

本明細書で使用する用語「予防する」、「予防すること」、および「予防」とは、対象において、疾患の発生を減少させる、または疾患もしくはその関連する症状を患うリスクを低減することを指すものとする。予防は、完璧、たとえば、対象における疾患または病的細胞が完全に存在しない場合もある。予防は、対象における疾患または病的細胞の出現が、本発明なしで起こるより少ない、より遅くに起こる、またはより緩徐に進展するような部分的なものでもよい。

【０２０５】

ＣＤＫ４／６分解剤／破壊剤で治療することのできる、例示的なＣＤＫ４／６媒介性がんとしては、たとえば、固形腫瘍（たとえば、乳がん（たとえば、ＥＲ＋乳がん）および前立腺がん）、白血病（たとえば、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、ヘアリー細胞白血病、および骨髄性白血病）、リンパ腫（たとえば、パーキットリンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、および非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ））、副腎皮質がん、ＡＩＤＳ関連がん、肛門がん、星状細胞腫、基底細胞癌、皮膚がん（非黒色腫）、胆管がん、膀胱がん、骨がん（たとえば、線維肉腫／骨肉腫／悪性線維性組織球腫）、脳腫瘍（たとえば、大脳星状細胞腫、上衣腫、神経膠腫、髄芽細胞腫、およびテント上原始神経外胚葉性腫瘍（ＰＮＥＴ））、脳幹神経膠腫、気管支腺腫／カルチノイド、カルチノイド腫瘍、中枢神経系新生物、子宮頸がん、胆管癌、慢性骨髄増殖性障害、結腸がん、子宮内膜がん、食道がん、黒色腫（たとえば、皮膚または眼内）、胆嚢がん、胃腸がん（たとえば、結腸直腸、十二指腸、および胃がん）、胚細胞腫瘍、頭頸部がん、肝細胞（肝臓）がん、下咽頭がん、膵島細胞癌、カポジ肉腫、腎臓（腎細胞）がん、喉頭がん、口唇および口腔がん、肺がん（小細胞および非小細胞）、メルケル細胞癌、中皮腫、内分泌がん（たとえば、多発性内分泌腫瘍症候群）、多発性骨髄腫／形質細胞腫瘍、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性障害、鼻腔および副鼻腔がん、上咽頭がん、神経芽細胞腫、中咽頭がん、卵巣がん、膵臓がん、副甲状腺がん、陰茎がん、下垂体がん、胸膜肺芽細胞腫、直腸がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、ユーイング肉腫、軟部組織肉腫、セザリー症候群、扁平上皮癌、扁平上皮性頸部がん、滑膜肉腫、精巣がん、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺がん、移行上皮がん、絨毛性腫瘍、尿道がん、子宮がん、卵管がん、膣がん、視覚路および視床下部神経膠腫、外陰がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、およびウィルムス腫瘍が挙げられる。

【０２０６】

本明細書で使用するとき、対象において「疾患を予防する」（たとえば、がんを予防する）という用語は、たとえば、対象における疾患の１つまたは複数の症状の発症を、それが出現する、またはたとえば患者もしくは患者の医師によって検出可能になる前に阻止することを意味する。疾患（たとえば、がん）は、全く発症しない、すなわち、検出可能な疾患の症状がないことが好ましい。しかし、疾患の１つまたは複数の症状の発症を遅らせるまたは緩徐にする結果となる場合もある。別法として、または加えて、その後発症する１つまたは複数の症状の重症度が軽減される結果となる場合もある。

【０２０７】

10

20

30

40

50

特定のいずれかの患者のための詳細な投与量および治療レジメンは、用いる特定の化合物の活性、年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬物の組合せ、疾患、状態、または症状の重症度および経過、疾患、状態、または症状に対する患者の素因、ならびに治療する医師の判断を始めとする、様々な要素に応じて決まる。

【0208】

有効量は、1回または複数の投与、適用、または投与量で投与される場合がある。治療用化合物の治療有効量（すなわち、有効投与量）は、選択される治療用化合物次第である。さらに、治療有効量の本明細書に記載の化合物または組成物による対象の治療には、1回の治療または一連の治療が含まれる場合がある。たとえば、有効量は、少なくとも1回投与される場合がある。組成物は、1日おきを含めて、1日1または複数回から、1週間に1または複数回投与される場合がある。限定はしないが、疾患または障害の重症度、以前の治療、対象の全般的な健康または年齢、および存在する他の疾患を含めて、ある特定の要素が、対象を有効に治療するのに必要となる投与量および時機に影響する場合があることは、当業者の察するところとなる。

【0209】

投与後、対象は、その疾患のレベルを検出、査定、または判定するための評価を受ける場合がある。一部の例では、治療は、対象における疾患のレベルの変化（たとえば、低下）が検出されるまで続く場合がある。患者の状態が改善（たとえば、対象における疾患レベルが変化（たとえば、低下））すると、必要に応じて、本明細書で開示する化合物または組成物の維持量が投与される場合がある。その後、投与量もしくは投与頻度または両方を、たとえば、症状に応じて、症状の改善が維持されるレベルに減らすことができる。しかし、疾患症状が再発すれば、患者には、長期的に、断続的な治療が必要となる場合もある。

【実施例】

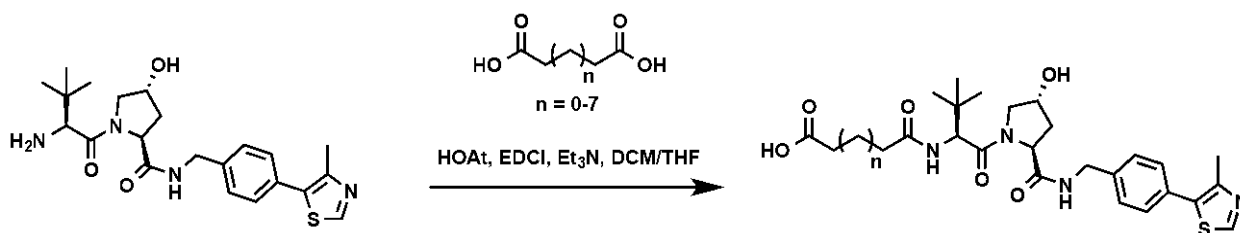
【0210】

実施例 1

VHL-1 アルキルリンカーの合成手順

【0211】

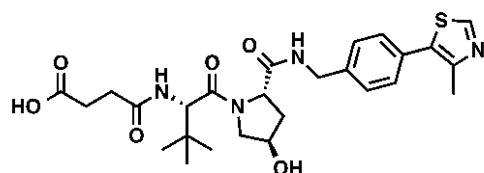
【化30】



二酸（10 mmol）のDCM/THF（1：1、200 ml）溶液に、0 で、VHL-1（2 mmol）、トリエチルアミン（1 ml、7.1 mmol）、HOAt（300 mg、2.2 mmol）、およびEDCI（420 mg、2.2 mmol）を順次加えた。得られる溶液を0 で2時間攪拌した後、室温（RT）に温めた。室温で終夜攪拌した後、反応液を水で失活させた。減圧下で濃縮した後、得られる残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。

【0212】

【化31】



10

20

30

40

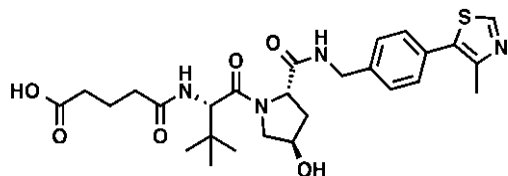
50

リンカー 1 : 白色固体としての 4 - (((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 4 - オキソブタン酸 (8 1 0 m g 、 8 5 %) 。 ^1H NMR (600 MHz CD_3OD) 9.10 (s , 1H) , 7.51 (d , J = 7.8 Hz , 2H) , 7.44 (d , J = 8.4 Hz , 2H) , 4.64 (s , 1H) , 4.60-4.49 (m , 3H) , 4.39 (d , J = 15.6 Hz , 1H) , 3.91 (d , J = 10.8 Hz , 1H) , 3.82 (dd , J = 9.6 , 3.6 Hz , 1H) , 2.67 - 2.55 (m , 4H) , 2.52 (s , 3H) , 2.25 - 2.22 (m , 1H) , 2.12 - 2.07 (m , 1H) , 1.06 (s , 9H) . H R M S (E S I - T O F) m/z : $[M+H]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ についての計算値 531 . 2272 、実測値 531 . 2280 。

【 0 2 1 3 】

10

【 化 3 2 】

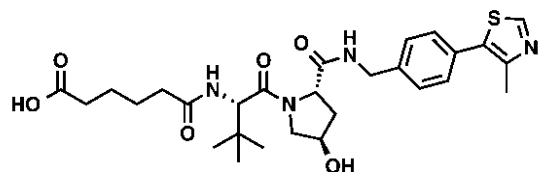


リンカー 2 : 白色固体としての 5 - (((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 5 - オキソペンタン酸 (2 3 0 m g 、 4 3 %) 。 ^1H NMR (600 MHz CD_3OD) 9.14 (s , 1H) , 7.51 (d , J = 9.0 Hz , 2H) , 7.46 (d , J = 8.4 Hz , 2H) , 4.65 (s , 1H) , 4.60 - 4.57 (m , 1H) , 4.56 (d , J = 15.6 Hz , 1H) , 4.53 - 4.50 (m , 1H) , 4.38 (d , J = 15.6 Hz , 1H) , 3.94 (d , J = 11.4 Hz , 1H) , 3.82 (dd , J = 11.4 , 3.6 Hz , 1H) , 2.52 (s , 3H) , 2.40 - 2.30 (m , 4H) , 2.26 - 2.22 (m , 1H) , 2.12-2.08 (m , 1H) , 1.91 (t , J = 7.8 Hz , 2H) , 1.06 (s , 9H) . H R M S (E S I - T O F) m/z : $[M+H]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ についての計算値 545 . 2428 、実測値 545 . 2432 。

20

【 0 2 1 4 】

【 化 3 3 】



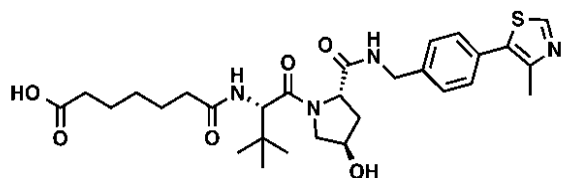
30

リンカー 3 : 白色固体としての 6 - (((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 6 - オキソヘキサン酸 (7 0 0 m g 、 6 3 %) 。 ^1H NMR (600 MHz CD_3OD) 9.12 (s , 1H) , 7.51 (d , J = 9.0 Hz , 2H) , 7.46 (d , J = 8.4 Hz , 2H) , 4.65 (s , 1H) , 4.60 - 4.55 (m , 2H) , 4.53 - 4.50 (m , 1H) , 4.38 (d , J = 16.8 Hz , 1H) , 3.93 (d , J = 10.8 Hz , 1H) , 3.82 (dd , J = 11.4 , 3.6 Hz , 1H) , 2.52 (s , 3H) , 2.38 - 2.21 (m , 5H) , 2.12-2.08 (m , 1H) , 1.71-1.62 (m , 4H) , 1.06 (s , 9H) . H R M S (E S I - T O F) m/z : $[M+H]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ についての計算値 559 . 2585 、実測値 559 . 2605 。

40

【 0 2 1 5 】

【化 3 4】

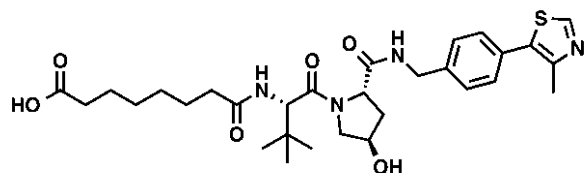


リンカー 4 : 白色固体としての 7 - (((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキサゾタン - 2 - イル) アミノ) - 7 - オキサヘプタン酸 (8 1 0 m g 、 7 9 %) 。 ^1H NMR (600 MHz CD_3OD) 8.98 (s , 1H) , 7.50 (d , J = 8.4 Hz , 2H) , 7.44 (d , J = 9.0 Hz , 2H) , 4.65 (s , 1H) , 4.60 - 4.49 (m , 3H) , 4.38 (d , J = 15.6 Hz , 1H) , 3.93 (d , J = 10.8 Hz , 1H) , 3.82 (dd , J = 11.4 , 3.6 Hz , 1H) , 2.51 (s , 3H) , 2.35 - 2.22 (m , 5H) , 2.13 - 2.08 (m , 1H) , 1.68 - 1.59 (m , 4H) , 1.42 - 1.34 (m , 2H) , 1.06 (s , 9H) . H R M S (E S I - T O F) m/z : [$M + H$] $^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ についての計算値 573 . 2741 、実測値 573 . 2754 。

10

【 0 2 1 6 】

【化 3 5】



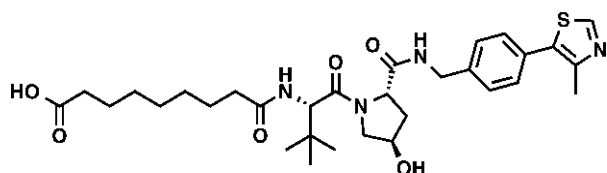
リンカー 5 : 白色固体としての 8 - (((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキサゾタン - 2 - イル) アミノ) - 8 - オキサオクタン酸 (9 8 0 m g 、 7 8 %) 。 ^1H NMR (600 MHz , CD_3OD) 8.94 (s , 1H) , 7.47 (d , J = 8.1 Hz , 2H) , 7.42 (d , J = 8.2 Hz , 2H) , 4.63 (s , 1H) , 4.59 - 4.47 (m , 3 H) , 4.35 (d , J = 15.4 Hz , 1H) , 3.90 (d , J = 11.0 Hz , 1H) , 3.80 (dd , J = 10.9 , 3.9 Hz , 1H) , 2.48 (s , 3H) , 2.32 - 2.17 (m , 5H) , 2.08 (ddd , J = 13.3 , 9.1 , 4.5 Hz , 1H) , 1.67 - 1.55 (m , 4H) , 1.40 - 1.28 (m , 4H) , 1.03 (s , 9H) . H R M S (E S I - T O F) m/z : [$M + H$] $^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ についての計算値 587 . 2898 、実測値 : 587 . 2903 。

20

30

【 0 2 1 7 】

【化 3 6】



リンカー 6 : 白色固体としての 9 - (((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキサゾタン - 2 - イル) アミノ) - 9 - オキサノナン酸 (7 5 0 m g 、 6 6 %) 。 ^1H NMR (600 MHz CD_3OD) 9.09 (s , 1H) , 7.51 (d , J = 9.0 Hz , 2H) , 7.46 (d , J = 8.4 Hz , 2H) , 4.66 (s , 1H) , 4.61 - 4.50 (m , 3H) , 4.38 (d , J = 15.6 Hz , 1H) , 3.93 (d , J = 10.8 Hz , 1H) , 3.82 (dd , J = 11.4 , 3.6 Hz , 1H) , 2.52 (s , 3H) , 2.36 - 2.22 (m , 5H) , 2.12 - 2.07 (m , 1H) , 1.68 - 1.59 (m ,

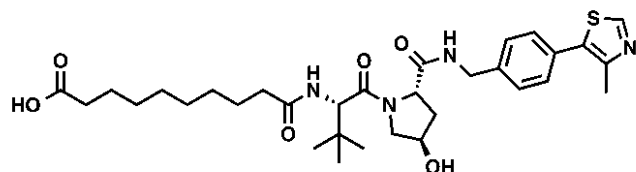
40

50

4H), 1.40 - 1.34 (m, 8H), 1.06 (s, 9H); HPLC 98%; $t_R = 4.24$ 分; HRMS (TOF) $C_{31}H_{45}N_4O_6S$ [M+H]⁺ についての計算値、601.3054、実測値 601.3064。

【0218】

【化37】



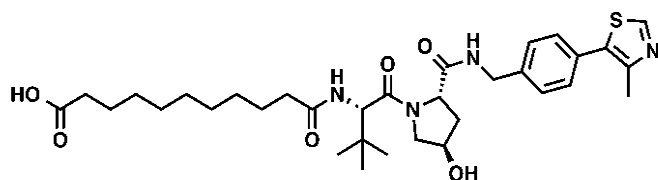
10

リンカー7：白色固体としての10 - ((S) - 1 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 10 - オキソデカン酸 (900 mg、73%)。¹H NMR (600 MHz CD₃OD) 8.98 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 3H), 4.38 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.35 - 2.22 (m, 5H), 2.13 - 2.08 (m, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 4H), 1.38 - 1.32 (m, 10H), 1.06 (s, 9H). HRMS (TOF) $C_{32}H_{47}N_4O_6S$ [M+H]⁺ についての計算値、615.3211、実測値 615.3224。

20

【0219】

【化38】



リンカー8：白色固体としての11 - ((S) - 1 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 11 - オキソウンデカン酸 (930 mg、78%)。¹H NMR (600 MHz CD₃OD) 8.95 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 3H), 4.38 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.35 - 2.21 (m, 5H), 2.12 - 2.07 (m, 1H), 1.66 - 1.57 (m, 4H), 1.37 - 1.29 (m, 12H), 1.06 (s, 9H). HRMS (ESI - TOF) $C_{33}H_{49}N_4O_6S$ についての計算値、629.3367、実測値 629.3368。

30

【0220】

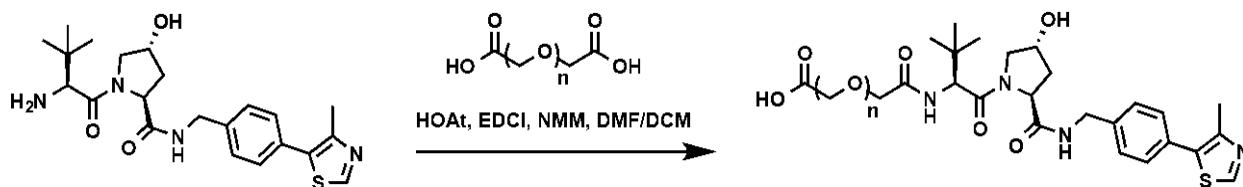
実施例 2

VHL-1 PEG リンカーの合成手順

40

【0221】

【化39】



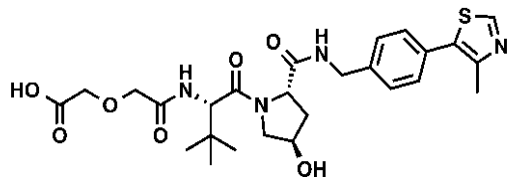
二酸 (4 mmol) の DMF (10 ml) および DCM (250 ml) 溶液に、0 で、NMM (10 mmol)、VHL-1 (2 mmol)、HOAt (2.4 mmol)、

50

および EDCI (2.4 mmol) を加えた。得られる反応溶液を、0 で 6 時間、次いで室温で終夜撹拌した。反応の進行を LC/MS によってモニターした。VHL-1 が完全に消費された後、反応液を濃縮し、得られる残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、生成物を得た。

【0222】

【化40】



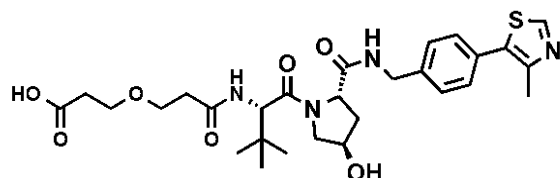
10

リンカー 9：白色固体としての 2 - (2 - (((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキシブタン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキシエトキシ) 酢酸 (810 mg、69%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 8.97 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 3H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.22 (dd, J = 13.1, 7.6 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J = 13.3, 9.2, 4.5 Hz, 1H), 1.05 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ C₂₆H₃₅N₄O₇S について

20

【0223】

【化41】



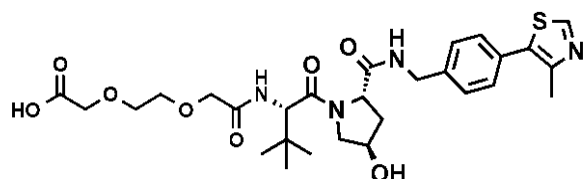
30

リンカー 10：白色固体としての 3 - (3 - (((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキシブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキシプロポキシ) プロパン酸 (450 mg、63%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.00 (s, 1H), 7.45 (d, J = 22.1 Hz, 4H), 4.64 (s, 1H), 4.61 - 4.44 (m, 3H), 4.36 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 57.3, 10.5 Hz, 2H), 3.75 - 3.56 (m, 4H), 2.60 - 2.39 (m, 7H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ C₂₈H₃₉N₄O₇S についての計算値、575.2534、実測値：575.2543。

40

【0224】

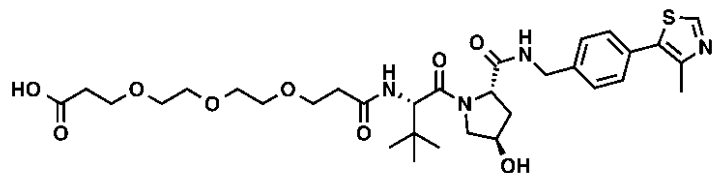
【化42】



リンカー 11：白色固体としての 2 - (2 - (2 - (((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキシブタン - 2 - イル) アミ

50

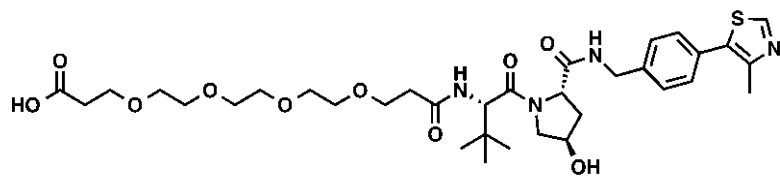
【化 4 5】



リンカー 14 : 白色固体としての (S) - 15 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 16, 16 - ジメチル - 13 - オキソ - 4, 7, 10 - トリオキサ - 14 - アザヘプタデカン酸 (677 mg、57%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 8.95 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.59 - 4.51 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.35 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 3.76 - 3.67 (m, 4H), 3.66 - 3.54 (m, 8H), 2.60 - 2.50 (m, 3H), 2.50 - 2.43 (m, 4H), 2.21 (dd, J = 13.1, 7.6 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J = 13.3, 9.1, 4.5 Hz, 1H), 1.04 (s, 9H). HRMS (ESI - TOF) m/z : [M + H]⁺ C₃₂H₄₇N₄O₉S についての計算値、663.3058、実測値 : 663.3059。

【0228】

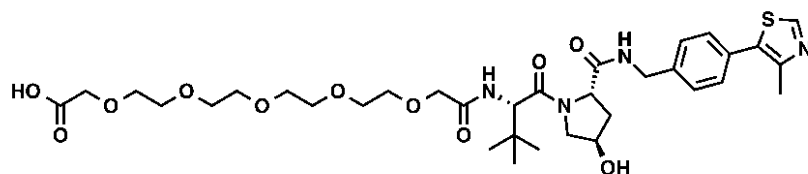
【化 4 6】



リンカー 15 : 白色固体としての (S) - 18 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 19, 19 - ジメチル - 16 - オキソ - 4, 7, 10, 13 - テトラオキサ - 17 - アザイコサン酸 (590 mg、65%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 8.99 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.59 - 4.51 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.35 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 4H), 3.67 - 3.54 (m, 12H), 2.61 - 2.43 (m, 7H), 2.21 (dd, J = 13.0, 7.6 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J = 13.2, 9.1, 4.4 Hz, 1H), 1.04 (s, 9H). HRMS (ESI - TOF) m/z : [M + H]⁺ C₃₄H₅₁N₄O₁₀S についての計算値、707.3320、実測値 : 707.3321。

【0229】

【化 4 7】



リンカー 16 : 白色固体としての (S) - 19 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 20, 20 - ジメチル - 17 - オキソ - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサ - 18 - アザヘンイコサン酸 (496 mg、54%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 8.89 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.69 (s

10

20

30

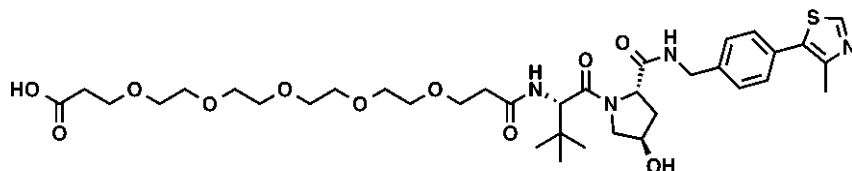
40

50

, 1H), 4.59 - 4.46 (m, 3H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.16 - 4.00 (m, 4H), 3.87 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 11.0, 3.7 Hz, 1H), 3.76 - 3.53 (m, 16H), 2.48 (s, 3H), 2.22 (dd, J = 13.1, 7.6 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J = 13.3, 9.2, 4.4 Hz, 1H), 1.04 (s, 7H). HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ C₃₄H₅₁N₄O₁₁S についての計算値、723.3270、実測値：723.3269。

【0230】

【化48】



10

リンカー17：白色固体としての(S)-21-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-22, 22-ジメチル-19-オキソ-4, 7, 10, 13, 16-ペントオキサ-20-アザトリコサン酸(420mg、42%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 8.89 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.59 - 4.51 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.35 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 4H), 3.67 - 3.51 (m, 16H), 2.61 - 2.42 (m, 7H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 2.08 (ddd, J = 13.2, 9.1, 4.4 Hz, 1H), 1.02 (d, J = 14.3 Hz, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ C₃₆H₅₅N₄O₁₁S についての計算値、751.3583、実測値：751.3589。

20

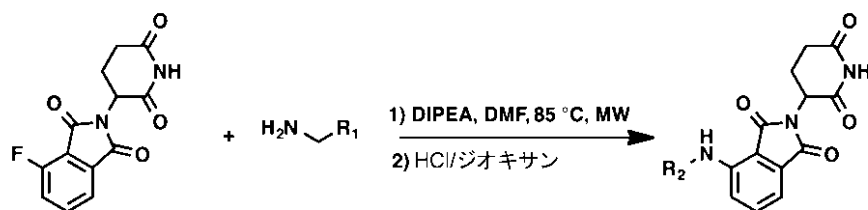
【0231】

実施例3

ボマリドミドリンカーの合成手順

【0232】

【化49】



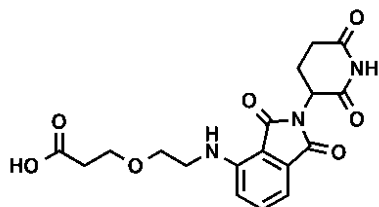
30

ボマリドミド類似体(1当量)、アミン(1当量)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.5当量)のDMF(ボマリドミド1mmolあたり2.0ml)溶液を、マイクロ波反応器において85℃に40分間加熱した。室温に冷却した後、反応液を水で失活させ、酢酸エチルで抽出した(3回)。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られる残渣を、(ヘキサン/EtOAc: 0~100%を溶離液とする)シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望のt-Buエステル中間体を油状物として得た。この中間体を、塩化水素のジオキサン溶液(4M、ボマリドミド1mmolあたり5ml)で終夜処理した。減圧下で濃縮した後、所望の酸生成物を黄色の油状物として得た。

40

【0233】

【化 5 0】

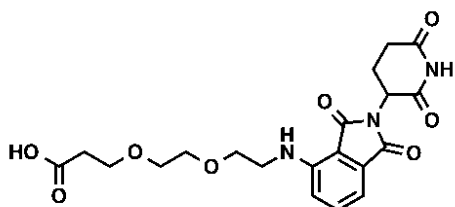


リンカー 18 : 3 - (2 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) プロパン酸。上記手順に従いながら、tert - ブチル 3 - (2 - アミノエトキシ) プロパノエート (1 . 0 g 、 5 . 3 mmol) を使用して、表題化合物 (500 mg 、 24 %) を調製した。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 7.54 (dd, J = 8.3, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.04 (d, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.5, 5.4, 1.2 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 6.2, 1.2 Hz, 2H), 3.65-3.69 (m, 2H), 3.45-3.49 (m, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 2H), 2.56 (t, J = 6.2, 1.2 Hz, 2H), 2.10 (ddt, J = 14.9, 7.6, 3.7, 1.6 Hz, 1H). MS (ESI) m / z 390 . 2 [M + H] ⁺。

10

【 0 2 3 4 】

【化 5 1】



20

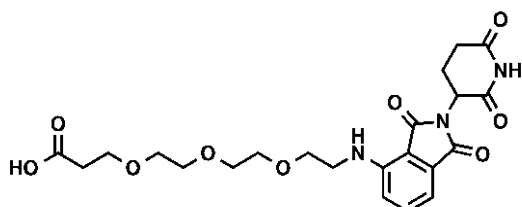
リンカー 19 : 3 - (2 - (2 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) - プロパン酸。上記手順に従いながら、tert - ブチル 3 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) プロパノエート (0 . 70 g 、 3 . 0 mmol) を使用して、tert - ブチル 3 - (2 - (2 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) - エトキシ) エトキシ) プロパノエート (575 mg 、 39 %) を調製した。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 8.13 (s, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 4H), 3.67 - 3.60 (m, 4H), 3.46 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 2.89 (dt, J = 16.8, 3.2 Hz, 1H), 2.84 - 2.69 (m, 2H), 2.51 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.44 (s, 9H). MS (ESI) m / z 490 . 2 [M + H] ⁺。t - Bu エステル中間体をギ酸 (10 ml) に溶解させ、得られる溶液を室温で終夜撹拌した。減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物 (512 mg 、 100 %) を取得し、これ以上精製せずに次の反応に使用した。

30

40

【 0 2 3 5 】

【化 5 2】



リンカー 20 : 3 - (2 - (2 - (2 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イ

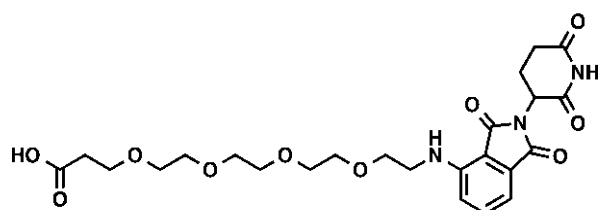
50

ル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) プロパン酸。上記手順に従いながら、tert - ブチル 3 - (2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) エトキシ) プロパノエート (1 . 0 g、3 . 6 mmol) を使用して、表題化合物 (240 mg、10%) を調製した。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 7 . 55 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 3.71 (dt, J = 9.4, 5.7 Hz, 4H), 3.66 - 3.63 (m, 4H), 3.62 (dd, J = 6.0, 3.5 Hz, 2H), 3.58 (dd, J = 6.1, 3.5 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.86 (ddd, J = 19.1, 14.1, 5.3 Hz, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 2.52 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.11 (ddt, J = 10.3, 5.0 Hz, 1H). MS (ESI) m / z 478 . 3 [M + H]⁺。

10

【 0 2 3 6 】

【 化 5 3 】



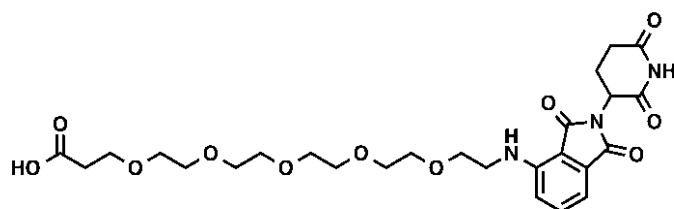
リンカー 21 : 1 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) - 3, 6, 9, 12 - テトラオキサペンタデカン - 15 - 酸。上記一般手順に従いながら、tert - ブチル 1 - アミノ - 3, 6, 9, 12 - テトラオキサペンタデカン - 15 - オエート (0 . 96 g、3 . 0 mmol) を使用して、t - Bu エステル中間体を調製した。t - Bu エステル中間体をギ酸 (10 ml) に溶解させ、得られる溶液を室温で終夜攪拌した。減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物 (950 mg、61%) を取得し、これ以上精製せずに次の反応に使用した。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 4H), 3.68 - 3.55 (m, 12H), 3.50 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.78 - 2.66 (m, 2H), 2.52 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 1H). MS (ESI) m / z 522 . 2 [M + H]⁺。

20

30

【 0 2 3 7 】

【 化 5 4 】



40

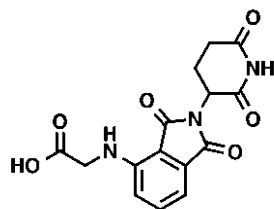
リンカー 22 : 1 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサオクタデカン - 18 - 酸。上記手順に従いながら、tert - ブチル 1 - アミノ - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサオクタデカン - 18 - オエート (1 . 10 g、3 . 0 mmol) を使用して、tert - ブチル 1 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサオクタデカン - 18 - オエート (1 . 35 g、72%) を調製した。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 8.32 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 4H), 3.68 - 3.63 (m, 12H), 3.63 - 3.58 (m, 4

50

H), 3.46 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.83 - 2.68 (m, 2H), 2.49 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.43 (s, 9H). MS (ESI) m/z 622.2 $[M + H]^+$. *t*-Bu エステル中間体を辛酸 (10 ml) に溶解させ、得られる溶液を室温で終夜撹拌した。減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物 (1.23 g、100%) を取得し、これ以上精製せずに次の反応に使用した。

【0238】

【化55】



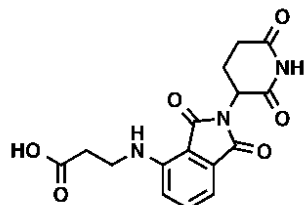
10

リンカー23: (2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)グリシン。上記一般手順に従いながら、*tert*-ブチルグリシネート (838 mg、5.0 mmol) を使用して、表題化合物 (240 mg、14%) を調製した。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 7.57 (dd, $J = 8.5, 7.1$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.86 (ddd, $J = 18.0, 14.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 1H). MS (ESI) m/z 332.1 $[M + H]^+$.

20

【0239】

【化56】

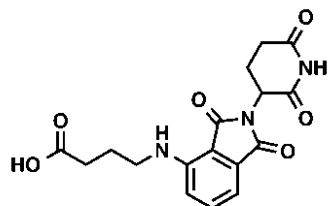


30

リンカー24: 3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)プロパン酸。上記手順に従いながら、*tert*-ブチル 3-アミノプロパノエート HCl 塩 (1.0 g、5.97 mmol) を使用して、表題化合物 (700 mg、4%) を調製した。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 7.57 (dd, $J = 8.6, 7.1$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.6, 5.5$ Hz, 1H), 3.62 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.13 - 2.07 (m, 1H). MS (ESI) m/z 346.2 $[M + H]^+$.

