

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-537394
(P2024-537394A)

(43)公表日 令和6年10月10日(2024.10.10)

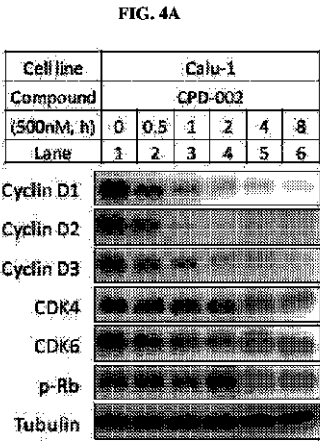
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)		C 0 7 D 417/14		C S P 4 C 0 8 6	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)		C 0 7 D 471/04	1 1 6	4 H 0 4 5	
C 0 7 D 487/14 (2006.01)		C 0 7 D 487/14			
C 0 7 D 495/14 (2006.01)		C 0 7 D 471/04	1 0 6 H		
C 0 7 D 487/04 (2006.01)		C 0 7 D 495/14			
		審査請求 未請求	予備審査請求 未請求	(全674頁)	最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-522487(P2024-522487)	(71)出願人	521068275		
(86)(22)出願日	令和4年10月13日(2022.10.13)		クルゲン (シャンハイ) , インク.		
(85)翻訳文提出日	令和6年6月14日(2024.6.14)		中華人民共和国 2 0 1 2 0 2 シャンハ		
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/125080		イ プードン・ニュー・エリア チュアン		
(87)国際公開番号	WO2023/061440		・ホン・ロード 2 3 0 ビルディング 6		
(87)国際公開日	令和5年4月20日(2023.4.20)		1 階 2 階 3 階		
(31)優先権主張番号	PCT/CN2021/123848	(74)代理人	110003797		
(32)優先日	令和3年10月14日(2021.10.14)		弁理士法人清原国際特許事務所		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	(72)発明者	リュウ, ジン		
(31)優先権主張番号	PCT/CN2021/133363		アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォル		
(32)優先日	令和3年11月26日(2021.11.26)		ニア州 サンディエゴ ハイ・ブラフ・ド		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		ライブ 1 2 7 3 0 スイート 2 5 0 シ		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(72)発明者	ブレーヴェ, マイケル ブルーノ		
			アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォル		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 修飾タンパク質およびタンパク質分解剤

(57)【要約】

本明細書には、標的タンパク質を結合または分解するための化合物、医薬組成物、および方法が提供される。さらに本明細書には、DNA損傷結合タンパク質1 (DDB1) 結合部分、リンカー、および標的結合部分を有する二官能性化合物が提供される。

【選択図】 図 4 A



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



式 (I)

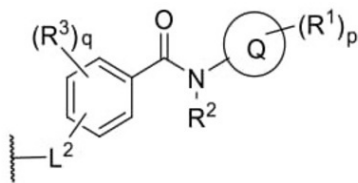
のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であって、
式中、

A が、標的タンパク質結合部分であり、

L^1 が、リンカーであり、

B が、式 (II) :

【化 2】



式 (II)

の構造を有する DDB1 結合部分であり、
式中、

環 Q が、フェニルまたは 5 員もしくは 6 員の単環式ヘテロアリールであり、

L^2 が、結合、 $-O-$ 、 $-NR^{4A}-$ 、 $-NR^{4B}-C(=O)-$ 、 $-NR^{4B}-C(=O)-$ 、 $(C_1-C_3 \text{ アルキレン})-NR^{4A}-$ 、 $-NR^{4B}-C(=O)-$ 、 $(C_1-C_3 \text{ アルキレン})-O-$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})-NR^{4B}-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{4A}-$ 、 $-C_1-C_3 \text{ アルキレン}-$ 、 $-C_2-C_3 \text{ アルケニレン}-$ 、 $-C_2-C_3 \text{ アルキニレン}-$ 、 $C_3-C_8 \text{ シクロアルキレン}$ 、または $C_2-C_8 \text{ ヘテロシクレン}$ であり、

R^1 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ ハロアルキル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ ヘテロアルキル}$ 、 $C_3-C_8 \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_2-C_8 \text{ ヘテロシクリル}$ 、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

2 つの R^1 が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で $C_3-C_{13} \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_3-C_{12} \text{ ヘテロシクリル}$ 、アリール、またはヘテロアリールを形成し、

R^2 が、水素、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_3-C_8 \text{ シクロアルキル}$ 、 OH 、または $O-C_1-C_4 \text{ アルキル}$ であり、

R^3 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 $-OC(=O)R^{4A}$ 、 $-N(R^{4A})C(=O)R^{4B}$ 、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ ハロアルキル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ ヘテロアルキル}$ 、 $C_3-C_8 \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_2-C_8 \text{ ヘテロシクリル}$ 、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

2 つの R^3 が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で $C_3-C_{13} \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_2-C_{12} \text{ ヘテロシクリル}$ 、アリール、またはヘテロアリールを形成し、

R^{4A} と R^{4B} が、それぞれ独立して、水素、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_2-C_6 \text{ アルケニル}$ 、 $C_2-C_6 \text{ アルキニル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ ハロアルキル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ ヘテロアルキル}$ 、 $C_3-C_8 \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_2-C_8 \text{ ヘテロシクリル}$ 、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

10

20

30

40

50

R^{4A} と R^{4B} は、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_2-C_{12} ヘテロシクリルを形成し、

p が、1、2、または3であり、

q が、1、2、または3である、

ヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

前記環 Q が、5員の単環式ヘテロアリールである、請求項1に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

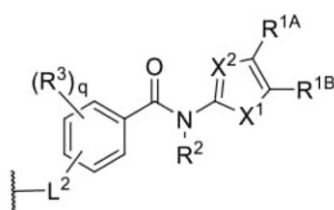
前記5員の単環式ヘテロアリールが、ピロリル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、またはテトラゾリルである、請求項2に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

10

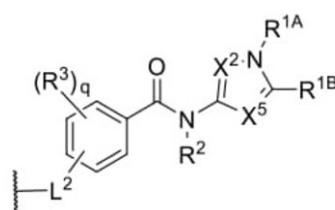
【請求項4】

前記式(II)の前記 $DDB1$ 結合部分が、式(III-1)または(III-2)：

【化3】



式(III-1) または



式(III-2)

20

の構造を有し、

式中、

X^1 が、O、S、または NR^5 であり、

X^2 と X^5 が、独立してNまたはCHであり、

R^5 が、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルであり、

30

R^{1A} と R^{1B} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}R^{4A}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

R^{1A} と R^{1B} が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_3-C_{13} シクロアルキル、 C_2-C_{12} ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成する、請求項1～3のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項5】

40

X^1 が、OまたはSであり、 X^2 が、Nである、請求項4に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項6】

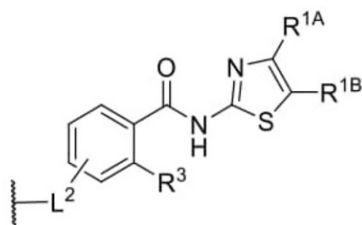
R^2 がHである、請求項1～5のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項7】

前記式(II)の前記 $DDB1$ 結合部分が、式(IV-1)：

50

【化 4】



式 (IV-1)

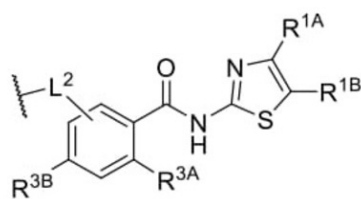
の構造を有する、請求項 4 に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 8】

前記式 (I I) の前記 D D B 1 結合部分が、式 (I V - 4) :

【化 5】



式 (IV-4)

20

の構造を有し、

式中、

R^{3A} と R^{3B} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}$ 、 R^{4A} 、 $-OC(=O)R^{4A}$ 、 $-N(R^{4A})C(=O)R^{4B}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R^{4A} と R^{4B} が、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

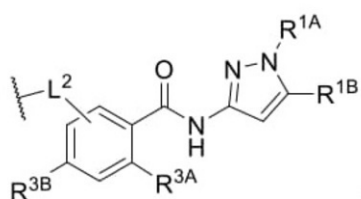
30

R^{4A} と R^{4B} が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_2-C_{12} ヘテロシクリルを形成する、請求項 4 に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

前記式 (I I) の前記 D D B 1 結合部分が、式 (I V - 5) :

【化 6】



式 (IV-5)

40

の構造を有し、

式中、

R^{3A} と R^{3B} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}$ 、 R^{4A} 、 $-OC(=O)R^{4A}$ 、 $-N(R^{4A})C(=O)R^{4B}$ 、 C_1-C_6 アルキル、

50

C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R^{4A} と R^{4B} が、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

R^{4A} と R^{4B} が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_2-C_{12} ヘテロシクリルを形成する、請求項 4 に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

10

R^{1A} が、水素、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはフェニルから選択される、請求項 4～9 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

R^{1B} が、水素、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、またはフェニルから選択される、請求項 4～9 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 12】

R^{1B} が、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルから選択される、請求項 4～9 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 13】

前記環 Q が、フェニルまたは 6 員の単環式ヘテロアリールである、請求項 1 に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 14】

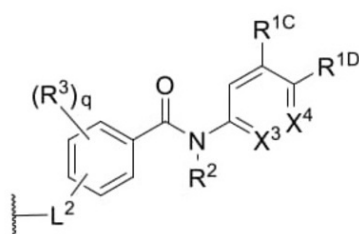
30

前記 6 員の単環式ヘテロアリールが、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、またはトリアジニルである、請求項 13 に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 15】

前記式 (II) の前記 DDB1 結合部分が、式 (V-1)：

【化 7】



式 (V-1)

40

の構造を有し、

式中、

X^3 が、N または CH であり、

X^4 が、 CR^{1E} または N であり、

R^{1C} 、 R^{1D} 、および R^{1E} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、CN、 $-NO_2$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}R^{4A}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=$

50

O) $\text{NR}^4\text{B}\text{R}^4\text{A}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、あるいは

R^1C と R^1D 、または R^1D と R^1E が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_3-C_{13} シクロアルキル、 C_2-C_{12} ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成する、請求項13または14に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

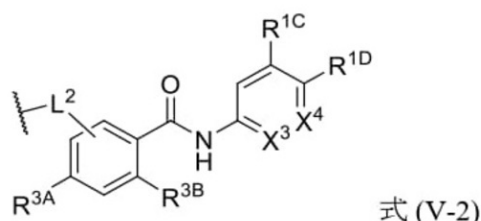
【請求項16】

R^2 が、水素である、請求項15に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項17】

前記式(I I)の前記DDB1結合部分が、式(V-2)：

【化8】



の構造を有し、
式中、

R^3A と R^3B が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^4\text{A}$ 、 $-\text{NR}^4\text{A}\text{R}^4\text{B}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4\text{A}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4\text{A}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4\text{B}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4\text{A}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4\text{A})\text{C}(=\text{O})\text{R}^4\text{B}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R^4A と R^4B が、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

R^4A と R^4B が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_2-C_{12} ヘテロシクリルを形成する、請求項15に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項18】

X^3 がNである、請求項15～17のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項19】

X^4 がNである、請求項18に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項20】

X^4 が CR^1E である、請求項18に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項21】

X^3 がCHである、請求項15～17のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項22】

X^4 がNである、請求項15～17のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項23】

R^{1C} と R^{1E} が、それぞれ水素であり、 R^{1D} が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}R^{4A}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである、請求項15～22のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項24】

R^{1D} が、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または4～7員ヘテロシクロアルキルである、請求項23に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項25】

R^{1D} が、水素、 $-NR^{4B}R^{4A}$ 、または OR^{4A} である、請求項23に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項26】

R^3 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルアミノ、 C_1-C_6 シクロアルコキシ、 C_1-C_6 シクロアルキルアミノ、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルである、請求項1～25のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項27】

R^3 が、 F 、 Cl 、 Br 、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、 CN 、 $-NH_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 $NH(i-Pr)$ 、 $NH(n-Bu)$ 、 $NH(t-Bu)$ 、または $N(CH_3)_2$ である、請求項26に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項28】

p が、1または2である、請求項1～27のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項29】

L^2 が、 $-C(=O)NR^{4B}-$ 、 $-C_1-C_3$ アルキレン-、 $-C_2-C_3$ アルキレン-、 $-NR^{4A}-(C_1-C_3$ アルキレン)-、 $-NR^{4A}-(C_1-C_3$ アルキレン)- $C(=O)NR^{4B}$ 、 $-O-(C_1-C_3$ アルキレン)-、または $-O-(C_1-C_3$ アルキレン)- $C(=O)NR^{4B}$ である、請求項1～28のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項30】

L^2 が、 $-C(=O)NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-NH-(CH_2)-$ 、 $-NH-(CH_2)-C(=O)NH-$ 、 $-O-(CH_2)-$ 、または $-O-(CH_2)-C(=O)NH-$ である、請求項29に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項31】