【0240】

【化57】



40

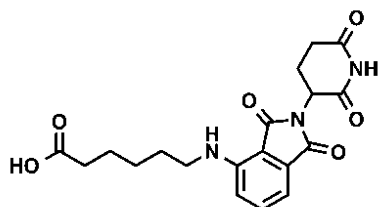
リンカー25: 4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ブタン酸。上記手順に従いながら、*tert*-ブチル 4-アミノブタノエート (1.0 g、6.2 mmol) を使用して、表題化合物 (

50

550 mg、25%)を調製した。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 7.55 (dd, $J = 8.6$, 7.1 Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.4$, 5.5 Hz, 1H), 3.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.85 - 2.82 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.10 (tq, $J = 8.0$, 3.8 Hz, 1H), 1.94 (dp, $J = 14.3$, 7.0 Hz, 2H). MS (ESI) m/z 360.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0241】

【化58】



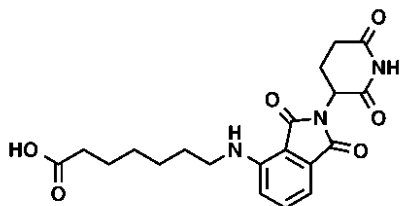
10

リンカー26: 6 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) ヘキサン酸。上記手順に従いながら、tert - ブチル 6 - アミノヘキサノエート (1.0 g、4.47 mmol) を使用して、表題化合物 (460 mg、27%) を調製した。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 7.54 (dd, $J = 8.6$, 7.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.8$, 3.8 Hz, 2H), 5.05 (dd, $J = 12.5$, 5.4 Hz, 1H), 3.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 2H), 2.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.10 (tdd, $J = 10.1$, 5.3, 3.1 Hz, 1H), 1.70 - 1.64 (m, 4H), 1.46 (dddd, $J = 13.0$, 8.9, 7.1, 4.2 Hz, 2H). MS (ESI) m/z 388.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20

【0242】

【化59】



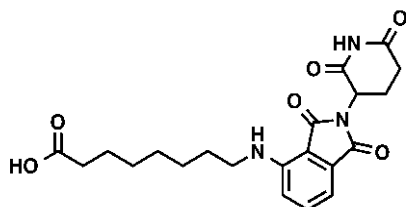
30

リンカー27: 7 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) ヘプタン酸。上記手順に従いながら、tert - ブチル 7 - アミノヘプタノエート (1.0 g、4.96 mmol) を使用して、表題化合物 (500 mg、25%) を調製した。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 7.54 (dd, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.8$, 3.7 Hz, 2H), 5.05 (dd, $J = 12.5$, 5.5 Hz, 1H), 3.30-3.33 (m, 2H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 2.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 4H), 1.46 - 1.40 (m, 4H). MS (ESI) m/z 402.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

40

【0243】

【化60】



50

リンカー28: 8 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオ

キソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) オクタン酸。上記手順に従いながら、tert - ブチル 8 - アミノオクタノエート (1.0 g、4.6 mmol) を使用して、表題化合物 (620 mg、32%) を調製した。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 7.53 (dd, J = 8.6, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.08 - 6.93 (m, 2H), 5.05 (dd, J = 12.5, 5.5, 1.5 Hz, 1H), 3.31 (t, 2H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 2.28 (t, J = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 1.66 - 1.51 (m, 4H), 1.43 - 1.33 (m, 6H). MS (ESI) m/z 416.4 [M + H]⁺。

【0244】

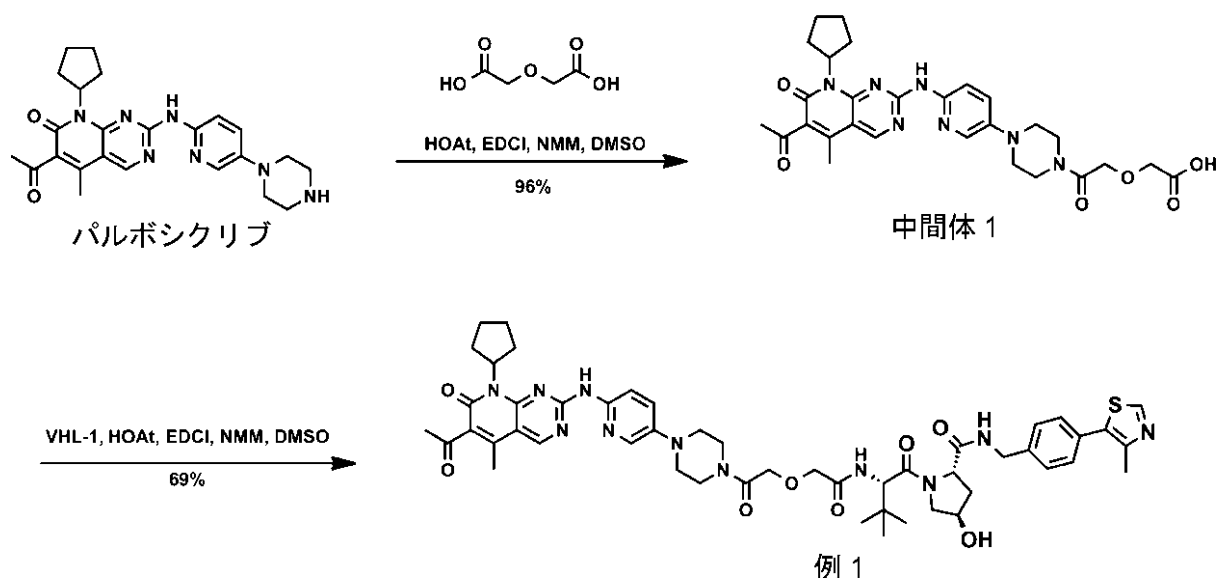
実施例 4

二価化合物の合成手順

【0245】

【化61】

スキーム 1: 例 1 の合成



2 - (2 - (4 - (6 - (6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキシエトキシ) 酢酸 (中間体 1)。パルボシクリブ (25 mg、0.0559 mmol) の DMSO (1 ml) および DCM (10 ml) 溶液に、NMM (34 mg、0.335 mmol)、2, 2' - オキシ二酢酸 (18 mg、0.135 mmol)、HOAt (20 mg、0.134 mmol)、および EDCI (28 mg、0.134 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。パルボシクリブが消費された後、反応液を減圧下で濃縮した。得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、生成物 (30 mg、96%) を得た。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.10 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.55 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.00 (p, J = 8.9 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.85 - 3.70 (m, 4H), 3.39 - 3.26 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 2H). HRMS (ESI - TOF) m/z: [M + H]⁺ C₂₈H₃₄N₇O₆ についての計算値、564.2565、実測値: 564.2560。

【0246】

(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (2 - (2 - (4 - (6 - (6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキシエトキシ) アセトアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4

- (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物例 1)。中間体 1 (30 mg、0.0553 mmol) の DMSO (1 mL) 溶液に、NMM (27 mg、0.266 mmol)、VHL-1 (30 mg、0.0639 mmol)、HOAt (11 mg、0.0799 mmol)、および EDCI (15 mg、0.0799 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。VHL-1 が消費された後、反応液を減圧下で濃縮した。得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、生成物 (36 mg、69%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.07 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 2.9, 9.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.99 (p, J = 8.9 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.62 - 4.30 (m, 6H), 4.17 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 3H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.37 - 3.25 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.35 - 2.21 (m, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 1.06 (s, 9H). HRMS (ESI - TOF) m/z : [M + H]⁺ C₅₀H₆₂N₁₁O₈S についての計算値、976.4498、実測値：976.4492。

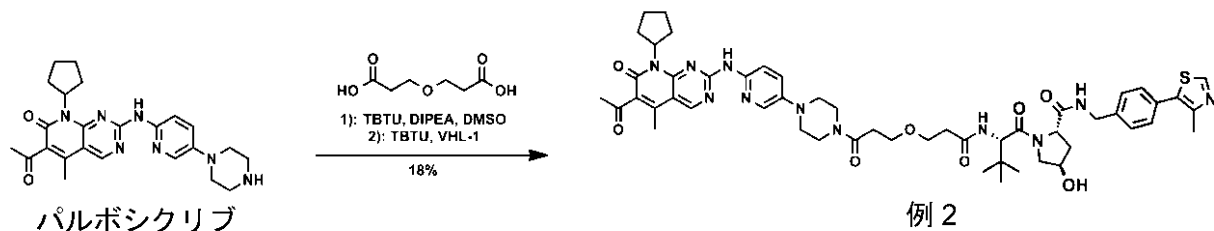
10

【0247】

【化62】

スキーム 2: 例 2 の合成

20



(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (3 - (3 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロポキシ) プロパンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物例 2)。パルボシクリブ (53 mg、0.119 mmol) の DMSO (2 mL) 溶液に、DIPEA (76 mg、0.594 mmol)、3, 3' - オキシジプロピオン酸 (25 mg、0.154 mmol)、および TBTU (57 mg、0.178 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜撹拌し、その時点で、TBTU (57 mg、0.178 mmol) および VHL-1 (55 mg、0.119 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。VHL-1 が消費された後、反応液を減圧下で濃縮した。得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、生成物 (22 mg、18%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 8.92 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.88 (p, J = 9.1 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.56 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.45 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 9H), 3.15 (dt, J = 5.1, 29.0 Hz, 4H), 2.73 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 2.57-2.49 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 5H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI - TOF) m/z : [M + H]⁺ C₅₂H₆₆N₁₁O₈S についての計算値、1004.4811、実測値：1004.4813。

30

40

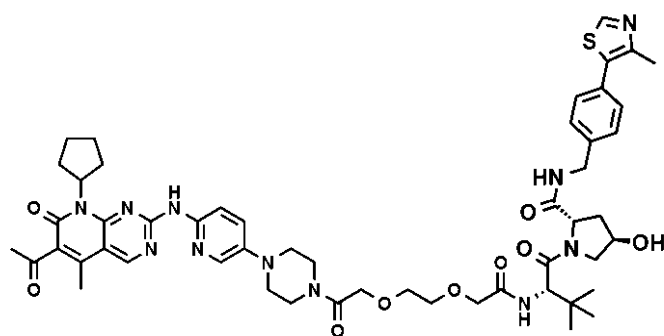
【0248】

50

例 3、4、5、6、7、8、9、および 18 化合物（以下）は、例 2 化合物の調製手順（上記）に従って合成した。

【0249】

【化63】



例 3

10

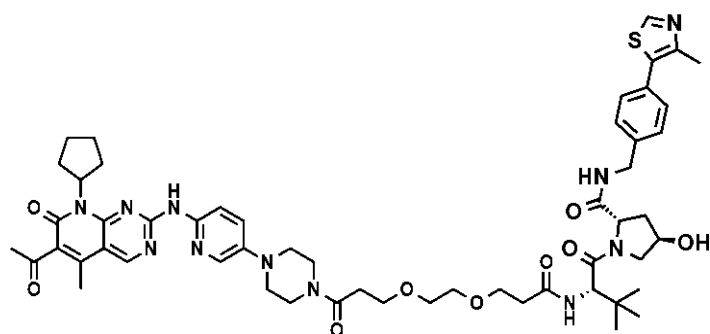
黄色固体としての (2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (2 - (2 - (2 - (4 - (6 - (6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエトキシ) エトキシ) アセトアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物例 3) (9 mg, 4%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.06 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 2.9, 9.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.00 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 7.5, 9.5 Hz, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 3H), 4.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 9H), 3.37 - 3.24 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.34 - 2.23 (m, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.04 (s, 9H). HRMS (ESI - TOF) m/z: [M + H]⁺ C₅₂H₆₆N₁₁O₉S についての計算値、1020.4760、実測値：1020.4769。

20

30

【0250】

【化64】



例 4

40

黄色固体としての (2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (3 - (2 - (3 - (4 - (6 - (6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロボキシ) エトキシ) プロパンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物例 4) (13 mg, 11%)。¹H NMR (600

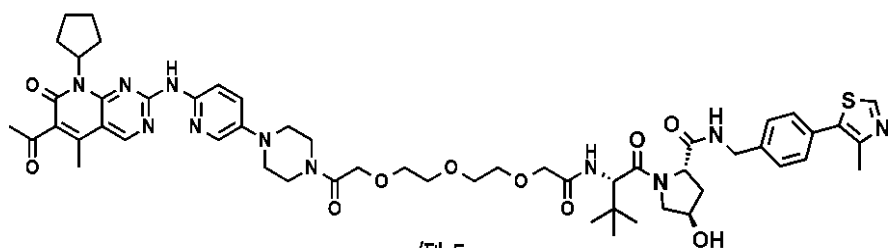
50

MHz, CD₃OD) 9.09 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 3.1, 9.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.00 (p, J = 8.9 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 3H), 4.35 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 7H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 5H), 3.33 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.25 - 2.20 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ C₅₄H₇₀N₁₁O₉S についての計算値、1048.5073、実測値：1048.5069。

10

【0251】

【化65】



例5

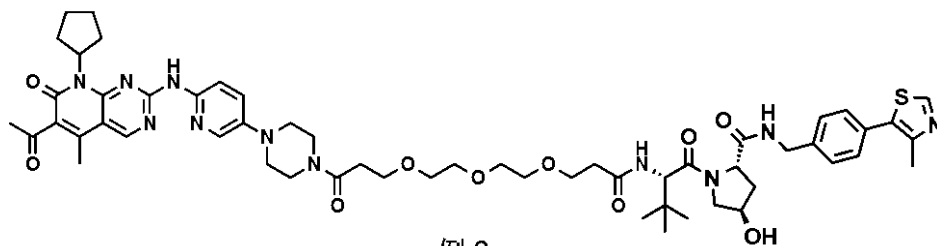
20

黄色固体としての(2S, 4R) - 1 - ((S) - 14 - (4 - (6 - (6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (tert - ブチル) - 4, 14 - ジオキソ - 6, 9, 12 - トリオキサ - 3 - アザテトラデカノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)ベンジル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド(化合物例5)(15 mg、17%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.08 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 3.0, 9.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.00 (p, J = 8.9 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 3H), 4.39 - 4.26 (m, 3H), 4.09 - 3.96 (m, 2H), 3.88 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.83 - 3.63 (m, 12H), 3.27 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.34 - 2.21 (m, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 3H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 2H), 1.04 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ C₅₄H₇₀N₁₁O₁₀S についての計算値、1064.5022、実測値：1064.5026。

30

【0252】

【化66】



例6

40

黄色固体としての(2S, 4R) - 1 - ((S) - 16 - (4 - (6 - (6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (tert - ブチル) - 4, 16 - ジオキソ - 7, 10, 13 - トリオキサ - 3 - アザヘキサデカノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)ベンジル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド(化合物例6)(13 mg、13%)。¹H NMR

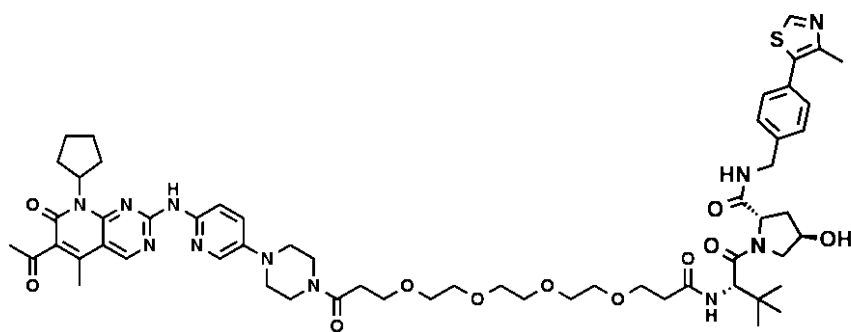
50

(600 MHz, CD₃OD) 9.09 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 3.0, 9.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.01 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.58 - 4.47 (m, 3H), 4.35 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 7H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 8H), 3.33 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.27 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.34 - 2.26 (m, 2H), 2.24 - 2.19 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.03 (s, 9H). H R M S (E S I - T O F) m / z : [M + H] ⁺ C₅₆H₇₄N₁₁O₁₀S についての計算値、1092.5335、実測値：1092.5339。

10

【0253】

【化67】



例7

20

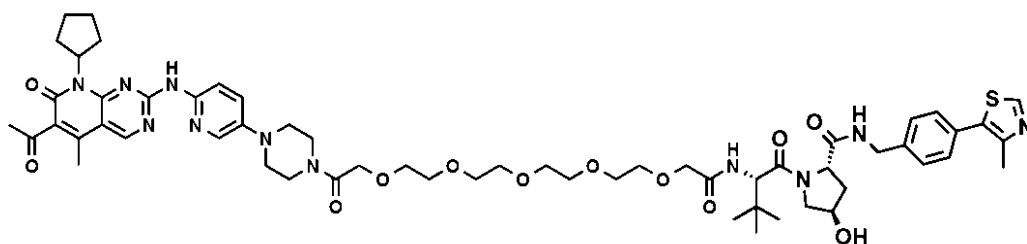
黄色固体としての(2S, 4R) - 1 - ((S) - 19 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (tert - ブチル) - 4, 19 - ジオキソ - 7, 10, 13, 16 - テトラオキサ - 3 - アザノナデカノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)ベンジル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド(化合物例7)(12mg、12%)。

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.08 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 3.0, 9.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.00 (p, J = 8.9 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.59 - 4.47 (m, 3H), 4.35 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 7H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.64 - 3.53 (m, 13H), 3.34 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.24 - 2.19 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 1.03 (s, 9H). H R M S (E S I - T O F) m / z : [M + H] ⁺ C₅₈H₇₈N₁₁O₁₁S についての計算値、1136.5597、実測値：1136.5595。

30

【0254】

【化68】



例8

40

黄色固体としての(2S, 4R) - 1 - ((S) - 20 - (4 - (6 - ((6 - アセチル

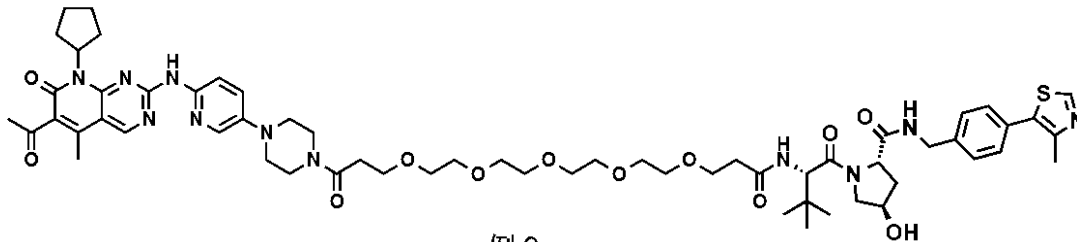
50

- 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (t e r t - ブチル) - 4 , 2 0 - ジオキソ - 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 - ペンタオキサ - 3 - アザイコサノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物例 8) (6 m g 、 7 %) 。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 9.08 (s , 1H) , 8.93 (s , 1H) , 8.20 (dd , J = 3.0 , 9.6 Hz , 1H) , 7.87 (d , J = 3.0 Hz , 1H) , 7.53 (d , J = 9.6 Hz , 1H) , 7.44 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 7.41 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 6.00 (p , J = 8.7 Hz , 1H) , 4.69 (s , 1H) , 4.59 - 4.48 (m , 3H) , 4.36 (d , J = 15.7 Hz , 1H) , 4.30 (s , 2H) , 4.05 (d , J = 15.8 Hz , 1H) , 4.00 (d , J = 15.5 Hz , 1H) , 3.88 (d , J = 11.1 Hz , 1H) , 3.83 - 3.72 (m , 5H) , 3.72 - 3.58 (m , 16H) , 3.36 - 3.25 (m , 4H) , 2.50 (s , 3H) , 2.47 (s , 3H) , 2.43 (s , 3H) , 2.34 - 2.27 (m , 2H) , 2.26 - 2.21 (m , 1H) , 2.15 - 2.05 (m , 3H) , 1.94 - 1.86 (m , 2H) , 1.73 - 1.65 (m , 2H) , 1.03 (s , 9H) . H R M S (E S I - T O F) m / z : [M + H] $^+$ C ₅₈ H ₇₈ N ₁₁ O ₁₂ S についての計算値、 1 1 5 2 . 5 5 4 7 、 実測値 : 1 1 5 2 . 5 5 4 8 。

10

【 0 2 5 5 】

【 化 6 9 】



例 9

20

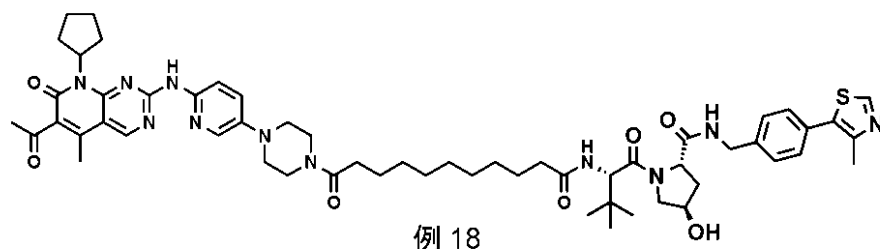
黄色固体としての (2 S , 4 R) - 1 - ((S) - 2 2 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (t e r t - ブチル) - 4 , 2 2 - ジオキソ - 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ペンタオキサ - 3 - アザドコサノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物例 9) (2 5 m g 、 1 9 %) 。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 9.09 (s , 1H) , 9.06 (s , 1H) , 8.21 (dd , J = 3.0 , 9.6 Hz , 1H) , 7.88 (d , J = 3.0 Hz , 1H) , 7.54 (d , J = 9.6 Hz , 1H) , 7.46 (d , J = 8.1 Hz , 2H) , 7.41 (d , J = 8.2 Hz , 2H) , 6.00 (p , J = 8.9 Hz , 1H) , 4.64 (s , 1H) , 4.60 - 4.46 (m , 3H) , 4.35 (d , J = 15.6 Hz , 1H) , 3.88 (d , J = 10.8 Hz , 1H) , 3.84 - 3.66 (m , 10H) , 3.65 - 3.55 (m , 16H) , 3.35 (t , J = 5.1 Hz , 2H) , 3.28 (t , J = 5.3 Hz , 2H) , 2.72 (t , J = 6.1 Hz , 2H) , 2.61 - 2.53 (m , 1H) , 2.49 (s , 3H) , 2.48 (s , 3H) , 2.42 (s , 3H) , 2.34 - 2.26 (m , 2H) , 2.25 - 2.19 (m , 1H) , 2.12 - 2.03 (m , 3H) , 1.94 - 1.86 (m , 2H) , 1.73 - 1.65 (m , 2H) , 1.03 (s , 9H) . H R M S (E S I - T O F) m / z : [M + H] $^+$ C ₆₀ H ₈₂ N ₁₁ O ₁₂ S についての計算値、 1 1 8 0 . 5 8 6 0 、 実測値 : 1 1 8 0 . 5 8 5 9 。

30

40

【 0 2 5 6 】

【化 7 0】



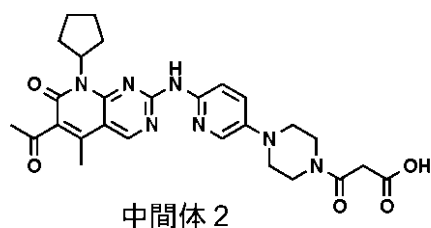
黄色固体としての (2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (11 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 11 - オキソウンデカンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物例 18) (17 mg、13%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.10 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 2.9, 9.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.01 (p, J = 8.9 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.59 - 4.46 (m, 3H), 4.35 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 5H), 3.36 - 3.24 (m, 4H), 2.53 - 2.40 (m, 10H), 2.36 - 2.18 (m, 5H), 2.15 - 2.03 (m, 3H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.74 - 1.53 (m, 6H), 1.42 - 1.27 (m, 11H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI - TOF) m/z: [M + H]⁺ C₅₇H₇₆N₁₁O₇S についての計算値、1058.5644、実測値：1058.5640。

【0257】

中間体 2、3、および 4、ならびに例 10、11、および 12 化合物は、例 1 化合物の調製手順 (上記) に従って合成した。

【0258】

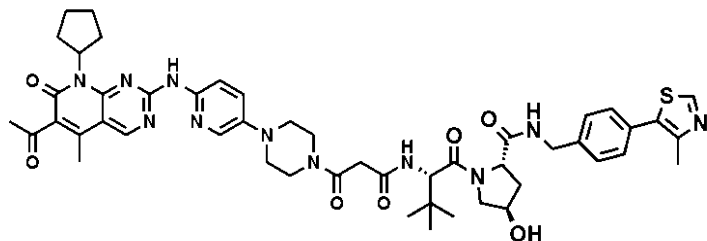
【化 7 1】



3 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパン酸 (中間体 2) (18 mg、51%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.07 (s, 1H), 8.09 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.06 - 5.95 (m, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 4H), 3.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.40 - 3.22 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 2H). HRMS (ESI - TOF) m/z: [M + H]⁺ C₂₇H₃₂N₇O₅ についての計算値、534.2459、実測値：534.2450。

【0259】

【化 7 2】



例 10

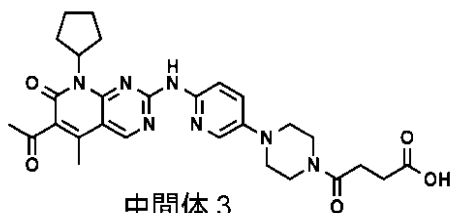
10

黄色固体としての 6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - N - (5 - (4 - (3 - (((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - アミニウム (化合物例 10) (19 mg、59%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.10 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 3.0, 9.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.00 (p, J = 9.0 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.59 - 4.43 (m, 4H), 4.37 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 3.84 - 3.68 (m, 5H), 3.41 - 3.20 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.34 - 2.27 (m, 2H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 3H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.73 - 1.66 (m, 2H), 1.06 (s, 9H). HRMS (ESI - TOF) m/z : [M + H]⁺ C₄₉H₆₀N₁₁O₇S についての計算値、946.4392、実測値：946.4391。

20

【 0 2 6 0】

【化 7 3】



中間体 3

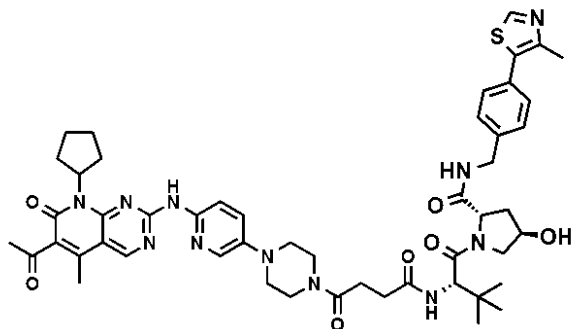
30

4 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタン酸 (中間体 3) (27 mg、88%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.09 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.00 (p, J = 9.0 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.35 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 2H). HRMS (ESI - TOF) m/z : [M + H]⁺ C₂₈H₃₄N₇O₅ についての計算値、548.2616、実測値：548.2612。

40

【 0 2 6 1】

【化 7 4】



例 11

10

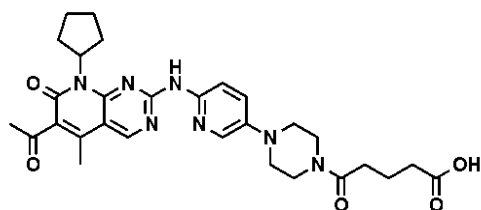
黄色固体としての (2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (4 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物例 11) (32 mg、68%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.09 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 3.0, 9.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.00 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.58 - 4.54 (m, 1H), 4.52 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.50 - 4.47 (m, 1H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.84 - 3.70 (m, 5H), 3.34 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.80 - 2.62 (m, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.24 - 2.19 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 3H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.73 - 1.66 (m, 2H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI - TOF) m/z: [M + H]⁺ C₅₀H₆₂N₁₁O₇S についての計算値、960.4549、実測値: 960.4545。

20

【0262】

【化 7 5】

30



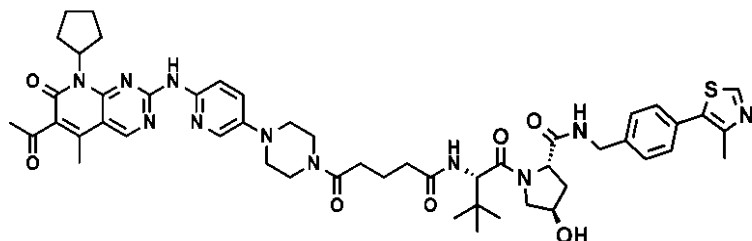
中間体 4

5 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソペンタン酸 (中間体 4) (30 mg、96%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.14 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.00 (p, J = 8.9 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.15 (td, J = 3.4, 12.3 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 4H), 1.74 - 1.65 (m, 2H). HRMS (ESI - TOF) m/z: [M + H]⁺ C₂₉H₃₆N₇O₅ についての計算値、562.2772、実測値: 562.2775。

40

【0263】

【化 7 6】



例 12

10

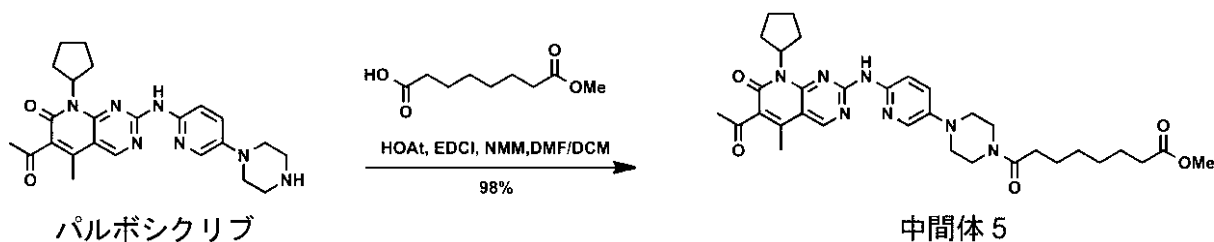
黄色固体としての (2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (5 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソペンタンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物例 12) (40 mg、77%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.12 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 2.9, 9.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.99 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.59 - 4.49 (m, 3H), 4.37 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.71 (m, 6H), 3.34 - 3.25 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.39 - 2.20 (m, 6H), 2.11 - 2.05 (m, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 4H), 1.72 - 1.65 (m, 2H), 1.04 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ C₅₁H₆₄N₁₁O₇S について の 計算 値、974.4705、実測値: 974.4703。

20

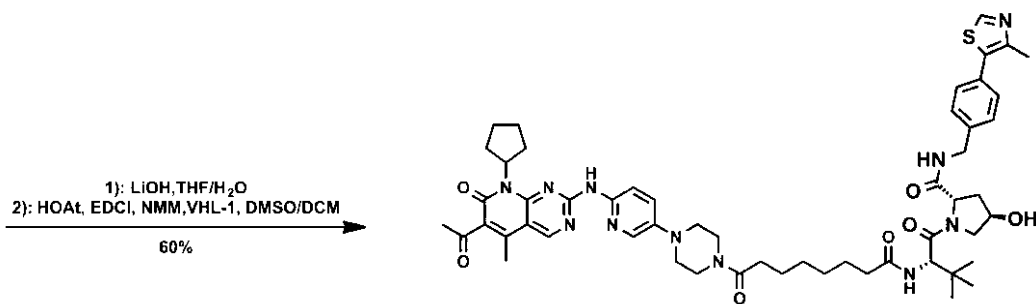
【0264】

【化 7 7】

スキーム 3 : 例 15 の合成



30



40

例 15

メチル 8 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 8 - オキソオクタノエート (中間体 5)。パルボシクリブ (50 mg、0.112 mmol) の DMF (5 ml) および DCM (20 ml) 溶液に、NMM (34 mg、0.335 mmol)、8 - メトキシ - 8 - オキソオクタン

50

酸 (25 mg、0.134 mmol)、HOAt (20 mg、0.146 mmol)、および EDCI (28 mg、0.146 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。パルボシクリブが消費された後、反応液を減圧下で濃縮した。得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、生成物 (69 mg、98%) を黄色の固体として得た。HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ $C_{33}H_{44}N_7O_5$ についての計算値、618.3398、実測値: 618.3401。

【0265】

(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (8 - (4 - (6 - (6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 8 - オキソオクタン

10

アミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物例 15) 撹拌状態の中間体 5 (69 mg、0.112 mmol) の THF / H_2O (20 ml / 5 ml) 溶液に無水 LiOH (6 mg、0.223 mmol) を加え、得られる混合物を室温で終夜撹拌した。出発材料の消失を LC / MS によってモニターした。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られる残渣を DCM / DMSO (10 ml / 3 ml) に溶解させた。得られる溶液に、NMM (13 mg、0.335 mmol)、VHL - 1 (57 mg、0.123 mmol)、HOAt (20 mg、0.145 mmol)、および EDCI (28 mg、0.145 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。出発材料が消費された後、反応液を減圧下で濃縮した。得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、生成物 (68 mg、60%) を黄色の固体として得た。 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 9.10 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.21 (dd, $J = 3.0, 9.7$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.01 (p, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.59-4.45 (m, 3H), 4.36 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.84-3.72 (m, 5H), 3.33-3.25 (m, 4H), 2.53 - 2.40 (m, 10H), 2.36-2.18 (m, 6H), 2.13-2.03 (m, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 6H), 1.45-1.32 (m, 4H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ $C_{54}H_{70}N_{11}O_7S$ についての計算値、1016.5175、実測値: 1016.5180。

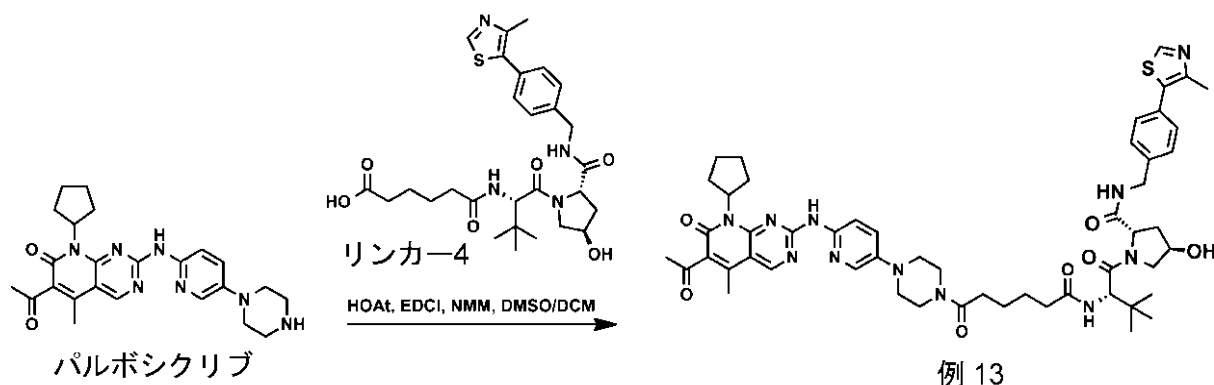
20

【0266】

30

【化 78】

スキーム 4: 例 13 の合成



40

(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (6 - (4 - (6 - (6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキサ

50

(5 mL) 溶液に、NMM (13.6 mg、0.134 mmol)、リンカー 4 (15 mg、0.0268 mmol)、HOAt (5.5 mg、0.042 mmol)、および EDCI (7.7 mg、0.042 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。出発材料が消費された後、反応液を減圧下で濃縮した。得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、生成物 (24 mg、81%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.09 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.00 (p, J = 8.9 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 3H), 4.36 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 5H), 3.35 - 3.31 (m, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 4H), 2.24 - 2.19 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 6H), 1.41 - 1.24 (m, 2H), 1.04 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ C₅₂H₆₆N₁₁O₇S についての計算値、988.4862、実測値：988.4871。

10

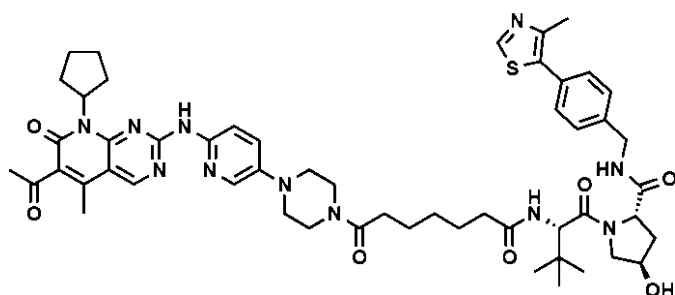
【0267】

例 14、16、および 17 化合物は、例 13 化合物の調製手順 (上記) を使用して合成した。

【0268】

【化 79】

20



例 14

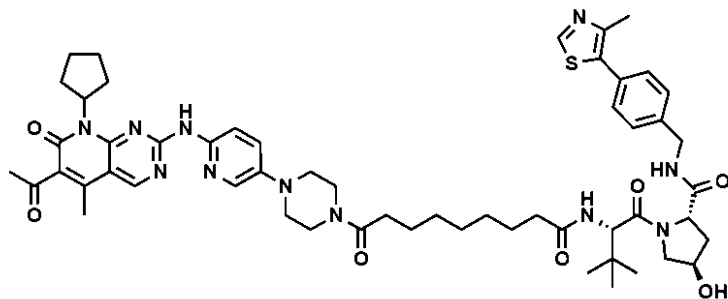
黄色固体としての (2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (7 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - オキソヘプタンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - アルボキサミド (化合物例 14) (20 mg、68%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.09 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.01 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 3H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 5H), 3.32 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.48 - 2.44 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 4H), 2.24 - 2.19 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 6H), 1.40 (dt, J = 8.7, 7.4 Hz, 2H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ C₅₃H₆₈N₁₁O₇S についての計算値、1002.5018、実測値：1002.5019。

30

40

【0269】

【化 8 0】



例 16

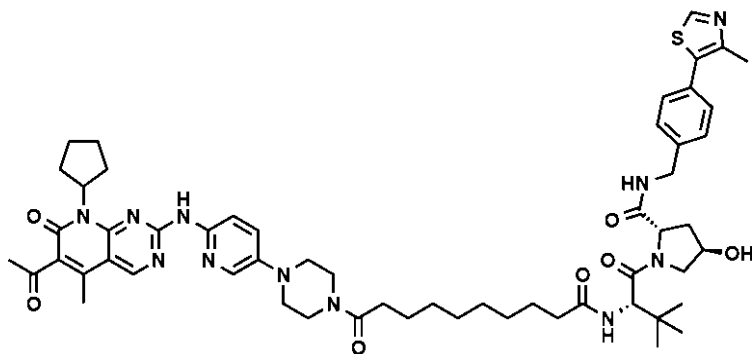
10

黄色固体としての (2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (9 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 9 - オキソノナンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物例 16) (18 mg, 63%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.10 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.00 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 3H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 5H), 3.34 - 3.23 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.48 - 2.44 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.34 - 2.18 (m, 5H), 2.13 - 2.04 (m, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.73 - 1.57 (m, 6H), 1.41 - 1.30 (m, 6H), 1.03 (s, 9H)。HRMS (ESI - TOF) m/z : [M + H]⁺ C₅₅H₇₂N₁₁O₇S についての計算値、1030.5331、実測値：1030.5335。

20

【0270】

【化 8 1】



例 17

30

黄色固体としての (2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (10 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 10 - オキソデカンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物例 17) (18 mg, 64%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.09 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.00 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 3H), 4.35 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 - 3.70 (m, 5H), 3.36 - 3.23 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.48 - 2.44 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.34 - 2.19 (m, 5H), 2.12 - 2.0

40

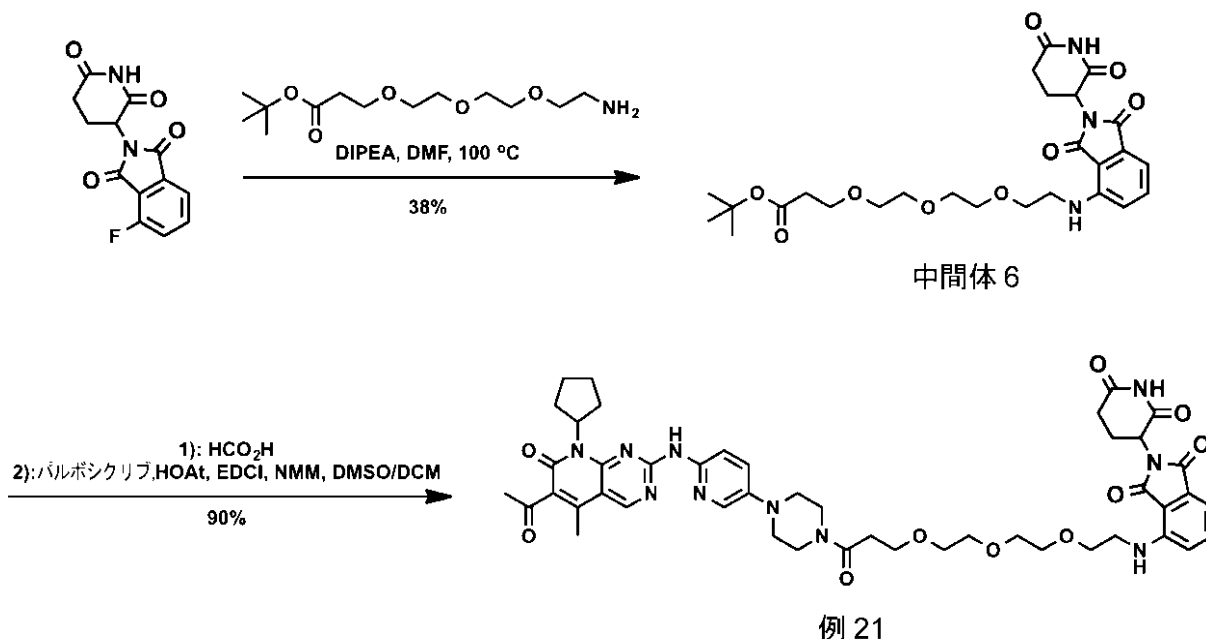
50

5 (m, 3H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.73 - 1.66 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 4H), 1.40 - 1.28 (m, 8H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ $C_{56}H_{74}N_{11}O_7S$ についての計算値、1044.5488、実測値：1044.5487。

【0271】

【化82】

スキーム 5: 例 21 の合成



3 - (2 - (2 - (2 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) プロパン酸 tert - ブチル (中間体 6)。2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン (100 mg、0.362 mmol)、tert - ブチル 3 - (2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) エトキシ) プロパノエート (100 mg、0.362 mmol)、および DIPEA (0.5 ml) の DMF (5 ml) 溶液を、100 で終夜加熱した。出発材料が消費された後、反応液を減圧下で濃縮した。得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、生成物 (72 mg、37%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 7.55 (dd, J = 7.1, 8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 5.4, 12.4 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 8H), 3.59 - 3.55 (m, 2H), 3.50 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.45 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ $C_{26}H_{36}N_3O_9$ についての計算値、534.2446、実測値：534.2459。

【0272】

4 - ((2 - (2 - (2 - (3 - (4 - (6 - (6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロボキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) アミノ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (化合物例 21)。中間体 6 (20 mg、0.0308 mmol) の HCO₂H (5 mL) 溶液を、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られる残渣を DCM / DMSO (10 mL / 2 mL) に溶解させた。得られる溶液に、パルボシクリブ (13.7 mg、0.0308 mmol)、NMM (16 mg、0.154 mmol)、HOAt (5.4 mg、0.0399 mmol)、および EDCI (

7.6 mg、0.0399 mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。パルボシクリブが消費された後、反応液を減圧下で濃縮した。得られる残渣を分取HPLCによって精製して、生成物(25 mg、90%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 8.98 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.03 - 5.93 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 5.5, 12.7 Hz, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 8H), 3.67 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 9H), 3.41 - 3.37 (m, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.79 - 2.63 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.13 - 2.07 (m, 4H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 2H). HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ C₄₆H₅₅N₁₀O₁₀ についての計算値、907.4097、実測値：907.4095。

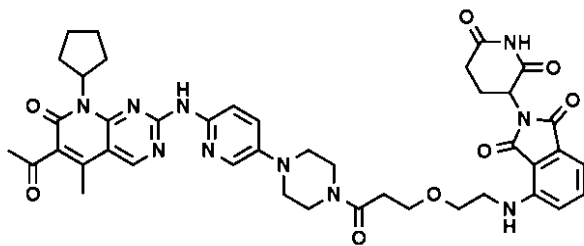
10

【0273】

例19、20、22、23、24、25、26、27、28、および29化合物は、例21化合物の調製手順(上記)に従って合成した。

【0274】

【化83】



20

例19

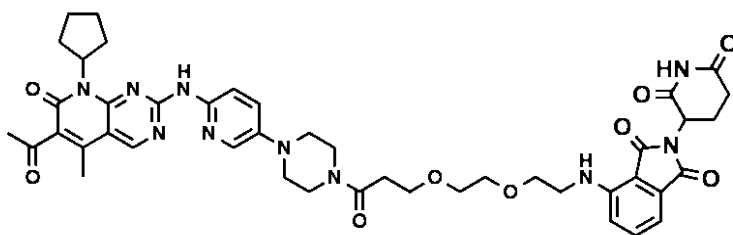
黄色固体としての4-(2-(3-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロボキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(化合物例19)(28 mg、88%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.08 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.02 (p, J = 8.9 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.79 (m, 4H), 3.79 - 3.61 (m, 4H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 3H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 2H). HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ C₄₂H₄₇N₁₀O₈ についての計算値、819.3573、実測値：819.3573。

30

【0275】

40

【化84】



例20

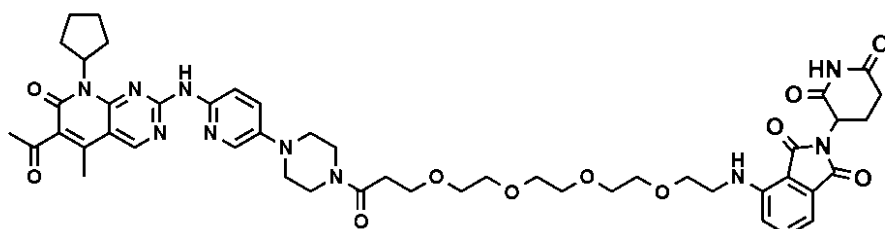
50

黄色固体としての 4 - ((2 - (2 - (3 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロボキシ) エトキシ) エチル) アミノ) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (化合物例 20) (22 mg、73%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 8.99 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.99 (p, J = 8.9 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.6 Hz, 1H), 3.86 - 3.70 (m, 6H), 3.69 - 3.61 (m, 6H), 3.41 - 3.31 (m, 4H), 3.26 - 3.17 (m, 2H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.78 - 2.63 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.13 - 2.07 (m, 3H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 2H). HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ C₄₄H₅₁N₁₀O₉ についての計算値、863.3835、実測値：863.3842。

10

【0276】

【化85】



20

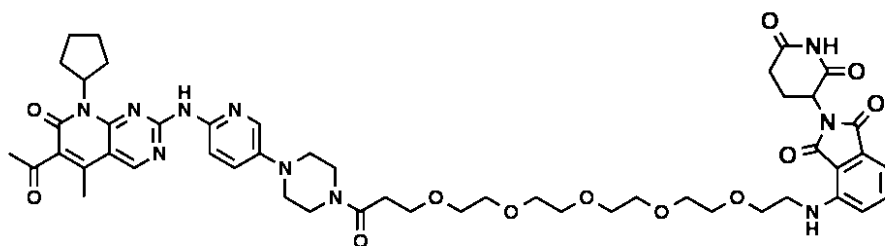
例 22

黄色固体としての 4 - ((15 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 15 - オキソ - 3 , 6 , 9 , 12 - テトラオキサペンタデシル) アミノ) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (化合物例 22) (34 mg、85%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 8.97 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.96 (p, J = 8.7 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.87 - 3.73 (m, 6H), 3.70 - 3.51 (m, 14H), 3.42 - 3.32 (m, 4H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.78 - 2.59 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 3H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 2H). HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ C₄₈H₅₉N₁₀O₁₁ についての計算値、951.4359、実測値：951.4353。

30

【0277】

【化86】



40

例 23

黄色固体としての 4 - ((18 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル

50

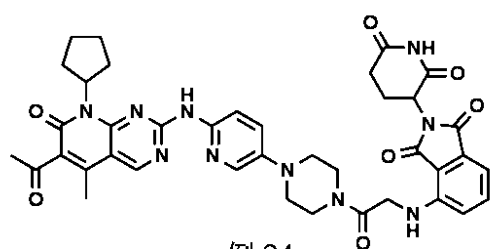
アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-18-オキソ-3,6,9,12,15-ペンタオキサオクタデシル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(化合物例23)(18mg、51%)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) 9.03 - 8.97 (m, 1H), 8.20 (dd, $J = 9.6, 2.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.5, 7.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.97 (p, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 4H), 3.77 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 16H), 3.44 - 3.38 (m, 2H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.77 - 2.62 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.34 - 2.26 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 2H). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{50}\text{H}_{63}\text{N}_{10}\text{O}_{12}$ についての計算値、995.4621、実測値：995.4628。

10

【0278】

【化87】



例 24

20

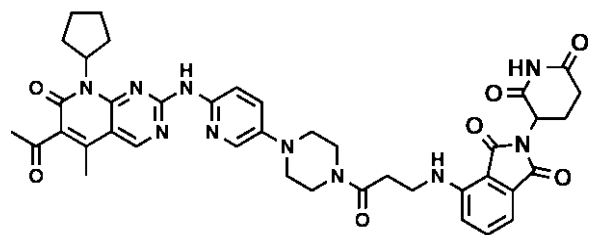
黄色固体としての4-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(化合物例24)(28mg、72%)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) 9.08 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.04 - 5.97 (m, 1H), 5.08 (dd, $J = 12.7, 5.5$ Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.88 - 3.73 (m, 4H), 3.42 - 3.31 (m, 4H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 3H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.73 - 1.66 (m, 2H). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{N}_{10}\text{O}_7$ についての計算値、761.3154、実測値：761.3150。

30

【0279】

【化88】



例 25

40

黄色固体としての4-(3-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(化合物例25)(26mg、67%)。

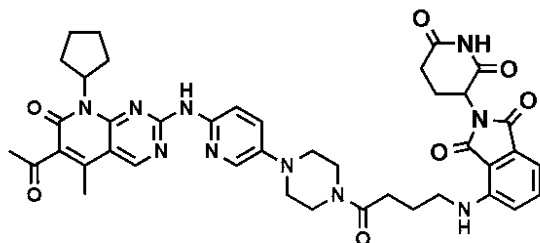
50

(dd, $J = 9.6, 2.9$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.5, 7.1$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.00 (p, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.03 (dd, $J = 12.7, 5.5$ Hz, 1H), 3.76 (dt, $J = 10.3, 4.7$ Hz, 4H), 3.68 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.18 (br. s, 4H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.79 (td, $J = 5.9, 1.9$ Hz, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.34 - 2.26 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 2H). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ $C_{40}H_{43}N_{10}O_7$ についての計算値、775.3311、実測値：775.3316。

【0280】

【化89】

10



例26

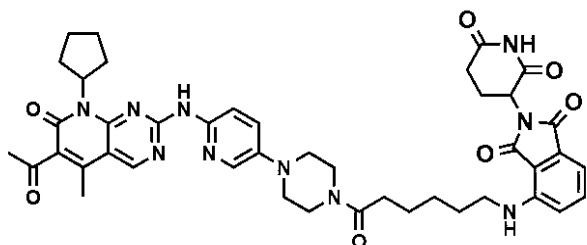
黄色固体としての4 - ((4 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソブチル) アミノ) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (化合物例 2 6) (17 mg、45%)。 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 9.09 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 9.6, 2.9$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.00 (p, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.7, 5.5$ Hz, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 4H), 3.41 (td, $J = 6.5, 1.3$ Hz, 2H), 3.25 - 3.16 (m, 4H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.77 - 2.65 (m, 2H), 2.58 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 3H), 2.00 (p, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.70 (dt, $J = 10.1, 8.6$ Hz, 2H). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ $C_{41}H_{45}N_{10}O_7$ についての計算値、789.3467、実測値：789.3474。

20

30

【0281】

【化90】



40

例27

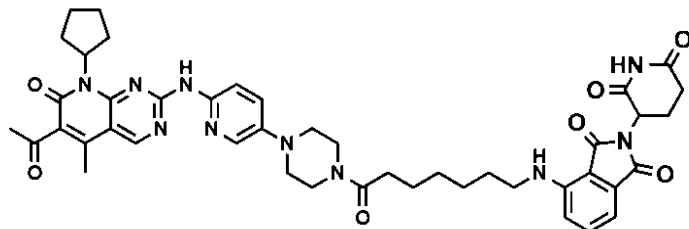
黄色固体としての4 - ((6 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキシル) アミノ) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (化合物例 2 7) (24 mg、66%)。 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 9.09 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 9.6, 2.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.01 (p, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.04 (dd

50

, $J = 12.7, 5.5$ Hz, 1H), 3.83 - 3.69 (m, 4H), 3.36 - 3.29 (m, 2H), 3.27 - 3.16 (m, 4H), 2.85 (ddd, $J = 17.5, 13.9, 5.4$ Hz, 1H), 2.76 - 2.62 (m, 2H), 2.54 - 2.45 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 3H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 6H), 1.54 - 1.44 (m, 2H). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ $C_{43}H_{49}N_{10}O_7$ についての計算値、817.3780、実測値：817.3773。

【0282】

【化91】



例 28

10

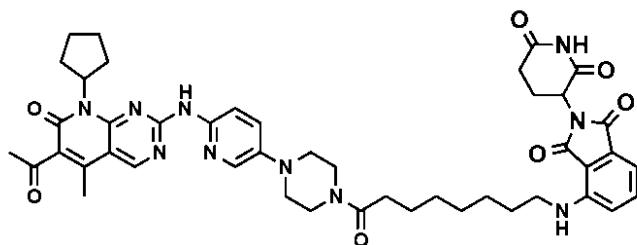
黄色固体としての 4 - ((7 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - オキソヘプチル) アミノ) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (化合物例 28) (26 mg、74%)。 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 9.07 (s, 1H), 8.16 (dd, $J = 9.7, 2.9$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.00 (p, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 4H), 3.32 - 3.20 (m, 6H), 2.84 (ddd, $J = 17.8, 14.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.77 - 2.63 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 6H), 1.50 - 1.39 (m, 4H). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ $C_{44}H_{51}N_{10}O_7$ についての計算値、831.3937、実測値：831.3929。

20

30

【0283】

【化92】



例 29

40

黄色固体としての 4 - ((8 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 8 - オキソオクチル) アミノ) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (化合物例 29) (23 mg、66%)。 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 9.07 (s, 1H), 8.16 (dd, $J = 9.6, 2.9$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.01 (p, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 4H), 3.33 - 3.22 (m, 6H), 2.85 (ddd, $J = 17.7, 14.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.76 - 2.64 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 6H), 1.50 - 1.39 (m, 4H).

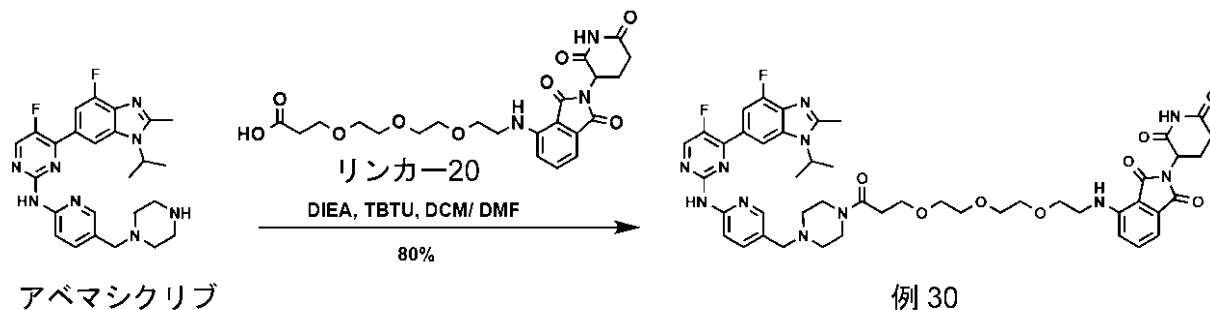
50

z, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (td, J = 15.4, 7.8 Hz, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 3H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 6H), 1.50 - 1.36 (m, 6H). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ C₄₅H₅₃N₁₀O₇ についての計算値、845.4093、実測値：845.4101。

【0284】

【化93】

スキーム 6: 例 30 の合成



10

20

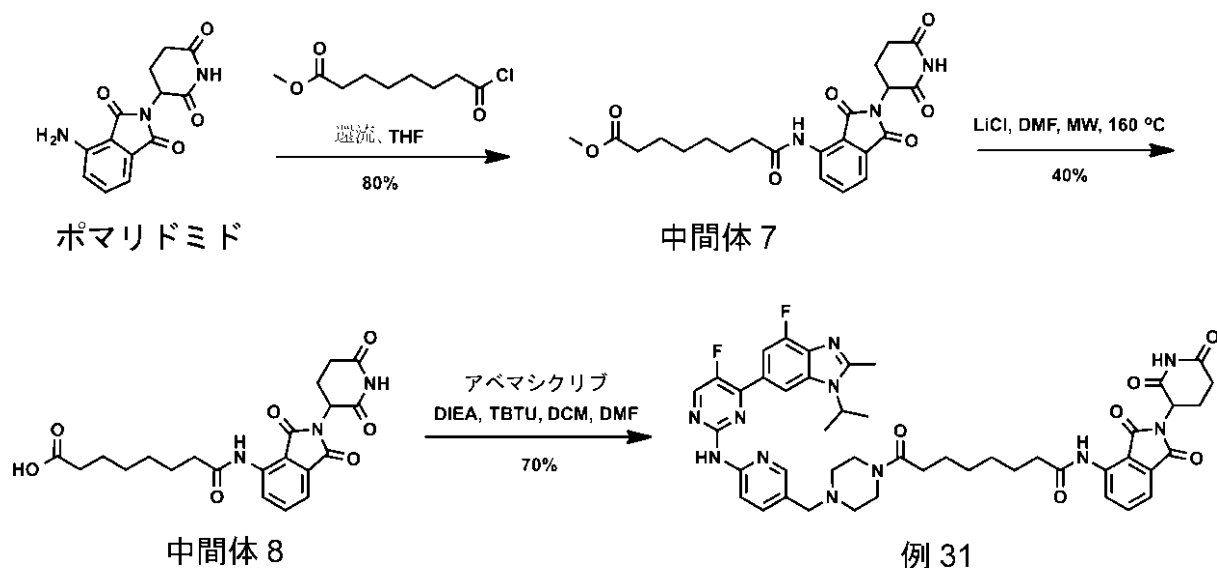
30

2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - ((2 - (2 - (2 - (3 - (4 - ((6 - ((5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロボキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) アミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (化合物例 30))。リンカー 20 (32 mg、0.07 mmol) およびアベマシクリブ (24 mg、0.05 mmol) を CH₂Cl₂ (4 ml) および DMF (1 ml) に溶かした溶液に、DIEA (17 μl、0.1 mmol) および TBTU (22 mg、0.07 mmol) を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、表題化合物 (37 mg、2 ステップで 80%) を得た。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 8.52 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 6.6 Hz, J = 3.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 12.6 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 14H), 3.46 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.65 - 2.50 (m, 4H), 2.12 - 2.10 (m, 1H), 1.74 (d, J = 6.6 Hz, 6H). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ C₄₇H₅₄F₂N₁₁O₈ についての計算値、938.4119、実測値：938.4148。

【0285】

【化 9 4】

スキーム 7: 例 31 の合成



10

20

30

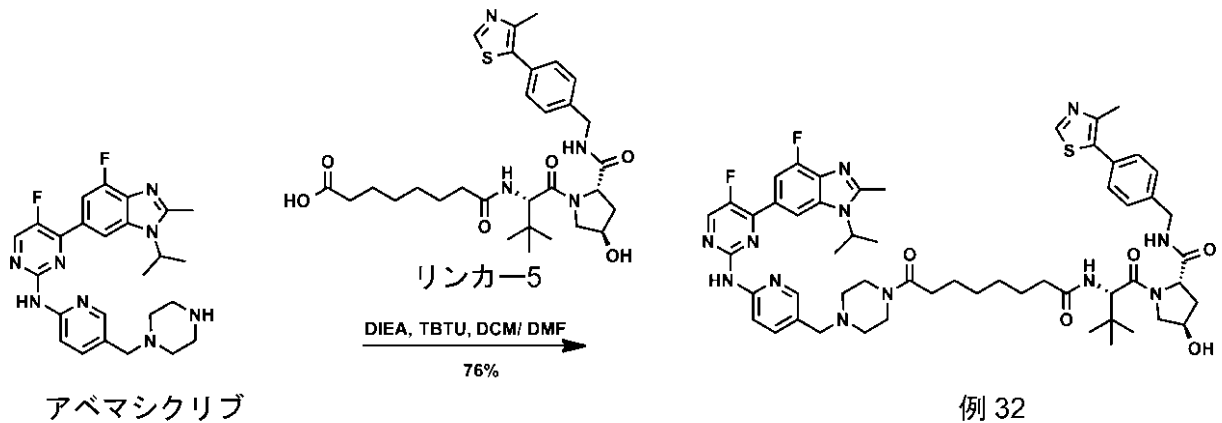
40

N - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) - 8 - (4 - ((6 - ((5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 8 - オキソオクタナムアミド (化合物例 3 1)) 。 メチル 8 - クロロ - 8 - オキソオクタノエート (3 0 m g 、 0 . 1 5 m m o l) およびボマリドミド (4 0 m g 、 0 . 1 5 m m o l) を T H F (5 m l) に溶解させた。得られる溶液を、還流させながら 3 時間加熱した後、減圧下で溶媒を蒸発させた。残渣を分取 H P L C によって精製して、中間体 7 (5 3 m g 、 0 . 1 2 m m o l) を黄色の油状物として得た。マイクロ波反応器において、中間体 7 (5 3 m g 、 0 . 1 2 m m o l) の D M F (1 m l) 溶液を 1 6 0 $^{\circ}\text{C}$ にて L i C l (2 5 m g 、 0 . 6 m m o l) で 2 時間処理した。室温に冷却した後、反応混合物を水 (5 m l) 中に注ぎ、D C M (3 \times 5 m l) で抽出した。有機相を合わせ、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮した。得られる残渣を分取 H P L C によって精製して、中間体 8 (2 1 m g 、 4 0 %) を黄色の油状物として得た。中間体 8 (2 1 m g 、 0 . 0 5 m m o l) およびアベマシクリブ (1 9 m g 、 0 . 0 4 m m o l) を C H ₂ C l ₂ (4 m l) および D M F (1 m l) に溶かした溶液に、D I E A (1 7 μ l 、 0 . 1 m m o l) および T B T U (1 5 m g 、 0 . 0 5 m m o l) を加えた。反応液を室温で 1 時間撹拌した後、減圧下で濃縮した。得られる残渣を分取 H P L C によって精製して、表題化合物 (2 5 m g 、 7 0 %) を得た。¹H NMR (6 0 0 M H z , C D C l ₃) 9 . 4 7 (s , 1 H) , 8 . 9 5 (s , 1 H) , 8 . 8 6 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 8 . 5 0 - 8 . 4 9 (m , 2 H) , 8 . 2 8 (s , 1 H) , 8 . 2 3 (s , 1 H) , 7 . 8 4 (d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 7 5 - 7 . 7 3 (m , 2 H) , 7 . 5 8 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 5 . 0 2 - 4 . 9 9 (m , 1 H) , 4 . 7 9 - 4 . 7 4 (m , 1 H) , 3 . 8 6 - 3 . 8 5 (m , 1 H) , 3 . 6 1 (d , J = 1 2 . 6 H z , 1 H) , 3 . 5 2 - 3 . 3 3 (m , 3 H) , 3 . 4 1 - 3 . 3 7 (m , 1 H) , 3 . 0 3 - 3 . 0 1 (m , 1 H) , 2 . 8 9 - 2 . 8 1 (m , 2 H) , 2 . 7 2 (s , 3 H) , 2 . 6 3 - 2 . 5 6 (m , 1 H) , 2 . 5 3 - 2 . 3 7 (m , 4 H) , 2 . 3 6 - 2 . 2 8 (m , 3 H) , 2 . 2 5 - 2 . 1 8 (m , 1 H) , 1 . 8 6 - 1 . 7 8 (m , 2 H) , 1 . 7 4 (d , J = 6 . 6 H z , 6 H) , 1 . 7 0 - 1 . 6 0 (m , 2 H) , 1 . 4 6 - 1 . 3 5 (5 H) . H R M S (E S I - T O F) m / z : [M + H] ⁺ C ₄₆ H ₅₀ F ₂ N ₁₁ O ₆ についての計算値、8 9 0 . 3 9 0 8 、実測値 : 8 9 0 . 3 9 3 1 。

【 0 2 8 6 】

【化 9 5】

スキーム 8:例 32 の合成



10

(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (8 - (4 - ((6 - ((5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 2 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 6 - イル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 3 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル) - 8 - オキソオクタンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)ベンジル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物例 32)。リンカー 5 (29 mg、0.05 mmol) およびアベマシクリブ (19 mg、0.04 mmol) を CH₂Cl₂ (4 ml) および DMF (1 ml) に溶かした溶液に、DIEA (17 μl、0.1 mmol) および TBTU (15 mg、0.05 mmol) を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、例 32 (31 mg、2 ステップで 76%) を得た。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 8.88 (s, 1H), 8.55 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.36-8.35 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 4.66 - 4.51 (m, 4H), 4.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 10.8 Hz, 3.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 7H), 2.71 (s, 3H), 2.51 - 2.48 (m, 6H), 2.40 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.34 - 2.21 (m, 3H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.73 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.63 - 1.60 (m, 4H), 1.37 - 1.27 (m, 5H), 1.05 (s, 9H). HRMS (ESI - TOF) m/z: [M + H]⁺ C₅₅H₆₉F₂N₁₂O₅S についての計算値、1047.5197、実測値: 1047.5192。

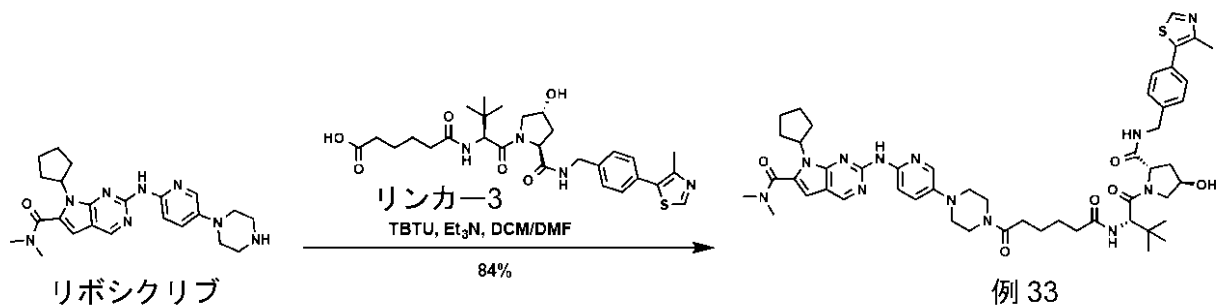
20

30

【0 2 8 7】

【化 9 6】

スキーム 9:例 33 の合成



40

7 - シクロペンチル - 2 - ((5 - (4 - (6 - ((S) - 1 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル)アミノ

50

)-6-オキソヘキサノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(化合物例33)。リボシクリブ(9mg、0.021mmol)およびリンカー3(14mg、0.025mmol)のDCM/DMF(1:1、2ml)溶液に、トリエチルアミン(17μl、0.12mmol)およびTBTU(8mg、0.025mmol)を加えた。反応液を室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。得られる残渣をMeOHに溶解させ、分取HPLCによって精製して、生成物(19mg、84%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD): 主要異性体(回転異性体比6:1) 9.02 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.86-4.80 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.62-4.52 (m, 3H), 4.38 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.84-3.76 (m, 5H), 3.29 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.52-2.47 (m, 7H), 2.39-2.30 (m, 3H), 2.14-2.08 (m, 5H), 1.77-1.64 (m, 6H), 1.06 (s, 9H); HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ C₅₁H₆₇N₁₂O₆S についての計算値、975.5022、実測値975.5024。

10

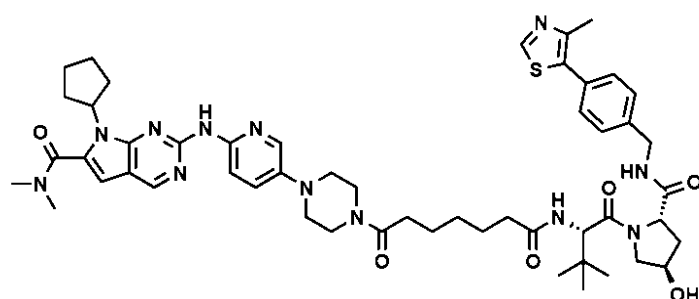
【0288】

例34、35、および36化合物は、例33化合物の調製手順(上記)に従って合成した。

20

【0289】

【化97】



例34

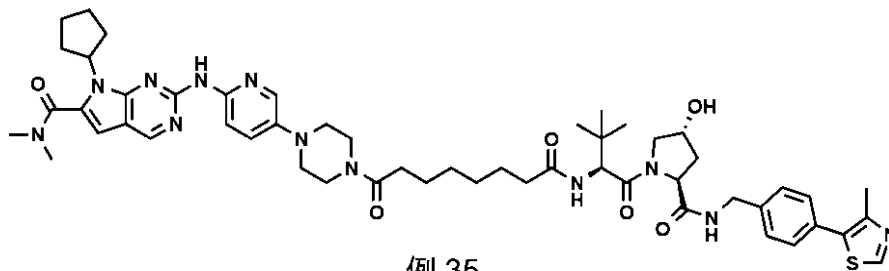
30

黄色固体としての7-シクロペンチル-2-((5-(4-(7-((S)-1-(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-7-オキソヘプタノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(化合物例34)(17mg、83%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 主要異性体(回転異性体比7:2) 9.03 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46-7.43 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 4.86-4.80 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.61-4.51 (m, 3H), 4.39 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.84-3.77 (m, 5H), 3.29 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.51-2.47 (m, 7H), 2.37-2.23 (m, 3H), 2.16-2.08 (m, 5H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 4H), 1.45-1.39 (m, 2H), 1.06 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ C₅₂H₆₉N₁₂O₆S についての計算値、989.5178、実測値989.5180。

40

【0290】

【化 9 8】



例 35

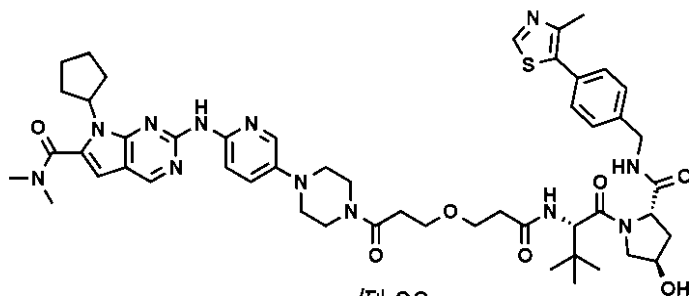
10

黄色固体としての 7 - シクロペンチル - 2 - ((5 - (4 - (8 - (((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 8 - オキソオクタノイル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - N , N - ジメチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボキサミド (化合物例 3 5) (2 5 m g 、 9 8 %) 。 ^1H NMR (600 MHz , CD_3OD) 主要異性体 (回転異性体比 8 : 1) 9.02 (s , 1H) , 8.97 (s , 1H) , 8.08 (dd , $J = 9.6$, 2.4 Hz , 1H) , 7.87 (d , $J = 2.4$ Hz , 1H) , 7.49 (d , $J = 8.4$ Hz , 2H) , 7.50 (d , $J = 11.2$ Hz , 1H) , 7.43 (d , $J = 8.4$ Hz , 2H) , 6.82 (s , 1H) , 4.86-4.79 (m , 1H) , 4.66 (s , 1H) , 4.62-4.52 (m , 3H) , 4.38 (d , $J = 15.6$ Hz , 1H) , 3.93 (d , $J = 10.8$ Hz , 1H) , 3.84-3.77 (m , 5H) , 3.29-3.28 (m , 2H) , 3.24-3.22 (m , 2H) , 3.19 (s , 3H) , 3.17 (s , 3H) , 2.50 (s , 3H) , 2.49-2.47 (m , 4H) , 2.36-2.32 (m , 3H) , 2.16-2.08 (m , 5H) , 1.80-1.72 (m , 2H) , 1.69-1.62 (m , 4H) , 1.46-1.36 (m , 4H) , 1.06 (s , 9H) . H R M S (E S I - T O F) m/z : [$M + H$] $^+$ $\text{C}_{53}\text{H}_{71}\text{N}_{12}\text{O}_6\text{S}$ についての計算値、1003.5335、実測値 1003.5361。

20

【 0 2 9 1 】

【化 9 9】



例 36

30

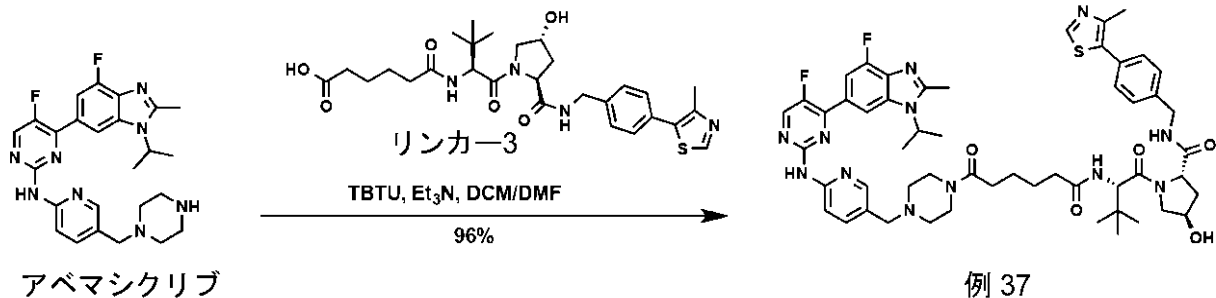
黄色固体としての 7 - シクロペンチル - 2 - ((5 - (4 - (3 - (3 - (((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロポキシ) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - N , N - ジメチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボキサミド (化合物例 3 6) (1 7 m g 、 7 4 %) 。 ^1H NMR (600 MHz , CD_3OD) 主要異性体 (回転異性体比 7 : 2) 9.04 (s , 1H) , 8.96 (s , 1H) , 8.07 (dd , $J = 9.6$, 2.4 Hz , 1H) , 7.85 (d , $J = 2.4$ Hz , 1H) , 7.45 (d , $J = 9.0$ Hz , 2H) , 7.43 (d , $J = 9.6$ Hz , 1H) , 7.40 (d , $J = 8.4$ Hz , 2H) , 6.81 (s , 1H) , 4.85-4.79 (m , 1H) , 4.70 (s , 1H) , 4.58 (t , $J = 8.4$ Hz , 1H) , 4.54-4.51 (m , 1H) , 4.49 (d , $J = 15.6$ Hz , 1H) , 4.38 (d , $J = 14.4$ Hz , 1H) , 3.93 (d , $J = 10.8$ Hz , 1H) , 3.84-3.78 (m , 7H) , 3.74 (t , $J = 6.0$ Hz , 2H) , 3.28-3.22 (m , 4H) , 3.19 (s , 3H) , 3.17 (s , 3H) , 2.81-2.71 (m , 2H) , 2.60-2.48 (m , 7H) , 2.28-2.25 (m , 1H) , 2.16-2.08 (m , 5H) , 1.79-1.72 (m ,

40

50

2H), 1.07 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ $C_{51}H_{67}N_{12}O_7S$ についての計算値、991.4971、実測値991.4975。
 【0292】
 【化100】

スキーム 10: 例 37 の合成



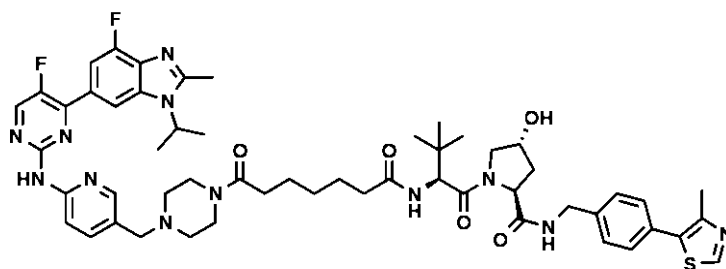
(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (6 - (4 - ((6 - ((5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 2 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 6 - イル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 3 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキサナムイド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)ベンジル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物例 37)。アベマシクリブ (13 mg、0.028 mmol) およびリンカー-3 (18 mg、0.032 mmol) の DCM/DMF (1:1、2 ml) 溶液に、トリエチルアミン (17 μ l、0.12 mmol) および TBTU (10 mg、0.031 mmol) を加えた。反応液を室温で 1 時間撹拌した後、減圧下で濃縮した。得られる残渣を MeOH に溶解させ、分取 HPLC によって精製して、所望の生成物 (31 mg、96%) を白色の固体として得た。¹HNMR (CD₃OD, 600 MHz) (1H が溶媒ピーク中に埋まっている) 9.13 (s, 1H), 8.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.62-4.51 (m, 5H), 4.39 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.93-3.82 (m, 6H), 3.41-3.33 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.51-2.45 (m, 5H), 2.39-2.29 (m, 2H), 2.26-2.23 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.82 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.72-1.62 (m, 4H), 1.06 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ $C_{53}H_{65}F_2N_{12}O_5S$ [M+H]⁺ についての計算値、1019.4884、実測値: 1019.4881。

【0293】

例 38 化合物は、例 37 化合物の調製手順 (上記) に従って合成した。

【0294】

【化101】



例 38

白色固体としての (2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (7 - (4 - ((6 - ((5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 2 - メチル - 1H - ベンゾ[d]イミ

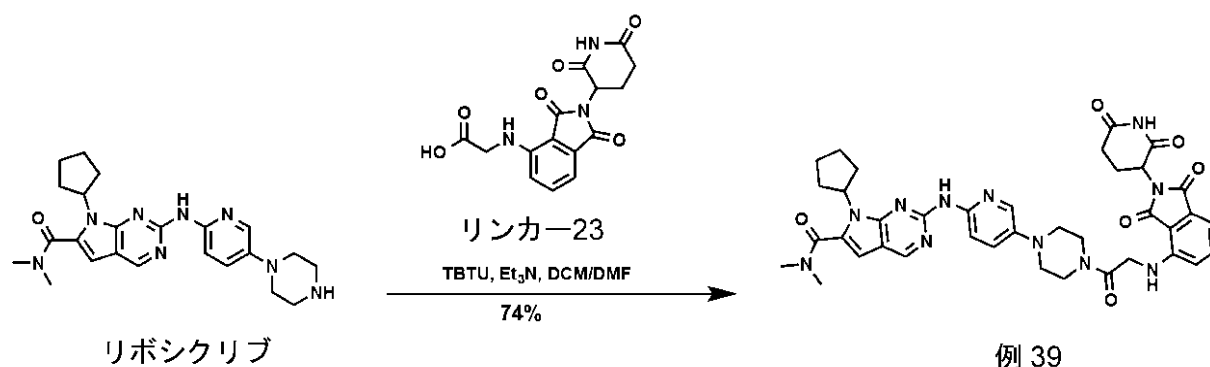
ダゾール - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - オキソヘプタンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物例 38) (24 mg、98%)。¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz) (1Hが溶媒ピーク中に埋まっている) 9.11 (s, 1H), 8.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.62-4.51 (m, 5H), 4.39 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.94-3.82 (m, 6H), 3.46-3.30 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.47 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.36-2.23 (m, 3H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.82 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.69-1.62 (m, 4H), 1.41-1.39 (m, 2H), 1.06 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ C₅₄H₆₇F₂N₁₂O₅S についての計算値、1033.5041、実測値 1033.5053。

10

【0295】

【化102】

スキーム 11: 例 39 の合成



20

7 - シクロペンチル - 2 - ((5 - (4 - ((2 - (2, 6 - ジオキソペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) グリシル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - N, N - ジメチル - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 6 - カルボキサミド (化合物例 39)。リボシクリブ (12 mg、0.027 mmol) およびリンカー23 (11 mg、0.034 mmol) の DCM/DMF (1:1、2 ml) 溶液に、トリエチルアミン (17 μl、0.12 mmol) および TBTU (12 mg、0.038 mmol) を加えた。反応溶液を室温で 1 時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。得られる残渣を MeOH に溶解させ、分取 HPLC によって精製して、所望の生成物 (15 mg、74%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz)