L^2 が、 $-NR^{4A}$ または $-O-$ である、請求項1～28のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項32】

L^2 が、 $-NH-$ である、請求項1～28のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項33】

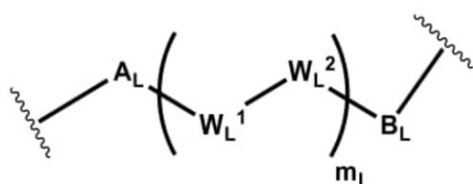
L^2 が、 $-O-$ である、請求項1～28のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項34】

リンカー L^1 が、式(L)：

50

【化 9】



式 (L)

10

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩を有する二価部分であり、
式中、

A_L 、 W_L^1 、 W_L^2 、および B_L が、それぞれ出現時に、結合、 $R_L^a - R_L^b$ 、 $R_L^a C O R_L^b$ 、 $R_L^a C (O) O R_L^b$ 、 $R_L^a C (O) N (R_L^1) R_L^b$ 、 $R_L^a C (S) N (R_L^1) R_L^b$ 、 $R_L^a O R_L^b$ 、 $R_L^a S R_L^b$ 、 $R_L^a S O R_L^b$ 、 $R_L^a S O_2 R_L^b$ 、 $R_L^a S O_2 N (R_L^1) R_L^b$ 、 $R_L^a N (R_L^1) R_L^b$ 、 $R_L^a N (R_L^1) C O R_L^b$ 、 $R_L^a N (R_L^1) C O N (R_L^2) R_L^b$ 、 $R_L^a N (R_L^1) C (S) R_L^b$ 、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキレン、任意選択で置換された $C_2 - C_8$ アルケニレン、任意選択で置換された $C_2 - C_8$ アルキニレン、任意選択で置換された 1 ～ 8 員ヘテロアルキレン、任意選択で置換された 2 ～ 8 員ヘテロアルケニレン、任意選択で置換された 2 ～ 8 員ヘテロアルキニレン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルコキシ $C_1 - C_8$ アルキレン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキレン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ヒドロキシアルキレン、任意選択で置換された $C_3 - C_{13}$ シクロアルキレン、任意選択で置換された 3 ～ 13 員ヘテロシクレン、任意選択で置換されたアリーレン、および任意選択で置換されたヘテロアリーレンからなる群から独立に選択される二価部分であり、ここで、

20

R_L^a と R_L^b が、それぞれ独立して、結合、 R_L^r 、任意選択で置換された ($C_1 - C_8$ アルキレン) - R_L^r 、任意選択で置換された $R_L^r - (C_1 - C_8$ アルキレン)、任意選択で置換された ($C_1 - C_8$ アルキレン) - $R_L^r - (C_1 - C_8$ アルキレン)、または、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキレン、任意選択で置換された $C_2 - C_8$ アルケニレン、任意選択で置換された $C_2 - C_8$ アルキニレン、任意選択で置換された 1 ～ 8 員ヘテロアルキレン、任意選択で置換された 2 ～ 8 員ヘテロアルケニレン、任意選択で置換された 2 ～ 8 員ヘテロアルキニレン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ヒドロキシアルキレン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルコキシ $C_1 - C_8$ アルキレン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキルアミノ $C_1 - C_8$ アルキレン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキレン、任意選択で置換された $C_3 - C_{13}$ シクロアルキレン、任意選択で置換された 3 ～ 13 員ヘテロシクレン、任意選択で置換されたアリーレン、もしくは任意選択で置換されたヘテロアリーレンで構成される二価部分であり、

30

R_L^r が、それぞれ独立して、任意選択で置換された $C_3 - C_{10}$ シクロアルキレン、任意選択で置換された 3 ～ 10 員ヘテロシクレン、任意選択で置換されたアリーレン、および任意選択で置換されたヘテロアリーレンから選択され、

40

R_L^1 と R_L^2 が、それぞれ独立して、水素、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 - C_8$ アルケニル、任意選択で置換された $C_2 - C_8$ アルキニル、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルコキシアルキル、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキル、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ヒドロキシアルキル、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキルアミノ $C_1 - C_8$ アルキル、任意選択で置換された $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、任意選択で置換された 3 ～ 10 員ヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、および任意選択で置換されたヘテロアリールから選択され、あるいは

R_L^a と R_L^b 、 R_L^1 と R_L^2 、 R_L^a と R_L^1 、 R_L^a と R_L^2 、 R_L^b と R_L^1 、ま

50

たは R_L^b と R_L^2 が、それらが結合される原子と一体となって、任意選択で $C_3 - C_{20}$ カルボシクリル、または 3 ～ 20 員ヘテロシクリル環を形成し、

m_L が、1 ～ 15 から選択される整数である、請求項 1 ～ 33 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 35】

A_L が、結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-(C_1-C_8 \text{ アルキレン})-C(=O)NH-$ 、 $-(C_1-C_8 \text{ アルキレン})-C(=O)-$ 、 $-(C_1-C_8 \text{ アルキレン})NH-$ 、 $-(C_1-C_8 \text{ アルキレン})-NH-C(=O)-$ 、 $-(C_1-C_8 \text{ アルキレン})-O-$ 、 $-C_1-C_8 \text{ アルキレン}-$ 、または $-C_2-C_8 \text{ アルキニレン}$ である、請求項 34 に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 36】

B_L が、結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-(C_1-C_8 \text{ アルキレン})-$ 、 $-C_2-C_8 \text{ アルキニレン}-$ 、 $-NH-(C_1-C_8 \text{ アルキレン})-$ 、 $-O-(C_1-C_8 \text{ アルキレン})-$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_8 \text{ アルキレン})-$ 、 $-C(=O)NH-(C_1-C_8 \text{ アルキレン})$ 、または $-NH-C(=O)-(C_1-C_8 \text{ アルキレン})-$ である、請求項 34 または 35 に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 37】

W_L^1 が、それぞれ独立して R_L^r または $C_1-C_3 \text{ アルキレン}$ であり、 W_L^2 が、それぞれ独立して、結合、 O 、または NH である、請求項 34 ～ 36 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 38】

W_L^1 が、それぞれ独立して、結合、 O 、または NH であり、 W_L^2 が、それぞれ独立して、 R_L^r または $C_1-C_3 \text{ アルキレン}$ である、請求項 34 ～ 36 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 39】

W_L^1 が、それぞれ独立して $C_1-C_3 \text{ アルキレン}$ であり、 W_L^2 が、それぞれ独立して結合または O である、請求項 34 ～ 36 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 40】

W_L^1 が、それぞれ独立して、結合または O であり、 W_L^2 が、それぞれ独立して $C_1-C_3 \text{ アルキレン}$ である、請求項 34 ～ 36 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 41】

$-W_L^1-W_L^2-$ が、それぞれ独立して $-CH_2CH_2O-$ または $-CH_2-$ である、請求項 34 ～ 36 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 42】

m_L が、1 ～ 10 から選択される整数である、請求項 34 ～ 41 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 43】

リンカー L^1 が、 $-(CH_2)_{p1}C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}C(=O)NH(CH_2)_{p2}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}NHC(=O)-(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}NHC(=O)-(CH_2)_{p2}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}C(=O)-(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}C(=O)-(CH_2)_{p2}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}NH(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}NH(CH_2)_{p2}-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$ 、または $-(CH_2)_{p2}-$ であり、 $p1$ が、0 ～ 8 から選択される整数であり、 $p2$ が、1 ～ 15 から選択される整数であり、 $p3$ が、0 ～ 8 から

50

選択される整数である、請求項 1～33 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

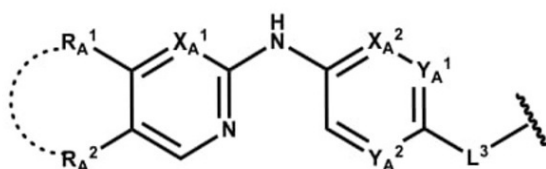
【請求項 44】

A が、サイクリン依存性キナーゼ 4 (CDK4) 結合部分および／またはサイクリン依存性キナーゼ 6 (CDK6) 結合部分を含む標的タンパク結合部分である、請求項 1～43 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 45】

A が、式 (A) :

【化 10】



式 (A)

またはその薬学的に許容可能な塩の標的タンパク質結合部分であり、
式中、

X_A¹、X_A²、Y_A¹、および Y_A² が、それぞれ独立して C R_A⁴ または N であり、
R_A¹ が、N R_A⁵ R_A⁶、N (R_A⁵) C (=O) R_A⁶、アリール、またはヘテロアリールであり、

R_A² が、水素、ハロゲン、CN、NO₂、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ ハロアルキル、C₁ - C₈ アルコキシ、C₁ - C₈ ヘテロアルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、または C₂ - C₈ ヘテロシクリルであり、あるいは

R_A¹ と R_A² が、それらが結合される原子と一体となって、任意選択で置換されたシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを任意選択で形成し、

L³ が、-R_A^{3A}-R_A^{3B}- から選択される二価基であり、R_A^{3A} と R_A^{3B} が、それぞれ独立して、結合、-O-、-S-、-N R_A⁷-、-C (=O)-、-C (=O) N R_A⁷-、-S (=O)-、-S (=O) N R_A⁷-、-S (=O)₂-、-S (=O)₂ N R_A⁷-、C₁ - C₈ アルキレン、C₂ - C₈ アルケニレン、C₂ - C₈ アルキニレン、C₁ - C₈ ヘテロアルキレン、C₂ - C₈ ヘテロアルケニレン、C₁ - C₈ ハロアルキレン、C₃ - C₁₃ シクロアルキレン、C₂ - C₁₂ ヘテロシクレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

R_A⁴ が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、CN、NO₂、N R_A⁸ R_A⁹、-C (=O) R_A¹⁰、-C (=O) O R_A¹⁰、-C (=O) N R_A⁸ R_A⁹、-N R_A⁸ C (=O) R_A¹⁰、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ ハロアルキル、C₁ - C₈ アルコキシ、C₁ - C₈ アルコキシアルキル、C₁ - C₈ ヘテロアルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₂ - C₈ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、

R_A⁵ と R_A⁶ が、独立して、水素、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ ハロアルキル、C₁ - C₈ アルコキシアルキル、C₁ - C₈ ヘテロアルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₂ - C₈ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、あるいは

R_A⁵ と R_A⁶ が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で 3～20 員ヘテロシクリル環を形成し、

R_A⁷、R_A⁸、R_A⁹、および R_A¹⁰ が、それぞれ独立して、水素、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ ハロアルキル、C₁ - C₈ アルコキシアルキル、C₁ - C₈ ヘテロアルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₂ - C₈ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、あるいは

R_A⁸ と R_A⁹ が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で 3～20 員ヘテロシクリル環を形成する、請求項 1～44 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物

物、またはその薬学的に許容可能な塩。

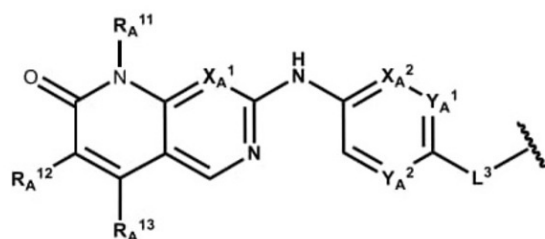
【請求項 4 6】

R_A^{11} と R_A^{12} が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で置換されたヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成する、請求項 4 5 に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

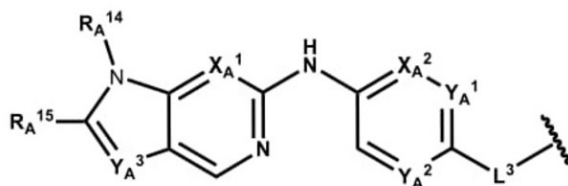
【請求項 4 7】

前記式 (A) の前記標的タンパク質結合部分が、式 (A 1)、(A 2)、または (A 3)

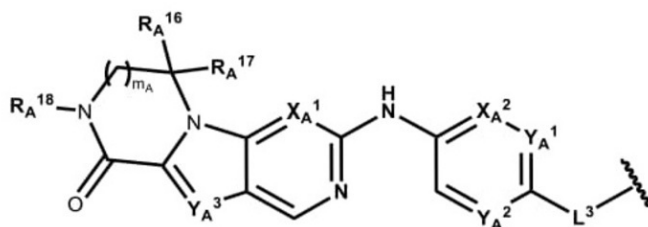
【化 1 1】



式 (A1),



式 (A2), または



式 (A3)

の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩を有し、
式中、

Y_A^3 が、 $C R_A^{19}$ または N であり、

R_A^{11} 、 R_A^{14} 、および R_A^{18} が、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_8 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_1-C_8 アルコキシアルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、