30

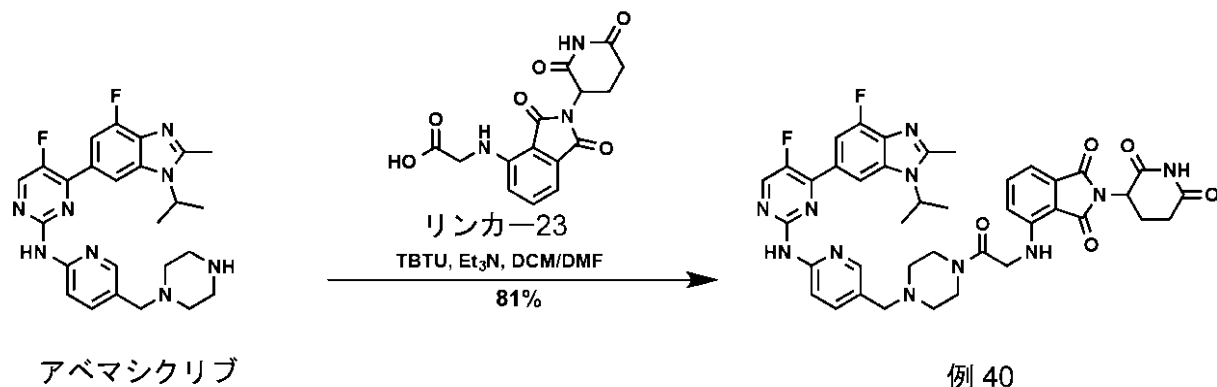
8.86 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.96-4.93 (m, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.85-3.83 (m, 2H), 3.72-3.72 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H), 3.23-3.21 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.84-2.73 (m, 3H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.15-2.02 (m, 5H), 1.75-1.67 (m, 2H). HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ C₃₈H₄₁N₁₁O₆ についての計算値、748.3314、実測値 748.3391。

40

【0296】

【化 1 0 3】

スキーム 12: 例 40 の合成



10

20

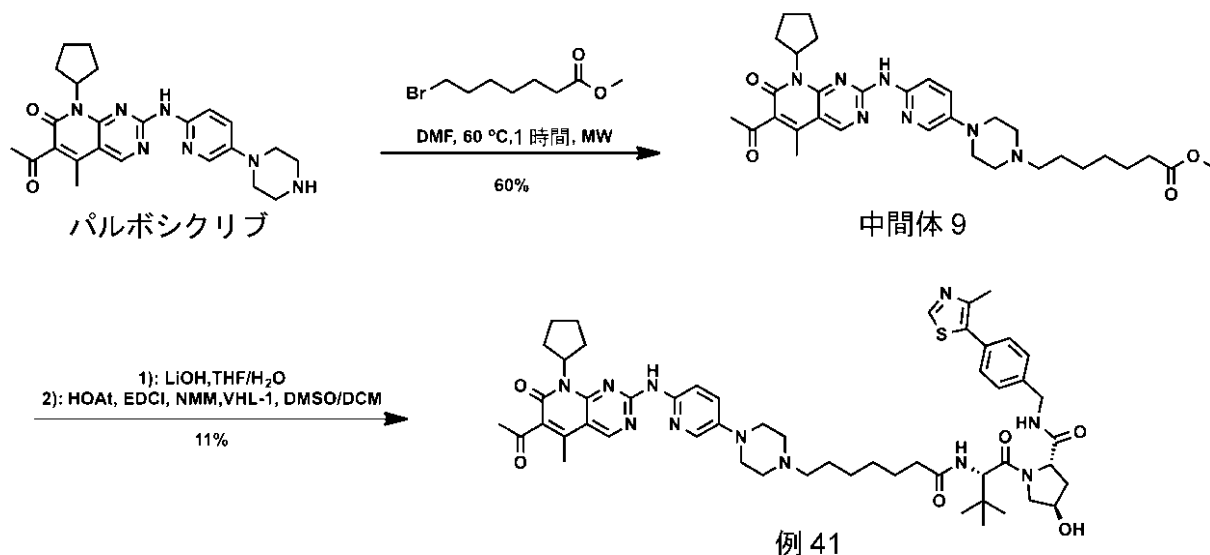
30

2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - ((2 - (4 - ((6 - ((5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) アミノ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (化合物例 40) 。 アベマシクリブ (12 mg 、 0 . 025 mmol) および化合物 23 (10 mg 、 0 . 032 mmol) の DCM / DMF (1 : 1 、 2 ml) 溶液に、トリエチルアミン (17 μ l 、 0 . 12 mmol) および TBTU (11 mg 、 0 . 034 mmol) を加えた。反応液を室温で 1 時間撹拌した後、減圧下で濃縮した。得られる残渣を MeOH に溶解させ、分取 HPLC によって精製して、所望の生成物 (16 mg 、 81 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz) 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.89 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.95-4.92 (m, 1H), 4.89-4.84 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.98-3.74 (m, 4H), 3.31-3.20 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.85-2.69 (m, 6H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.73 (d, J = 7.8 Hz, 6H); HRMS (ESI - TOF) m / z : [M + H] ⁺ C₃₈H₄₁N₁₁O₆ についての計算値、792 . 3176、実測値 792 . 3180。

【 0 2 9 7 】

【化 1 0 4】

スキーム 13: 例 41 の合成



10

20

30

40

50

メチル 7 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ヘプタノエート (中間体 9) 。 パルボシクリブ (50 mg 、 0 . 112 mmol) 、 メチル 7 - ブロモヘプタノエート (75 mg 、 0 . 335 mmol) 、 および K_2CO_3 (46 mg 、 0 . 335 mmol) の DMF (5 ml) 溶液を、マイクロ波反応器において 60 で 1 時間加熱した室温に冷却した後、反応混合物を濾過し、濃縮し、得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、表題化合物 (40 mg 、 60 %) を黄色の固体として得た。 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 9.10 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.99 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.38 - 3.16 (m, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.37 - 2.25 (m, 4H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.72 - 1.59 (m, 4H), 1.47 - 1.36 (m, 4H) . HRMS (ESI - TOF) m/z : $[M + H]^+$ $C_{32}H_{44}N_7O_4$ についての計算値、 590 . 3449 、実測値 : 590 . 3446 。

【 0 2 9 8】

(2 S , 4 R) - 1 - ((S) - 2 - (7 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ヘプタンアミド) - 3 , 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物例 41) 攪拌状態の中間体 9 (40 mg 、 0 . 0678 mmol) の THF / H_2O (10 ml / 2 ml) 溶液に無水 LiOH (3 . 3 mg 、 0 . 136 mmol) を加えた。得られる混合物を室温で終夜攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られる残渣を DCM / DMSO (5 ml / 1 ml) に溶解させた。得られる溶液に、NMM (68 mg 、 0 . 678 mmol) 、 VHL - 1 (32 mg 、 0 . 0678 mmol) 、 HOAt (14 mg 、 0 . 102 mmol) 、 および EDCI (19 . 5 mg 、 0 . 102 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した後、反応液を濃縮した。得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、表題化合物 (8 mg 、 11 %) を黄色の固体として得た。 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 9.10 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.05 - 5.96 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.58 - 4.47 (m, 3H), 4.37 (d, J = 15.5

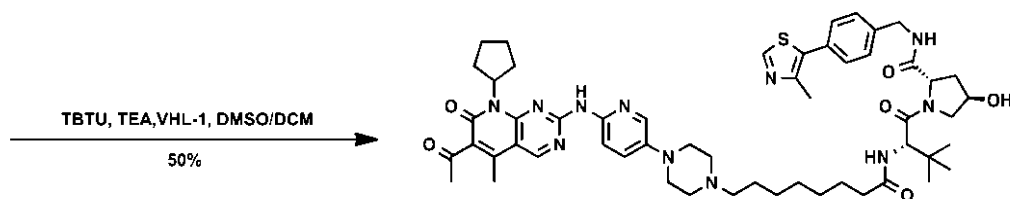
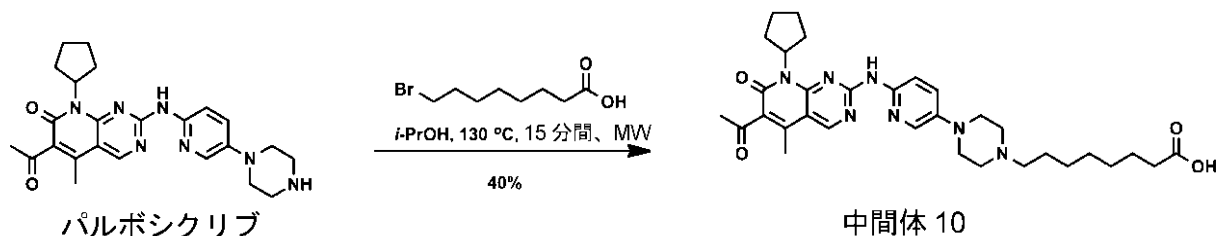
Hz, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 3H), 3.84 - 3.79 (m, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 3.34 - 3.18 (m, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.36 - 2.26 (m, 4H), 2.23 (dd, J = 13.1, 7.6 Hz, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 4H), 1.48 - 1.38 (m, 4H), 1.04 (s, 9H). H R M S (E S I - T O F) m / z : [M + H] ⁺ C₅₃H₇₀N₁₁O₆S についての計算値、988.5226、実測値：988.5226。

【 0 2 9 9 】

【 化 1 0 5 】

スキーム 14: 例 42 の合成

10



例 42

20

(2 S , 4 R) - 1 - ((S) - 2 - (8 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) オクタンアミド) - 3 , 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例 4 2) パルボシクリブ (45 mg、0.1 mmol)、8 - ブロモオクタン酸 (64 mg、0.28 mmol)、および TEA (0.05 ml、0.36 mmol) の i - PrOH (1 ml) 溶液を、マイクロ波反応器において 130 で 15 分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮し、得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、中間体 10 (24 mg、40%) を黄色の固体として得た。攪拌状態の中間体 10 (24 mg、0.04 mmol) の DCM / DMSO (5 ml / 1 ml) 溶液に、TEA (0.05 ml、0.36 mmol)、VHL - 1 (20 mg、0.043 mmol)、および TBTU (12 mg、0.038 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した後、反応液を濃縮した。得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、表題化合物 (20 mg、50%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.13 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.03 (p, J = 8.7 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 3H), 4.40 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.96 - 3.71 (m, 6H), 3.30 - 3.20 (m, 6H), 2.52 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.37 - 2.24 (m, 5H), 2.17 - 2.03 (m, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 2H), 1.84 - 1.80 (m, 2H), 1.77 - 1.60 (m, 4H), 1.50 - 1.33 (m, 6H), 1.05 (s, 9H). H R M S (E S I - T O F) m / z : [M + H] ⁺ C₅₄H₇₂N₁₁O₆S についての計算値、1002.5389、実測値：1002.5390。

30

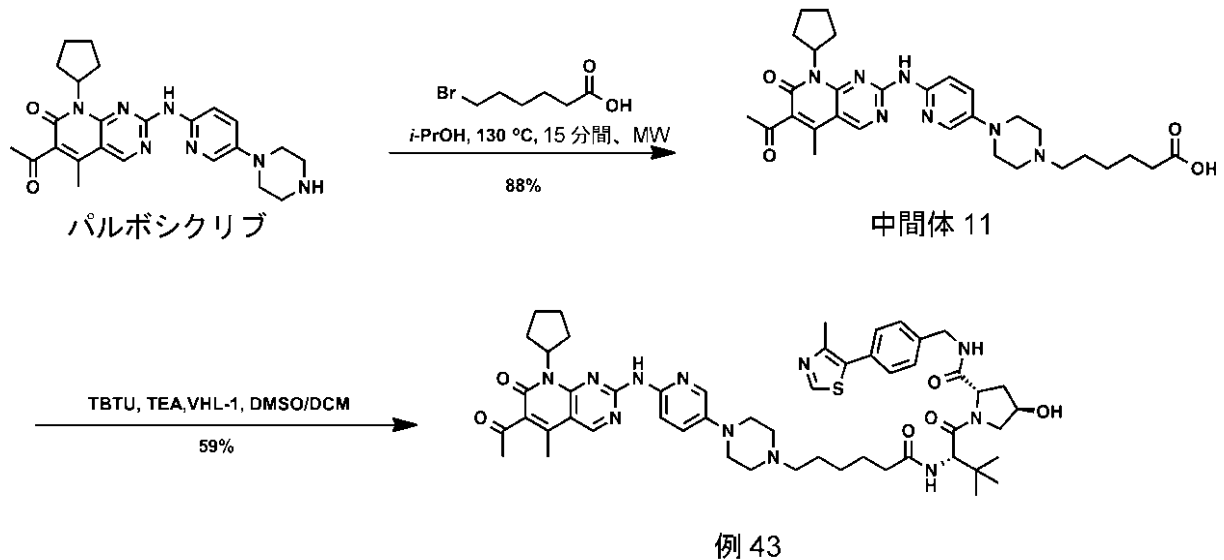
40

【 0 3 0 0 】

50

【化 1 0 6】

スキーム 15:例 43 の合成



10

20

30

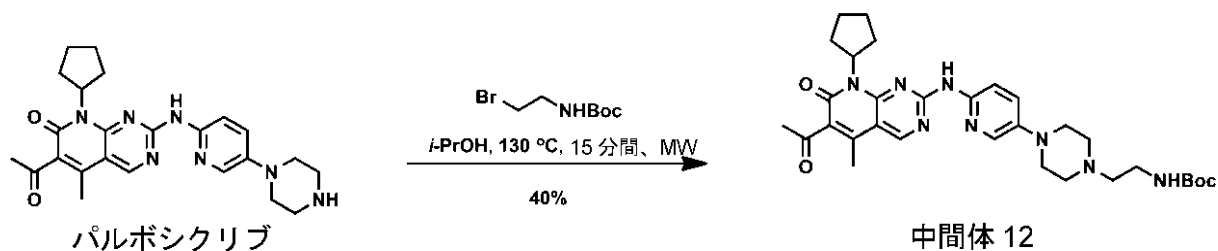
40

(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (6 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル)ヘキサナムイド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)ベンジル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド(例 43) パルボシクリブ(40 mg、0.09 mmol)、6 - ブロモヘキサン酸(55 mg、0.28 mmol)、および TEA(0.05 ml、0.36 mmol)の *i*-PrOH(1 ml)溶液を、マイクロ波反応器において 130 °C で 15 分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮し、得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、中間体 11(44 mg、88%)を黄色の固体として得た。攪拌状態の中間体 11(44 mg、0.065 mmol)の DCM/ DMSO(5 ml/ 1 ml)溶液に、TEA(0.05 ml、0.36 mmol)、VHL-1(34 mg、0.073 mmol)、および TBTU(22 mg、0.070 mmol)を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した後、反応液を濃縮した。得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、表題化合物(37 mg、59%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.12 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.02 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 3H), 4.40 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.96 - 3.71 (m, 6H), 3.30 - 3.20 (m, 6H), 2.52 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.40 - 2.21 (m, 5H), 2.16 - 2.05 (m, 3H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.72 - 1.67 (m, 4H), 1.49 - 1.40 (m, 2H), 1.07 (s, 9H). HRMS (ESI - TOF) m/z : [M + H]⁺ C₅₂H₆₈N₁₁O₆S についての計算値、974.5069、実測値：974.5069。

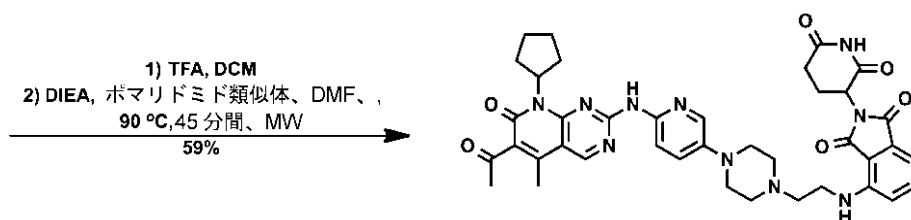
【0301】

【化 1 0 7】

スキーム 16: 例 44 の合成



10



例 44

20

4 - ((2 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) アミノ) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (例 4 4) パルボシクリブ (4 5 m g 、 0 . 1 m m o l) 、 tert - ブチル (2 - ブロモエチル) カルバメート (6 9 m g 、 0 . 3 1 m m o l) 、 および TEA (0 . 0 5 m L 、 0 . 3 6 m m o l) の *i* - PrOH (1 m l) 溶液を、マイクロ波反応器において 1 3 0 ° で 1 5 分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮した。得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、中間体 1 2 (2 4 m g 、 4 0 %) を黄色の固体として得た。攪拌状態の中間体 1 2 (2 4 m g 、 0 . 0 4 m m o l) の DCM (2 m L) 溶液に、TFA (1 m L) を加えた。混合物を室温で攪拌し、反応の進行を LC / MS によってモニターした。反応が完了した後、反応溶液を濃縮し、得られる残渣を DMF (1 m l) に溶解させた。この溶液に、TEA (0 . 0 5 m L 、 0 . 3 6 m m o l) およびボマリドミド類似体 (1 7 m g 、 0 . 0 6 m m o l) を加えた。得られる混合物を、マイクロ波反応器において 9 0 ° で 4 5 分間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮し、得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、表題化合物 (4 m g 、 1 3 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD)

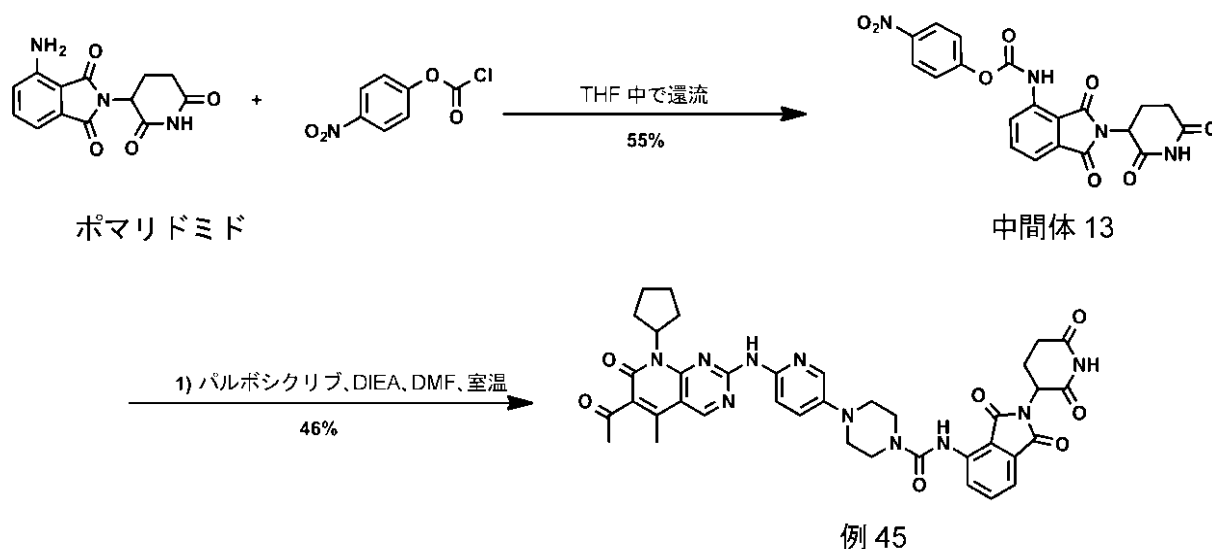
30

9.10 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.02 (p, J = 8.9 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 12.5, 5.5 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.63 (br, 8H), 3.55 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.38 - 2.26 (m, 42H), 2.17 - 2.05 (m, 3H), 1.99 - 1.84 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 2H). HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H] ⁺ C₃₉H₄₃N₁₀O₆ についての計算値、747.3362、実測値：747.3342。
【 0 3 0 2】

40

【化 108】

スキーム 17: 例 45 の合成



10

4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - N - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド (例 45) ポマリドミド (278 mg、1 mmol)、4 - ニトロフェニルカルボクロリデート (307 mg、1.52 mmol) の THF (5 mL) 溶液を、還流させながら終夜加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮した。得られる残渣を酢酸エチルで洗浄し、NaSO₄ で乾燥させ、濃縮して、中間体 13 (240 mg、55%) を黄色の固体として得た。攪拌状態の中間体 13 (19 mg、0.043 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に、DIEA (0.014 mL、0.1 mmol) およびパルボシクリブ (18 mg、0.041 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した後、濃縮した。得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、表題化合物 (14 mg、46%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.07 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.97 (p, J = 8.9 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.5, 5.5 Hz, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 4H), 3.45 - 3.40 (m, 4H), 2.89 - 2.72 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.33 - 2.27 (m, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 2.06 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 2H). HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ C₃₈H₃₉N₁₀O₇ についての計算値、747.2998、実測値 : 747.2970。

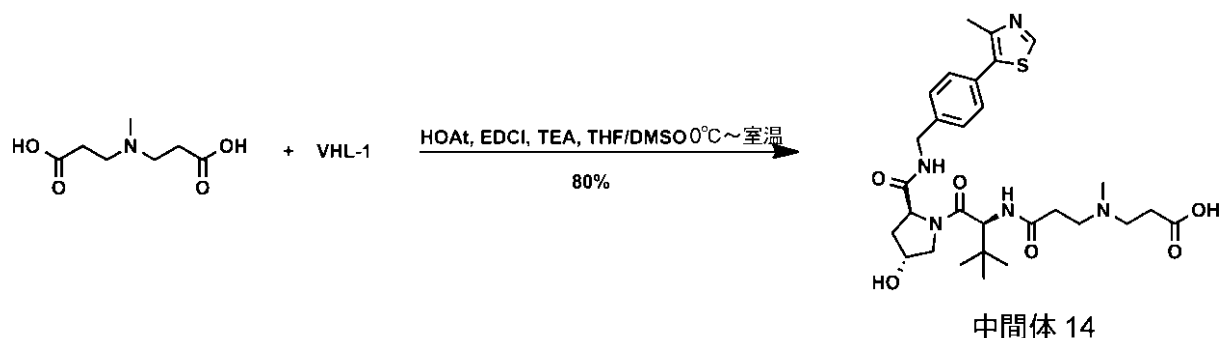
20

30

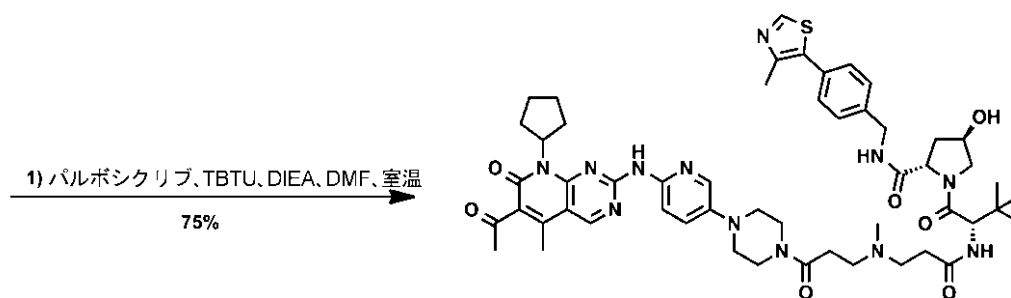
【0303】

【化 1 0 9】

スキーム 18:例 46 の合成



10



20

例 46

3 - ((3 - (((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) (メチル) アミノ) プロパン酸 (中間体 1 4) 3 , 3 ' - (メチルアザンジイル) ジプロピオン酸 (7 0 0 m g 、 4 m m o l) の D M S O / T H F (1 : 1 、 1 0 m l) 溶液に、0 で、V H L - 1 (4 7 2 m g 、 1 m m o l) 、トリエチルアミン (0 . 5 m l 、 3 . 5 m m o l) 、H O A t (1 7 3 m g 、 1 . 3 m m o l) 、および E D C I (2 4 2 m g 、 1 . 3 m m o l) を順次加えた。得られる溶液を0 で2時間攪拌した後、室温 (R T) に温めた。室温で終夜攪拌した後、反応を水で失活させ、減圧下で濃縮した。得られる残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (4 7 0 m g 、 8 0 %) を白色の固体として得た。¹H NMR (6 0 0 M H z , C D ₃ O D) 8.93 (s , 1 H) , 7.49 (d , J = 8.7 H z , 2 H) , 7.44 (d , J = 8.1 H z , 2 H) , 4.61 - 4.54 (m , 4 H) , 4.37 (d , J = 15.4 H z , 1 H) , 3.98 (d , J = 11.0 H z , 1 H) , 3.82 (d d , J = 10.9 , 3.8 H z , 1 H) , 3.37 (s , 4 H) , 2.92 (s , 3 H) , 2.87 (d t , J = 18.1 , 6.5 H z , 4 H) , 2.50 (s , 3 H) , 2.28 - 2.22 (m , 1 H) , 2.16 - 2.09 (m , 1 H) , 1.08 (s , 9 H) .

30

【 0 3 0 4】

(2 S , 4 R) - 1 - ((S) - 2 - (3 - ((3 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) (メチル) アミノ) プロパンアミド) - 3 , 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例 4 6) 攪拌状態の中間体 1 4 (2 2 m g 、 0 . 0 3 1 m m o l) の D M F (1 m l) 溶液に、T E A (0 . 0 1 5 m l 、 0 . 1 1 m m o l) 、パルボシクリブ (1 3 . 1 m g 、 0 . 0 2 9 m m o l) 、および T B T U (1 1 . 3 m g 、 0 . 0 3 5 m m o l) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した後、濃縮した。得られる残渣を分取 H P L C によって精製して、表題化合物 (2 2 m g 、 7 5 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (6 0 0 M H z , C D ₃ O D) 9.11 (s , 1 H) , 8.92 (s , 1 H) , 8.19 (d , J = 7.9 H z , 1 H)

40

50

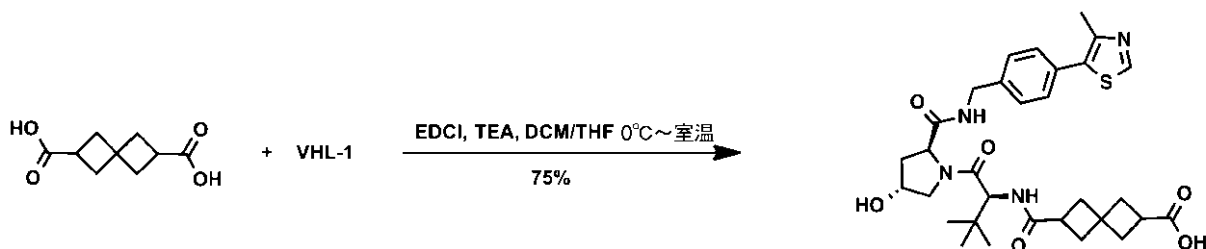
), 7.93 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.03 (p, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.65 - 4.49 (m, 4H), 4.38 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.90 - 3.64 (m, 5H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 4H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.93 - 2.85 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.37 - 2.29 (m, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 3H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 10.7$ Hz, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ $C_{53}H_{69}N_{12}O_7S$ についての計算値、1017.5127、実測値：1017.5013。

【0305】

【化110】

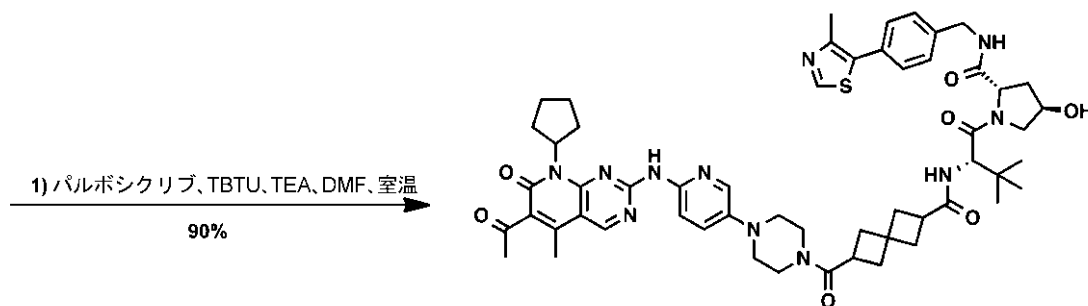
10

スキーム 18: 例 47 の合成



中間体 15

20



例 47

30

(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (6 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - カルボニル)スピロ[3.3]ヘプタン - 2 - カルボキサミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)ベンジル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例 47) スピロ[3.3]ヘプタン - 2, 6 - ジカルボン酸 (250 mg、1.36 mmol) の DCM/THF (1:1、5 ml) 溶液に、0 で、VHL-1 (218 mg、0.47 mmol)、トリエチルアミン (0.21 ml、1.4 mmol)、および EDCI (112 mg、0.59 mmol) を順次加えた。得られる溶液を 0 で 2 時間攪拌した後、室温 (RT) に温めた。室温で終夜攪拌した後、反応を水で失活させ、減圧下で濃縮した。得られる残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、中間体 15 (210 mg、75%) を白色の固体として得た。攪拌状態の中間体 15 (19 mg、0.031 mmol) の DMF (1 ml) 溶液に、TEA (0.01 mL、0.07 mmol)、パルボシクリブ (12.7 mg、0.028 mmol)、および TBTU (14.2 mg、0.044 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した後、濃縮した。得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、表題化合物 (26 mg、90%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.11 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.21

40

50

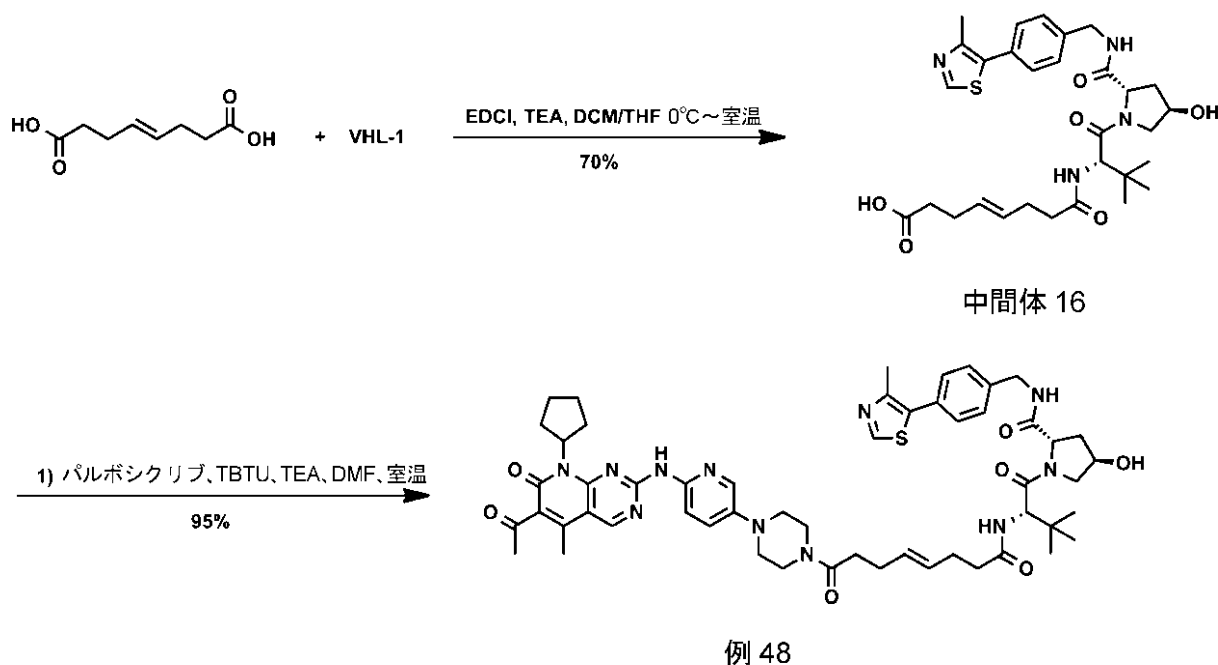
(dd, $J = 9.6, 3.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 2H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 6.02 (p, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.69 - 4.62 (m, 1H), 4.62 - 4.47 (m, 3H), 4.41 - 4.27 (m, 1H), 3.92 (dd, $J = 11.0, 4.4$ Hz, 1H), 3.86 - 3.70 (m, 3H), 3.71 - 3.56 (m, 2H), 3.37 - 3.22 (m, 6H), 3.17 - 3.03 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.40 - 2.04 (m, 13H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.04 (d, $J = 3.4$ Hz, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ $C_{55}H_{68}N_{11}O_7S$ についての計算値、1026.5018、実測値：1026.4985。

【0306】

【化111】

10

スキーム 19: 例 48 の合成



20

30

(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - ((E) - 8 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 8 - オキソオクタ - 4 - エンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)ベンジル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例 48) (E) - オクタ - 4 - エン二酸 (250 mg, 1.45 mmol) の THF (5 ml) 溶液に、0 で、VHL-1 (239 mg, 0.51 mmol)、トリエチルアミン (0.21 ml, 1.4 mmol)、および EDCI (104 mg, 0.54 mmol) を順次加えた。得られる溶液を 0 で 2 時間攪拌した後、室温 (RT) に温めた。室温で終夜攪拌した後、反応を水で失活させ、減圧下で濃縮した。得られる残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、中間体 16 (208 mg, 70%) を白色の固体として得た。攪拌状態の中間体 16 (19 mg, 0.032 mmol) の DMF (1 ml) 溶液に、TEA (0.01 ml, 0.07 mmol)、パルボシクリブ (11.1 mg, 0.025 mmol)、および TBTU (10.4 mg, 0.032 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した後、濃縮した。得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、表題化合物 (24 mg, 95%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.12 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.21 (dd, $J = 9.6, 2.9$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.03 (p, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.61 - 5.50 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 3H), 4.37 (dd, $J = 15.3, 8.6$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.83 - 3.