R_A^{12} と R_A^{15} が、それぞれ独立して、 R_A^{20} 、 COR_A^{20} 、 $CO_2R_A^{20}$ 、または $CONR_A^{20}R_A^{21}$ であり、 R_A^{20} と R_A^{21} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、CN、 NO_2 、 C_1-C_8 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_1-C_8 アルコキシアルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルキルアミノ、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルから選択され、あるいは、 R_A^{20} と R_A^{21} が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で 3~20 員ヘテロシクリル環を形成し、

R_A^{13} が、水素、ハロゲン、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C

8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルキルアミノ、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルであり、

R_A^{16} と R_A^{17} が、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_8 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_1-C_8 アルコキシアルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリーール、またはヘテロアリーールから選択され、あるいは

R_A^{16} と R_A^{17} が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で 3～8 員シクロアルキルまたは 3～8 員ヘテロシクリルを形成し、

R_A^{19} が、独立して水素、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 C_1-C_8 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_1-C_8 アルコキシアルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルキルアミノ、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルから選択され、

m_A が、0、1、または 2 である、請求項 45 または 46 に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 48】

m_A が 1 である、請求項 47 に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

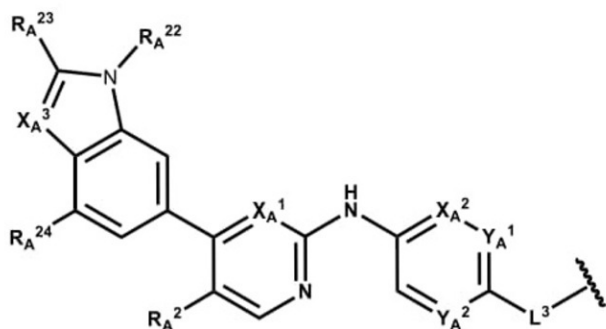
【請求項 49】

R_A^1 が、アリーールまたはヘテロアリーールである、請求項 45 に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 50】

前記式 (A) の前記標的タンパク質結合部分が、式 (A4)

【化 12】



式 (A4)

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩を有し、
式中、

X_A^3 が、 CR_A^{25} または N であり、

R_A^{22} が、水素、 C_1-C_8 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_1-C_8 アルコキシアルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリーール、またはヘテロアリーールから選択され、

R_A^{23} 、 R_A^{24} 、および R_A^{25} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 C_1-C_8 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_1-C_8 アルコキシアルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルキルアミノ、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルから選択される、請求項 45 または 49 に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5 1】

X_A^1 、 X_A^2 、および X_A^3 が、それぞれ N である、請求項 4 5 ～ 5 0 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5 2】

Y_A^1 、 Y_A^2 、および Y_A^3 が、それぞれ CH である、請求項 4 5 ～ 5 0 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5 3】

R_A^2 、 R_A^4 、 R_A^{13} 、 R_A^{19} 、 R_A^{23} 、および R_A^{24} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキル、または $C_3 - C_6$ シクロアルキルから選択される、請求項 4 5 ～ 5 0 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 5 4】

R_A^2 、 R_A^4 、 R_A^{13} 、 R_A^{19} 、 R_A^{23} 、および R_A^{24} が、それぞれ独立して、水素、F、Cl、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、シクロプロピル、またはシクロブチルから選択される、請求項 5 3 に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5 5】

R_A^{11} と R_A^{14} が、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、または $C_2 - C_8$ ヘテロシクリルから選択される、請求項 4 7 ～ 5 4 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 5 6】

R_A^{11} と R_A^{14} が、それぞれ独立して、 $C_1 - C_8$ アルキルまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキルから選択される、請求項 5 5 に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5 7】

R_A^{12} と R_A^{15} が、それぞれ独立して、 R_A^{20} 、 COR_A^{20} 、または $CONR_A^{20}R_A^{21}$ から選択され、 R_A^{20} と R_A^{21} が、それぞれ独立して、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、または $C_2 - C_8$ ヘテロシクリルから選択される、請求項 4 7 ～ 5 6 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 5 8】

R_A^{12} と R_A^{15} が、それぞれ独立して COR_A^{20} または $CONR_A^{20}R_A^{21}$ から選択され、 R_A^{20} と R_A^{21} が、それぞれ独立して $C_1 - C_8$ アルキルから選択される、請求項 5 7 に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5 9】

R_A^{16} と R_A^{17} が、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、または $C_2 - C_8$ ヘテロシクリルから選択される、請求項 4 7 ～ 5 8 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6 0】

R_A^{16} と R_A^{17} が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で 3 ～ 6 員シクロアルキルまたは 3 ～ 6 員ヘテロシクリル環を形成する、請求項 4 7 ～ 5 8 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 6 1】

R_A^{18} と R_A^{22} が、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、または $C_2 - C_8$ ヘテロシクリルから選択される、請求項 4 7 ～ 6 0 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6 2】

R_A^{18} と R_A^{22} が、それぞれ独立して、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、シクロプロピル、またはシクロブチルから選択される、請求項 6 1 に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

50

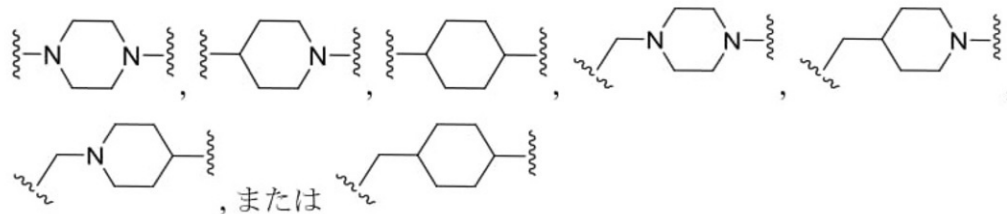
【請求項 6 3】

L^3 が、結合、 C_1-C_3 アルキレン、 C_3-C_8 シクロアルキレン、 C_2-C_8 ヘテロアルキレン、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})-(C_3-C_8 \text{ シクロアルキレン})-$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})-(C_2-C_8 \text{ ヘテロシクリル})-$ 、または $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})-(C_2-C_8 \text{ ヘテロアルキレン})-$ である、請求項 4 5～6 2 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6 4】

L^3 が、結合、

【化 1 3】



である、請求項 4 5～6 3 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6 5】

前記標的タンパク質結合部分が、

10

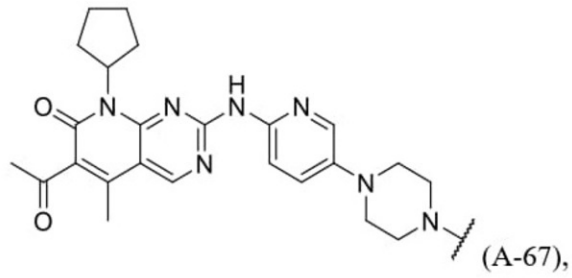
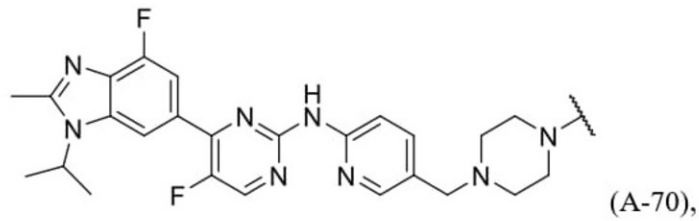
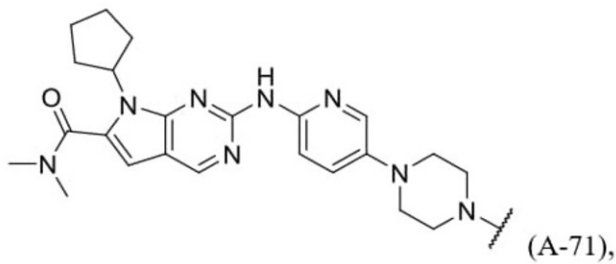
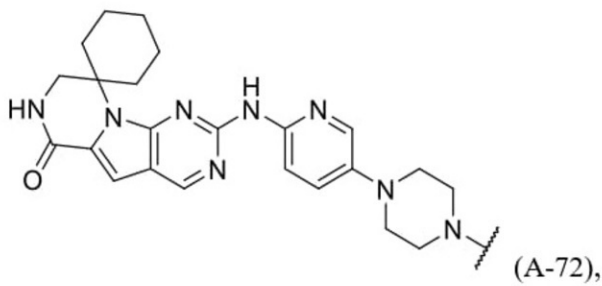
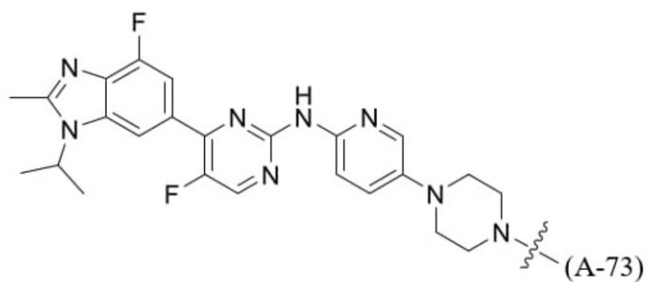
20

30

40

50

【化 1 4】



から選択される、請求項 45～64 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 66】

A が、CBP および／または p300 結合部分を含む標的タンパク質結合部分である、請求項 1～43 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 67】

A が、式 (B-1)：

10

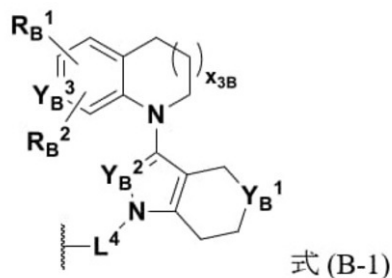
20

30

40

50

【化 1 5】



10

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩を有する標的タンパク質結合部分であり、
式中、

Y_B^1 が、 CHR_B^4 または NR_B^4 であり、

Y_B^2 が、 CH または N であり、

Y_B^3 が、 CR_B^2 または N であり、

R_B^1 が、任意選択で置換された 5～6 員ヘテロアリールであり、

R_B^2 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルであり、

R_B^4 が、 $-C(=O)R_B^8$ 、 $-C(=O)OR_B^8$ 、 $-C(=O)NR_B^6R_B^7$ 、
または $-NR_B^6C(=O)R_B^8$ であり、

20

L^4 が、 $-R_B^{3A}-R_B^{3B}-$ から選択される二価基であり、

R_B^{3A} と R_B^{3B} が、それぞれ独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_B^5-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_B^5-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)NR_B^5-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR_B^5-$ 、 C_1-C_8 アルキレン、 C_2-C_8 アルケニレン、 C_2-C_8 アルキニレン、 C_1-C_8 ヘテロアルキレン、 C_2-C_8 ヘテロアルケニレン、 C_1-C_8 ハロアルキレン、 C_3-C_{13} シクロアルキレン、 C_2-C_{12} ヘテロシクレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

R_B^5 、 R_B^6 、 R_B^7 、および R_B^8 が、それぞれ独立して、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C_8 アルコシアルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、あるいは

30

R_B^6 と R_B^7 が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で 3～20 員ヘテロシクリル環を形成し、

x_{3B} が、0、1、または 2 である、請求項 1～43 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 68】

Y_B^2 が N であり、 x_{3B} が 1 である、請求項 67 に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 69】

Y_B^1 が NR_B^4 である、請求項 67 または 68 に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 70】

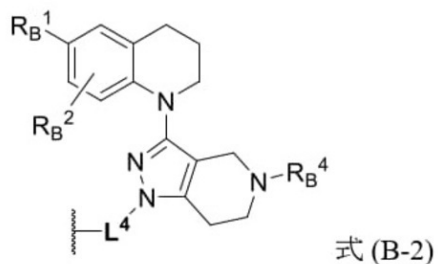
Y_B^3 が CR_B^2 である、請求項 67 または 68 に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 71】

A が、式 (B-2)：

50

【化 1 6】



10

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩を有する標的タンパク質結合部分である、請求項 6 7 ～ 7 0 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7 2】

R_B^4 が、 $-C(=O)R_B^8$ または $-C(=O)NHR_B^8$ であり、 R_B^8 が C_1-C_8 アルキルである、請求項 6 7 ～ 7 1 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7 3】

R_B^2 が、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、または C_1-C_8 アルコキシである、請求項 6 7 ～ 7 2 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 7 4】

R_B^1 が、ピロリル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、またはテトラゾリルから選択される任意選択で置換された 5 員ヘテロアールである、請求項 6 7 ～ 7 3 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7 5】

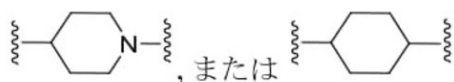
L^4 が、結合、 C_1-C_3 アルキレン、 C_3-C_8 シクロアルキレン、 C_2-C_8 ヘテロアルキレン、 C_2-C_8 ヘテロシクレン、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})-(C_3-C_8 \text{ シクロアルキレン})-$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})-(C_2-C_8 \text{ ヘテロシクレン})-$ 、または $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})-(C_2-C_8 \text{ ヘテロアルキレン})-$ である、請求項 6 7 ～ 7 4 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 7 6】