40

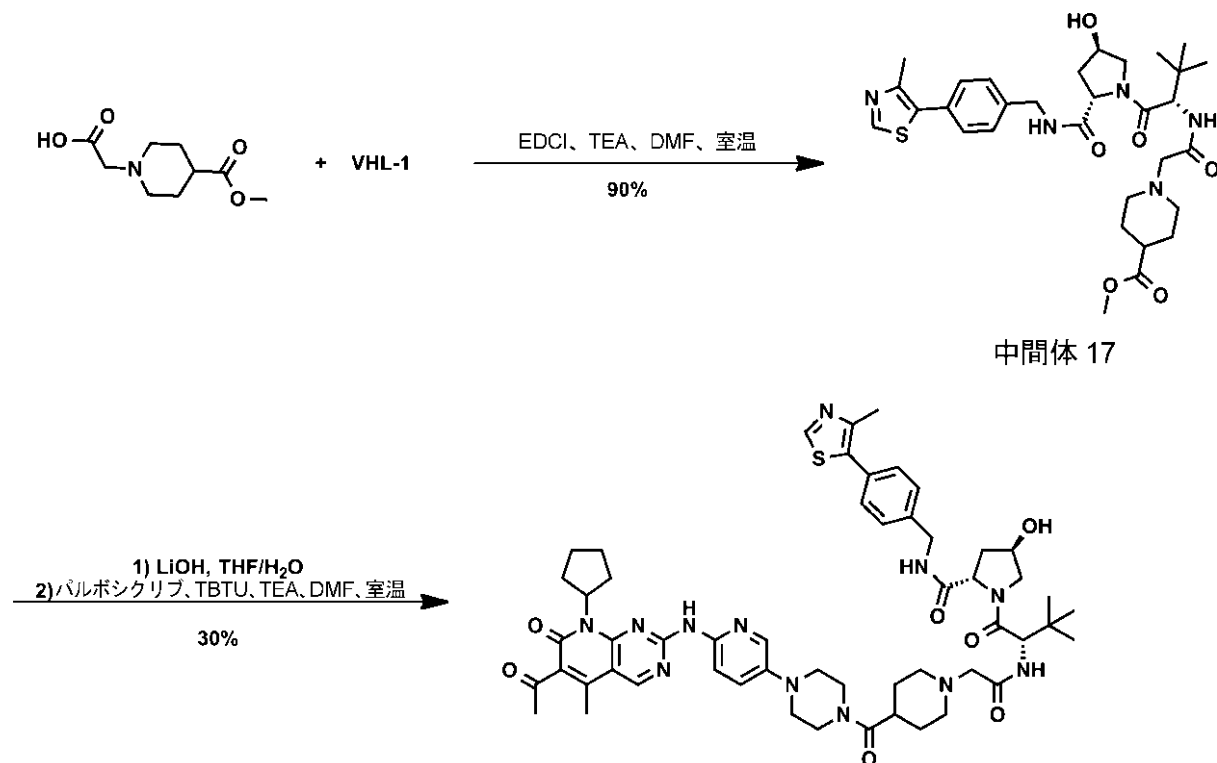
50

77 (m, 5H), 3.31 - 3.25 (m, 3H), 2.54 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.40 - 2.28 (m, 9H), 2.26 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 3H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.04 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ C₅₄H₆₈N₁₁O₇S についての計算値、1014.5018、実測値：1014.5011。

【0307】

【化112】

スキーム 20: 例 49 の合成



10

20

30

40

50

(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (2 - (4 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例 49) 2 - (4 - (メトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル) 酢酸 (300 mg, 1.5 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、室温で、VHL-1 (715 mg, 1.5 mmol)、トリエチルアミン (1.07 ml, 7.7 mmol)、および TBTU (513 mg, 1.6 mmol) を順次加えた。室温で終夜撹拌した後、反応を水で失活させ、減圧下で濃縮し、得られる残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、中間体 17 (552 mg, 90%) を白色の固体として得た。撹拌状態の中間体 17 (52 mg, 0.085 mmol) の THF/H₂O (5:1, 3 ml) 溶液に、無水 LiOH (3.3 mg, 0.136 mmol) を加えた。得られる混合物を室温で終夜撹拌した後、減圧下で濃縮した。得られる残基を DMF (1 ml) に溶解させた。得られる溶液に、TEA (0.015 mL, 0.11 mmol)、2-ピリジルボロ酸 (13.3 mg, 0.030 mmol)、および TBTU (14 mg, 0.044 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した後、反応液を濃縮した。得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、表題化合物 (25 mg, 30%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.12 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 10.1, 3.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J =

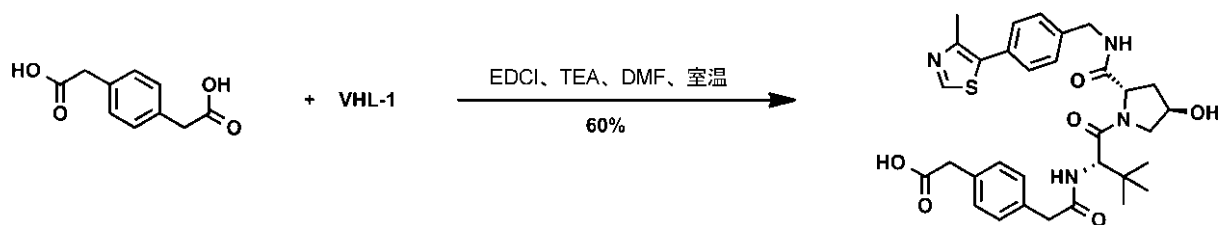
3.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 9.6, 5.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.03 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 4.69 - 4.65 (m, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 3H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.13 - 3.90 (m, 3H), 3.90 - 3.76 (m, 5H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 3.30 - 3.28 (m, 2H), 3.15 (br, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.37 - 2.29 (m, 2H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 1.99 (m, 9H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.09 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ C₅₄H₆₉N₁₂O₇S についての計算値、1029.5127、実測値：1029.5048。

【0308】

【化113】

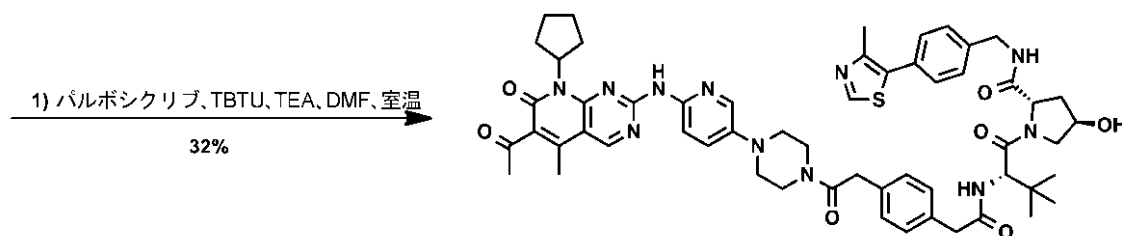
10

スキーム 21: 例 50 の合成



中間体 18

20



例 50

(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (2 - (4 - (2 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)フェニル)アセトアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)ベンジル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例 50) 2, 2' - (1, 4 - フェニレン)二酢酸 (414 mg、2.13 mmol) の THF (10 ml) 溶液に、0 で、VHL-1 (217 mg、0.47 mmol)、トリエチルアミン (0.21 ml、1.4 mmol)、および EDCI (110 mg、0.58 mmol) を順次加えた。得られる溶液を 0 で 2 時間撹拌した後、室温 (RT) に温めた。室温で終夜撹拌した後、反応を水で失活させ、減圧下で濃縮した。得られる残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、中間体 18 (170 mg、60%) を白色の固体として得た。撹拌状態の中間体 18 (20 mg、0.033 mmol) の DMF (1 ml) 溶液に、TEA (0.015 ml、0.11 mmol)、パルドシクリブ (12 mg、0.027 mmol)、および TBTU (12.2 mg、0.038 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した後、反応液を減圧下で濃縮した。得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、表題化合物 (9 mg、32%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.08 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 9.7, 2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 4H), 7.34 - 7.25 (m, 4H), 6.06 - 5.97 (m, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 1H), 4.59 - 4.46 (m, 3H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 3H), 3.81 - 3.70 (m, 4H), 3.64 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 3.1

30

40

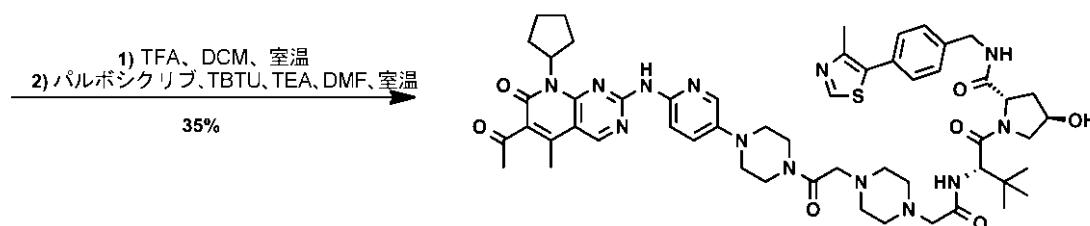
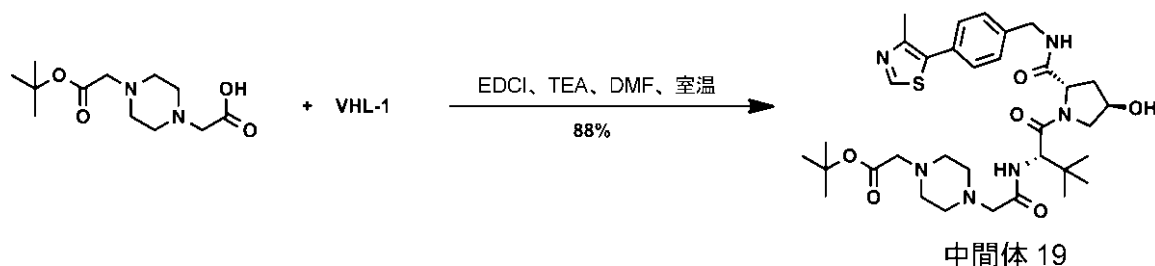
50

6 - 3.09 (m, 1H), 3.08 - 3.02 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.37 - 2.31 (m, 2H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 3H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 0.97 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ C₅₆H₆₆N₁₁O₇S についての計算値、1036.4862、実測値: 1036.4860。

【0309】

【化114】

スキーム 22: 例 51 の合成



(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (2 - (4 - (2 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)ピペラジン - 1 - イル)アセトアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)ベンジル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例 51) 2 - (4 - (2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル)ピペラジン - 1 - イル)酢酸 (340 mg、0.7 mmol) の DMF (5 ml) 溶液に、室温で、VHL - 1 (277 mg、0.6 mmol)、トリエチルアミン (0.7 ml、5 mmol)、および EDCI (224 mg、1.2 mmol) を順次加えた。室温で終夜撹拌した後、反応を水で失活させ、減圧下で濃縮した。得られる残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、中間体 17 (350 mg、88%) を白色の固体として得た。撹拌状態の中間体 19 (15 mg、0.023 mmol) の DCM (1 ml) 溶液に、TFA (1 mL) を加えた。得られる混合物を室温で撹拌した。出発材料の消失を LC / MS によってモニターした。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られる残渣を DMF (1 ml) に溶解させた。得られる溶液に、TEA (0.015 mL、0.11 mmol)、パルボシクリブ (8.3 mg、0.019 mmol)、および TBTU (7 mg、0.022 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した後、濃縮した。得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、表題化合物 (7 mg、35%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.13 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.08 - 5.98 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 3H), 4.44 - 4.38 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.92 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 3H), 3.68 (br, 2H), 3.50 - 3.37 (m, 8H), 3.37 - 3.34 (m, 2H), 3.06 (br, 4H)

【化 1 1 5】

50

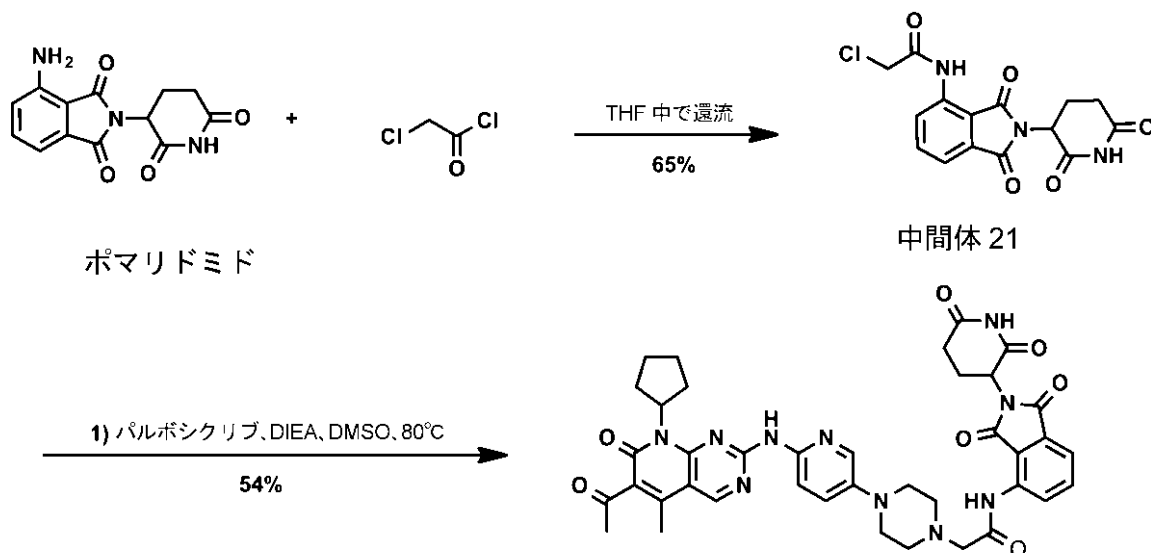
1 - (2 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - N - ((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (例 5 2) パルボシクリブ (4 3 m g 、 0 . 0 9 6 m m o l) の D M F 溶液に、室温で、2 - (4 - (メトキシカルボニル) ピペリジン - 1 - イル) 酢酸 (2 0 m g 、 0 . 1 m m o l) 、 T E A (0 . 0 3 5 m L 、 0 . 2 5 m m o l) 、 および T B T U (4 2 m g 、 0 . 1 3 m m o l) を順次加えた。室温で終夜撹拌した後、反応を水で失活させた。減圧下で濃縮した後、得られる残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、中間体 2 0 (5 0 m g 、 8 2 %) を白色の固体として得た。撹拌状態の中間体 2 0 (5 0 m g 、 0 . 0 7 9 m m o l) の T H F / H ₂ O (5 : 1 、 3 m L) 溶液に、無水 L i O H (6 m g 、 0 . 0 2 5 m m o l) を加えた。混合物を室温で撹拌し、反応の進行を L C / M S によってモニターした。中間体 2 0 が完全に消費された後、反応液を濃縮した。得られる残基を D M F (1 m l) に溶解させた。溶液に、T E A (0 . 0 2 m L 、 0 . 1 4 m m o l) 、 V H L - 1 (2 6 m g 、 0 . 0 5 5 m m o l) 、 および T B T U (1 6 m g 、 0 . 0 5 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した後、濃縮した。得られる残渣を分取 H P L C によって精製して、表題化合物 (3 0 m g 、 3 7 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.15 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.03 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 3H), 4.42 - 4.32 (m, 3H), 3.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.87 - 3.82 (m, 3H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.65 (br, 2

H), 3.50 (br, 1H), 3.40 (br, 2H), 3.37 - 3.34 (m, 3H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 2.74 (br, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 3H), 2.21 - 2.03 (m, 7H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 2H), 1.07 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ $C_{54}H_{69}N_{12}O_7$ についての計算値、1029.5127、実測値：1029.5106。

【0311】

【化116】

スキーム 24: 例 53 の合成



10

20

例 53

2 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン - 2 - イル)アミノ)ピリジン - 3 - イル)ピペラジン - 1 - イル) - N - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル)アセトアミド (例 53) ポマリドミド (90 mg、0.33 mmol) および 2 - クロロアセチルクロリド (0.026 mL、0.33 mmol) の THF (2 mL) 溶液を、還流させながら終夜加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮し、得られる残渣を酢酸エチルで洗浄して、中間体 21 (75 mg、65%) を黄色の固体として得た。攪拌状態の中間体 13 (36 mg、0.082 mmol) の DMSO (1 mL) 溶液に、DIEA (0.043 mL、0.24 mmol) およびパボシクリブ (39 mg、0.087 mmol) を加えた。混合物を 80 で加熱した。出発材料が消費された後、反応液を減圧下で濃縮した。得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、表題化合物 (36 mg、54%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 11.19 (s, 1H), 8.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 5.87 (p, J = 9.0 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 3.39 (br, 4H), 3.34 (AB, J_{ab} = 17.4 Hz, 1H), 3.27 (AB, J_{ab} = 17.4 Hz, 1H), 2.92 - 2.73 (m, 8H), 2.54 (s, 3H), 2.40 - 2.29 (m, 4H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 2H). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ $C_{39}H_{41}N_{10}O_7$ についての計算値、761.3154、実測値：761.3157。

30

40

【0312】

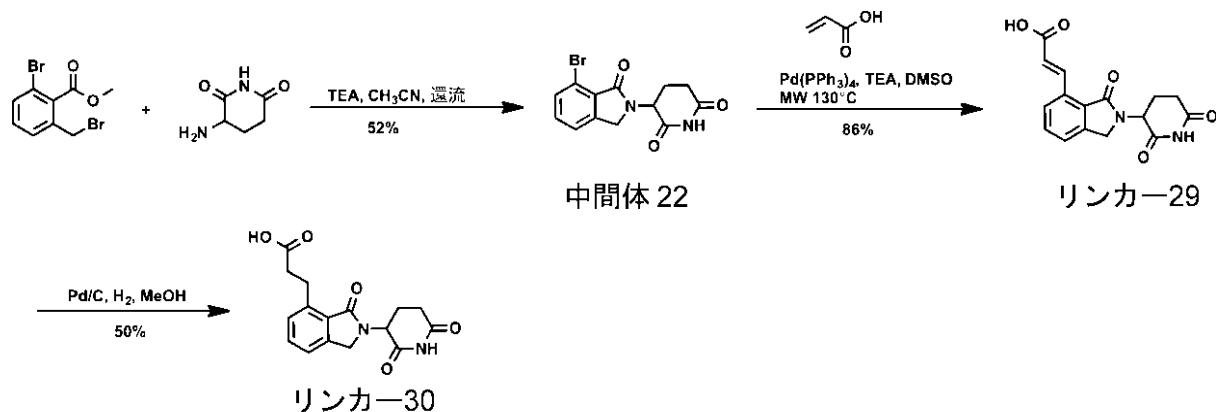
ポマリドミド類似体の種々のリンカーの合成

【0313】

50

【化 1 1 7】

スキーム 25: リンカー29 および 30 の合成



10

3 - (7 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (中間体 2 2) メチル 2 - ブロモ - 6 - (ブロモメチル) ベンゾエート (9 7 0 m g 、 3 . 1 6 m m o l) 、 3 - アミノピペリジン - 2 , 6 - ジオン (6 6 7 m g 、 4 . 0 6 m m o l) 、 および T E A (0 . 6 2 m L 、 4 . 4 m m o l) の C H ₃ C N (1 0 m l) 溶液を、還流させながら 1 6 時間加熱した。室温に冷却した後、反応液を濃縮した。得られる残渣に、酢酸エチル (1 0 m L) および H ₂ O (1 0 m L) を加えた。濾過した後、固体を収集し、乾燥させて、表題化合物 (5 3 4 m g 、 5 4 %) を紫色の個体として得た。

20

【 0 3 1 4 】

(E) - 3 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル) アクリル酸 (リンカー 2 9) 中間体 2 2 (4 6 m g 、 0 . 1 4 m m o l) 、 アクリル酸 (0 . 0 2 m L 、 0 . 2 9 m m o l) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (2 3 . 3 m g 、 0 . 0 2 m m o l) 、 および T E A (0 . 0 2 m L 、 0 . 1 4 m m o l) の D M S O (1 m L) 溶液を、マイクロ波反応器において 1 3 0 で 3 0 分間加熱した。室温に冷却した後、混合物を濾過した。溶液を濃縮し、分取 H P L C によって精製して、表題化合物 (3 8 m g 、 8 6 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) 12.51 (sbr, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.62 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 2.42 (qd, *J* = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H).

30

【 0 3 1 5 】

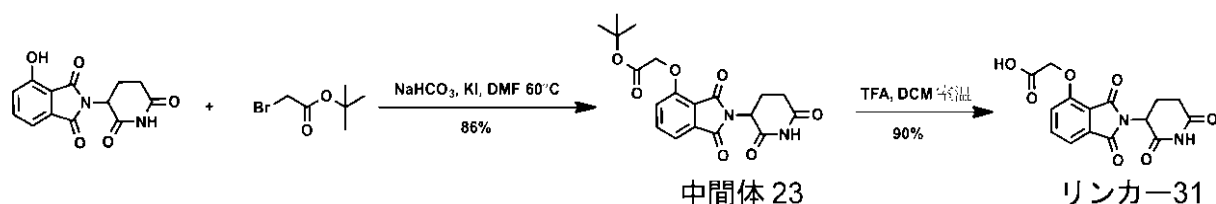
3 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル) プロパン酸 (リンカー 3 0) リンカー 2 9 (2 0 m g 、 0 . 0 6 4 m m o l) および P d / C (5 m g) の M e O H / D M S O (1 : 1 、 2 m l) 中の混合物を、H₂ 雰囲気下で 1 6 時間撹拌した。濾過して P d / C を除去した後、溶液を減圧下で濃縮した。得られる残渣を分取 H P L C によって精製して、表題化合物 (1 1 m g 、 5 0 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) 10.99 (br, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.13 - 5.03 (m, 1H), 4.41 (dd, *J* = 16.8, 8.8 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 16.8, 8.8 Hz, 1H), 3.33 - 3.27 (m, 2H), 2.97 - 3.84 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 3H), 2.43 - 2.38 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H).

40

【 0 3 1 6 】

【化 1 1 8】

スキーム 26: リンカー31の合成



10

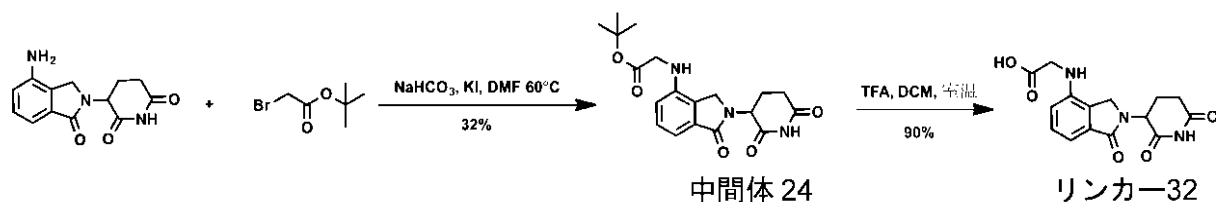
2 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) オキシ) 酢酸 (リンカー 3 1) 丸底フラスコに、2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシイソインドリン - 1 , 3 - ジオン (6 8 m g 、 0 . 2 5 m m o l) 、 D M F (2 m L) 、 t e r t - ブチル - 2 - プロモアセテートエステル (0 . 0 4 5 m L 、 0 . 3 m m o l) 、 炭酸水素ナトリウム (4 9 m g 、 0 . 0 5 8 m m o l) 、 およびヨウ化カリウム (1 0 m g 、 0 . 0 6 m m o l) を装入した。反応混合物を 6 0 で終夜加熱した。室温に冷却した後、不溶性の固体を濾過によって除去した。溶液を集め、濃縮した。得られる残渣を r e v e r s e - I S C O によって精製して、中間体 2 3 (8 3 m g 、 8 6 %) を得た。中間体 2 3 (8 3 m g 、 0 . 2 1 m m o l) を D C M / T F A (2 : 1 、 3 m L) に溶解させた。反応液を室温で 3 時間撹拌した後、溶媒を除去して、表題化合物 (6 0 m g 、 9 0 %) を白色の固体として得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 11.11 (br, 2H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.11 (ddd, J = 12.8, 5.4, 1.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.95 - 2.80 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H).

20

【 0 3 1 7 】

【化 1 1 9】

スキーム 27: リンカー32の合成



30

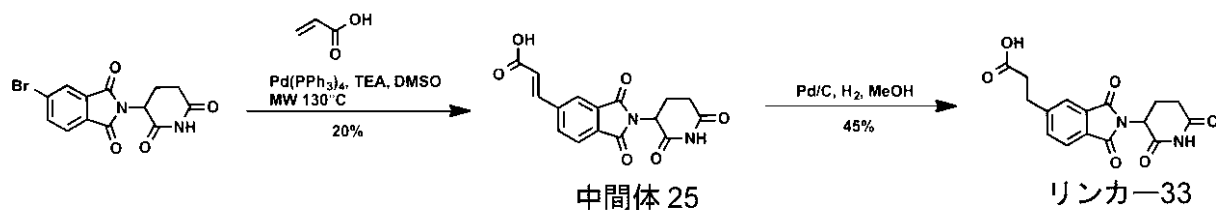
(2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 4 - イル) グリシン (リンカー 3 2) 表題化合物は、リンカー 3 1 の調製と同じ手順を使用して合成した。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 12.66 (br, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 4.9 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.63 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.34 (qd, J = 13.2, 4.1 Hz, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H).

40

【 0 3 1 8 】

【化 1 2 0】

スキーム28: リンカー33の合成



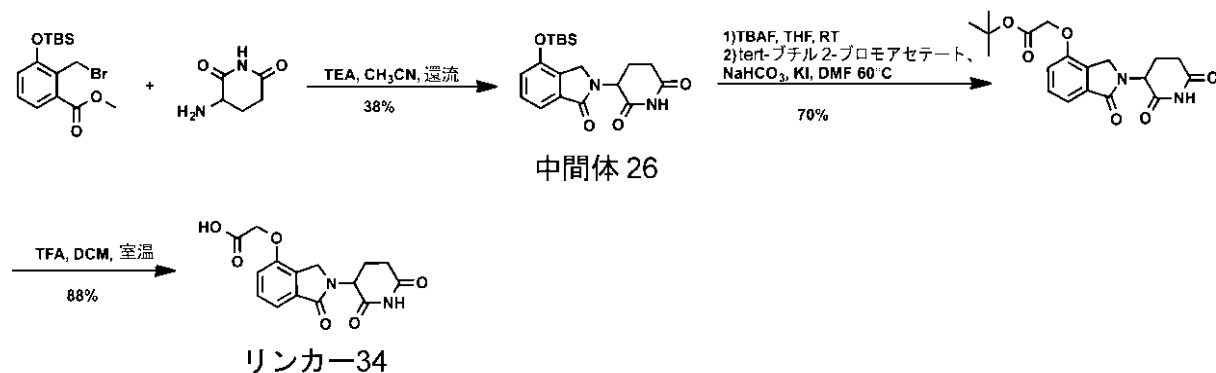
10

3 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) プロパン酸 (リンカー 3 3) 表題化合物は、リンカー 3 0 の調製と同じ手順を使用して合成した。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 11.15 (br, 2H), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 3.02 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.65 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 2.08 - 2.04 (m, 1H).

【 0 3 1 9】

【化 1 2 1】

スキーム29: リンカー34の合成



20

30

3 - (4 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (中間体 2 6) 表題化合物は、中間体 2 2 の調製と同じ手順を使用して合成した (3 8 %) 。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 10.98 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 2H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 0.99 (s, 9H), 0.26 (s, 6H).

【 0 3 2 0】

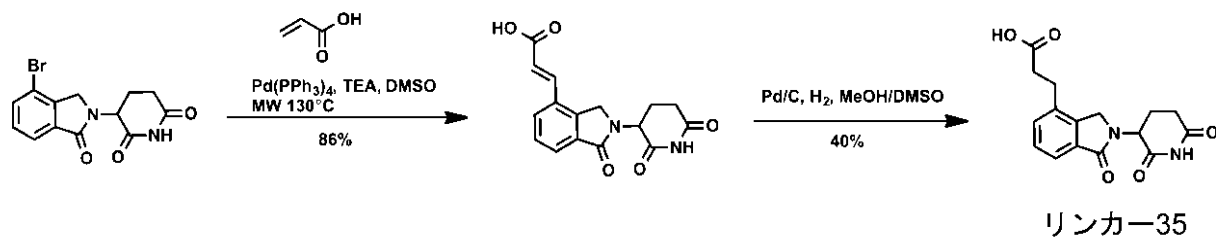
40

2 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 4 - イル) オキシ) 酢酸 (リンカー 3 4) 表題化合物は、リンカー 3 1 の調製と同じ手順を使用して合成した。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 11.00 (s, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.19 - 5.05 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.41 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.00 - 2.84 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 1H).

【 0 3 2 1】

【化 1 2 2】

スキーム 30: リンカー35 の合成



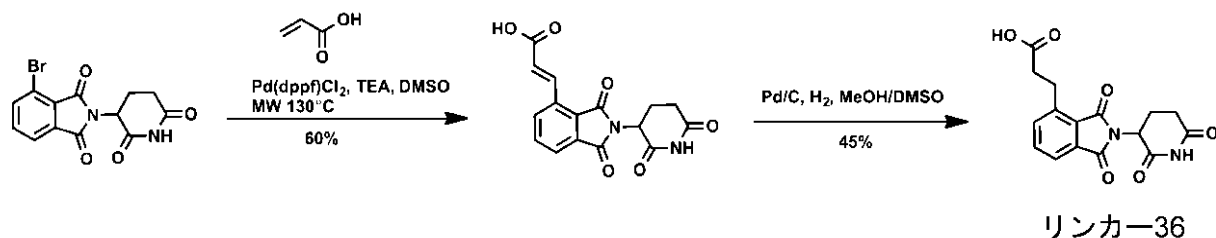
10

3 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 4 - イル) プロパン酸 (リンカー 3 5) 表題化合物は、リンカー 3 0 の調製と同じ手順を使用して合成した。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 12.23 (br, 1H), 11.01 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.97 - 2.83 (m, 3H), 2.67 - 2.58 (m, 3H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H).

【 0 3 2 2】

【化 1 2 3】

スキーム 31: リンカー36 の合成



20

3 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) プロパン酸 (リンカー 3 6) 表題化合物は、リンカー 3 0 の調製と同じ手順を使用して合成した。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 11.15 (br, 2H), 7.79 - 7.73 (m, 3H), 5.14 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 3.27 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 4H), 2.12 - 2.01 (m, 1H).

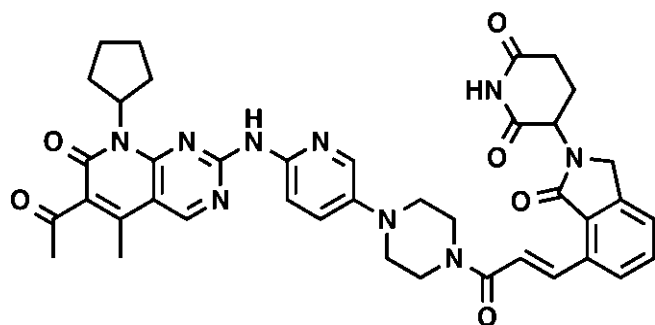
30

【 0 3 2 3】

例 5 4 ~ 6 1 化合物は、リンカー 2 9 ~ 3 6 を用い、例 4 0 化合物の調製と同じ手順を使用して合成した。

【 0 3 2 4】

【化 1 2 4】



例 54

40

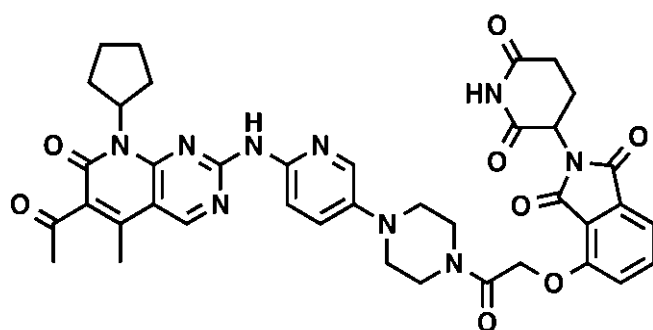
50

黄色固体としての (E) - 3 - (7 - (3 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (例 5 4) (5 2 m g 、 5 8 %) 。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 9.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.98 (p, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 12.6, 5.4$ Hz, 1H), 4.47 (AB, $J_{ab} = 16.8$ Hz, 1H), 4.43 (AB, $J_{ab} = 16.8$ Hz, 1H), 3.97 (br, 2H), 3.90 (br, 2H), 3.28 (br, 2H), 3.34 (br, 2H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.50 - 2.44 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 2H). H R M S (E S I - T O F) m/z : [$M + H$] $^+$ $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_9\text{O}_6$ についての計算値、744.3253、実測値：744.3274。

10

【 0 3 2 5 】

【 化 1 2 5 】



20

例 55

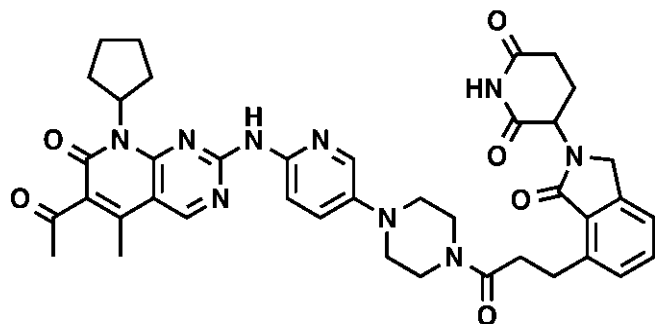
黄色固体としての 4 - (2 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエトキシ) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (化合物例 5 5) (2 7 m g 、 5 1 %) 。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 9.11 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.88 (br, 1H), 7.76 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.06 - 5.96 (m, 1H), 5.22 - 5.15 (m, 2H), 5.12 (dd, $J = 12.7, 5.4$ Hz, 1H), 3.93 - 3.76 (m, 4H), 3.45 - 3.24 (m, 4H), 2.95 - 2.69 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.20 - 2.05 (m, 3H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.77 - 1.62 (m, 2H). H R M S (E S I - T O F) m/z : [$M + H$] $^+$ $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_9\text{O}_8$ についての計算値、762.2994、実測値：762.3008。

30

【 0 3 2 6 】

40

【化 1 2 6】



例 56

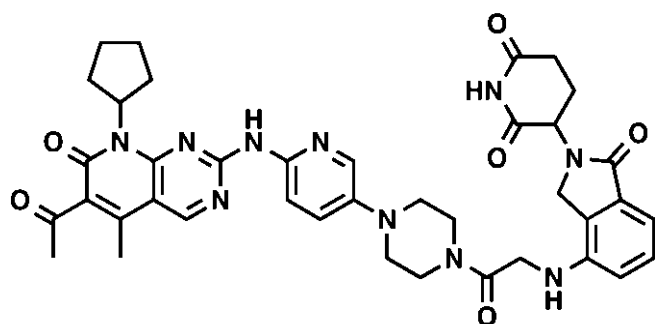
10

黄色固体としての 3 - (7 - (3 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (例 5 6) (9 m g 、 4 8 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) 8.81 (s , 1H) , 7.73 - 7.65 (m , 2H) , 7.63 (s , 1H) , 7.31 (t , $J = 7.5$ Hz , 1H) , 7.18 (d , $J = 7.4$ Hz , 1H) , 7.13 (d , $J = 7.4$ Hz , 1H) , 5.75 - 5.70 (m , 1H) , 4.93 (dd , $J = 13.2$, 5.1 Hz , 1H) , 3.69 - 3.48 (m , 4H) , 3.31 - 3.21 (m , 1H) , 3.21 - 3.09 (m , 3H) , 3.07 - 3.00 (m , 2H) , 2.99 - 2.77 (m , 2H) , 2.76 - 2.63 (m , 3H) , 2.63 - 2.54 (m , 1H) , 2.34 (s , 3H) , 2.28 - 2.16 (m , 4H) , 2.15 - 2.02 (m , 3H) , 1.94 - 1.85 (m , 2H) , 1.75 - 1.65 (m , 2H) , 1.55 - 1.44 (m , 2H) 。 HRMS ($\text{ESI} - \text{TOF}$) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_9\text{O}_6$ についての計算値、746.3409、実測値：746.3427。

20

【 0 3 2 7】

【化 1 2 7】



例 57

30

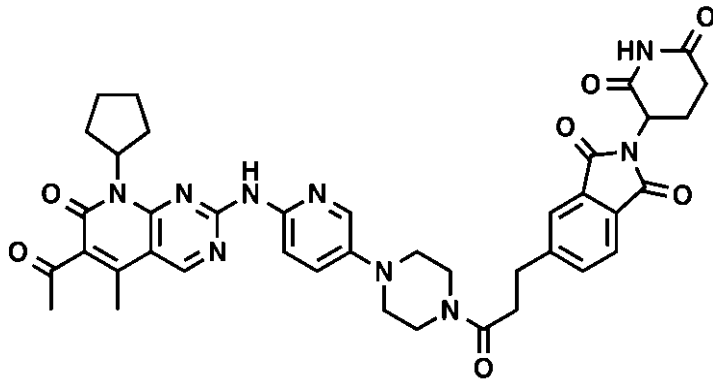
3 - (4 - ((2 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) アミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (例 5 7) (3 9 m g 、 8 0 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) 9.07 (s , 1H) , 8.09 (d , $J = 9.5$ Hz , 1H) , 7.89 (s , 1H) , 7.61 (d , $J = 8.7$ Hz , 1H) , 7.34 (t , $J = 7.6$ Hz , 1H) , 7.16 (d , $J = 7.4$ Hz , 1H) , 6.79 (d , $J = 7.9$ Hz , 1H) , 5.96 (p , $J = 8.7$ Hz , 1H) , 5.14 (dd , $J = 13.2$, 4.1 Hz , 1H) , 4.37 (s , 2H) , 4.18 - 4.06 (m , 2H) , 3.85 - 3.79 (m , 4H) , 3.38 - 3.22 (m , 4H) , 2.90 - 2.76 (m , 2H) , 2.56 - 2.48 (m , 3H) , 2.49 - 2.38 (m , 4H) , 2.27 (t , $J = 18.1$ Hz , 2H) , 2.24 - 2.14 (m , 1H) , 2.09 (s , 2H) , 1.90 (s , 2H) , 1.68 (d , $J = 3.0$ Hz , 2H) 。 HRMS ($\text{ESI} - \text{TOF}$) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_{10}\text{O}_6$ についての計算値、747.3362、実測値：747.3370。

40

【 0 3 2 8】

50

【化 1 2 8】



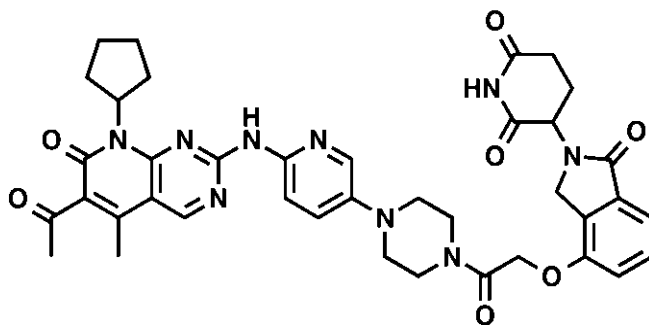
例 58

5 - (3 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (例 5 8) (4 m g 、 3 3 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) 9.04 (s, 1H), 7.99 - 7.96 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.99 - 5.93 (m, 1H), 5.04 (dd, $J = 11.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.87 - 3.63 (m, 4H), 3.26 - 3.01 (m, 5H), 2.88 - 2.72 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.35 - 2.22 (m, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 2.04 (m, 2H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.30 - 1.26 (m, 2H). HRMS (ESI - TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_9\text{O}_7$ についての計算値、760.3202、実測値: 760.3226。

【 0 3 2 9】

【化 1 2 9】



例 59

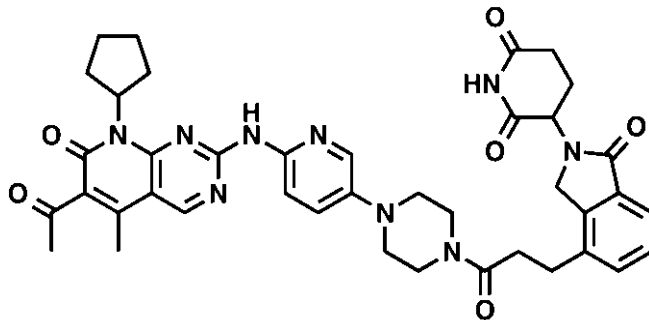
3 - (4 - (2 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエトキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (例 5 9) (4 3 m g 、 9 0 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) 9.09 (s, 1H), 8.14 (dd, $J = 9.7, 2.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.98 (p, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 5.03 (AB, $J_{ab} = 14.4$ Hz, 1H), 4.99 (AB, $J_{ab} = 14.4$ Hz, 1H), 4.53 (AB, $J_{ab} = 17.4$ Hz, 1H), 4.49 (AB, $J_{ab} = 17.4$ Hz, 1H), 3.90 - 3.67 (m, 4H), 3.42 - 3.20 (m, 4H), 2.96 - 2.73 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.52 - 2.47 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.34 - 2.28 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.74 - 1.59 (m, 2H). HRMS (ESI - TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{N}_9\text{O}_7$ について

の計算値、748.3202、実測値：748.3236。

【0330】

【化130】

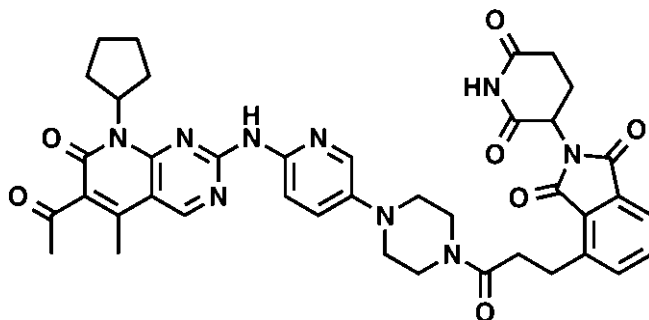


例60

3 - (4 - (3 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (例 6 0) (1 5 m g 、 7 5 %) 。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 9.12 (s , 1H) , 8.11 (dd , $J = 9.7$, 2.9 Hz , 1H) , 7.79 (d , $J = 2.8$ Hz , 1H) , 7.65 (d , $J = 4.8$ Hz , 1H) , 7.58 - 7.52 (m , 2H) , 7.49 (t , $J = 7.5$ Hz , 1H) , 6.01 (p , $J = 8.9$ Hz , 1H) , 5.17 (dd , $J = 13.3$, 5.2 Hz , 1H) , 4.56 (q , $J = 16.9$ Hz , 2H) , 3.83 - 3.72 (m , 2H) , 3.63 (t , $J = 5.1$ Hz , 2H) , 3.22 - 3.13 (m , 2H) , 3.08 (t , $J = 7.1$ Hz , 2H) , 3.03 - 2.97 (m , 1H) , 2.94 - 2.82 (m , 5H) , 2.59 - 2.49 (m , 4H) , 2.45 (s , 3H) , 2.35 - 2.29 (m , 2H) , 2.27 - 2.16 (m , 1H) , 2.14 - 2.04 (m , 2H) , 1.95 - 1.83 (m , 2H) , 1.75 - 1.63 (m , 2H) . HRMS (ESI - TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_9\text{O}_6$ についての計算値、746.3409、実測値：746.3382。

【0331】

【化131】



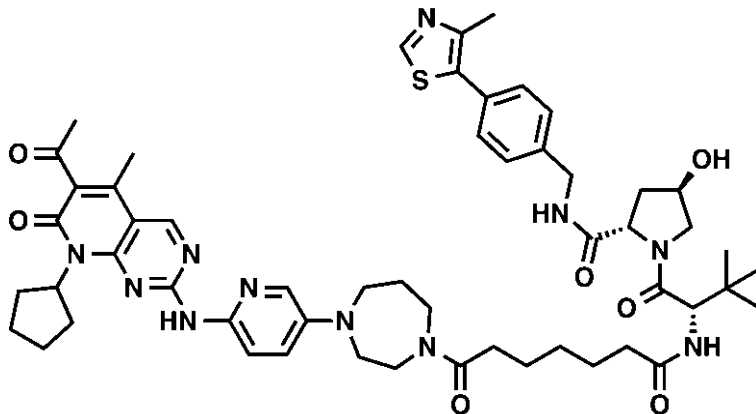
例61

4 - (3 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (例 6 1) (1 7 m g 、 4 3 %) 。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 9.10 (s , 1H) , 8.14 (d , $J = 9.4$ Hz , 1H) , 7.86 (s , 1H) , 7.81 - 7.65 (m , 3H) , 7.59 (d , $J = 9.5$ Hz , 1H) , 6.00 (p , $J = 8.8$ Hz , 1H) , 5.13 (dd , $J = 12.5$, 5.3 Hz , 1H) , 3.82 - 3.74 (m , 4H) , 3.47 - 3.37 (m , 2H) , 3.31 - 3.20 (m , 4H) , 2.92 - 2.69 (m , 5H) , 2.54 (s , 3H) , 2.45 (s , 3H) , 2.39 - 2.26 (m , 2H) , 2.22 - 2.16 (m , 1H) , 2.14 - 2.06 (m , 2H) , 1.96 - 1.86 (m , 2H) , 1.76 - 1.65 (m , 2H) . HRMS (ESI - TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_9\text{O}_7$ につい

での計算値、760.3202、実測値：760.3210。

【0332】

【化132】

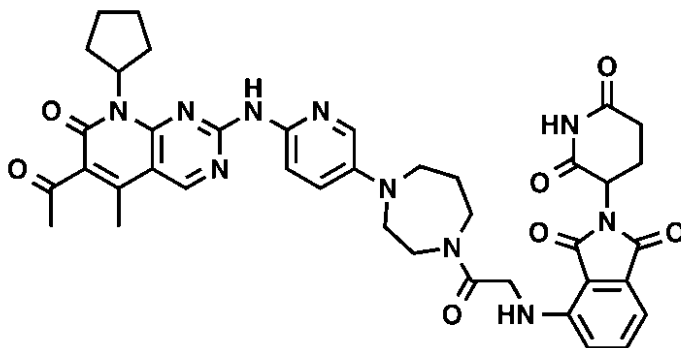


例62

(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (7 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 7 - オキソヘプタンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例62) 表題化合物は、リンカー4を用い、例40化合物の調製と同じ手順を使用して、白色の固体として合成した(9mg、74%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.10 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 5H), 6.06 - 5.98 (m, 1H), 4.66 - 4.49 (m, 5H), 4.38 (dd, J = 15.4, 4.1 Hz, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 5H), 3.77 - 3.54 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.40 - 2.05 (m, 9H), 2.00 - 1.88 (m, 4H), 1.76 - 1.46 (m, 6H), 1.40 - 1.23 (m, 3H), 1.06 - 1.01 (m, 9H). HRMS (ESI - TOF) m/z : [M + H]⁺ C₅₄H₇₀N₁₁O₇S についての計算値、1016.5175、実測値：1016.5166。

【0333】

【化133】



例63

4 - ((2 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) アミノ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (例63) 表題化合物は、リンカー24を用い、例40化合物の調製と同じ手順を使用して、黄色の固体として合成した(4mg、44%)。回転異性体(3:2)主要なもの¹H NMR (600

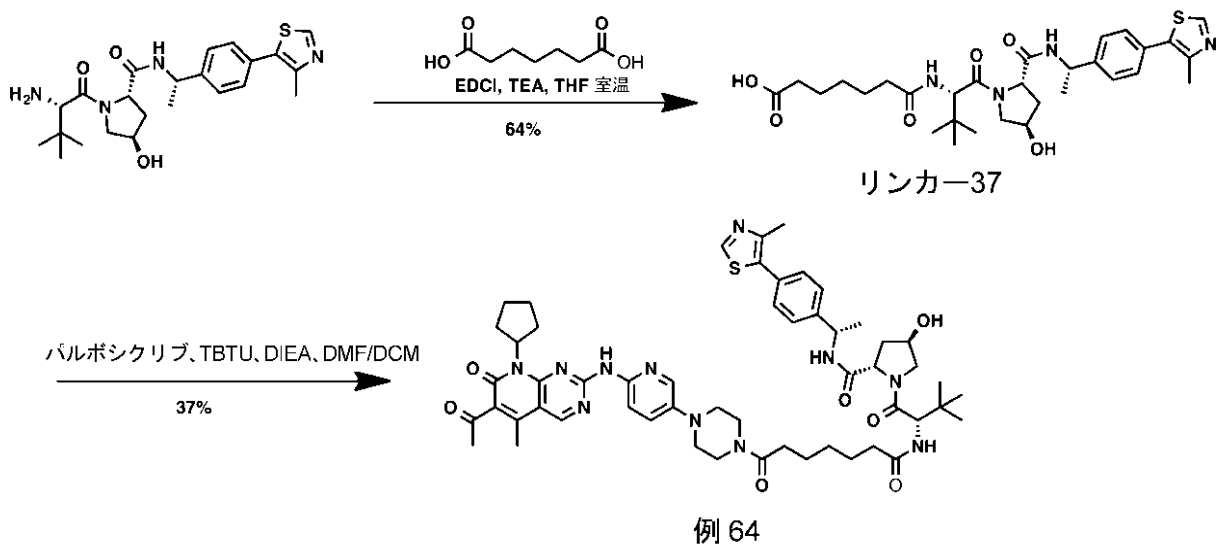
MHz, CD₃OD) 9.02 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.06 - 6.00 (m, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.16 - 4.14 (m, 1H), 3.96 - 3.79 (m, 4H), 3.74 - 3.65 (m, 4H), 2.90 - 2.63 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.40 - 2.28 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 4H), 1.78 - 1.65 (m, 2H). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ C₄₀H₄₃N₁₀O₇ についての計算値、775.3311、実測値: 775.3314。

【0334】

【化134】

10

スキーム 32: リンカー-64 の合成



20

7 - ((S) - 1 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 7 - オキソヘブタン酸 (リンカー-37) 表題化合物は、中間体 1 の調製と同じ手順を使用して合成した (22 mg、64%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.23 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 12.0, 7.3 Hz, 4H), 5.06 - 5.00 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.59 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.46 - 4.42 (m, 1H), 3.91 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 4H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.67 - 1.62 (m, 4H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 1.06 (s, 9H)。

30

【0335】

((2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (7 - (4 - (6 - (6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - オキソヘブタンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例 64) 表題化合物は、リンカー-37 を用い、例 40 化合物の調製と同じ手順を使用して合成した (15 mg、37%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.12 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.45 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 6.03 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 5.02 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.46 (br, 1H), 3.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 5H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 3.33 - 3.30 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.39 - 2.26 (m, 5H), 2.26 - 2.18 (m,

40

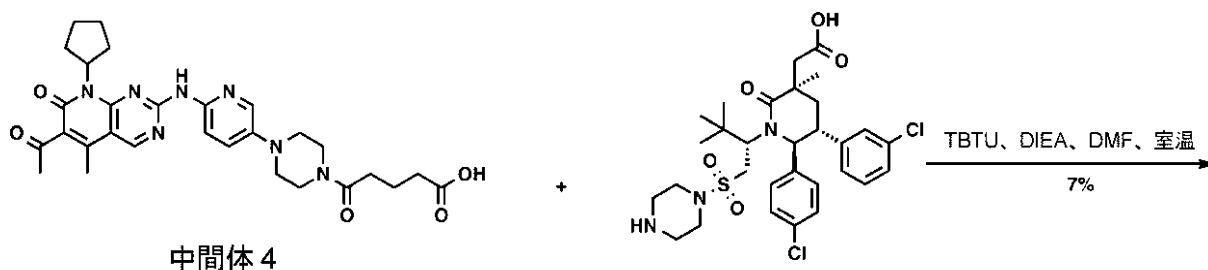
50

1H), 2.14 - 2.09 (m, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 3H), 1.76 - 1.62 (m, 7H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.46 - 1.41 (m, 2H), 1.06 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ C₅₄H₇₀N₁₁O₇S についての計算値、1016.5175、実測値：1016.5154。

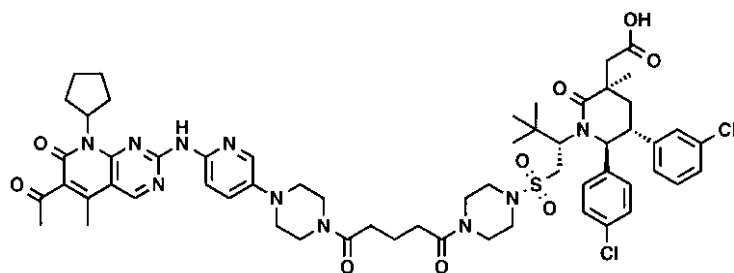
【0336】

【化135】

スキーム 33: リンカー65の合成



10



例 65

20

2 - ((3 R , 5 R , 6 S) - 1 - ((S) - 1 - ((4 - (5 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソペンタノイル) ピペラジン - 1 - イル) スルホニル) - 3 , 3 - ジメチルブタン - 2 - イル) - 5 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル) 酢酸 (例 6 5) 表題化合物は、例 1 5 化合物の調製と同じ手順を使用して合成した (4 m g 、 7 %) 。¹H NMR (600 MHz , CD₃OD)

30

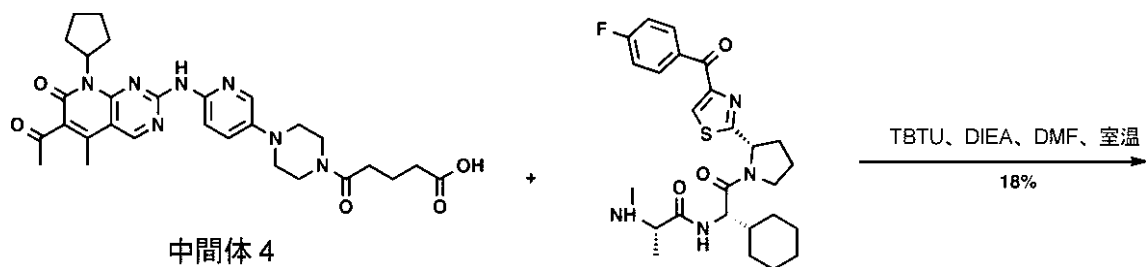
9.13 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.79 (br, 1H), 7.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.47 (br, 1H), 7.19 (br, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 3H), 7.07 (br, 1H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.08 - 5.98 (m, 1H), 5.09 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 13.6, 11.5 Hz, 1H), 3.87 - 3.67 (m, 8H), 3.55 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 9H), 3.03 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 13.6, 2.2 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 13.6, 7.0 Hz, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.89 - 2.35 (m, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 4H), 1.72 (dd, J = 10.5, 5.4 Hz, 2H), 1.40 (s, 3H), 0.73 (s, 9H). HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ C₅₉H₇₃Cl₂N₁₀O₉S についての計算値、1167.4654、実測値：1167.4653。

40

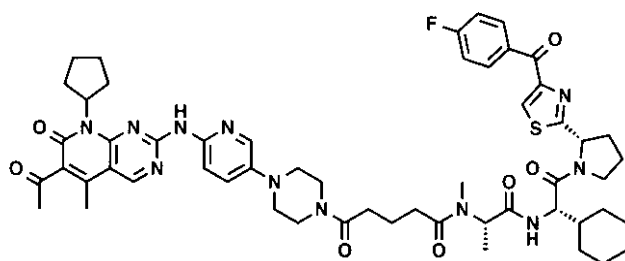
【0337】

【化 1 3 6】

スキーム 34: リンカー66 の合成



10



例 66

20

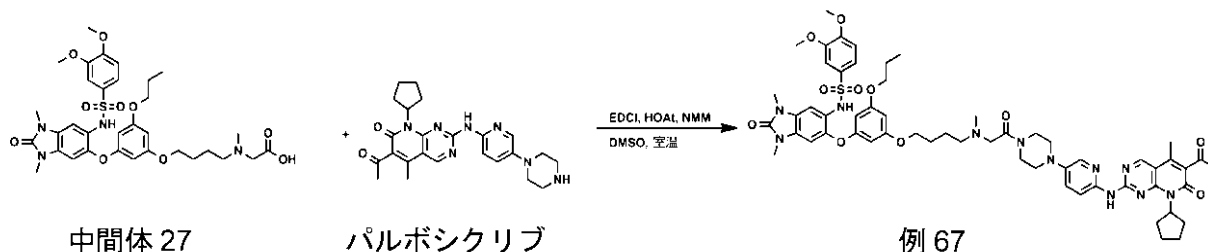
5 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - N - ((S) - 1 - (((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - (4 - (4 - フルオロベンゾイル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - メチル - 5 - オキソペンタンアミド (例 6 6) 表題化合物は、例 1 5 化合物の調製と同じ手順を使用して合成した (9 m g 、 1 8 %) 。回転異性体 (4 : 3) 主要なもの¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.10 (s, 1H), 8.41 - 8.15 (m, 3H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 6.08 - 6.00 (m, 1H), 5.4 6 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.58 - 4.52 (m, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 1H), 3.85 - 3.69 (m, 5H), 3.36 - 3.19 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.56 - 2.25 (m, 12 H), 2.21 - 2.06 (m, 4H), 2.01 - 1.66 (m, 11H), 1.35 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 1.34 - 0.84 (m, 7H) . H R M S (E S I - T O F) m / z : [M + H] ⁺ C₅₅ H₆₇ F N₁₁ O₇ S についての計算値、1044.4924、実測値: 1044.4940。

30

【 0 3 3 8】

【化 1 3 7】

スキーム 35: 例 67 の合成



40

N - (6 - (3 - (4 - ((2 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) (メチル

50

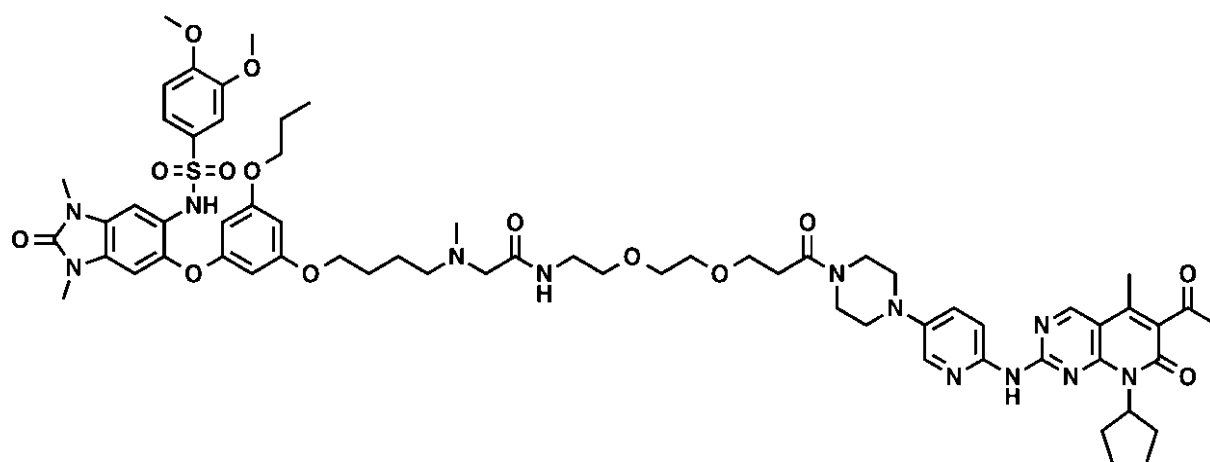
) アミノ) ブトキシ) - 5 - プロポキシフェノキシ) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ -
 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ[d] イミダゾール - 5 - イル) - 3, 4 - ジメトキシ
 ベンゼンスルホンアミド (例 67) 中間体 27 (10 mg、0.01 mmol)、HO
 At (1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾ - トリアゾール) (4.3 mg、0.03 mmol)、
 および中間体 2 (5 mg、0.01 mmol) の DMSO (1 ml) 溶液に、室温
 で、NMM (14 μ L、0.13 mmol) および EDCI (6.05 mg、0.03 mmol) を加えた。室温で終夜撹拌した後、混合物を分取 HPLC (10% ~ 100% の
 メタノール / H₂O 中 0.1% の TFA) によって精製して、例 67 を白色の固体 (6 mg、54%) を得た。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.07 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 10.0,
 2.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.59 (s,
 1H), 6.14 (s, 1H), 6.04 - 5.97 (m, 1H), 5.72 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.61 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.25 (m, 2H), 3.97 - 3.83 (m, 4H), 3.82 - 3.78 (m, 3H), 3.75
 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.60 (s, 6H), 3.39 (s, 5H), 3.24 (s, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.
 50 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (dt, J = 15.7, 8.4 Hz, 2H), 2.09 (dq, J = 12.3, 7.
 0 Hz, 2H), 2.02 - 1.87 (m, 4H), 1.83 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 4H),
 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H). HRMS (ESI - TOF) m/z : [M + H]⁺ C₅₇H₇₀N₁₁O₁₁S⁺ についての計算値、1116.4971、実測値 1116.49
 61。

10

【0339】

20

【化138】



30

例 68

N - (2 - (2 - (3 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチ
 ル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド[2, 3 - d]ピリミジン - 2 - イル) アミノ
) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロポキシ) エトキシ) エ
 チル) - 2 - ((4 - (3 - ((6 - ((3, 4 - ジメトキシフェニル) スルホンアミド
) - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ[d] イミダゾー
 ル - 5 - イル) オキシ) - 5 - プロポキシフェノキシ) ブチル) (メチル) アミノ) アセ
 トアミド (例 68) 表題化合物は、例 67 化合物の調製と同じ手順を使用して、白色の
 固体として合成した (7 mg、55%)。 ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.05 (s, 1H), 8
 .16 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H
), 7.29 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.78
 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.00 (p, J = 8.9 Hz
 , 1H), 5.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 45.2 Hz,
 2H), 3.86 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 - 3.71 (m, 14H), 3.59 (d, J = 3.9 Hz, 7H),
 3.54 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.45 - 3.37 (m, 5H), 3.28 - 3.22 (m, 6H), 2.95 (d, J =

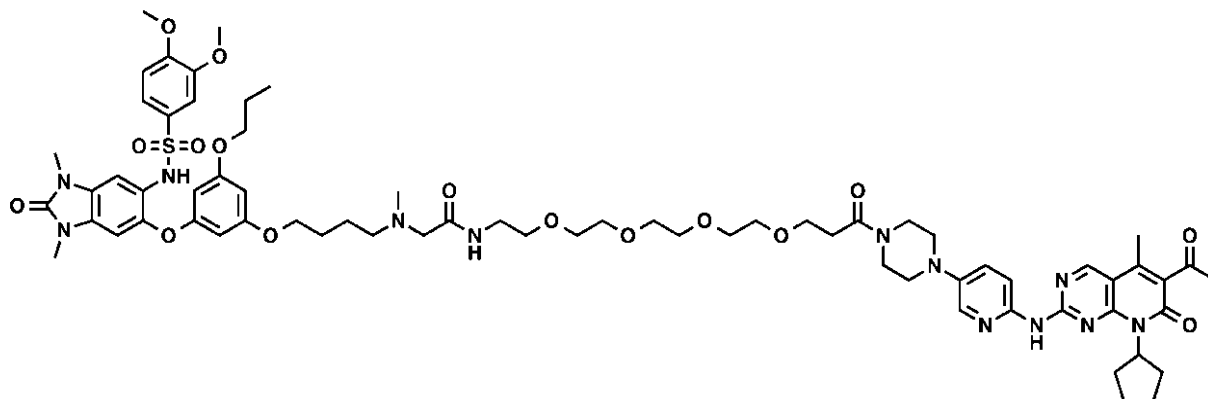
40

50

1.1 Hz, 3H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.50 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (dt, J = 15.2, 7.6 Hz, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.92 (dt, J = 15.9, 8.2 Hz, 4H), 1.82 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 1.71 (dq, J = 20.6, 6.3, 5.6 Hz, 4H), 1.00 (dd, J = 7.9, 6.8 Hz, 3H). H R M S (E S I - T O F) m / z : [M + H] ⁺ C₆₄H₈₃N₁₂O₁₄S⁺ についての計算値、1275.5867、実測値1275.5887。

【0340】

【化139】



10

例 69

20

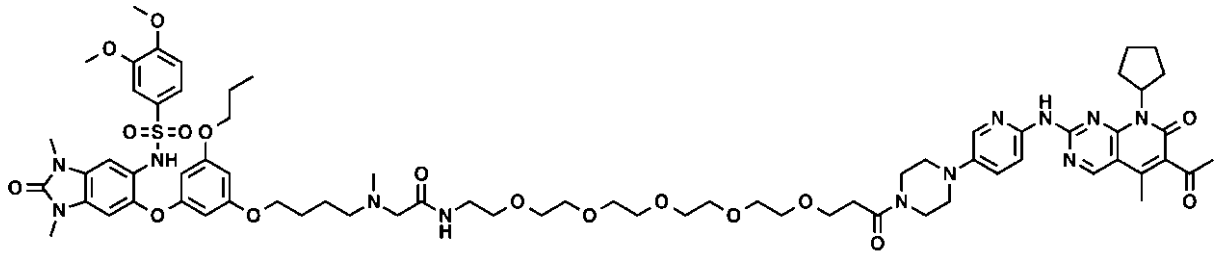
N - (15 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 15 - オキソ - 3 , 6 , 9 , 12 - テトラオキサペンタデシル) - 2 - ((4 - (3 - ((6 - ((3 , 4 - ジメトキシフェニル) スルホンアミド) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) - 5 - プロボキシフェノキシ) ブチル) (メチル) アミノ) アセトアミド (例 69) 表題化合物は、例 67 化合物の調製と同じ手順を使用して、白色の固体として合成した (6 m g 、 44 %) 。 ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.06 (d , J = 1.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.20 - 6.11 (m, 1H), 6.05 - 5.92 (m, 1H), 5.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.63 - 5.41 (m, 1H), 3.97 (d, J = 43.7 Hz, 2H), 3.88 - 3.84 (m, 2H), 3.83 - 3.68 (m, 13H), 3.62 - 3.56 (m, 14H), 3.54 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 5H), 3.35 - 3.19 (m, 8H), 2.95 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.50 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 2.42 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.30 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 4H), 1.82 (q, J = 7.1, 6.7 Hz, 2H), 1.72 (dq, J = 20.9, 7.2 Hz, 4H), 1.01 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 3H). H R M S (E S I - T O F) m / z : [M + H] ⁺ C₆₈H₉₁N₁₂O₁₆S⁺ についての計算値、1363.6391、実測値1363.6387。

30

40

【0341】

【化 1 4 0】



例 70

10

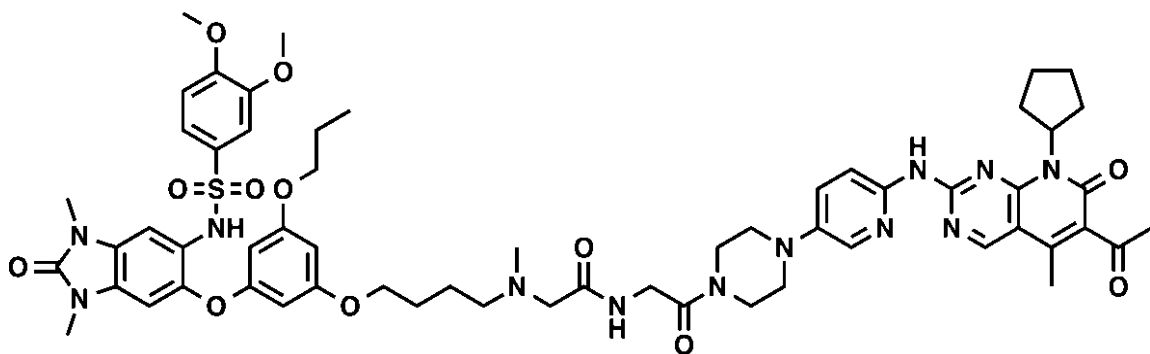
N - (1 8 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 8 - オキソ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 - ペンタオキサオクタデシル) - 2 - ((4 - (3 - ((6 - ((3 , 4 - ジメトキシフェニル) スルホンアミド) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) - 5 - プロボキシフェノキシ) ブチル) (メチル) アミノ) アセトアミド (例 7 0) 表題化合物は、例 6 7 化合物の調製と同じ手順を使用して、白色の固体として合成した (9 m g 、 6 4 %) 。 ¹H NMR (600 MHz , CD₃OD) 9 . 09 - 9 . 04 (m , 1 H) , 8 . 18 (dd , J = 9 . 6 , 2 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 86 (d , J = 2 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 53 (d , J = 9 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 31 (d , J = 0 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 18 (dd , J = 8 . 4 , 1 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 13 (d , J = 2 . 2 Hz , 1 H) , 6 . 78 (d , J = 8 . 5 Hz , 1 H) , 6 . 60 (d , J = 0 . 9 Hz , 1 H) , 6 . 15 (d , J = 2 . 3 Hz , 1 H) , 6 . 00 (p , J = 8 . 9 Hz , 1 H) , 5 . 75 (d , J = 2 . 3 Hz , 1 H) , 5 . 61 (d , J = 2 . 5 Hz , 1 H) , 3 . 97 (d , J = 42 . 8 Hz , 2 H) , 3 . 86 (t , J = 5 . 9 Hz , 2 H) , 3 . 83 - 3 . 73 (m , 13 H) , 3 . 63 - 3 . 56 (m , 18 H) , 3 . 54 (t , J = 5 . 3 Hz , 2 H) , 3 . 48 - 3 . 38 (m , 5 H) , 3 . 36 - 3 . 21 (m , 8 H) , 2 . 95 (d , J = 1 . 0 Hz , 3 H) , 2 . 72 (t , J = 6 . 2 Hz , 2 H) , 2 . 50 (d , J = 1 . 0 Hz , 3 H) , 2 . 42 (s , 3 H) , 2 . 31 (dd , J = 12 . 5 , 7 . 3 Hz , 2 H) , 2 . 09 (s , 2 H) , 1 . 96 - 1 . 88 (m , 4 H) , 1 . 82 (q , J = 7 . 2 , 6 . 6 Hz , 2 H) , 1 . 72 (dq , J = 25 . 3 , 6 . 3 , 5 . 6 Hz , 4 H) , 1 . 07 - 0 . 88 (m , 3 H) . H R M S (E S I - T O F) m / z : [M + H] ⁺ C₇₀H₉₄N₁₂O₁₇S⁺ についての計算値、1 4 0 7 . 6 6 5 3 、実測値 1 4 0 7 . 6 6 2 8 。

20

30

【 0 3 4 2】

【化 1 4 1】



40

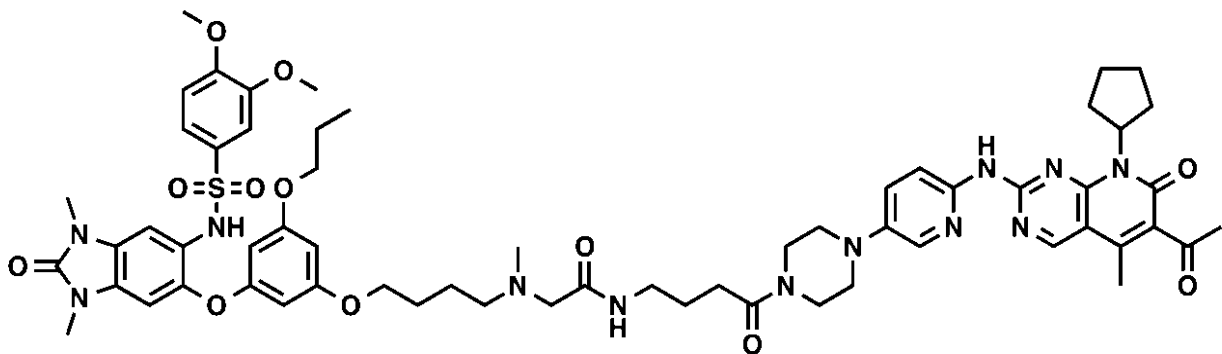
例 71

N - (2 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 2 - ((4 - (3 - ((6 - 50

((3 , 4 - ジメトキシフェニル) スルホンアミド) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) - 5 - プロボキシフェノキシ) ブチル) (メチル) アミノ) アセトアミド (例 7 1) 表題化合物は、例 6 7 化合物の調製と同じ手順を使用して、白色の固体として合成した (7 m g 、 6 0 %) 。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 9.08 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 37.0 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 31.5 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 10H), 3.60 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.41 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.25 (d, J = 1.6 Hz, 8H), 2.98 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.50 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.43 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.93 (dd, J = 16.5, 9.0 Hz, 4H), 1.83 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.73 (dt, J = 19.8, 9.9 Hz, 4H), 1.00 (td, J = 7.4, 1.7 Hz, 3H). H R M S (E S I - T O F) m/z : [$M + H$] $^+$ $\text{C}_{59}\text{H}_{73}\text{N}_{12}\text{O}_{12}\text{S}^+$ についての計算値、1173.5186、実測値、1173.5195。

【 0 3 4 3 】

【 化 1 4 2 】



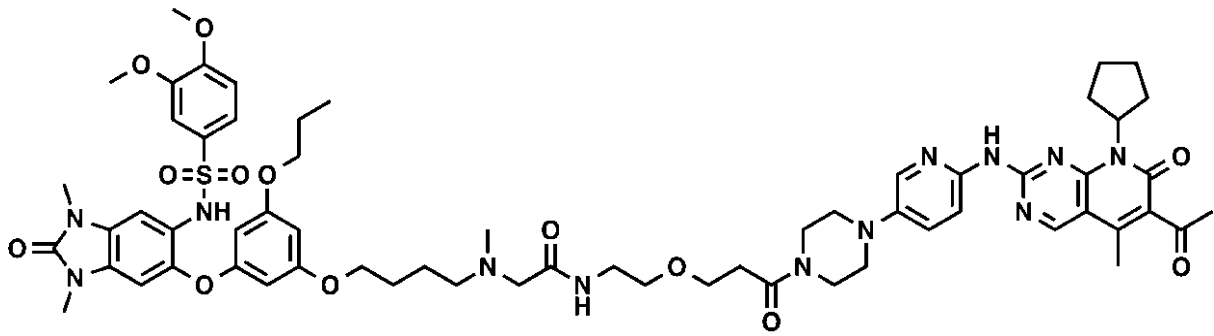
例 72

N - (4 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソブチル) - 2 - ((4 - (3 - ((6 - ((3 , 4 - ジメトキシフェニル) スルホンアミド) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) - 5 - プロボキシフェノキシ) ブチル) (メチル) アミノ) アセトアミド (例 7 2) 表題化合物は、例 6 7 化合物の調製と同じ手順を使用して、白色の固体として合成した (7 m g 、 5 8 %) 。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 9.07 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.00 (p, J = 8.9 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 50.2 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 - 3.66 (m, 7H), 3.61 (s, 3H), 3.41 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.31 - 3.18 (m, 10H), 2.95 (s, 3H), 2.52 - 2.46 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (q, J = 9.1, 7.5 Hz, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.94 - 1.88 (m, 4H), 1.83 (dt, J = 14.3, 7.4 Hz, 4H), 1.76 - 1.66 (m, 4H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H). H R M S (E S I - T O F) m/z : [$M + H$] $^+$ $\text{C}_{61}\text{H}_{77}\text{N}_{12}\text{O}_{12}\text{S}^+$ についての計算値、1201.5499、実測値、1201.5489。

。

【 0 3 4 4 】

【 化 1 4 3 】



10

例 73

N - (2 - (3 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロボキシ) エチル) - 2 - ((4 - (3 - ((6 - ((3 , 4 - ジメトキシフェニル) スルホンアミド) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) - 5 - プロボキシフェノキシ) ブチル) (メチル) アミノ) アセトアミド (例 7 3)

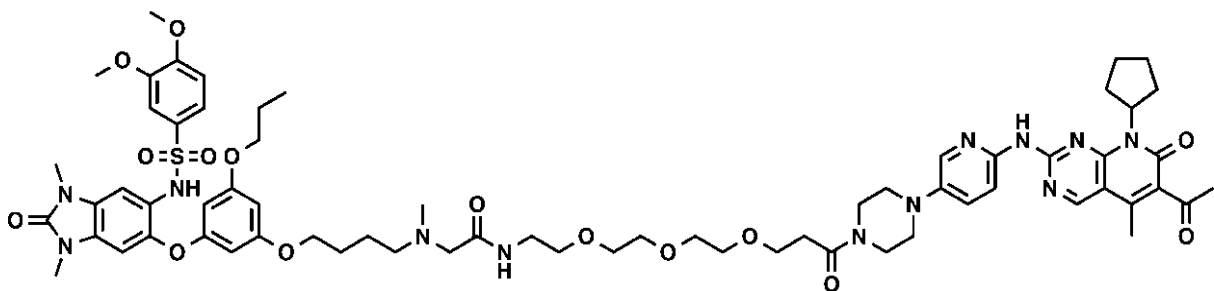
表題化合物は、例 6 7 化合物の調製と同じ手順を使用して、白色の固体として合成した (8 m g 、 6 5 %) 。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 9.05 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.84 - 6.72 (m, 1H), 6.67 - 6.50 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.00 (p, J = 8.9 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.86 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 15H), 3.60 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.56 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 1.1 Hz, 4H), 3.26 - 3.22 (m, 5H), 2.96 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.70 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.50 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.42 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.31 (dd, J = 12.5, 7.3 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.93 (dt, J = 16.9, 8.3 Hz, 4H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.72 (dt, J = 19.2, 9.6 Hz, 4H), 1.00 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 3H) . H R M S (E S I - T O F) m / z : [M + H] $^+$ C₆₂H₇₉N₁₂O₁₃S $^+$ についての計算値、 1 2 3 1 . 5 6 0 5 、実測値、 1 2 3 1 . 5 6 2 1 。

20

30

【 0 3 4 5 】

【 化 1 4 4 】



40

例 74

N - (2 - (2 - (2 - (3 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル)

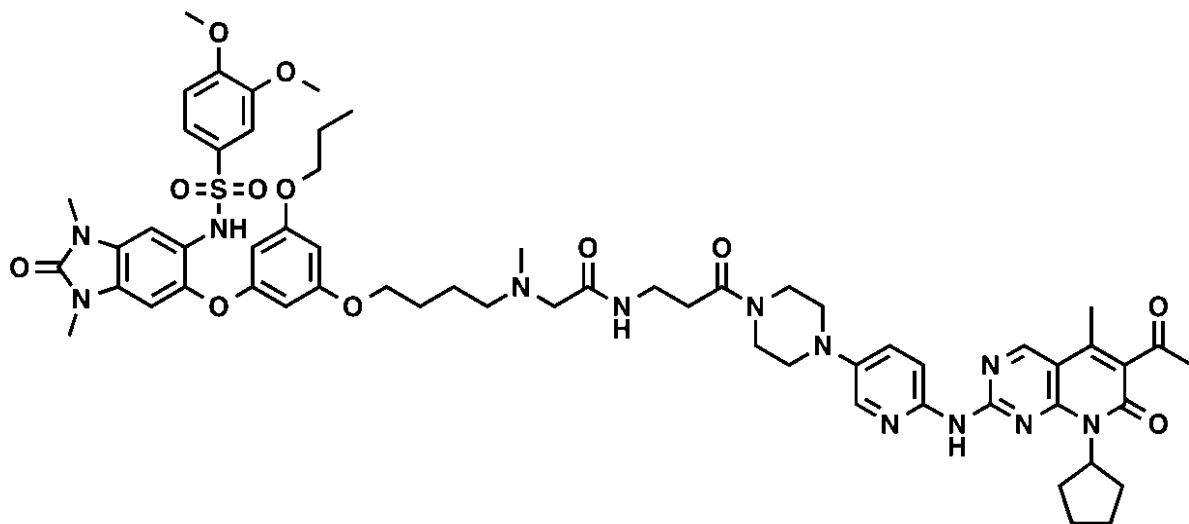
50

アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロボキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-2-(4-(3-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホンアミド)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)-5-プロボキシフェノキシ)ブチル)(メチル)アミノ)アセトアミド(例74) 表題化合物は、例67化合物の調製と同じ手順を使用して、白色の固体として合成した(8mg、61%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD)

9.06 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.00 (p, J = 9.0 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 36.9 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 - 3.70 (m, 13H), 3.63 - 3.52 (m, 15H), 3.45 - 3.36 (m, 5H), 3.29 - 3.19 (m, 5H), 2.95 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.50 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.92 (q, J = 8.3, 7.9 Hz, 4H), 1.81 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 1.71 (ddd, J = 23.2, 12.4, 6.2 Hz, 4H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ C₆₆H₈₇N₁₂O₁₅S⁺ についての計算値、1319.6129、実測値、1319.6132。

【0346】

【化145】



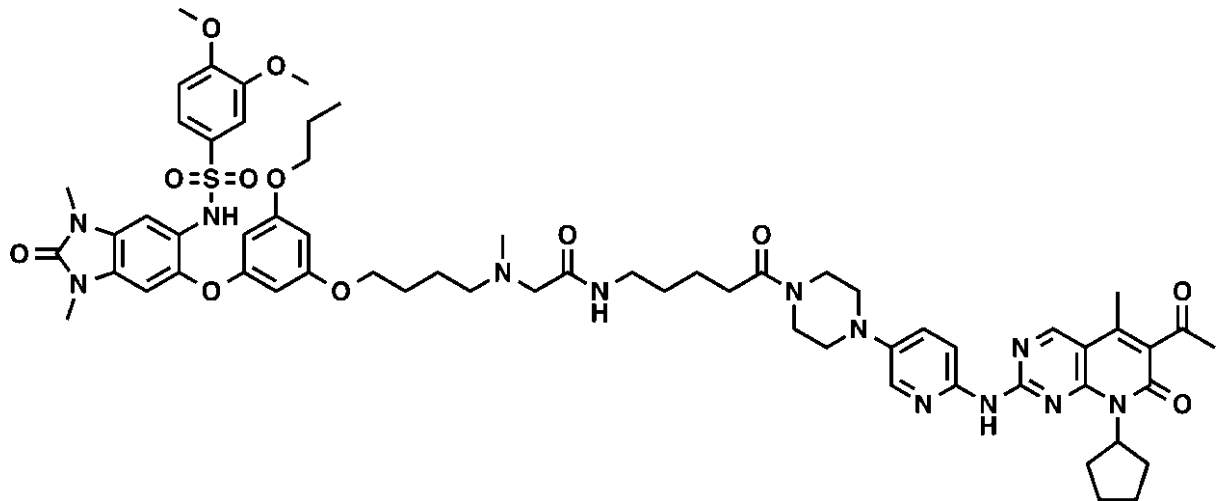
例75

N-(3-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-2-(4-(3-(6-(3,4-ジメトキシフェニル)スルホンアミド)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキシ)-5-プロボキシフェノキシ)ブチル)(メチル)アミノ)アセトアミド(例75) 表題化合物は、例67化合物の調製と同じ手順を使用して、白色の固体として合成した(9mg、76%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.07 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.14 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.01 (p, J = 8.9 Hz, 1H), 5.74 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.61 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 48.7 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.76 (t, J = 6.6 Hz, 6H), 3.69 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 1.2 Hz, 5H), 3.40 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 3.30 - 3.21 (m, 7H), 2.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.51 (d, J =