L^4 が、結合、

【化 1 7】



40

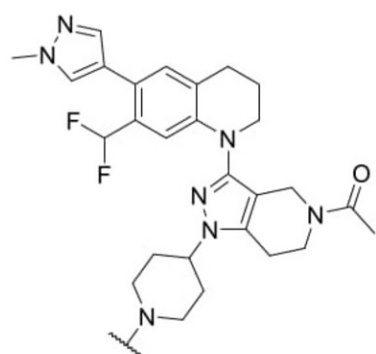
である、請求項 6 7 ～ 7 5 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7 7】

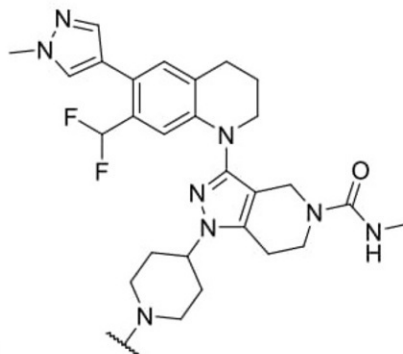
前記標的タンパク質結合部分が、

50

【化 1 8】



式 (B-3) または



式 (B-4)

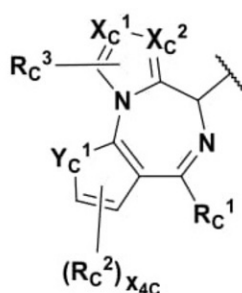
10

である、請求項 67～76 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

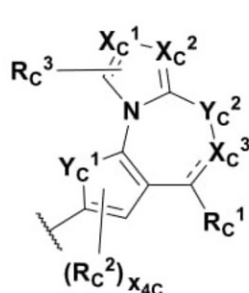
【請求項 7 8】

A が、式 (C-1)、(C-2)、(C-3)、(C-4)、(C-5)、または (C-6)

【化 1 9】

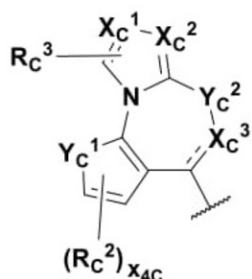


式 (C-1),

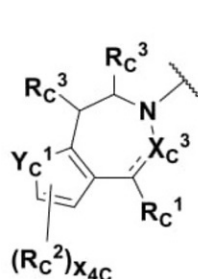


式 (C-2),

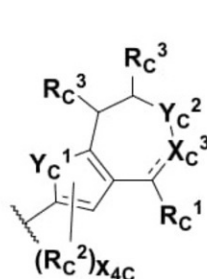
20



式 (C-3),

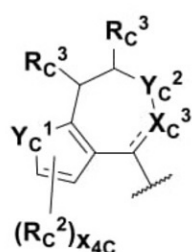


式 (C-4),



式 (C-5), または

30



式 (C-6)

40

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩を有する標的タンパク質結合部分であり、式中、

【化 2 0】



50

が、

【化 2 1】

—^{N} または —^{O}

であり、

X_{C}^1 と X_{C}^2 が、それぞれ独立して $\text{C}_{\text{R}}^{\text{C}^3}$ または N であり、

Y_{C}^1 が、O、S、または $\text{—C}(\text{R}_{\text{C}}^2) = \text{C}(\text{R}_{\text{C}}^2) \text{—}$ であり、

Y_{C}^2 が、 $\text{C}(\text{R}_{\text{C}}^7)_2$ または NR_{C}^7 であり、

R_{C}^1 が、水素、または任意選択で置換された $\text{C}_6\text{—C}_{10}$ アリールもしくは 5～10 員ヘテロアリールであり、

10

R_{C}^2 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $\text{NR}_{\text{C}}^4\text{R}_{\text{C}}^5$ 、 $\text{—C}(=\text{O})\text{R}_{\text{C}}^6$ 、 $\text{—C}(=\text{O})\text{OR}_{\text{C}}^4$ 、 $\text{—C}(=\text{O})\text{NR}_{\text{C}}^4\text{R}_{\text{C}}^5$ 、 $\text{—OC}(=\text{O})\text{R}_{\text{C}}^6$ 、 $\text{—N}(\text{R}_{\text{C}}^4)\text{C}(=\text{O})\text{R}_{\text{C}}^6$ 、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_2\text{—C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ アルコキシ、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ アルコシアルキル、または $\text{C}_1\text{—C}_8$ アルキルアリールであり、

R_{C}^3 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、CN、 NO_2 、 $\text{NR}_{\text{C}}^4\text{R}_{\text{C}}^5$ 、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ アルコキシ、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ アルコシアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R_{C}^4 、 R_{C}^5 、および R_{C}^6 が、それぞれ独立して、水素、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ アルコシアルキル、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_3\text{—C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_2\text{—C}_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、あるいは

20

R_{C}^4 と R_{C}^5 が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で 3～20 員ヘテロシクリル環を形成し、

R_{C}^7 が、それぞれ独立して、水素、 $\text{NR}_{\text{C}}^4\text{R}_{\text{C}}^5$ 、 OR_{C}^4 、 $\text{—C}(=\text{O})\text{R}_{\text{C}}^6$ 、 $\text{—C}(=\text{O})\text{OR}_{\text{C}}^6$ 、 $\text{—C}(=\text{O})\text{NR}_{\text{C}}^4\text{R}_{\text{C}}^5$ 、 $\text{—}(\text{C}_1\text{—C}_8\text{ アルキル})\text{—C}(=\text{O})\text{NR}_{\text{C}}^4\text{R}_{\text{C}}^5$ 、 $\text{—OC}(=\text{O})\text{R}_{\text{C}}^6$ 、 $\text{—N}(\text{R}_{\text{C}}^8)\text{C}(=\text{O})\text{R}_{\text{C}}^6$ 、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_3\text{—C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_2\text{—C}_8$ ヘテロシクリルであり、あるいは

30

R_{C}^7 のうちの 2 つが、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で $\text{C}_3\text{—C}_8$ シクロアルキルまたは $\text{C}_2\text{—C}_8$ ヘテロシクリルを形成し、

$\text{x}_{4\text{C}}$ が、1、2、または 3 である、請求項 1～43 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 79】

X_{C}^1 と X_{C}^2 が、それぞれ独立して N である、請求項 78 に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 80】

Y_{C}^1 が S である、請求項 78 または 79 に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 81】

R_{C}^3 が、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ アルコキシ、または $\text{C}_1\text{—C}_8$ アルコシアルキルである、請求項 78～80 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 82】

R_{C}^2 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2\text{—C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ アルコキシ、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ アルコシアルキル、アリール、またはヘテロアリールである、請求項 78～81 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 83】

50

$\times 4 C$ が 2 であり、 R_C^2 が、それぞれ独立して $C_1 - C_8$ アルキルまたは $C_1 - C_8$ アルコキシである、請求項 78～82 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 84】

R_C^1 が、任意選択で置換された $C_6 - C_{10}$ アリールであり、任意選択で 1～4 個のハロゲン、 CN 、 NO_2 、 $NR_C^4 R_C^5$ 、 $-C(=O)R_C^6$ 、 $-C(=O)OR_C^6$ 、 $-C(=O)NR_C^4 R_C^5$ 、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、または $C_1 - C_8$ アルコキシアルキルで置換される、請求項 78～83 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

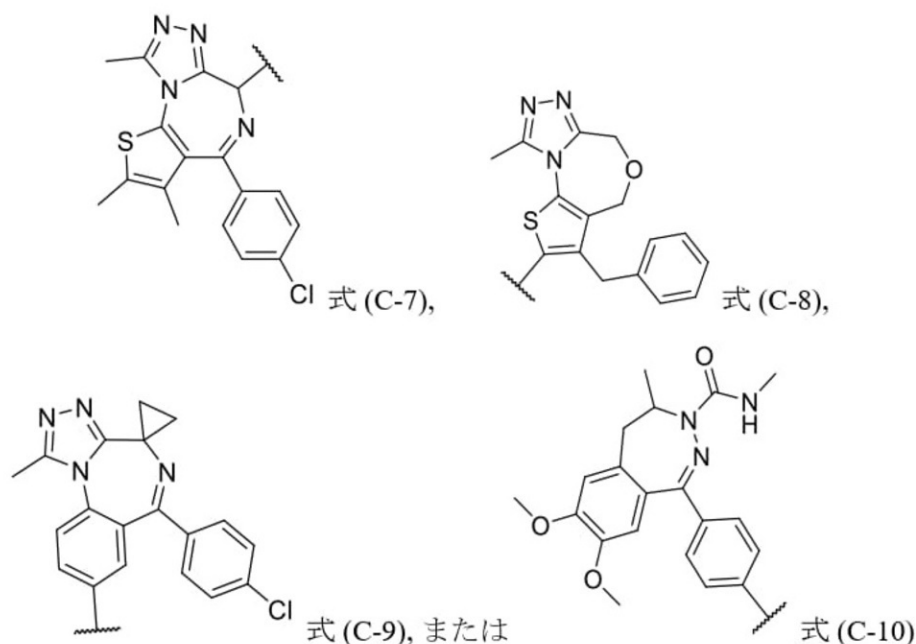
【請求項 85】

R_C^1 が、任意選択で置換された C_6 アリールであり、任意選択で 1～4 個のハロゲン、 CN 、 NO_2 、 $NR_C^4 R_C^5$ 、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、または $C_1 - C_8$ アルコキシアルキルで置換される、請求項 84 に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 86】

前記標的タンパク質結合部分が、

【化 2.2】



である、請求項 78～85 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 87】

表 4 の化合物である、請求項 1～86 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 88】

前記 DDB1 結合部分が、DDB1 タンパク質上の結合領域に結合し、前記結合領域がベータプロペラドメインを含む、請求項 1～87 のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 89】

前記ベータプロペラドメインが、ベータプロペラ C (BPC) ドメインを含む、請求項 88 に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 90】

前記結合領域が、次の DDB1 残基：ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382

10

20

30

40

50

、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006、またはVAL1033のうち1つまたは複数を含む、請求項88または89に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項91】

DDDB1リガンドに直接結合されるDNA損傷結合タンパク質1（DDDB1）タンパク質を含む *in vivo* 修飾タンパク質であって、前記DDDB1リガンドが、請求項1～86のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、*in vivo* 修飾タンパク質。

10

【請求項92】

標的タンパク質と、請求項1～86のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩とを接触させる工程を含む、標的タンパク質を分解する方法。

【請求項93】

癌の処置を必要とする対象の癌を処置するための方法であって、請求項1～86のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を治療有効量で前記対象に投与する工程を含む方法。

20

【請求項94】

癌の処置を必要とする対象の癌を処置するための方法であって、請求項44～65のいずれか一項に記載のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を治療有効量で前記対象に投与する工程を含む方法。

【請求項95】

前記癌が、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、子宮内膜癌、子宮癌、前立腺癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、大腸癌、腎臓癌、肝臓癌、膵臓癌、胃癌、甲状腺癌、および黒色腫からなる群から選択される、請求項93または94に記載の方法。

【請求項96】

前記癌が、サイクリンD媒介性の癌である、請求項93～95のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項97】

前記癌が、サイクリンD（CCND）、CDK4、および／もしくはCDK6の増幅または過剰発現を特徴とする、請求項93～96のいずれか一項に記載の方法。

【請求項98】

前記癌が、CDK4および／もしくはCDK6阻害剤による処置、または内分泌療法に対する一次耐性または獲得耐性を特徴とする、請求項93～97のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2021年10月14日出願のPCT出願番号PCT/CN2021/123848、および2021年11月26日出願のPCT出願番号PCT/CN2021/133363に基づく利益を主張し、これらの出願は全体を参照することで本明細書に援用される。

【0002】

配列表

本出願は、XMLファイル形式で電子的に提出され、全体を参照することで本明細書に組み込まれる配列表を伴う。本XMLのコピーは、2022年10月5日に作製されたタ

50

イトル名 5 4 9 2 2 _ 7 1 5 _ 6 0 3 _ S L . x m l であり、サイズは 1 7 2 7 バイトである。

【背景技術】

【0003】

細胞周期の進行は、単細胞受精卵の成熟した有機体への発達の一部である。そのような進行は、DNA複製および娘細胞への細胞分裂を含む一連の細胞事象に關与する。細胞増殖は細胞周期のG1期で制御され、G1期は、主にCDK4、およびその密接に關連するパラログであるCDK6によって哺乳動物細胞中でさらに調節される。CDK4/6自体は、触媒的に不活性であり、サイクリンDタンパク質の結合によって活性化される。ヒト細胞は3つのサイクリンDタンパク質であるD1、D2、およびD3を発現し、これらは非分裂細胞中、低レベルで発現される。様々な細胞分裂促進性のシグナルが、サイクリンDタンパク質を転写活性化し、CDK4/6活性化をもたらすことができる。活性化されたCDK4/6は、網膜芽細胞腫(RB)タンパク質RB1、p107(RBL1)、およびp130(RBL2)のリン酸化を触媒する。RBタンパク質は、その低リン酸化状態では、E2Fファミリーの中の転写因子に結合し、その機能を阻害する。CDK4/6によるRBタンパク質のリン酸化により、RBタンパク質がE2Fから分離され、E2FはDNA複製に關与する同義遺伝子の発現の活性化が可能となる。INK4などのCDK4/6阻害剤は、RBに依存してCDK4/6および細胞増殖を負に調節する。INK4、サイクリンD、CDK4/6、およびRBは、G1からSへの遷移を制御する経路の一部である。

10

20

【0004】

細胞周期は、多くの癌の中心に位置する。INK4-サイクリンD-CDK4/6-RB経路の調節異常は、細胞形質転換、および大半の癌の開始において最も重要である。癌ゲノム試験では、癌の進行におけるINK4-サイクリンD-CDK4/6-RB経路の重要性がさらに検証されている。この経路にある遺伝子はすべて、乳癌、神経膠芽腫(GBM)、卵巣癌、肺癌、食道扁平上皮癌(ESCC)、肝臓癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)、皮膚黒色腫(SKCM)を含む、様々な種類の癌において変異することが多い。

【0005】

INK4-サイクリンD-CDK4/6-RB経路にある遺伝子の中でも、サイクリンDは高値の癌標的を表す。最初に同定された細胞周期腫瘍遺伝子として、サイクリンDは、23~57%のESCC、26~39%のHNSCC、5~30%のNSCLC、25%の膵臓癌、15~20%の乳癌、26%の子宮内膜癌を含め、ゲノム増幅または過剰発現の機構によって広範なヒト癌において増幅されることが多い。サイクリンDは、CDK4/6活性化剤としての機能に加えて、CDK4/6およびRBに依存しない機能を有する。例えば、サイクリンDは、転写因子と相互作用してそれらの活性を調節する。さらに、プロテオームスクリーンによるサイクリンD相互作用物質の分析により、そのDNA修復における機能が明らかとなった。別の試験では、染色体不安定性における、キナーゼに依存しないサイクリンDの役割が実証された。近年でサイクリンDは、機能的癌依存性マップ(DepMap)プロジェクトによって上位の癌の治療標的であると特定された。しかし、機能的な活性部位が欠如していることから、サイクリンDは、以前は創薬不可能とされていた。

30

40

【0006】

3つのCDK4/6阻害剤であるパルボシクリブ、リボシクリブ、およびアベマシクリブは、エストロゲン受容体(ER)阻害剤およびアロマターゼ阻害剤(AI)などの内分泌療法(ET)と組み合わせることで、ホルモン受容体陽性(HR+)でヒト上皮成長因子受容体2-陰性(HER2-)の転移性乳癌を患う患者用に承認されている。アベマシクリブはまた、ETの後、および転移状態での化学療法の前に疾患が進行した男女に対する単剤療法として承認されている。各薬剤は、内分泌療法と組み合わせると無増悪生存率(PFS)を大幅に改善すると示されている。しかし、患者の33%~70%の間で、C

50

D K 4 / 6 阻害剤による処置の 2 ～ 3 年間後に獲得耐性が発達した。

【 0 0 0 7 】

C D K 4 / 6 阻害剤に対する耐性の多くは、他のキナーゼ阻害剤に見られ次世代阻害剤の開発によって克服され得る活性部位突然変異に関連しない。その代わり、R T K、R A S、A K T、Y A P などサイクリン D 上流での遺伝子の突然変異は、共通のテーマと考えられるが、アップレギュレートされたサイクリン D の発現と関連付けられる。そのため、サイクリン D の抑制は、おそらく C D K 4 / 6 阻害剤単独よりも高い力価を達成し、C D K 4 / 6 阻害剤に対する耐性を克服し、C D K 4 / 6 に依存しないサイクリン D の腫瘍形成機能を標的とすることができる。

【 0 0 0 8 】

サイクリン D を含む標的タンパク質の選択的な分解のための化合物および方法が、医療分野で必要とされている。

【発明の概要】

【 0 0 0 9 】

本明細書には、二価リンカーによって標的タンパク質結合部分に連結された D D B 1 (損傷した D N A 結合タンパク質 1) E 3 リガーゼ結合部分を含むヘテロ二官能性化合物および組成物、ならびにそのような化合物および組成物を作製して使用する方法が開示される。

【 0 0 1 0 】

本明細書中の一態様では、式 (I)

【 0 0 1 1 】

【化 1 】



式 (I)

のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であって、式中、

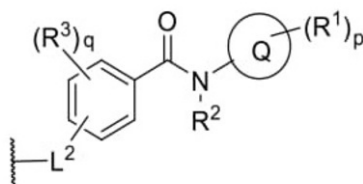
A が、標的タンパク質結合部分であり、

L¹ が、リンカーであり、

B が、式 (I I) :

【 0 0 1 2 】

【化 2 】



式 (II)

の構造を有する D D B 1 結合部分であり、式中、

環 Q が、フェニルまたは 5 員もしくは 6 員の単環式ヘテロアリールであり、

L² が、結合、-O-、-NR^{4A}-、-NR^{4B}-C(=O)-、-NR^{4B}-C(=O)-(C₁-C₃アルキレン)-NR^{4A}-、-NR^{4B}-C(=O)-(C₁-C₃アルキレン)-O-、-(C₁-C₃アルキレン)-NR^{4B}-C(=O)-、-C(=O)NR^{4A}-、-C₁-C₃アルキレン-、-C₂-C₃アルケニレン-、-C₂-C₃アルキニレン-、C₃-C₈シクロアルキレン、または C₂-C₈ヘテロシクレンであり、

R¹ が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、NO₂、-OR^{4A}、-NR

R^4A 、 R^4B 、 $-C(=O)R^4A$ 、 $-C(=O)OR^4A$ 、 $-C(=O)NR^4BR^4A$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

2つの R^1 が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_3-C_{13} シクロアルキル、 C_2-C_{12} ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、

R^2 が、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、OH、または $O-C_1-C_4$ アルキルであり、

R^3 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^4A$ 、 $-NR^4AR^4B$ 、 $-C(=O)R^4A$ 、 $-C(=O)OR^4A$ 、 $-C(=O)NR^4BR^4A$ 、 $-OC(=O)R^4A$ 、 $-N(R^4A)C(=O)R^4B$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

2つの R^3 が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_3-C_{13} シクロアルキル、 C_2-C_{12} ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、

R^4A と R^4B が、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

R^4A と R^4B が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_2-C_{12} ヘテロシクリルを形成し、

pが、1、2、または3であり、

qが、1、2または3である、ヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が開示される。

【0013】

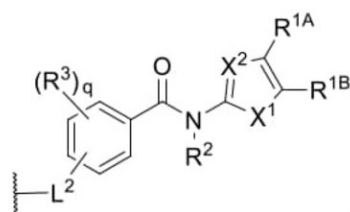
一部の実施形態では、環Qは、5員の単環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、5員の単環式ヘテロアリールは、ピロリル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、またはテトラゾリルである。

【0014】

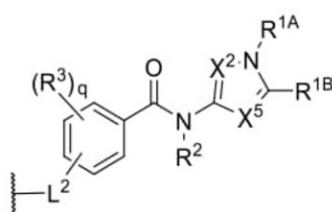
一部の実施形態では、式(II)のDDB1結合部分は、式(III-1)または(III-2)

【0015】

【化3】



式(III-1) または



式(III-2)

の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、式中、

X^1 が、O、S、または NR^5 であり、

X^2 と X^5 が、独立してNまたはCHであり、

R^5 が、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルであり、

R^{1A} と R^{1B} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 CN 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}R^{4A}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、あるいは

R^{1A} と R^{1B} が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_3-C_{13} シクロアルキル、 C_2-C_{12} ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成する。

【0016】

一部の実施形態では、 X^1 は、 O または S であり、 X^2 は、 N である。一部の実施形態では、 R^2 は、 H である。一部の実施形態では、 X^5 は、 CH である。

【0017】

一部の実施形態では、 R^{1A} は、水素、ハロゲン、 NO_2 、 $-OCH_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはフェニルから選択される。一部の実施形態では、 R^{1A} は、水素、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはフェニルから選択される。一部の実施形態では、 R^{1B} は、水素、ハロゲン、 NO_2 、 $-OCH_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、またはフェニルから選択される。一部の実施形態では、 R^{1B} は、水素、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、またはフェニルから選択される。一部の実施形態では、 R^{1B} は、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルから選択される。

【0018】

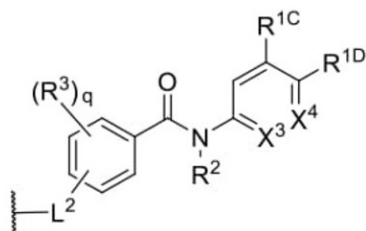
一部の実施形態では、環 Q は、フェニルまたは6員の単環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、6員の単環式ヘテロアリールは、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、またはトリアジニルである。

【0019】

一部の実施形態では、式(I I)の $DDB1$ 結合部分は、式(V-1)

【0020】

【化4】



式(V-1)

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有し、式中、

X^3 が、 N または CH であり、

X^4 が、 CR^{1E} または N であり、

R^{1C} 、 R^{1D} 、および R^{1E} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 CN 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}R^{4A}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロア

ルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、あるいは

R^{1C} と R^{1D} 、または R^{1D} と R^{1E} が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_3-C_{13} シクロアルキル、 C_2-C_{12} ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成する。

【0021】

一部の実施形態では、 R^2 は、水素である。一部の実施形態では、 X^3 は、Nである。一部の実施形態では、 X^3 は、CHである。一部の実施形態では、 R^{1C} と R^{1E} は、それぞれ水素であり、 R^{1D} は、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4BR^{4A}}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4BR^{4A}}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^{1C} と R^{1E} は、それぞれ水素であり、 R^{1D} は、水素、ハロゲン、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4BR^{4A}}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4BR^{4A}}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである。

10

【0022】

一部の実施形態では、 X^3 と X^4 は、Nであり、 R^{1C} は、水素であり、 R^{1D} は、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4BR^{4A}}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4BR^{4A}}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。一部の実施形態では、 X^3 と X^4 は、Nであり、 R^{1C} は、水素であり、 R^{1D} は、水素、ハロゲン、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4BR^{4A}}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4BR^{4A}}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである。一部の実施形態では、 X^3 と X^4 は、Nであり、 R^{1C} は、水素であり、 R^{1D} は、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4BR^{4A}}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 X^3 と X^4 は、Nであり、 R^{1C} は、水素であり、 R^{1D} は、 $-NR^{4BR^{4A}}$ である。一部の実施形態では、 X^3 と X^4 は、Nであり、 R^{1C} は、水素であり、 R^{1D} は、 $-N(CH_3)_2$ である。

20

30

【0023】

一部の実施形態では、 X^3 は、Nであり、 X^4 は、 CR^{1E} であり、 R^{1C} は、水素であり、 R^{1D} と R^{1E} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4BR^{4A}}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4BR^{4A}}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである。一部の実施形態では、 X^3 は、Nであり、 X^4 は、 CR^{1E} であり、 R^{1C} は、水素であり、 R^{1D} と R^{1E} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4BR^{4A}}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4BR^{4A}}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである。一部の実施形態では、 X^3 は、Nであり、 X^4 は、 CR^{1E} であり、 R^{1C} は、水素であり、 R^{1D} と R^{1E} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4BR^{4A}}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または4～7員ヘテロシクロアルキルから選択される。

40

【0024】

一部の実施形態では、 X^3 は、Nであり、 X^4 は、 CR^{1E} であり、 R^{1C} は、水素で

50

あり、 R^{1D} と R^{1E} は、それらが接続される原子と一体となって、 C_3-C_{13} シクロアルキル、 C_2-C_{12} ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成する。

【0025】

一部の実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルアミノ、 C_3-C_6 シクロアルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキルアミノ、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立して、ハロゲン、 CN 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルアミノ、 C_1-C_6 アルキルアミド、 C_3-C_6 シクロアルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキルアミノ、 C_3-C_6 シクロアルキルアミド、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^3 は、ハロゲンである。一部の実施形態では、 R^3 は、 F または Cl である。一部の実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。一部の実施形態では、 R^3 は、 CHF_2 または CF_3 である。一部の実施形態では、 R^3 は、 CN である。一部の実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキルアミノである。一部の実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 R^3 は、 CH_3 である。一部の実施形態では、 R^3 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、またはシクロプロピルである。