1.2 Hz, 3H), 2.43 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.10 (s, 2H), 1.91 (q, J = 8.1 Hz, 4H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.72 (dq, J = 14.0, 7.1 Hz, 4H), 1.00 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 3H). HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ C₅₇H₇₀N₁₁O₁₁S⁺ についての計算値、1187.5343、実測値、1187.5355。

【0347】

【化146】

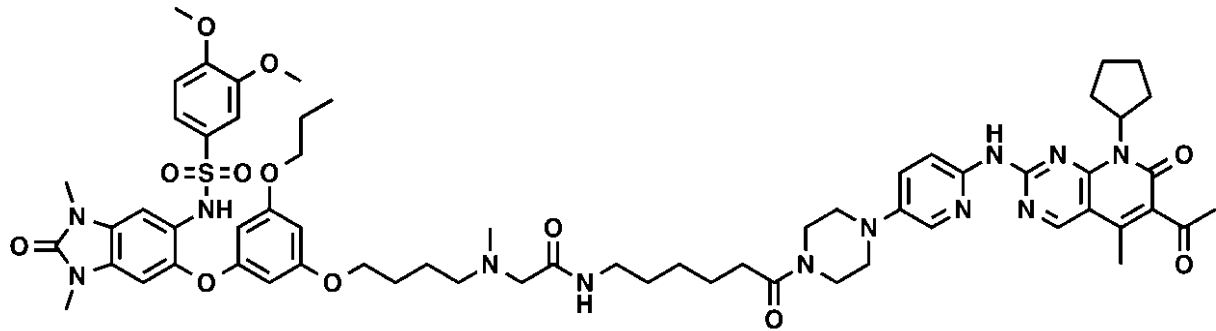


例 76

N - (5 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソペンチル) - 2 - ((4 - (3 - ((6 - ((3 , 4 - ジメトキシフェニル) スルホンアミド) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) - 5 - プロポキシフェノキシ) プチル) (メチル) アミノ) アセトアミド (例 7 6) 表題化合物は、例 6 7 化合物の調製と同じ手順を使用して、白色の固体として合成した (5 m g 、 4 1 %) 。 ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) 9.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.14 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.01 (p, J = 8.9 Hz, 1H), 5.73 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.62 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 2H), 3.86 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.79 - 3.68 (m, 10 H), 3.60 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.40 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.34 - 3.23 (m, 7H), 2.95 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 2.50 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 2.48 - 2.38 (m, 5H), 2.31 (q, J = 9.0, 7.5 Hz, 2H), 2.10 (s, 2H), 1.92 (dt, J = 15.5, 7.9 Hz, 4H), 1.82 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 1.72 (dq, J = 20.1, 6.3, 5.5 Hz, 4H), 1.61 (dq, J = 28.9, 7.8 Hz, 4H), 1.00 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 3H). HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ C₆₂H₇₉N₁₂O₁₂S⁺ についての計算値、1215.5656、実測値、1215.5637。

【0348】

【化 1 4 7】



10

例 77

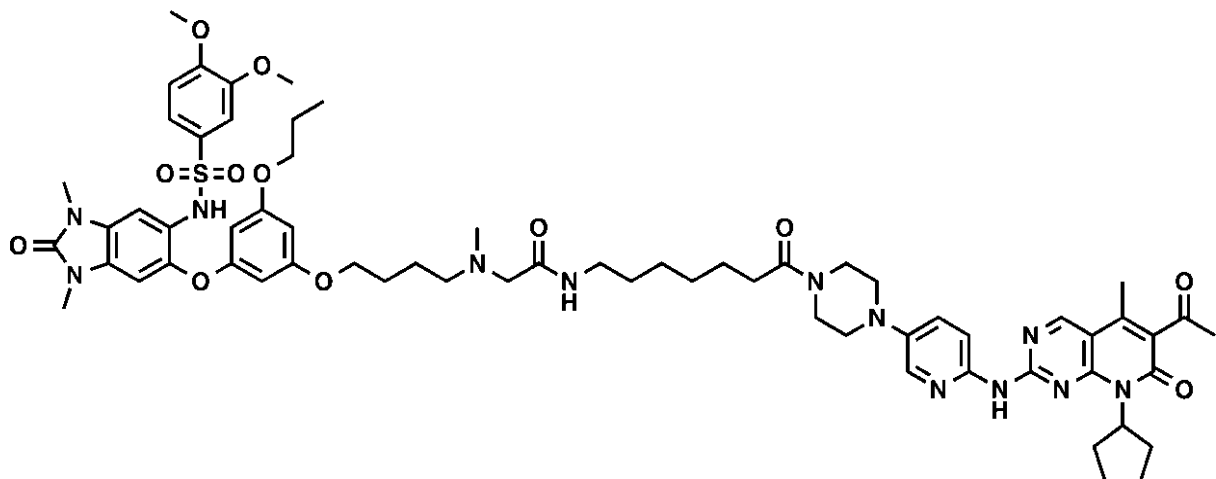
N - (6 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキシル) - 2 - ((4 - (3 - ((6 - ((3 , 4 - ジメトキシフェニル) スルホンアミド) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキシ) - 5 - プロポキシフェノキシ) ブチル) (メチル) アミノ) アセトアミド (例 7 7) 表題化合物は、例 6 7 化合物の調製と同じ手順を使用して、白色の固体として合成した (6 m g 、 4 1 %) 。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 9.07 (s , 1H) , 8.16 (d , J = 9.6 Hz , 1H) , 7.85 (s , 1H) , 7.53 (d , J = 9.5 Hz , 1H) , 7.31 (d , J = 1.2 Hz , 1H) , 7.18 (dd , J = 8.5 , 1.9 Hz , 1H) , 7.13 (d , J = 2.1 Hz , 1H) , 6.78 (d , J = 8.4 Hz , 1H) , 6.61 (d , J = 1.2 Hz , 1H) , 6.14 (t , J = 1.9 Hz , 1H) , 6.05 - 5.93 (m , 1H) , 5.74 (t , J = 1.9 Hz , 1H) , 5.62 (t , J = 1.9 Hz , 1H) , 3.96 (d , J = 46.5 Hz , 2H) , 3.86 (t , J = 5.9 Hz , 2H) , 3.81 (d , J = 1.3 Hz , 3H) , 3.79 - 3.69 (m , 10H) , 3.60 (d , J = 1.3 Hz , 3H) , 3.41 (d , J = 1.3 Hz , 3H) , 3.25 (d , J = 1.3 Hz , 7H) , 2.95 (d , J = 1.3 Hz , 3H) , 2.50 (d , J = 1.3 Hz , 3H) , 2.43 (d , J = 6.8 Hz , 5H) , 2.31 (q , J = 9.0 , 7.5 Hz , 2H) , 2.09 (s , 2H) , 1.92 (dt , J = 15.7 , 8.0 Hz , 4H) , 1.82 (q , J = 7.1 , 6.6 Hz , 2H) , 1.73 (ddt , J = 16.9 , 10.7 , 6.1 Hz , 4H) , 1.59 (dp , J = 38.0 , 7.4 Hz , 4H) , 1.38 (p , J = 7.8 Hz , 2H) , 1.01 (td , J = 7.4 , 1.3 Hz , 3H) . H R M S (E S I - T O F) m / z : [M + H] $^+$ $\text{C}_{63}\text{H}_{80}\text{N}_{12}\text{O}_{12}\text{S}$ $^+$ についての計算値、1229.5812、実測値、1229.5802。

20

30

【 0 3 4 9】

【化 1 4 8】



40

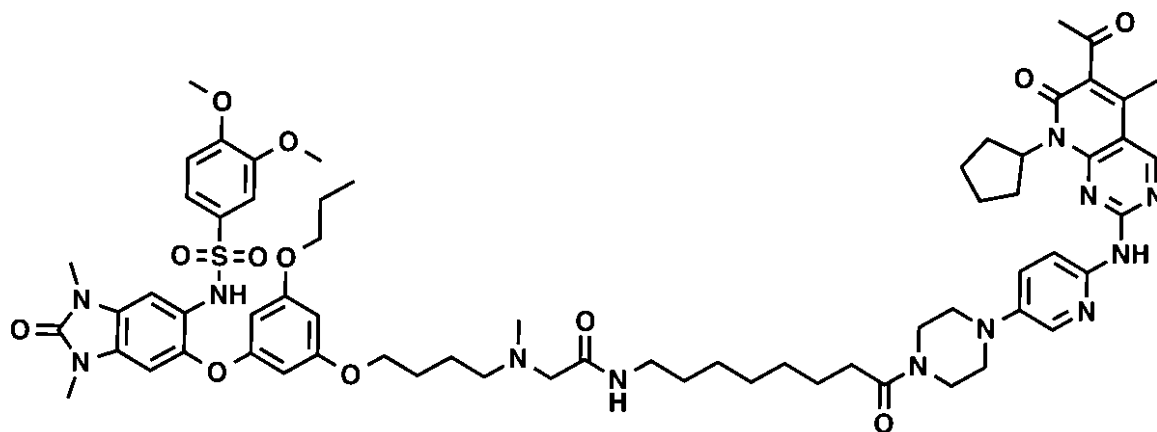
例 78

50

10

20

【化 1 4 9】



例 79

30

40

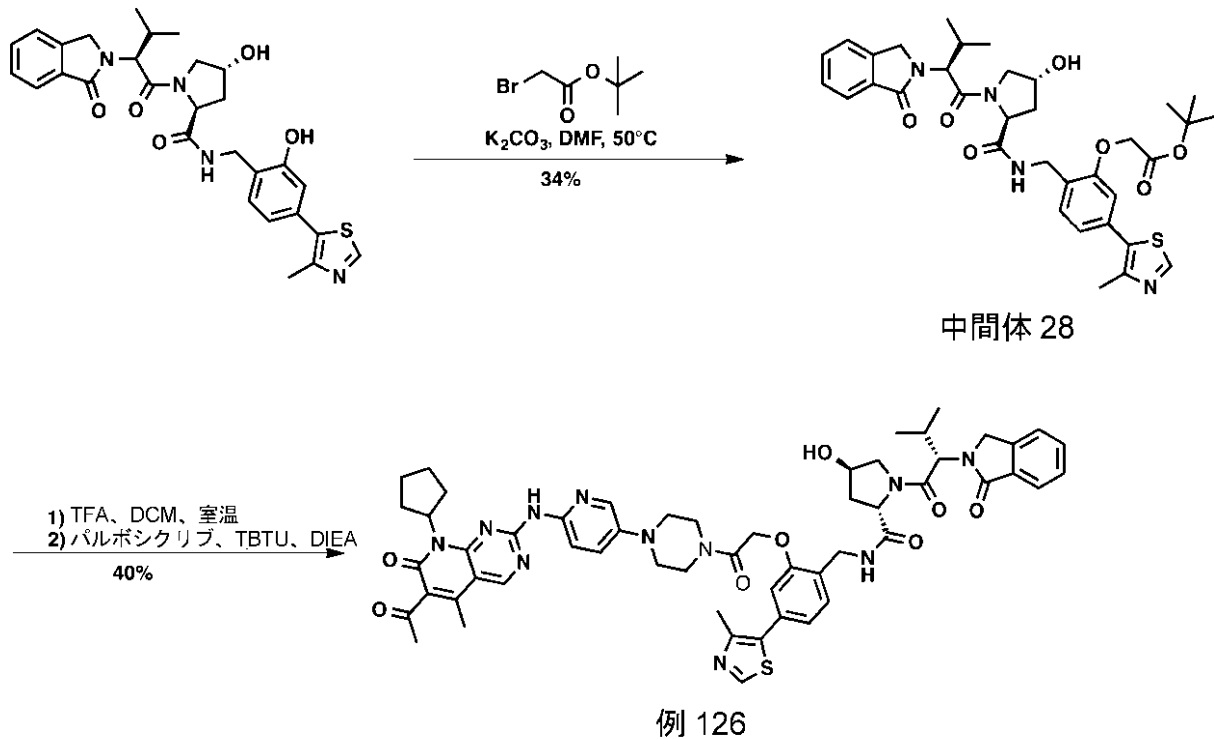
50

3.4 Hz, 5H), 2.31 (dd, $J = 12.5, 7.5$ Hz, 2H), 2.10 (s, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 4H), 1.82 (q, $J = 7.1, 6.6$ Hz, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 4H), 1.59 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.56 - 1.48 (m, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.03 - 0.90 (m, 3H). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ $C_{65}H_{85}N_{12}O_{12}S^+$ についての計算値、1257.6125、実測値、1257.6103。

【0351】

【化150】

スキーム 36: 例 126 の合成



tert - ブチル 2 - (2 - (((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド) メチル) - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェノキシ) アセテート (中間体 28) (2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) - 1 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (124 mg、0.23 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (130 mg、0.94 mmol) および tert - ブチル - 2 - プロモ - アセテートエステル (0.037 mL、0.25 mmol) を加えた。混合物を 50 で 18 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過して、溶解させることのできない材料を除去した。濾液を減圧下で濃縮した。得られる残渣を分取 HPLC によって精製して、表題化合物 (52 mg、34%) を褐色の油状物として得た。 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 9.10 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.88 - 4.85 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.68 - 4.46 (m, 6H), 3.99 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

【0352】

(2 S , 4 R) - N - (2 - (2 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イ

10

20

30

40

50

ル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-4-
 -(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-
 -メチル-2-(1-オキソイソインドリン-2-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-
 カルボキサミド(例126) 中間体28(52mg、0.078mmol)をDCM/
 TFA(2:1、3mL)に溶解させた。溶液を室温で3時間撹拌した後、濃縮した。残
 渣をDCM/DMF(3:1、2mL)に溶解させた。得られる溶液に、パルボシクリブ
 (33mg、0.074mmol)、TBTU(25mg、0.076mmol)、およ
 びDIEA(0.04mL、0.24mmol)を加えた。反応混合物を室温で18時間
 撹拌した。濃縮した後、得られる残渣を分取HPLCによって精製して、表題化合物(3
 2mg、40%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(600 MHz, メタノール-d₄) 9.07
 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.9 Hz, 1H),
 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7
 .51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.12 - 7.07 (m, 2H), 5.99 (p, J =
 8.9 Hz, 1H), 5.14 - 5.00 (m, 2H), 4.88 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.62 - 4.41 (m, 6H)
 , 4.02 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 4H)
), 3.39 - 3.30 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.43 - 2.38 (m
 , 1H), 2.37 - 2.23 (m, 3H), 2.16 - 2.05 (m, 3H), 1.98 - 1.85 (m, 2H), 1.76 - 1.6
 6 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.6 Hz, 3H). HRMS (ESI -
 TOF) m/z: [M + H]⁺ C₅₅H₆₂N₁₁O₈S⁺ についての計算値, 1036
 6.4498、実測値, 1036.4508。

10

20

【0353】

材料および方法：

化学的一般法

すべての化合物についてのHPLCスペクトルを、Agilent 1200シリーズの
 システムをDAD検出器と共に使用して取得した。クロマトグラフィーは、2.1×15
 0mmのZorbax 300SB-C18 5μmカラムにおいて、溶媒Aとしての0.
 1%のギ酸を含有する水および溶媒Bとしての0.1%のギ酸を含有するアセトニトリル
 を用い、0.4mL/分の流量で実施した。勾配プログラムは、次のとおりである：1%
 のB(0~1分)、1~99%のB(1~4分)、および99%のB(4~8分)。高分
 解能質量スペクトル(HRMS)データは、Agilent G1969A API-TOF 30
 OFを使用し、エレクトロスプレーイオン化(ESI)源を用い、陽イオンモードで取得
 した。核磁気共鳴(NMR)スペクトルは、Bruker DRX-600分光計におい
 て、プロトン(¹H NMR)については600MHz、炭素(¹³C NMR)につい
 ては150MHzで取得しており、化学シフトを()で報告する。分取HPLCは、A
 gilent Prep 1200シリーズにおいて、254nmに設定したUV検出器
 を用いて実施した。サンプルをPhenomenex Luna 75×30mm、5μ
 m、C₁₈カラムに室温で注入した。流量は、40mL/分とした。H₂O中10%(ま
 たは50%)のMeOH(A)(0.1%のTFA含有)(B)から100%のMeOH
 (A)の線形勾配を使用した。HPLCを使用して、ターゲット化合物の純度を確かめた
 。上述のHPLC法を使用すると、すべての最終化合物が、95%より高い純度を有した
 。

30

40

【0354】

細胞培養

乳がん細胞株(MCF7、T47D、およびZR-75-1)および黒色腫細胞株(A
 375、SK-MEL-2、SK-MEL-30、およびWM1382)を、10%FBS
 が補足されたDMEMまたはRPMIにおいて、ペニシリンおよびストレプトマイシンの
 存在下で培養した。

【0355】

細胞生存度アッセイ

異なる化合物の存在下で細胞を7~11日間培養した。化合物を含んだ培地を2日毎に

50

補充した。実験終了時に、培地を吸引し、生細胞を0.5%のクリスタルバイオレット染料で染色した。

【0356】

BrdU細胞増殖アッセイ

BrdU細胞増殖キット(Millipore)を製造者の指示通りに使用して、BrdU取込みを測定した。簡潔に述べると、96ウェルプレートにおいてER+または黒色腫細胞を 1×10^5 細胞/mlで播いた。翌日、培養した細胞を、異なる濃度のアベマシクリブまたはパルボシクリブで12時間処理した後、BrdU標識溶液と共に4時間インキュベートした。分光光度計マイクロプレートリーダーを450/550nmの二重波長で用い、BrdU吸光度を測定した。測定された吸光度は、細胞増殖の度合いを反映していた。各群を3通りに培養した。

10

【0357】

定量的リアルタイムPCR分析

細胞をCDK4/6iで24時間処理し、RNeasy Miniキット(Qiagen)を使用して全RNAを抽出した。SuperScript III First Strand Synthesis System(Thermo Fisher)を用いて相補的DNA(cDNA)を合成した。ABI-7500 Fast Real-Time PCR Systemを用い、Fast SYBR Green Master Mixを使用して、定量的リアルタイムPCRを実施した。ハウスキーピング遺伝子GAPDHを使用して、サンプルを標準化した。発現の差を、CT法を使用して算出した。

20

【0358】

PCR分析では、以下のプライマー配列を使用した。

GAPDH:

F: 5' - ACAACTTTTGGTATCGTGGAAGG - 3' (配列番号1);

R: 5' - GCCATCACGCCACAGTTTTC - 3' (配列番号2)

CDK4:

F: 5' - CTGGTGTTTGAAGCATGTAGACC - 3' (配列番号3);

R: 5' - GATCCTTGATCGTTTTCGGCTG - 3' (配列番号4)

CDK6:

F: 5' - TCTTTCATTTCACACCCGAGTAGTGCC - 3' (配列番号5);

R: 5' - TGAGGTTTAGAGCCATCTGGAAA - 3' (配列番号6)

CCNA2:

F: 5' - CGCTGGCGGTAAGTGAAGTTC - 3' (配列番号7);

R: 5' - GAGGAACGGTGACATGCTCAT - 3' (配列番号8)

PLK1:

F: 5' - CACCAGCACGTCGTAGGATTTC - 3' (配列番号9);

R: 5' - CCGTAGGTAGTATCGGGCCTTC - 3' (配列番号10)

30

【0359】

ウェスタンブロットアッセイ

細胞可溶化液からBCAによってタンパク質濃度を求め、等しい量のタンパク質をBis-Tris 4~12%ゲルに載せた。1x泳動緩衝液(25mMのTris、pH8.3、1.92Mのグリシン、0.1%のSDS)を使用して、ゲルを80Vで4時間泳動にかけた。転写緩衝液(25mMのTris、pH8.3、1.92Mのグリシン、20%のメタノール)を使用して、タンパク質を100Vで2時間かけてニトロセルロース膜に移した。ボンソーS染色(0.1%のボンソーS、1%の酢酸)を使用して、タンパク質の膜への転写を確認した後、ブロッキング緩衝液(TBS中5%の無脂肪粉乳、0.1%のTween、0.02%のアジ化ナトリウム)を使用して、膜を室温で30分間ブロッキングした。ブロッキングされた膜を、ブロッキング緩衝液中にて一次抗体(1:1000希釈)と共に4で終夜インキュベートした。一次リン光体抗体を使用したときは

40

50

、乳の代わりに5% BSAと共に膜をインキュベートした。膜を洗浄緩衝液(TBS中0.1%のTween)で10分ずつ3回洗浄した後、TBS中2.5%の無脂肪粉乳、0.1%のTween中にて二次HRP結合抗体(1:5000希釈)と共に室温で1時間インキュベートした。膜を洗浄緩衝液(TBS中0.1%のTween)で10分ずつ3回洗浄した。膜をECLと共に1分間インキュベートし、青いオートラジオグラフィックフィルムに暴露した後、タンパク質を検出した。

【0360】

実施例5 CDK4/6阻害剤は、高濃度ではCDK4/6活性を抑制しない

MCF7、T47D、またはZR-75-1乳がん細胞を、0、0.1、0.3、1、3、10、または30 μMのパルボシクリブ(PB)またはアベマシクリブ(AB)で24時間処理し、次いで、溶解させ、ホスホ-Rb、PLK1、サイクリンA、ならびに(対照としての)全Rbおよびアクチンに対する抗体で免疫プロットした(図1、パネルAおよびB)。同様に、SK-MEL-2、SK-MEL-30、またはMCF7黒色腫細胞を、0、0.1、0.3、1、3、10、または30 μMのパルボシクリブ(PB)、アベマシクリブ(AB)、または219476で24時間処理し、次いで、溶解させ、ホスホ-Rb、PLK1、サイクリンA、ならびに(対照としての)全Rbおよびアクチンに対する抗体で免疫プロットした(図1、パネルC、D、およびE)。結果から、試験した3種すべてのCDK4/6阻害剤が、狭い活性枠しかもたなかったことが示唆された。これら阻害剤は、予想どおり、低濃度で投与すると、乳がんまたは黒色腫細胞において、(Rbリン酸化(pRbレベル)によって証明されるとおり)CDK4/6活性を抑制せず、驚いたことに、高濃度(たとえば、約10 μM以下の濃度)で投与しても、CDK4/6活性を抑制しなかった。

【0361】

実施例6 CDK4/6阻害剤は、PLK1およびサイクリンA mRNAの発現を増加させる

MCF7、T47D、もしくはZR-75-1乳がん細胞、またはSK-MEL-2もしくはSK-MEL-30黒色腫細胞を、0、1、7.5、15、または30 μMのパルボシクリブまたはアベマシクリブで24時間処理し、次いで、溶解させ、Rb/E2F下流ターゲットであるPLK1およびサイクリンA(CCN2)の発現についてのPCR分析にかけた。パルボシクリブもアベマシクリブも、mRNAレベルではPLK1またはサイクリンAの発現を抑制せず、実際のところ、阻害剤濃度の上昇と遺伝子発現の増加とは正相関があった(図2および3)。このデータは、CDK4/6阻害剤が、高濃度で投与されるとCDK4/6活性を抑制しないことの説明となる機構的事実を示唆している。

【0362】

実施例7 CDK4/6阻害剤は、高濃度では細胞増殖をそれほど有効に抑制しない

MCF7、T47D、もしくはZR-75-1乳がん細胞、またはSK-MEL-2もしくはSK-MEL-30黒色腫細胞を、0、0.3、1、3、10、20、または30 μMのパルボシクリブまたはアベマシクリブで16時間処理し、BrdU組込みアッセイを使用して、S期の細胞周期進行を明らかにした。実施例5および6(上記)における結果と一致して、結果から、阻害剤濃度の上昇と細胞周期進行の抑制とに逆相関があったことが示された(図4)。

【0363】

実施例8 CDK4/6阻害剤は、CDK4/6の発現を増加させる

MCF7、T47D、もしくはZR-75-1乳がん細胞、またはSK-MEL-2黒色腫細胞を、0、0.1、0.3、1、3、10、または30 μMのパルボシクリブ(PB)またはアベマシクリブ(AB)で24時間処理し、次いで、溶解させ、CDK4、CDK6、およびアクチンに対する抗体で免疫プロットした。結果からは、CDK4/6阻害剤のCDK4およびCDK6活性阻害能にもかかわらず、阻害剤は、CDK4およびCDK6両方の発現を実際には上向き調節し、阻害剤濃度の上昇とCDK4/6発現の増加

とに正相関があることが示された（図5、パネルA～C）。このデータは、CDK4/6阻害剤濃度とPLK1およびサイクリンA mRNAの発現増加の間にある正相関の説明となる機構的事実を示唆している。

【0364】

MCF7、T47D、またはZR-75-1乳がん細胞を、0、1、7.5、15、または30 μMのパルボシクリブまたはアベマシクリブで24時間処理し、次いで、溶解させ、CDK4の発現についてのPCR分析にかけた。CDK4/6阻害剤は、CDK4 mRNAの発現を上向き調節せず（図6）、CDK4/6阻害剤が、（転写を増進するまたはmRNA半減期を延長するのではなく）タンパク質分解を阻害することによりCDK4/6タンパク質発現を増加させることが示唆された。

10

【0365】

上記発見を確認するために、V5でタグ付けされたCDK4またはV5でタグ付けされたCDK6を異所性に発現する293H細胞を、1、3、または10 μMのパルボシクリブ（PB）、アベマシクリブ（AB）、またはリボシクリブ（RIB）で24時間処理し、次いで、溶解させ、（V5でタグ付けされたCDK4またはCDK6を検出するための）V5およびアクチンに対する抗体で免疫プロットした。図5と一致して、調べた3種すべてのCDK4/6阻害剤によって、V5でタグ付けされたCDK4およびCDK6の発現が上向き調節された（図7）。

【0366】

実施例9 CDK4/6阻害剤は、CDK4のユビキチン化を妨げる

20

V5でタグ付けされたCDK4とHAでタグ付けされたユビキチンを異所性に同時発現する293H細胞を、1または10 μMのパルボシクリブまたはアベマシクリブで24時間処理し、次いで、溶解させ、1）（V5でタグ付けされたCDK4を引き出すために）V5抗体を用いて免疫沈降にかけた後、（HAでタグ付けされたユビキチンを検出するために）HAについて免疫プロットするか、または2）V5、HA、およびアクチンに対する抗体で、そのまま免疫プロットした。データから、CDK4/6阻害剤が、CDK4のユビキチン化を阻害し、したがって、これを分解から保護し、CDK4の細胞内レベルを上昇させることが示唆された（図8、パネルA）。

【0367】

T47D乳がん細胞を、1または10 μMのアベマシクリブの存在下または非存在下、プロテアソーム阻害剤MG132で24時間処理し、次いで、溶解させ、1）CDK4抗体を用いた免疫沈降にかけた後、ユビキチンについて免疫プロットするか、または2）ユビキチン、CDK4、およびアクチンに対する抗体でそのまま免疫プロットした。V5でタグ付けされたCDK4についての上の結果と一致して、データから、CDK4/6阻害剤が、未変性CDK4のユビキチン化を阻害することが示された（図8、パネルB）。

30

【0368】

実施例10 CDK4/6発現の増加は、CDK4/6阻害剤有効性の低下と関連付けられる

MCF7細胞を1 μMのパルボシクリブで12週間処理することにより、パルボシクリブに抵抗性であるMCF7乳がん細胞（MCF7-PBR）を作製した。次いで、MCF7-PBR細胞を1、3、または10 μMのパルボシクリブ（PB）で24時間処理し、次いで、溶解させ、ホスホ-Rb（pRB）、Rb（RB）、PLK1、サイクリンA、CDK2、CDK6、およびアクチンに対する抗体で免疫プロットした（図9）。これらの結果によって、MCF7-PBR細胞のパルボシクリブに対する抵抗性が確認され、この抵抗性が、CDK6の発現の増進と関連していることが証明された（アクチン対照が、MCF7およびMCF7-PBRレーンにおける全タンパク質に等しい量を示すことに注目しながら、MCF7レーンにおけるCDK6レベルを、MCF7-PBRレーンのいずれかにおけるCDK6レベルと比較する）。

40

【0369】

実施例11 パルボシクリブは、Rbリン酸化を、ER+乳がん細胞においてより有効に

50

抑制する

MCF7もしくはT47D乳がん細胞、またはSK-MEL-2、A375、もしくはWM1382黒色腫細胞を、0.5 μMのバルボシクリブで24時間処理し、または処理せず、次いで、溶解させ、ホスホ-Rb(pRb)、サイクリンA、PLK1、CDK4、CDK6、およびアクチンに対する抗体で免疫プロットした(図9)。結果から、バルボシクリブが、Rbリン酸化を、黒色腫細胞よりER+乳がん細胞において有効に抑制することが示された。

【0370】

実施例12 CDK4/6分解剤/破壊剤は、CDK4/6活性を阻害し、CDK4/6発現を抑制する

MCF7乳がん細胞を、1または5 μMのXY019-095、XY019-098、XY019-0100、XY019-105A、XY019-105B、XY019-106、またはXY019-108で24時間処理し、次いで、溶解させ、CDK4、CDK6、およびアクチンに対する抗体で免疫プロットした(図10、パネルA)。結果から、XY019-098、XY019-106、およびXY019-108が、1 μMでさえ、CDK4/6発現の抑制において特に有効であり、この効果が、5 μMでも減少しなかったことが示された。T47D乳がん細胞を、0.1、0.3、1、3、10、または30 μMのXY019-106で24時間処理し、次いで、溶解させ、ホスホ-Rb(pRb)、CDK4、およびアクチンに対する抗体で免疫プロットした(図10、パネルB)。結果から、XY019-106が、CDK4発現を抑制し、(Rbリン酸化の減少によって証明されるとおり)CDK4活性も阻害し、0.3 μM程度の低い濃度で有意に有効であることが示された。さらに、XY019-106は、バルボシクリブなどのCDK4/6阻害剤とは異なり、高濃度(たとえば、30 μM程度の高い濃度)で投与されたときでさえ、Rbリン酸化を阻害した。

【0371】

SK-MEL-2またはA375黒色腫細胞(図11、パネルAおよびB)を、1または3 μMのXY019-106、XY028-002、XY028-003、XY028-004、XY028-005、XY028-006、またはXY028-007で24時間処理し、次いで、溶解させ、CDK4、CDK6、ホスホ-Rb(pRb)、およびアクチンに対する抗体で免疫プロットした。同様に、A375黒色腫細胞を、1または3 μMのバルボシクリブ(PB)、XY019-106、XY028-003、XY028-082、XY028-083、XY028-084、またはXY028-085で24時間処理し、次いで、溶解させ、CDK6、CDK4、ホスホ-Rb(pRb)、サイクリンA、PLK1、およびアクチンに対する抗体で免疫プロットした(図11、パネルC)。

【0372】

結果から、CDK4/6発現および(Rbリン酸化の減少によって証明される)CDK4/6活性両方の阻害における、CDK4/6分解剤/破壊剤、特に、XY019-106およびXY028-003の有効性が確認された。

【0373】

A375黒色腫細胞(図12、パネルA)を、1または3 μMのバルボシクリブ(PB)、XY019-106、XY028-003、XY028-132、XY028-133、XY028-114、XY028-097、XY028-105、またはXY028-106で24時間処理し、次いで、溶解させ、CDK4、CDK6、ホスホ-Rb(pRb)、およびアクチンに対する抗体で免疫プロットした。同様に、A375黒色腫細胞を、1または3 μMのバルボシクリブ(PB)、XY019-106、XY028-003、XY028-132、XY028-133、XY028-140、XY028-141、XY028-142、またはXY028-143で24時間処理し、次いで、溶解させ、CDK6、CDK4、ホスホ-Rb(pRb)、サイクリンA、PLK1、およびアクチンに対する抗体で免疫プロットした(図12、パネルB)。同様に、A375黒色腫

10

20

30

40

50

細胞を、1または3 μ MのXY028-132、XY028-133、XY028-140、XY028-141、XY028-142、XY028-143、XY028-144、またはXY028-145で24時間処理し、次いで、溶解させ、CDK6、CDK4、サイクリンA、PLK1、およびアクチンに対する抗体で免疫プロットした(図12、パネルC)。同様に、A375黒色腫細胞を、1または3 μ Mのバルボシクリブ(PB)、XY019-106、XY028-103、XY028-108、XY028-132、XY028-133、またはXY028-140で24時間処理し、次いで、溶解させ、CDK6、CDK4、ホスホ-Rb(pRb)、サイクリンA、PLK1、およびアクチンに対する抗体で免疫プロットした(図12、パネルD)。

【0374】

結果から、CDK4/6発現および(Rbリン酸化の減少によって証明される)CDK4/6活性両方の阻害における、CDK4/6分解剤、特に、XY028-133、XY028-140、XY019-106、およびXY028-003の有効性が確認された。

【0375】

A375黒色腫細胞(図13)を、1または3 μ Mのリボシクリブ(RB)、YX030-126、YX030-108、YX030-107、YX030-086、YX030-085、またはXY028-133で24時間処理し、次いで、溶解させ、CDK4、CDK6、サイクリンA、PLK1、ホスホ-Rb(pRb)、およびアクチンに対する抗体で免疫プロットした。

【0376】

結果から、リボシクリブ系CDK4/6分解剤、特に、YX-085が、CDK4/6発現および(Rbリン酸化の減少によって証明される)CDK4/6活性両方の阻害において、同様に有効であることが証明された。

【0377】

A375黒色腫細胞(図14)を、1または3 μ Mのアベマシクリブ(AB)、YX030-125、YX030-117、YX030-118、またはXY028-133で24時間処理し、次いで、溶解させ、CDK4、CDK6、サイクリンA、PLK1、ホスホ-Rb(pRb)、およびアクチンに対する抗体で免疫プロットした。

【0378】

ZR-75-1乳がん細胞(図15、パネルA)またはSK-MEL-2黒色腫細胞(図15、パネルB)を、1または5 μ Mのアベマシクリブ(AB)、YX26-56、YX26-58、またはYX26-66で24時間処理し、次いで、溶解させ、ホスホ-Rb(pRb)、全Rb、PLK1、サイクリンA、CDK4、CDK6、およびアクチンに対する抗体で免疫プロットした。結果から、アベマシクリブ系CDK4/6分解剤/破壊剤が、CDK4/6発現および(Rbリン酸化の減少によって証明される)CDK4/6活性両方の阻害において、同様に有効であることが証明された。

【0379】

A375黒色腫細胞(図16、パネルA)を、0.3または1 μ MのXY028-140、YX039-65、YX039-48、YX039-123、YX039-56、YX039-124、またはYX039-147で24時間処理した。A375黒色腫細胞を、1または3 μ MのXY028-140、YX039-56、YX039-65、またはXY028-133で処理した(図16、パネルB)。細胞を溶解させ、ホスホ-Rb(pRb)、全Rb、PLK1、サイクリンA、CDK4、CDK6、およびアクチンに対する抗体で免疫プロットした。結果から、CDK4/6発現および(Rbリン酸化の減少によって証明される)CDK4/6活性両方の阻害における、CDK4/6分解剤、特に、XY028-133の有効性が確認された。

【0380】

T47D乳がん細胞(図17)を、0.3または1 μ MのXY028-140、YX039-48、YX039-123、YX039-56、YX039-124、YX039

10

20

30

40

50

- 65、YX039-147、またはYX039-74で24時間処理し、次いで、溶解させ、ホスホ-Rb(pRb)、全Rb、PLK1、サイクリンA、CDK4、CDK6、およびアクチンに対する抗体で免疫プロットした。結果から、CDK4/6発現および(Rbリン酸化の減少によって証明される)CDK4/6活性両方の阻害における、CDK4/6分解剤、特に、XY028-140およびYX039-123の有効性が確認された。

【0381】

A375黒色腫細胞(図18)を、1または3μMのXY028-133、YX044-18、YX044-22、XY028-140、YX044-19、またはYX044-38で24時間処理し、次いで、溶解させ、ホスホ-Rb(pRb)、全Rb、PLK1、サイクリンA、CDK4、CDK6、およびアクチンに対する抗体で免疫プロットした。結果から、CDK4/6発現および(Rbリン酸化の減少によって証明される)CDK4/6活性両方の阻害における、CDK4/6分解剤、特に、XY028-133およびYX044-18の有効性が確認された。

10

【0382】

T47D乳がん細胞(図19)を、0.3または1μMのXY028-133、YX044-18、YX044-22、XY028-140、YX044-19、またはYX044-38で24時間処理し、次いで、溶解させ、ホスホ-Rb(pRb)、全Rb、PLK1、サイクリンA、CDK4、CDK6、およびアクチンに対する抗体で免疫プロットした。結果から、CDK4/6発現および(Rbリン酸化の減少によって証明される)CDK4/6活性両方の阻害における、CDK4/6分解剤、特に、XY028-140、YX044-22、およびYX044-19の有効性が確認された。

20

【0383】

実施例13 CDK4/6分解剤/破壊剤は、がん細胞増殖を阻害する

A375黒色腫細胞(図20)を、1または2μMのバルボシクリブまたはXY028-133で7日間処理した。明視野画像処理によって、黒色腫細胞では、XY028-133が、がん細胞増殖の阻害において、同じ濃度ではバルボシクリブより有効であったことが示された。

【0384】

A375黒色腫細胞(図21)を、0.03、0.1、0.3、1、または3μMのバルボシクリブまたはXY028-133で11日間処理した。クリスタルバイオレット染色によって、黒色腫細胞では、XY028-133が、がん細胞増殖の阻害において、1および3μMでバルボシクリブより有効であったことが示された。

30

【0385】

T47D乳がん細胞(図22)を、0.03、0.1、0.3、1、または3μMのバルボシクリブ、XY028-140、YX039-48、YX039-124、YX039-123、YX039-147、YX039-56、またはYX039-65で11日間処理した。クリスタルバイオレット染色によって、CDK4/6分解剤、特に、XY028-140、YX039-123、YX039-56、およびYX039-65が、乳がん細胞において、がん細胞増殖を、同じ濃度ではバルボシクリブより有効に阻害したことが示された。

40

【0386】

T47D乳がん細胞(図23)を、0.003、0.01、または0.03μMのバルボシクリブ、XY028-140、YX039-123、YX039-56、またはYX039-65で11日間処理した。クリスタルバイオレット染色によって、CDK4/6分解剤が、乳がん細胞において、がん細胞増殖を、同じ濃度ではバルボシクリブより有効に阻害したことが示された。

【0387】

他の実施形態

本発明について、その詳細な説明と共に記載してきたが、前述の記載事項は、説明のため

50

めのものであり、本発明の範囲を限定するものでなく、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によって規定されると理解される。他の態様、利点、および変更形態は、以下の特許請求の範囲の範囲内に含まれる。

【 0 3 8 8 】

【 表 2 - 1 】

参考文献

- Bondeson, D. P., A. Mares, I. E. Smith, E. Ko, S. Campos, A. H. Miah, K. E. Mulholland, N. Routly, D. L. Buckley, J. L. Gustafson, N. Zinn, P. Grandi, S. Shimamura, G. Bergamini, M. Faelt-Savitski, M. Bantscheff, C. Cox, D. A. Gordon, R. R. Willard, J. J. Flanagan, L. N. Casillas, B. J. Votta, W. den Besten, K. Famm, L. Kruidenier, P. S. Carter, J. D. Harling, I. Churcher and C. M. Crews (2015). "Catalytic in vivo protein knockdown by small-molecule PROTACs." Nat Chem Biol **11**(8): 611-617. 10
- Buckley, D. L. and C. M. Crews (2014). "Small-molecule control of intracellular protein levels through modulation of the ubiquitin proteasome system." Angew Chem Int Ed Engl **53**(9): 2312-2330.
- Buckley, D. L., J. L. Gustafson, I. Van Molle, A. G. Roth, H. S. Tae, P. C. Gareiss, W. L. Jorgensen, A. Ciulli and C. M. Crews (2012). "Small-molecule inhibitors of the interaction between the E3 ligase VHL and HIF1alpha." Angew Chem Int Ed Engl **51**(46): 11463-11467. 20
- Buckley, D. L., K. Raina, N. Darricarrere, J. Hines, J. L. Gustafson, I. E. Smith, A. H. Miah, J. D. Harling and C. M. Crews (2015). "HaloPROTACS: Use of Small Molecule PROTACs to Induce Degradation of HaloTag Fusion Proteins." ACS Chem Biol **10**(8): 1831-1837.
- Buckley, D. L., I. Van Molle, P. C. Gareiss, H. S. Tae, J. Michel, D. J. Noblin, W. L. Jorgensen, A. Ciulli and C. M. Crews (2012). "Targeting the von Hippel-Lindau E3 ubiquitin ligase using small molecules to disrupt the VHL/HIF-1alpha interaction." J Am Chem Soc **134**(10): 4465-4468. 30
- Burkhardt, D. L. and J. Sage (2008). "Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene." Nat Rev Cancer **8**(9): 671-682.
- Chamberlain, P. P., A. Lopez-Girona, K. Miller, G. Carmel, B. Pagarigan, B. Chie-Leon, E. Rychak, L. G. Corral, Y. J. Ren, M. Wang, M. Riley, S. L. Delker, T. Ito, H. Ando, T. Mori, Y. Hirano, H. Handa, T. Hakoshima, T. O. Daniel and B. E. Cathers (2014). "Structure of the human Cereblon-DDB1-lenalidomide complex reveals basis for responsiveness to thalidomide analogs." Nat Struct Mol Biol **21**(9): 803-809. 40
- Finn, R. S., J. P. Crown, I. Lang, K. Boer, I. M. Bondarenko, S. O. Kulyk, J. Ettl, R. Patel, T. Pinter, M. Schmidt, Y. Shparyk, A. R. Thummala, N. L. Voytko, C. Fowst, X. Huang, S. T. Kim, S. Randolph and D. J. Slamon (2015). "The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study." Lancet Oncol **16**(1): 25-35. 50

【表 2 - 2】

Fischer, E. S., K. Bohm, J. R. Lydeard, H. Yang, M. B. Stadler, S. Cavadini, J. Nagel, F. Serluca, V. Acker, G. M. Lingaraju, R. B. Tichkule, M. Schebesta, W. C. Forrester, M. Schirle, U. Hassiepen, J. Ottl, M. Hild, R. E. Beckwith, J. W. Harper, J. L. Jenkins and N. H. Thoma (2014). "Structure of the DDB1-CRBN E3 ubiquitin ligase in complex with thalidomide." Nature **512**(7512): 49-53.