10

【0026】

一部の実施形態では、2つの R^3 は、それらが接続される原子と一体となって、 C_3-C_{13} シクロアルキル、 C_2-C_{12} ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成する。一部の実施形態では、2つの R^3 は、それらが接続される原子と一体となって、 C_5-C_6 シクロアルキル、5～6員ヘテロシクリル、フェニル、または5～6員ヘテロアリールを形成する。一部の実施形態では、2つの R^3 は、それらが接続される原子と一体となって、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロール、ピラゾール、またはイミダゾールを形成する。

20

【0027】

一部の実施形態では、 p は、1または2である。一部の実施形態では、 L^2 は、結合である。一部の実施形態では、 L^2 は、 $-C(=O)NR^{4B}-$ 、 $-NR^{4A}-(C_1-C_3$ アルキレン) $-C(=O)NR^{4B}-$ 、または $-O-(C_1-C_3$ アルキレン) $-C(=O)NR^{4B}-$ である。一部の実施形態では、 L^2 は、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NH-(CH_2)-C(=O)NH-$ 、または $-O-(CH_2)-C(=O)NH-$ である。一部の実施形態では、 L^2 は、 $-NR^{4A}-$ または $-O-$ である。一部のこのような実施形態では、 L^2 は、 $-NH-$ である。一部のこのような実施形態では、 L^2 は、 $-O-$ である。

30

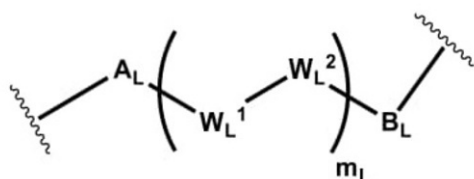
【0028】

一部の実施形態では、リンカー $L1$ は、式(L)

【0029】

【化5】

40



式(L)

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有する二価部分であり、式中、

A_L 、 W_L^1 、 W_L^2 、および B_L は、それぞれ出現時に、結合（すなわち、基は存在

50

しない)、 $R_L^a - R_L^b$ 、 $R_L^a C O R_L^b$ 、 $R_L^a C (O) O R_L^b$ 、 $R_L^a C (O) N (R_L^1) R_L^b$ 、 $R_L^a C (S) N (R_L^1) R_L^b$ 、 $R_L^a O R_L^b$ 、 $R_L^a S R_L^b$ 、 $R_L^a S O R_L^b$ 、 $R_L^a S O_2 R_L^b$ 、 $R_L^a S O_2 N (R_L^1) R_L^b$ 、 $R_L^a N (R_L^1) R_L^b$ 、 $R_L^a N (R_L^1) C O R_L^b$ 、 $R_L^a N (R_L^1) C O N (R_L^2) R_L^b$ 、 $R_L^a N (R_L^1) C (S) R_L^b$ 、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキレン、任意選択で置換された $C_2 - C_8$ アルケニレン、任意選択で置換された $C_2 - C_8$ アルキニレン、任意選択で置換された1～8員ヘテロアルキレン、任意選択で置換された2～8員ヘテロアルケニレン、任意選択で置換された2～8員ヘテロアルキニレン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルコキシ $C_1 - C_8$ アルキレン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキレン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ヒドロキシアルキレン、任意選択で置換された $C_3 - C_{13}$ シクロアルキレン、任意選択で置換された3～13員ヘテロシクレン、任意選択で置換されたアリーレン、および任意選択で置換されたヘテロアリーレンからなる群から独立に選択される二価基であり、ここで、

R_L^a と R_L^b は、それぞれ独立して、結合(すなわち、基は存在しない)、 R_L^r 、任意選択で置換された($C_1 - C_8$ アルキレン) - R_L^r 、任意選択で置換された $R_L^r - (C_1 - C_8$ アルキレン)、任意選択で置換された($C_1 - C_8$ アルキレン) - $R_L^r - (C_1 - C_8$ アルキレン)、または、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキレン、任意選択で置換された $C_2 - C_8$ アルケニレン、任意選択で置換された $C_2 - C_8$ アルキニレン、任意選択で置換された1～8員ヘテロアルキレン、任意選択で置換された2～8員ヘテロアルケニレン、任意選択で置換された2～8員ヘテロアルキニレン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ヒドロキシアルキレン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルコキシ $C_1 - C_8$ アルキレン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキルアミノ $C_1 - C_8$ アルキレン、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキレン、任意選択で置換された $C_3 - C_{13}$ シクロアルキレン、任意選択で置換された3～13員ヘテロシクレン、任意選択で置換されたアリーレン、もしくは任意選択で置換されたヘテロアリーレンで構成される二価部分であり、

R_L^r が、それぞれ独立して、任意選択で置換された $C_3 - C_{10}$ シクロアルキレン、任意選択で置換された3～10員ヘテロシクレン、任意選択で置換されたアリーレン、および任意選択で置換されたヘテロアリーレンから選択され、

R_L^1 と R_L^2 は、それぞれ独立して、水素、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 - C_8$ アルケニル、任意選択で置換された $C_2 - C_8$ アルキニル、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルコキシアルキル、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ハロアルキル、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ヒドロキシアルキル、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキルアミノ $C_1 - C_8$ アルキル、任意選択で置換された $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、任意選択で置換された3～10員ヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、および任意選択で置換されたヘテロアリールから選択され、あるいは

R_L^a と R_L^b 、 R_L^1 と R_L^2 、 R_L^a と R_L^1 、 R_L^a と R_L^2 、 R_L^b と R_L^1 、または R_L^b と R_L^2 は、それらが結合される原子と一体となって、任意選択で $C_3 - C_{20}$ カルボシクリル、または3～20員ヘテロシクリル環を形成し、

m_L は、1～15の整数である。

[0030]

一部の実施形態では、 A_L は、結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-(C_1 - C_8$ アルキレン) - $C(=O)NH-$ 、 $-(C_1 - C_8$ アルキレン) - $C(=O)-$ 、 $-(C_1 - C_8$ アルキレン) $NH-$ 、 $-(C_1 - C_8$ アルキレン) - $NH-C(=O)-$ 、 $-(C_1 - C_8$ アルキレン) - $O-$ 、 $-C_1 - C_8$ アルキレン、または $-C_2 - C_8$ アルキニレンである。一部の実施形態では、 B_L は、結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-(C_1 - C_8$ アルキレン) - $NH-$ 、 $-(C_1 - C_8$ アルキレン) - $O-$ 、 $-(C_1 - C_8$ アルキレン) - $C(=O)-$ 、 $-(C_1 - C_8$ アルキレン) - $C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-(C_1 - C_8$ アルキレン) - $C(=O)NH-$ 、 $-(C_1 - C_8$ アルキレン) - $C(=O)-$ 、 $-(C_1 - C_8$ アルキレン) $NH-$ 、 $-(C_1 - C_8$ アルキレン) - $NH-C(=O)-$ 、 $-(C_1 - C_8$ アルキレン) - $O-$ 、 $-C_1 - C_8$ アルキレン、または $-C_2 - C_8$ アルキニレンである。

) NH- (C₁-C₈ アルキレン)、-NH-C(=O)-(C₁-C₈ アルキレン)-、または-C₂-C₈ アルキニレン-である。一部の実施形態では、W_L¹は、それぞれ独立してR_L^rまたはC₁-C₃ アルキレンであり、W_L²は、それぞれ独立して、結合、O、またはNHである。一部の実施形態では、W_L¹は、それぞれ独立して、結合、O、またはNHであり、W_L²は、それぞれ独立して、R_L^rまたはC₁-C₃ アルキレンである。一部の実施形態では、W_L¹は、それぞれ独立してC₁-C₃ アルキレンであり、W_L²は、それぞれ独立して結合またはOである。一部の実施形態では、W_L¹は、それぞれ独立して結合またはOであり、W_L²は、それぞれ独立してC₁-C₃ アルキレンである。一部の実施形態では、-W_L¹-W_L²-は、それぞれ独立して-CH₂CH₂O-または-CH₂-である。いくつかの実施形態では、m_Lは、1~10から選択される。

10

【0031】

一部の実施形態では、リンカー-L¹は、-(CH₂)_{p1}C(=O)NH(CH₂CH₂O)_{p2}-(CH₂)_{p3}-、-(CH₂)_{p1}C(=O)NH(CH₂)_{p2}-、-(CH₂)_{p1}NHC(=O)-(CH₂CH₂O)_{p2}-(CH₂)_{p3}-、-(CH₂)_{p1}NHC(=O)-(CH₂)_{p2}-、-(CH₂)_{p1}C(=O)-(CH₂CH₂O)_{p2}-(CH₂)_{p3}-、-(CH₂)_{p1}C(=O)-(CH₂)_{p2}-、-(CH₂)_{p1}NH(CH₂CH₂O)_{p2}-(CH₂)_{p3}-、-(CH₂)_{p1}NH(CH₂)_{p2}-、-(CH₂CH₂O)_{p2}-(CH₂)_{p3}-、または-(CH₂)_{p2}-であり、p₁は、0~8の整数であり、p₂は、1~15の整数であり、p₃は、0~8の整数である。

20

【0032】

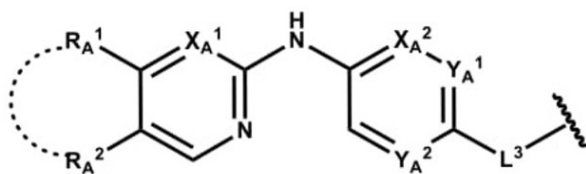
一部の実施形態では、Aは、サイクリン依存性キナーゼ4 (CDK4) 結合部分またはサイクリン依存性キナーゼ6 (CDK6) 結合部分を含む標的タンパク質結合部分である。

【0033】

一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、式(A)

【0034】

【化6】



式(A)

30

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有し、式中、

X_A¹、X_A²、Y_A¹、およびY_A²が、それぞれ独立してCR_A⁴またはNであり、R_A¹が、NR_A⁵R_A⁶、N(R_A⁵)C(O)R_A⁶、アリール、またはヘテロアリールであり、

40

R_A²が、水素、ハロゲン、CN、NO₂、C₁-C₈ アルキル、C₁-C₈ ハロアルキル、C₁-C₈ アルコキシ、C₁-C₈ ヘテロアルキル、C₃-C₈ シクロアルキル、またはC₂-C₈ ヘテロシクリルであり、あるいは

R_A¹とR_A²が、それらが結合される原子と一体となって、任意選択で置換されたシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを任意選択で形成し、L³が、-R_A^{3A}-R_A^{3B}-から選択される二価基であり、R_A^{3A}とR_A^{3B}が、それぞれ独立して、結合(すなわち、基は存在しない)、-O-、-S-、-NR_A⁷-、-C(=O)-、-C(=O)NR_A⁷-、-S(=O)-、-S(=O)NR_A⁷-

50

、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR_A^7-$ 、 C_1-C_8 アルキレン、 C_2-C_8 アルケニレン、 C_2-C_8 アルキニレン、 C_1-C_8 ヘテロアルキレン、 C_2-C_8 ヘテロアルケニレン、 C_1-C_8 ハロアルキレン、 C_3-C_{13} シクロアルキレン、 C_2-C_{12} ヘテロシクロレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

R_A^4 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 $NR_A^8R_A^9$ 、 $-C(=O)R_A^{10}$ 、 $-C(=O)OR_A^{10}$ 、 $-C(=O)NR_A^8R_A^9$ 、 $-NR_A^8C(=O)R_A^{10}$ 、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 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 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、

R_A^5 と R_A^6 が、独立して、水素、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシアルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、あるいは

R_A^5 と R_A^6 が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で3～20員ヘテロシクリル環を形成し、

R_A^7 、 R_A^8 、 R_A^9 、および R_A^{10} が、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシアルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、あるいは

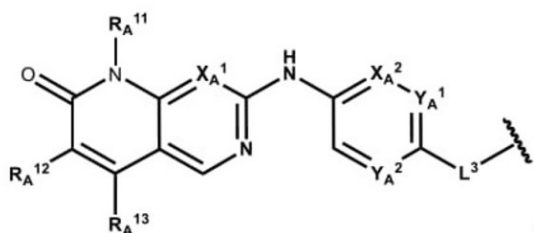
R_A^8 と R_A^9 が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で3～20員ヘテロシクリル環を形成する。

【0035】

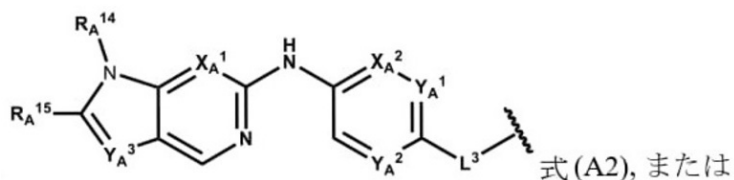
一部の実施形態では、式(A)の標的タンパク質結合部分が、式(A1)、(A2)、または(A3)

【0036】

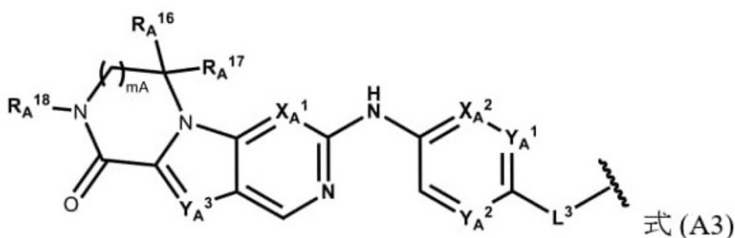
【化7】



式(A1),



式(A2), または



式(A3)

の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、
式中、

Y_A^3 が、 CR_A^{19} またはNであり、

R_A^{11} 、 R_A^{14} 、および R_A^{18} が、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_8 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_1-C_8 アルコキシアルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、

R_A^{12} と R_A^{15} が、それぞれ独立して、 R_A^{20} 、 COR_A^{20} 、 $CO_2R_A^{20}$ 、または $CONR_A^{20}R_A^{21}$ であり、 R_A^{20} と R_A^{21} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 C_1-C_8 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_1-C_8 アルコキシアルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルキルアミノ、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルから選択され、あるいは、 R_A^{20} と R_A^{21} が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で3～20員ヘテロシクリル環を形成し、

R_A^{13} が、水素、ハロゲン、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルキルアミノ、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルであり、

R_A^{16} と R_A^{17} が、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_8 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_1-C_8 アルコキシアルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、あるいは

R_A^{16} と R_A^{17} が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で3～8員シクロアルキルまたは3～8員ヘテロシクリルを形成し、

R_A^{19} が、独立して水素、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 C_1-C_8 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_1-C_8 アルコキシアルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルキルアミノ、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルから選択され、

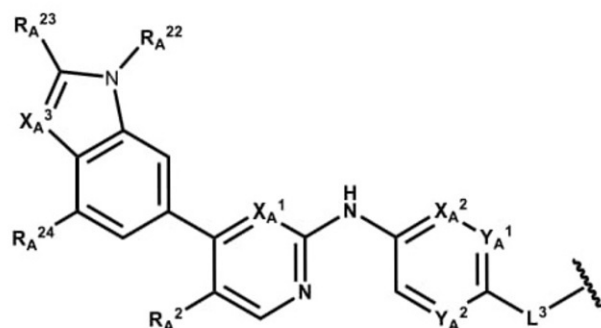
m_A が、0、1、または2である。

【0037】

一部の実施形態では、式(A)の標的タンパク質結合部分は、式(A4)

【0038】

【化8】



式(A4)

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有し、式中、

X_A^3 が、 CR_A^{25} または N であり、

R_A^{22} が、水素、 C_1-C_8 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_1-C_8 アルコキシアルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル

ル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、

R_A^{23} 、 R_A^{24} 、および R_A^{25} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、CN、 NO_2 、 C_1-C_8 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_1-C_8 アルコキシアルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルキルアミノ、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルから選択される。

【0039】

一部の実施形態では、 X_A^1 、 X_A^2 、および X_A^3 は、それぞれ N である。一部の実施形態では、 Y_A^1 、 Y_A^2 、および Y_A^3 は、それぞれ CH である。

【0040】

一部の実施形態では、 m_A は、1 である。一部の実施形態では、 R_A^1 は、アリールまたはヘテロアリールから選択される。一部の実施形態では、 R_A^2 、 R_A^4 、 R_A^{13} 、 R_A^{19} 、 R_A^{23} 、および R_A^{24} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、または C_3-C_6 シクロアルキルから選択される。

【0041】

一部の実施形態では、 R_A^2 、 R_A^4 、 R_A^{13} 、 R_A^{19} 、 R_A^{23} 、および R_A^{24} は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、シクロプロピル、またはシクロブチルから選択される。一部の実施形態では、 R_A^{11} と R_A^{14} は、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルから選択される。一部の実施形態では、 R_A^{11} と R_A^{14} は、それぞれ独立して、 C_1-C_8 アルキルまたは C_3-C_8 シクロアルキルから選択される。一部の実施形態では、 R_A^{12} と R_A^{15} は、それぞれ独立して、 R_A^{20} 、 COR_A^{20} 、または $CONR_A^{20}R_A^{21}$ から選択され、 R_A^{20} と R_A^{21} は、それぞれ独立して、 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルから選択される。一部の実施形態では、 R_A^{12} と R_A^{15} は、それぞれ独立して COR_A^{20} または $CONR_A^{20}R_A^{21}$ から選択され、 R_A^{20} と R_A^{21} は、それぞれ独立して C_1-C_8 アルキルから選択される。一部の実施形態では、 R_A^{16} と R_A^{17} は、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルから選択される。一部の実施形態では、 R_A^{16} と R_A^{17} は、それらが接続される原子と一体となって、3～6 員シクロアルキルまたは 3～6 員ヘテロシクリル環を形成する。一部の実施形態では、 R_A^{18} と R_A^{22} は、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルから選択される。一部の実施形態では、 R_A^{18} と R_A^{22} は、それぞれ独立して、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、シクロプロピル、またはシクロブチルから選択される。

【0042】

一部の実施形態では、 L^3 は、結合、 C_1-C_3 アルキレン、 C_3-C_8 シクロアルキレン、 C_2-C_8 ヘテロアルキレン、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})-(C_3-C_8 \text{ シクロアルキレン})-$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})-(C_2-C_8 \text{ ヘテロシクリレン})-$ 、または $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})-(C_2-C_8 \text{ ヘテロアルキレン})-$ である。

【0043】

一部の実施形態では、 L^3 は、結合、

【0044】

10

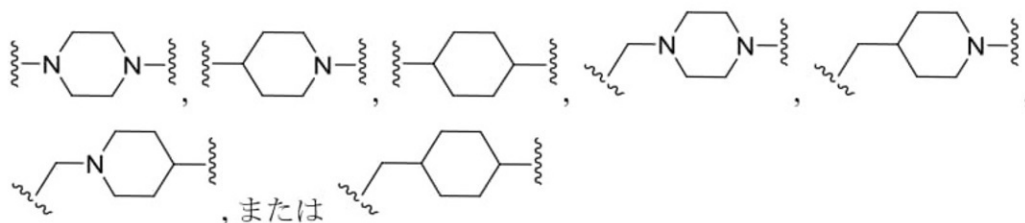
20

30

40

50

【化 9】



である。

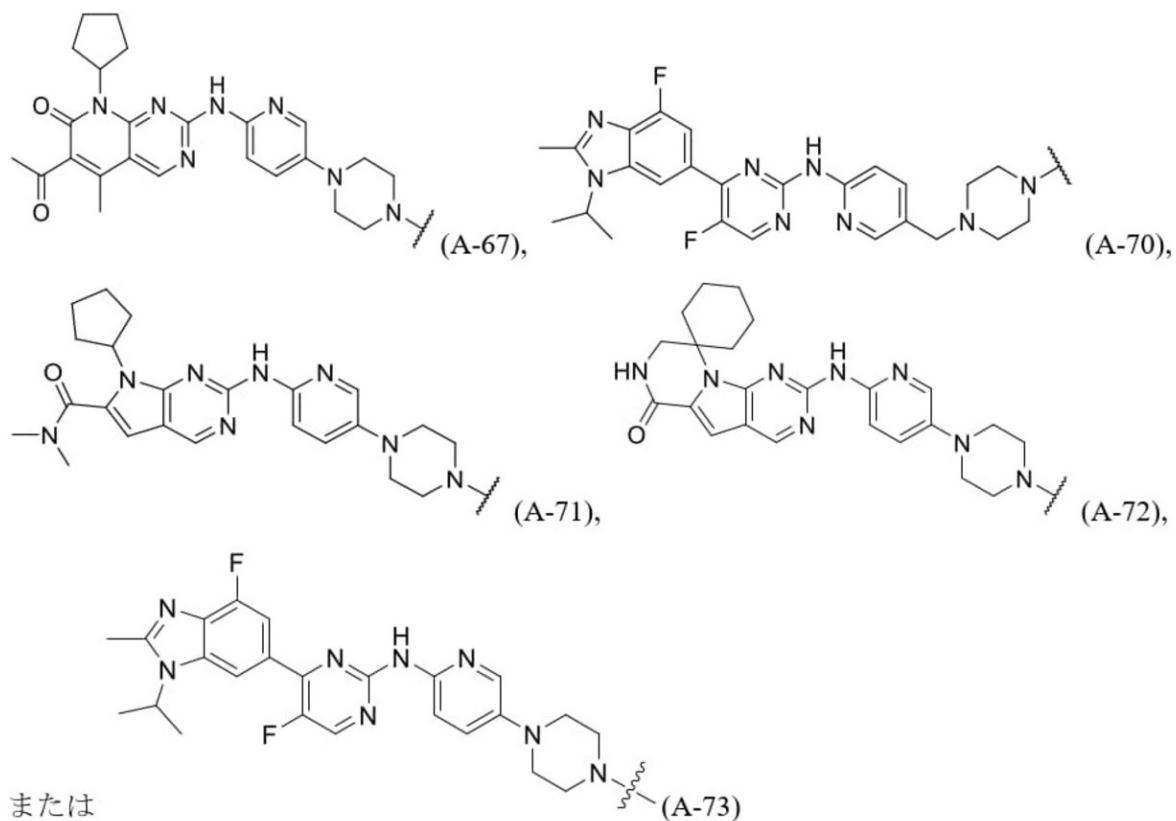
【0045】

10

一部の実施形態では、式（A）の標的タンパク質結合部分は、

【0046】

【化10】



20

30

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物から選択される。

【0047】

一部の実施形態では、Aは、CBPおよび／またはp300結合部分を含む標的タンパク質結合部分である。

40

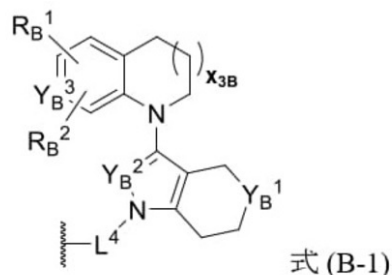
【0048】

一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、式（B-1）

【0049】

50

【化 1 1】



10

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有し、
式中、

Y_B^1 が、 $CHRB^4$ または NRB^4 であり、

Y_B^2 が、 CH または N であり、

Y_B^3 が、 CRB^2 または N であり、

RB^1 が、任意選択で置換された 5～6 員ヘテロアリールであり、

RB^2 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルであり、

RB^4 が、 $-C(=O)RB^8$ 、 $-C(=O)ORB^8$ 、 $-C(=O)NRB^6RB^7$ 、
または $-NRB^6C(=O)RB^8$ であり、

20

L^4 が、 $-RB^{3A}-RB^{3B}-$ から選択される二価基であり、 RB^{3A} と RB^{3B} が、
それぞれ独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NRB^5-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NRB^5-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)NRB^5-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NRB^5-$ 、 C_1-C_8 アルキレン、 C_2-C_8 アルケニレン、 C_2-C_8 アルキニレン、 C_1-C_8 ヘテロアルキレン、 C_2-C_8 ヘテロアルケニレン、 C_1-C_8 ハロアルキレン、 C_3-C_{13} シクロアルキレン、 C_2-C_{12} ヘテロシクレン、アリーレン、
またはヘテロアリーレンであり、

RB^5 、 RB^6 、 RB^7 、および RB^8 が、それぞれ独立して、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシアルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、あるいは

30

RB^6 と RB^7 が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で 3～20 員ヘテロシクリル環を形成し、

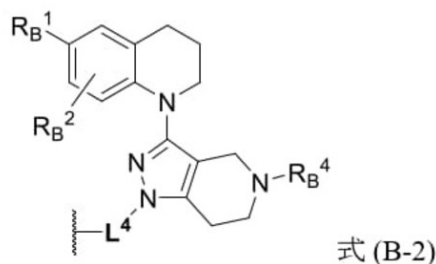
x_{3B} が、0、1、または 2 である。

【0050】

一部の実施形態では、式 (B-1) の標的タンパク質結合部分は、式 (B-2)