Galdeano, C., M. S. Gadd, P. Soares, S. Scaffidi, I. Van Molle, I. Birced, S. Hewitt, D. M. Dias and A. Ciulli (2014). "Structure-guided design and optimization of small molecules targeting the protein-protein interaction between the von Hippel-Lindau (VHL) E3 ubiquitin ligase and the hypoxia inducible factor (HIF) alpha subunit with in vitro nanomolar affinities." J Med Chem **57**(20): 8657-8663.

10

Hamilton, E. and J. R. Infante (2016). "Targeting CDK4/6 in patients with cancer." Cancer Treat Rev **45**: 129-138.

Herrera-Abreu, M. T., M. Palafox, U. Asghar, M. A. Rivas, R. J. Cutts, I. Garcia-Murillas, A. Pearson, M. Guzman, O. Rodriguez, J. Grueso, M. Bellet, J. Cortes, R. Elliott, S. Pancholi, J. Baselga, M. Dowsett, L. A. Martin, N. C. Turner and V. Serra (2016). "Early Adaptation and Acquired Resistance to CDK4/6 Inhibition in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer." Cancer Res **76**(8): 2301-2313.

20

Ito, T., H. Ando, T. Suzuki, T. Ogura, K. Hotta, Y. Imamura, Y. Yamaguchi and H. Handa (2010). "Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity." Science **327**(5971): 1345-1350.

Lai, A. C., M. Toure, D. Hellerschmied, J. Salami, S. Jaime-Figueroa, E. Ko, J. Hines and C. M. Crews (2016). "Modular PROTAC Design for the Degradation of Oncogenic BCR-ABL." Angew Chem Int Ed Engl **55**(2): 807-810.

30

Lim, J. S., N. C. Turner and T. A. Yap (2016). "CDK4/6 Inhibitors: Promising Opportunities beyond Breast Cancer." Cancer Discov **6**(7): 697-699.

Lu, J., Y. Qian, M. Altieri, H. Dong, J. Wang, K. Raina, J. Hines, J. D. Winkler, A. P. Crew, K. Coleman and C. M. Crews (2015). "Hijacking the E3 Ubiquitin Ligase Cereblon to Efficiently Target BRD4." Chem Biol **22**(6): 755-763.

Matsushime, H., M. E. Ewen, D. K. Strom, J. Y. Kato, S. K. Hanks, M. F. Roussel and C. J. Sherr (1992). "Identification and properties of an atypical catalytic subunit (p34^{PSK}-J3/cdk4) for mammalian D type G1 cyclins." Cell **71**(2): 323-334.

40

Meyerson, M. and E. Harlow (1994). "Identification of G1 kinase activity for cdk6, a novel cyclin D partner." Mol Cell Biol **14**(3): 2077-2086.

【表 2 - 3】

- Sherr, C. J., D. Beach and G. I. Shapiro (2016). "Targeting CDK4 and CDK6: From Discovery to Therapy." Cancer Discov **6**(4): 353-367.
- Turner, N. C., J. Ro, F. Andre, S. Loi, S. Verma, H. Iwata, N. Harbeck, S. Loibl, C. Huang Bartlett, K. Zhang, C. Giorgetti, S. Randolph, M. Koehler, M. Cristofanilli and P. S. Group (2015). "Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer." N Engl J Med **373**(3): 209-219.
- Winter, G. E., D. L. Buckley, J. Paulk, J. M. Roberts, A. Souza, S. Dhe-Paganon and J. E. Bradner (2015). "Phthalimide conjugation as a strategy for in vivo target protein degradation." Science **348**(6241): 1376-1381.
- Xie, T., S. M. Lim, K. D. Westover, M. E. Dodge, D. Ercan, S. B. Ficarro, D. Udayakumar, D. Gurbani, H. S. Tae, S. M. Riddle, T. Sim, J. A. Marto, P. A. Janne, C. M. Crews and N. S. Gray (2014). "Pharmacological targeting of the pseudokinase Her3." Nat Chem Biol **10**(12): 1006-1012.
- Yu, Q., E. Sicinska, Y. Geng, M. Ahnstrom, A. Zagozdzon, Y. Kong, H. Gardner, H. Kiyokawa, L. N. Harris, O. Stal and P. Sicinski (2006). "Requirement for CDK4 kinase function in breast cancer." Cancer Cell **9**(1): 23-32.
- Zengerle, M., K. H. Chan and A. Ciulli (2015). "Selective Small Molecule Induced Degradation of the BET Bromodomain Protein BRD4." ACS Chem Biol **10**(8): 1770-1777.

10

20

【図 1】

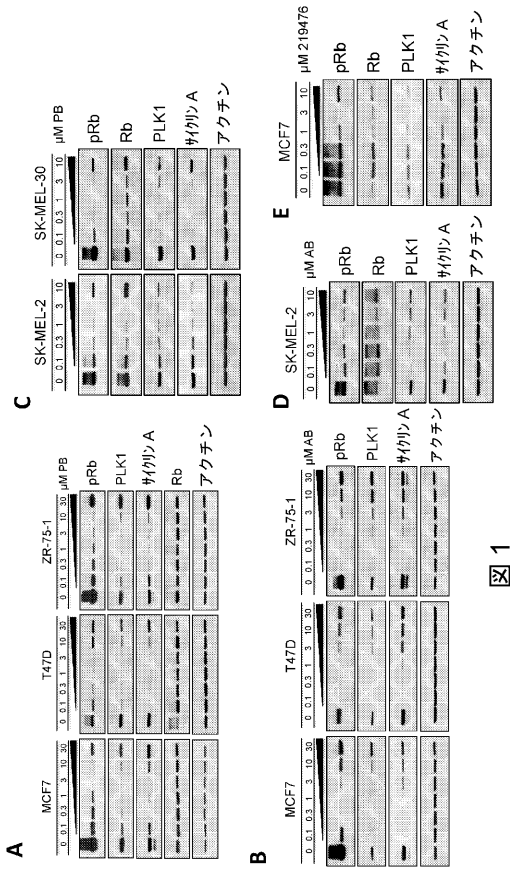


図 1

【図 3】

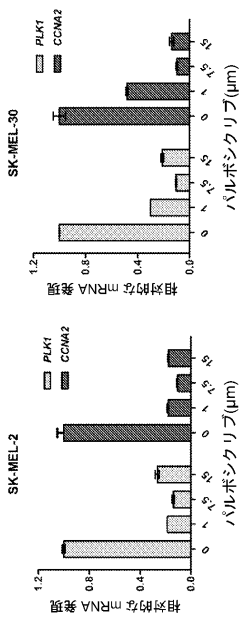


図 3

【図 2】

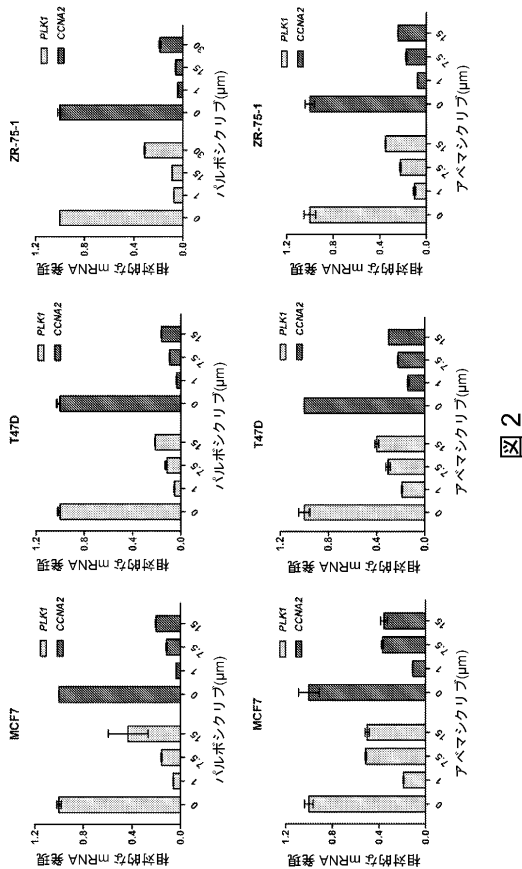


図 2

【図 4】

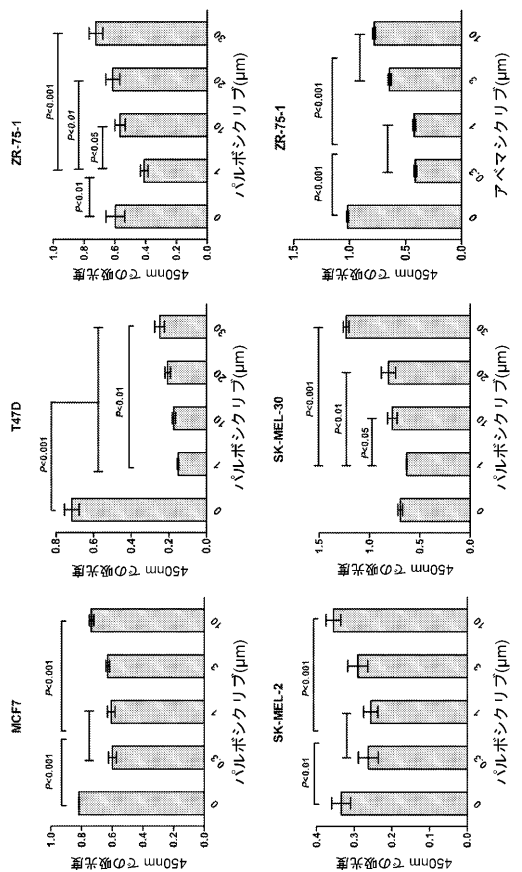
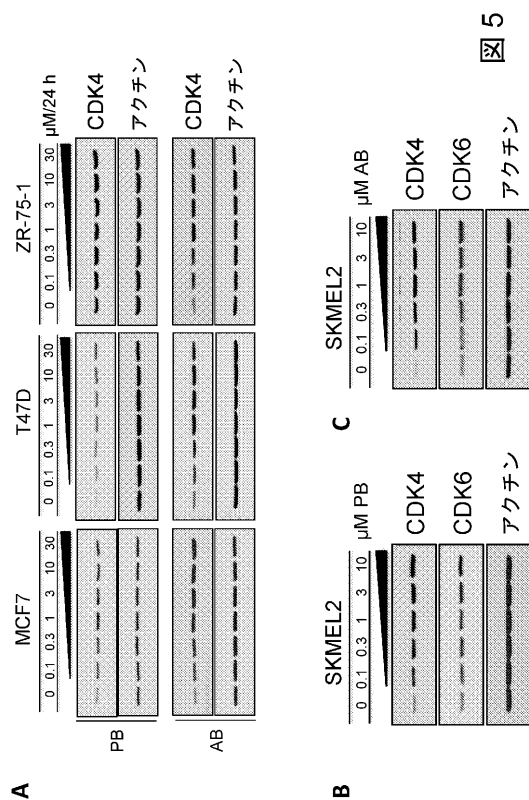


図 4

【圖 5】



【圖 7】

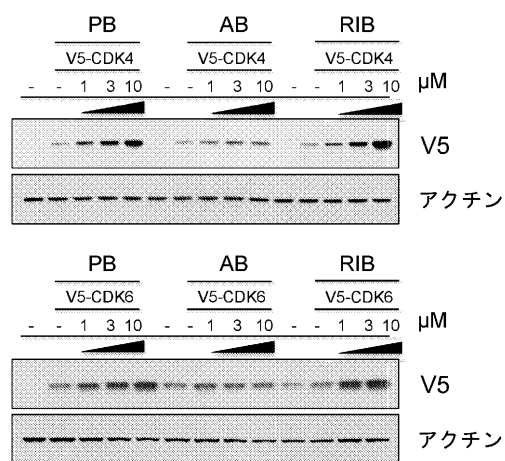
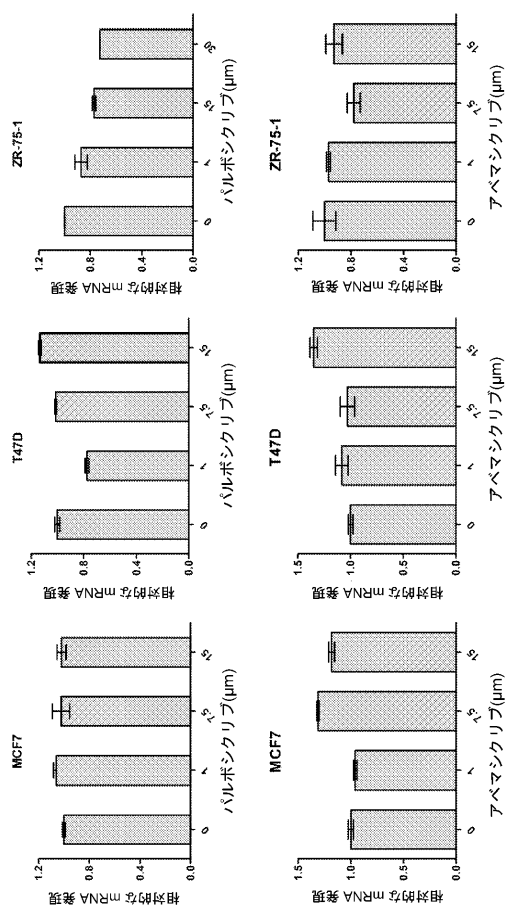


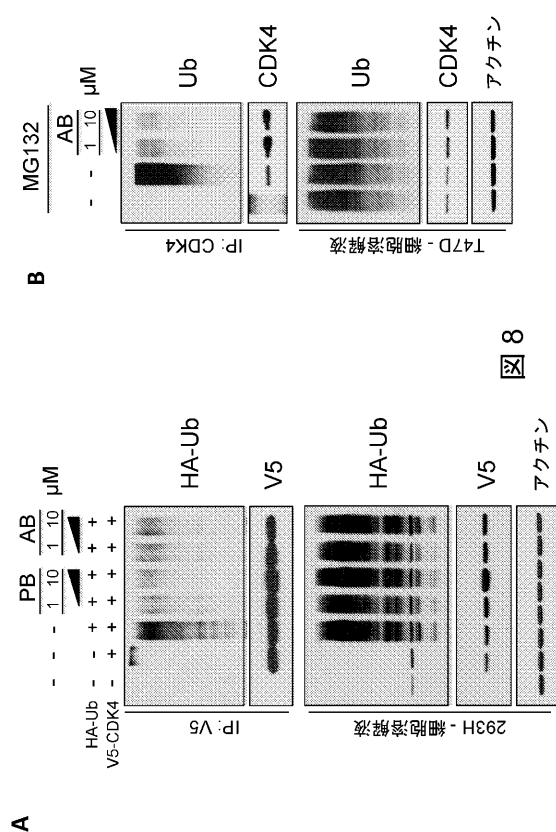
图 7

【圖 6】



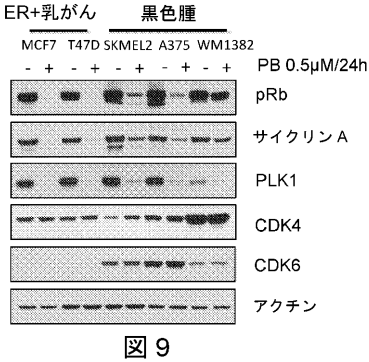
6
✕

【圖 8】

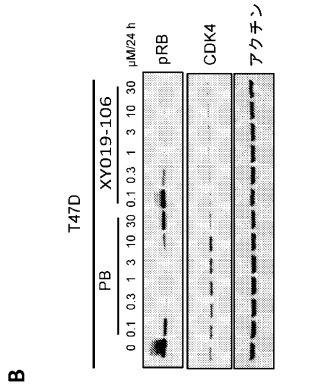


∞
☒

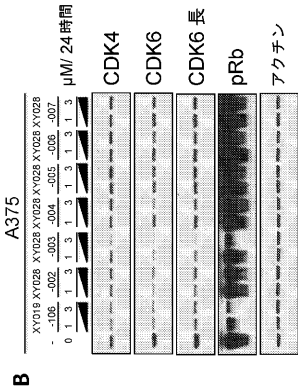
【 図 9 】



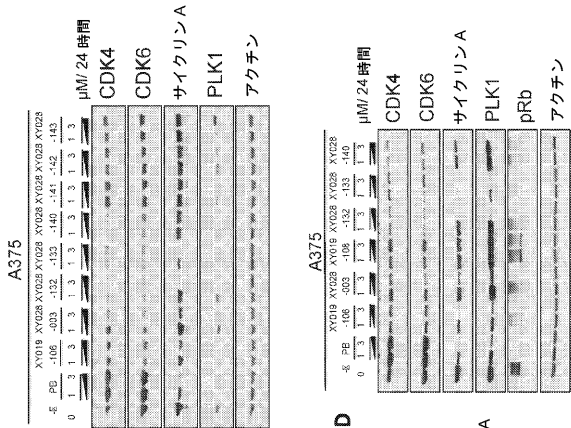
【 図 10 】



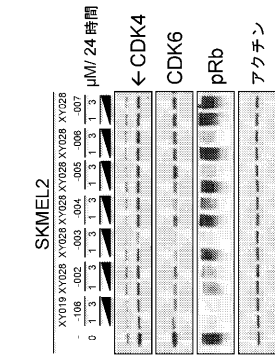
【 図 11 】



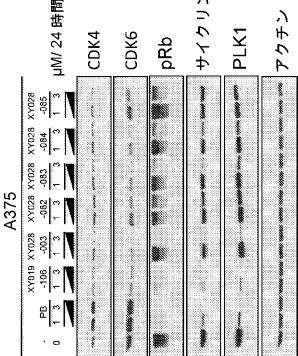
【 図 12 】



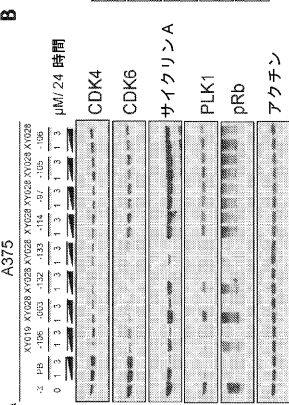
A



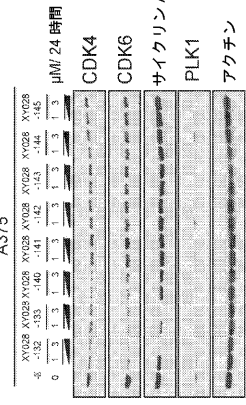
C



A



C



【 図 1 3 】

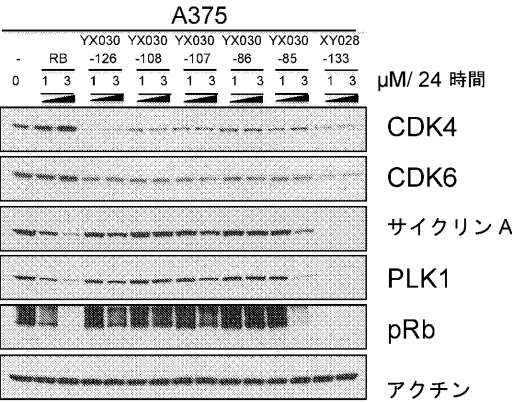


図 13

【 図 1 4 】

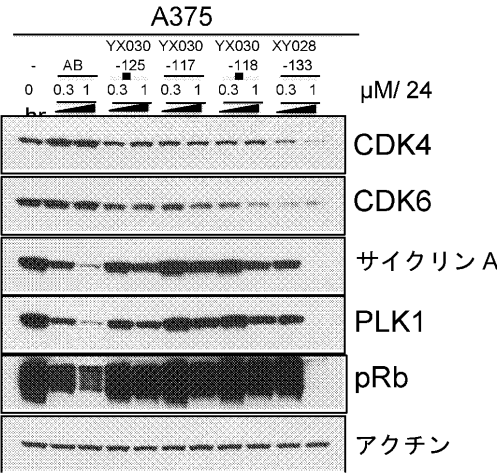
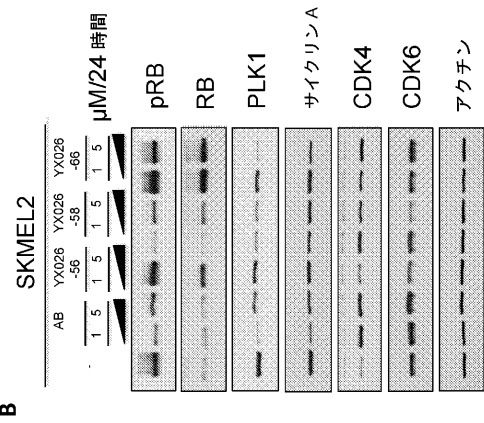
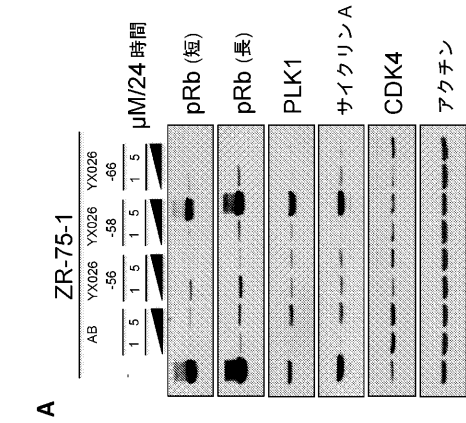


図 14

【 図 1 5 】



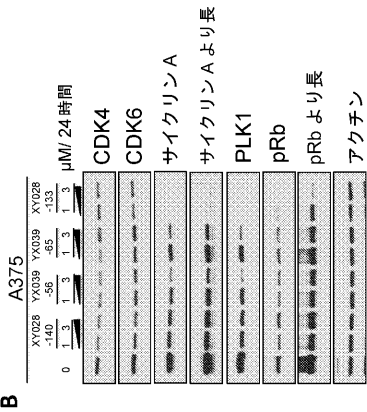
B



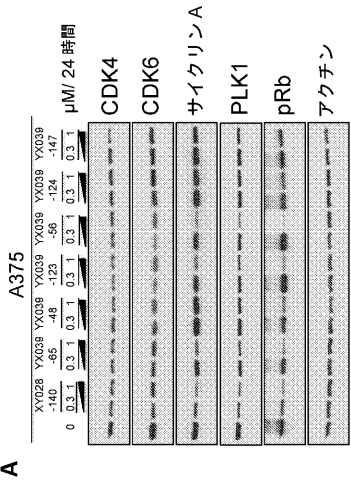
A

図 15

【 図 1 6 】



B



A

図 16

【図 17】

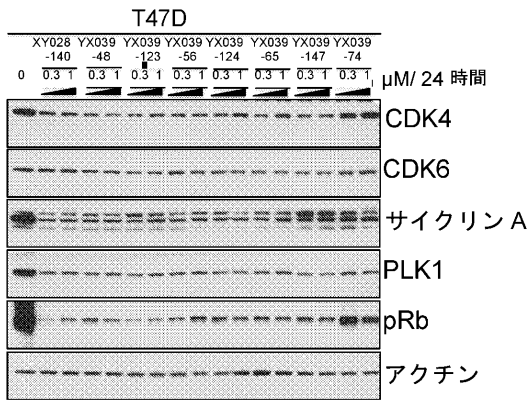


図 17

【図 18】

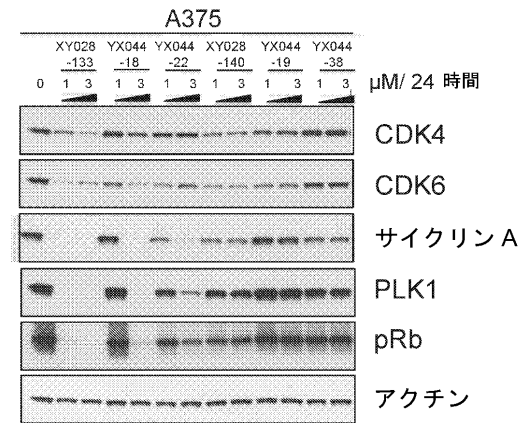


図 18

【図 19】

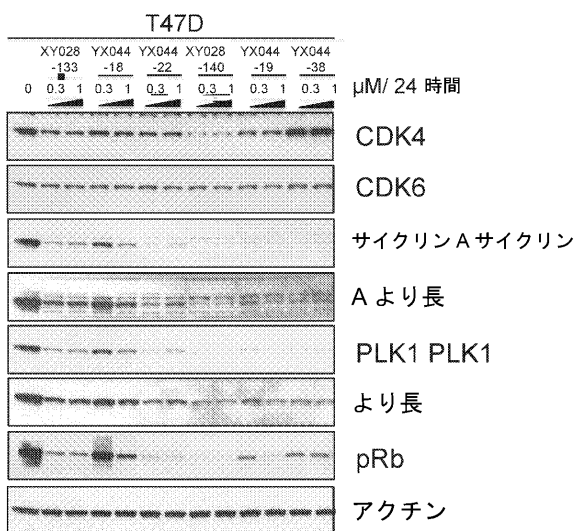


図 19

【図 20】

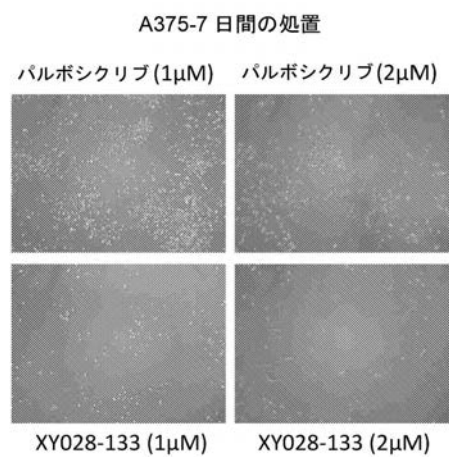


図 20

【 図 2 1 】

A375 細胞-11 日間

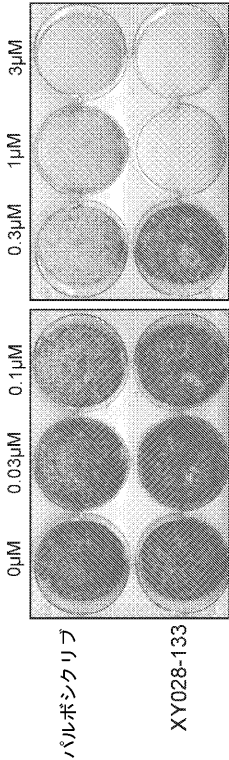


図 21

【 図 2 3 】

T47D-11日間

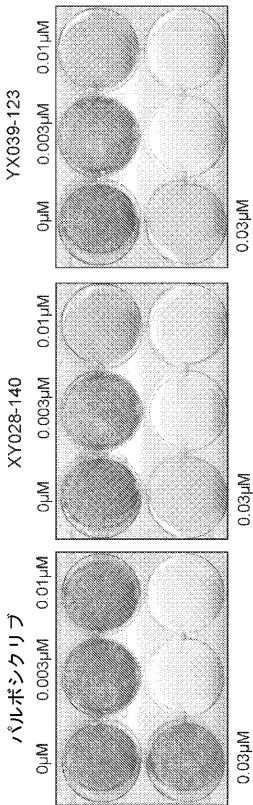
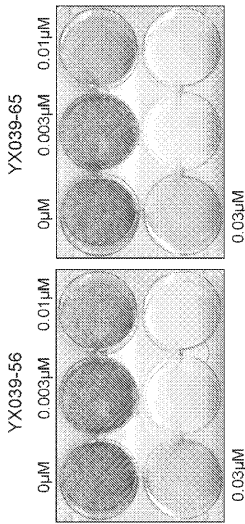


図 23



【 図 2 2 】

T47D-11 日間

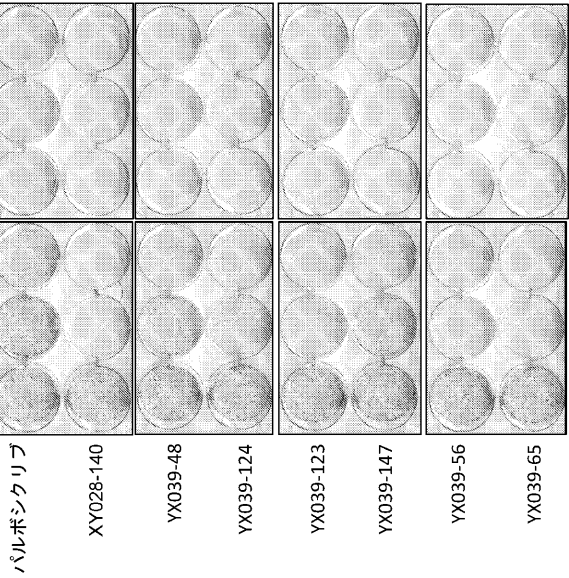


図 22

【配列表】

2020514252000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/65027

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 5-21, 23-25, 31-37
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/US 17/65027

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/44, A61K 38/48, C12N 5/0735 (2018.01) CPC - G01N 2800/52, G01N 2333/948, G01N 33/57415, A61K 31/44, A61K 38/48		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History Document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015/0274738 A1 (GRAY et al.) 01 October 2015 (01.10.2015), entire document, especially: Figure 1; para [0003]; para [0011]; para [0019]; para [0091]; para [0105]; para [0110]; para [0198]; para [0310]; para [0455]; pg 43, Table 1, compound TX2-120-1.	1-2,4,27-29,39-40
Y		3,22,26,30, 38
Y	US 2014/0031325 A1 (BARTLETT et al.) 30 January 2014 (30.01.2014), entire document, especially: para [0011]; para [0063], lenalidomide; para [0173].	3,22,26,30
Y	US 5,691,147 A (DRAETTA et al.) 25 October 1997 (25.10.1997), entire document, especially: col 1, ln 24-42; col 8, ln 28.	38
A	✓ PubChem-CID-44631912, Create Date: 08 March 2010 (08.03.2010), pg 4, Fig.	3
A	✓ NEKLESA et al. "Small-Molecule Hydrophobic Tagging Induced Degradation of HaloTag Fusion Proteins", Nat Chem Biol. 2012. Vol.7(8), pp 538-543, entire document.	1-4,22,26-30,38-40
A	US 2015/0119435 A1 (CREWS et al.) 30 April 2015 (30.04.2015), entire document.	1-4,22,26-30,38-40
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02 February 2018		Date of mailing of the international search report 06 MAR 2018
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)		C 0 7 D 471/04	1 1 8 Z	4 C 0 7 6
C 0 7 D 417/14 (2006.01)		C 0 7 D 417/14		4 C 0 8 6
C 0 7 D 487/04 (2006.01)		C 0 7 D 487/04	1 4 0	
C 0 7 D 487/20 (2006.01)		C 0 7 D 487/20		
A 6 1 K 31/519 (2006.01)		A 6 1 K 31/519		
A 6 1 K 31/506 (2006.01)		A 6 1 K 31/506		
A 6 1 K 31/454 (2006.01)		A 6 1 K 31/454		
A 6 1 K 47/55 (2017.01)		A 6 1 K 47/55		
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)		C 1 2 Q 1/02		
C 1 2 Q 1/6851 (2018.01)		C 1 2 Q 1/6851	Z	
G 0 1 N 33/15 (2006.01)		G 0 1 N 33/15	Z	
G 0 1 N 33/50 (2006.01)		G 0 1 N 33/50	Z	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

- 1 . T W E E N
- 2 . S P A N

- (72)発明者 ジン, ジエン
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 0 2 9, ニュー ヨーク, ワン グスタフ エル. レビ
ー ブレイス, アイカーン スクール オブ メディシン アット マウント シナイ
- (72)発明者 ヤン, シャオバオ
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 0 2 9, ニュー ヨーク, ワン グスタフ エル. レビ
ー ブレイス, アイカーン スクール オブ メディシン アット マウント シナイ
- (72)発明者 リウ, ジン
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 0 2 9, ニュー ヨーク, ワン グスタフ エル. レビ
ー ブレイス, アイカーン スクール オブ メディシン アット マウント シナイ
- (72)発明者 シャオ, ヤン
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 0 2 9, ニュー ヨーク, ワン グスタフ エル. レビ
ー ブレイス, アイカーン スクール オブ メディシン アット マウント シナイ
- (72)発明者 ボウリカコス, ボウリコス
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 0 2 9, ニュー ヨーク, ワン グスタフ エル. レビ
ー ブレイス, アイカーン スクール オブ メディシン アット マウント シナイ
- (72)発明者 カローリア, ゴイ
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 0 2 9, ニュー ヨーク, ワン グスタフ エル. レビ
ー ブレイス, アイカーン スクール オブ メディシン アット マウント シナイ
- (72)発明者 ウー, シュエウエイ
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 0 2 9, ニュー ヨーク, ワン グスタフ エル. レビ
ー ブレイス, アイカーン スクール オブ メディシン アット マウント シナイ
- (72)発明者 アハメド, テイマー

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10029, ニュー ヨーク, ワン グスタフ エル. レビ
ー プレイス, アイカーン スクール オブ メディシン アット マウント シナイ

F ターム(参考) 2G045 AA24 AA40 FB04

4B063 QA01 QA18 QQ08 QQ27 QQ40 QQ42 QQ52 QR08 QR32 QR35
QR62 QS25 QX02

4C050 AA01 AA04 AA07 BB04 CC08 DD02 EE03 EE04 FF03 GG04
HH04

4C063 AA05 BB08 BB09 CC34 CC62 DD03 DD07 EE01

4C065 AA01 AA04 BB11 CC01 DD03 EE02 HH04 HH09 JJ04 KK01
LL07 PP03 PP04 PP10 PP12 PP13 PP15 PP17 PP18

4C076 AA95 BB01 BB16 BB29 CC17 CC27

4C086 AA01 AA02 AA03 BC22 BC50 BC62 CB05 CB09 GA07 GA08
GA10 GA12 MA01 MA04 MA52 MA55 MA60 MA65 NA05 NA14

ZA81 ZB26 ZB27