【0051】

【化 1 2】



40

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有する。

【0052】

50

一部の実施形態では、 R_B^4 は、 $-C(=O)R_B^8$ または $-C(=O)NHR_B^8$ であり、 R_B^8 は C_1-C_8 アルキルである。一部の実施形態では、 R_B^4 は、 $-C(=O)R_B^8$ または $-C(=O)NHR_B^8$ であり、 R_B^8 は CH_3 である。一部の実施形態では、 R_B^2 は、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、または C_1-C_8 アルコキシである。一部の実施形態では、 R_B^2 は、 $CHCF_2$ である。一部の実施形態では、 R_B^1 は、ピロリル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、またはテトラゾリルから選択される任意選択で置換された5員の単環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R_B^1 は、任意選択で置換されたピラゾリルである。一部の実施形態では、 R_B^1 は、メチルで置換されたピラゾリルである。一部の実施形態では、 L^4 は、結合、 C_1-C_3 アルキレン、 C_3-C_8 シクロアルキレン、 C_2-C_8 ヘテロアルキレン、 C_2-C_8 ヘテロシクレン、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $-(C_3-C_8$ シクロアルキレン) $-$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $-(C_2-C_8$ ヘテロシクレン) $-$ 、または $-(C_1-C_3$ アルキレン) $-(C_2-C_8$ ヘテロアルキレン) $-$ である。

10

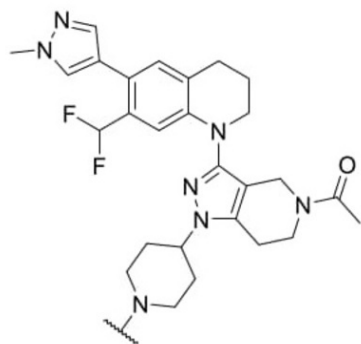
【0053】

一部の実施形態では、式(B-1)の標的タンパク質結合部分は、

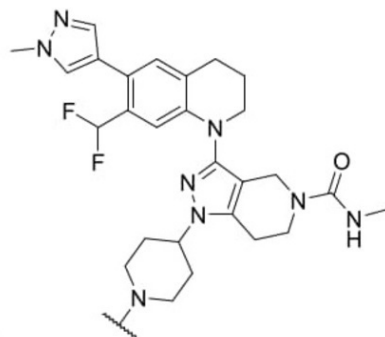
【0054】

【化13】

20



(B-3) または



式(B-4)

30

あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物である。

【0055】

一部の実施形態では、Aは、BETプロモドメイン含有タンパク質結合部分を含む標的タンパク質結合部分である。

【0056】

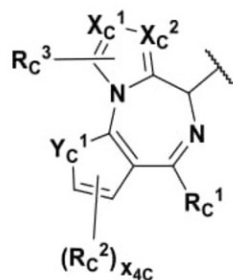
一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、式(C-1)、(C-2)、(C-3)、(C-4)、(C-5)、または(C-6)

【0057】

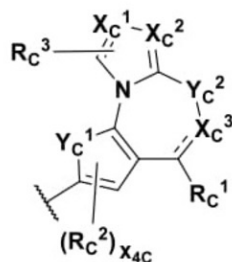
40

50

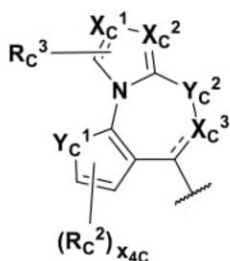
【化 1 4】



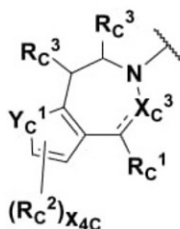
式 (C-1),



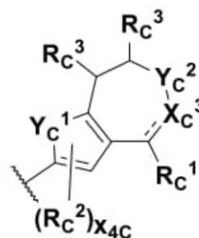
式 (C-2),



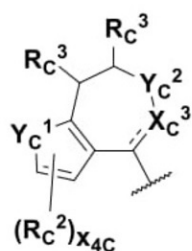
式 (C-3),



式 (C-4),



式 (C-5), または



式 (C-6)

の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、
式中、

【0058】

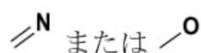
【化 1 5】



が、

【0059】

【化 1 6】



であり、

X_{C1} と X_{C2} が、それぞれ独立して $C_{R_{C3}}$ または N であり、

Y_{C1} が、 O 、 S 、または $-C(R_{C2})=C(R_{C2})-$ であり、

Y_{C2} が、 $C(R_{C7})_2$ または NR_{C7} であり、

R_{C1} が、水素、または任意選択で置換された C_6-C_{10} アリールもしくは $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールであり、

R_{C2} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 $NR_{C4}R_{C5}$ 、 $-C(=O)R_{C6}$ 、 $-C(=O)OR_{C4}$ 、 $-C(=O)NR_{C4}R_{C5}$ 、 $-OC(=O)R_{C6}$ 、 $-N(R_{C4})C(=O)R_{C6}$ 、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルコシアルキル、または C_1-C_8 アルキルアリールであり、

R_{C3} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 $NR_{C4}R_{C5}$ 、 C_1-

C₈ アルキル、C₁ - C₈ ハロアルキル、C₁ - C₈ アルコキシ、C₁ - C₈ アルコシアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R_C⁴、R_C⁵、および R_C⁶ が、それぞれ独立して、水素、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ ハロアルキル、C₁ - C₈ アルコシアルキル、C₁ - C₈ ヘテロアルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₂ - C₈ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、あるいは

R_C⁴ と R_C⁵ が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で 3 ~ 20 員ヘテロシクリル環を形成し、

R_C⁷ が、それぞれ独立して、水素、NR_C⁴R_C⁵、OR_C⁴、-C(=O)R_C⁶、-C(=O)OR_C⁶、-C(=O)NR_C⁴R_C⁵、-(C₁-C₈アルキル)-C(=O)NR_C⁴R_C、-OC(=O)R_C⁶、-N(R_C⁸)C(=O)R_C⁶、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈ハロアルキル、C₁-C₈ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈ヘテロシクリルであり、あるいは

R_C⁷ のうちの 2 つが、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C₃ - C₈ シクロアルキルまたは C₂ - C₈ ヘテロシクリルを形成し、

x_{4C} が、1、2、または 3 である。

【0060】

一部の実施形態では、

【0061】

【化17】



は、

【0062】

【化18】



である。一部の実施形態では、

【0063】

【化19】



は、

【0064】

【化20】



である。一部の実施形態では、X_C¹ と X_C² は、それぞれ独立して N である。一部の実施形態では、Y_C¹ は、S である。一部の実施形態では、Y_C¹ は、-C(R_C²)=C(R_C²)- である。一部の実施形態では、Y_C² は、C(R_C⁷)₂ である。一部の実施形態では、Y_C² は、NR_C⁷ である。一部の実施形態では、R_C³ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₈ アルキル、C₁ - C₈ ハロアルキル、C₁ - C₈ アルコキシ、または C₁ - C₈ アルコシアルキルである。一部の実施形態では、R_C² は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、C₁ - C₈ アルキル、C₂ - C₈ アルキニル、C₁ - C₈ ハロアルキル、C₁ - C₈ アルコキシ、C₁ - C₈ アルコシアルキル、アリール、またはヘテロアリールである。一部の実施形態では、R_C¹ は、任意選択で置換された C₆ - C₁₀ アリー

ルであり、任意選択で1～4個のハロゲン、 CN 、 NO_2 、 $NR_C^4 R_C^5$ 、 $-C(=O)R_C^6$ 、 $-C(=O)OR_C^6$ 、 $-C(=O)NR_C^4 R_C^5$ 、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、または C_1-C_8 アルコシアルキルで置換される。一部の実施形態では、 x_4c は、2であり、 R_C^2 は、それぞれ独立して C_1-C_8 アルキルである。一部の実施形態では、 x_4c は、2であり、 R_C^2 は、それぞれ独立して C_1-C_8 アルコキシである。

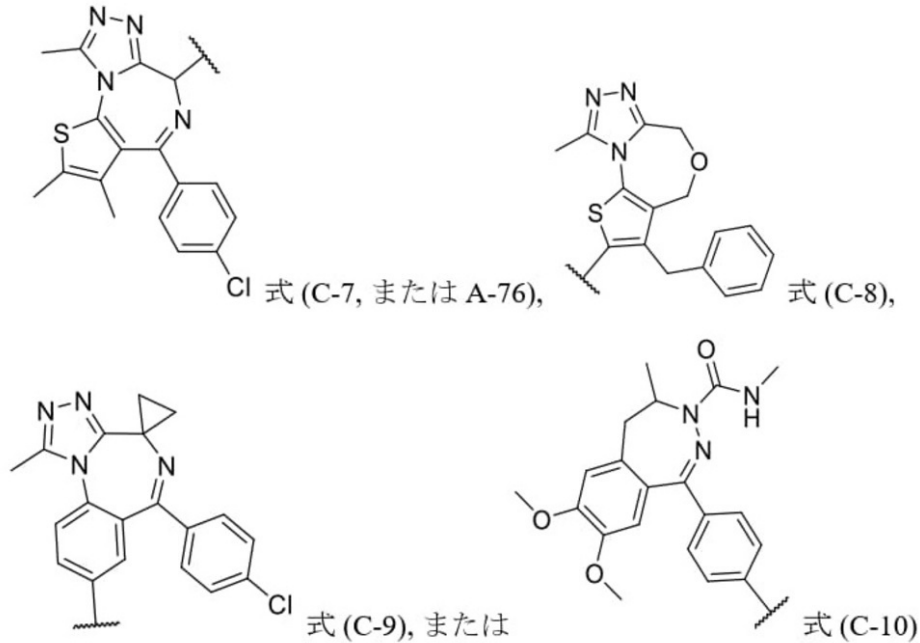
【0065】

一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、

【0066】

【化21】

10



20

あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物である。

30

【0067】

一部の実施形態では、DDB1結合部分は、DDB1タンパク質上の結合領域に結合する。一部の実施形態では、DDB1結合部分は、結合領域に非共有結合的に結合する。一部の実施形態では、結合領域は、ベータプロパドメインを含む。一部の実施形態では、ベータプロパドメインは、ベータプロパC (BPC) ドメインを含む。一部の実施形態では、結合領域は、BPCドメインの上面を含む。

【0068】

一部の実施形態では、結合領域は、次のDDB1残基：ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006、またはVAL1033のうち1つまたは複数を含む。

40

【0069】

一部の実施形態では、DDB1結合部分と結合領域との間での結合は、 $100\mu M$ 未満の平衡解離定数 (K_d)、 $90\mu M$ 未満の K_d 、 $80\mu M$ 未満の K_d 、 $70\mu M$ 未満の K_d 、 $60\mu M$ 未満の K_d 、 $50\mu M$ 未満の K_d 、 $45\mu M$ 未満の K_d 、 $40\mu M$ 未満の K_d 、 $35\mu M$ 未満の K_d 、 $30\mu M$ 未満の K_d 、 $25\mu M$ 未満の K_d 、 $20\mu M$ 未満の K

50

d、15 μ M未満のKd、14 μ M未満のKd、13 μ M未満のKd、12 μ M未満のKd、11 μ M未満のKd、10 μ M未満のKd、9 μ M未満のKd、8 μ M未満のKd、7 μ M未満のKd、6 μ M未満のKd、5 μ M未満のKd、4 μ M未満のKd、3 μ M未満のKd、2 μ M未満のKd、または1 μ M未満のKdを有する結合親和性を含む。一部の実施形態では、DDB1結合部分と結合領域との間での結合は、20 μ M未満のKd、20～100 μ MのKd、または100 μ M超のKdを有する結合親和性を含む。

【0070】

本明細書中の別の態様では、DDB1リガンドに直接結合されるDNA損傷結合タンパク質1 (DDB1) タンパク質を含む *in vivo* 修飾タンパク質であって、DDB1リガンドが、本明細書に記載のヘテロ二官能性化合物を含む、タンパク質が提供される。

10

【0071】

本明細書中の別の態様では、標的タンパク質と本明細書に記載のヘテロ二官能性化合物とを接触させる工程を含む、標的タンパク質を分解する方法が提供される。

【0072】

一部の実施形態では、標的タンパク質とヘテロ二官能性化合物とを接触させる工程は、標的タンパク質を含む細胞と本明細書に記載のヘテロ二官能性化合物とを接触させることを含む。一部の実施形態では、標的タンパク質とヘテロ二官能性化合物とを接触させる工程は、先述の細胞を含む対象にヘテロ二官能性化合物を投与することを含む。一部の実施形態では、接触は、標的タンパク質の分解をもたらす。一部の実施形態では、分解は、イムノアッセイによって判定される。一部の実施形態では、分解は、ユビキチン媒介型である。一部の実施形態では、分解は、プロテアソームによって行われる。

20

【0073】

本明細書には、修飾タンパク質およびタンパク質リガンド複合体が記載される。一部の実施形態の修飾タンパク質およびタンパク質リガンド複合体は、標的タンパク質、分子のり、または抗微生物薬の選択的な分解などの生物学用途に有用である。

【0074】

参照による援用

本明細書中で言及されるすべての公開公報、特許、および特許出願は、本明細書中で特定される具体的な目的のために参照により本明細書中で援用される。

【図面の簡単な説明】

30

【0075】

【図1A】DDB1に結合するヘテロ二官能性化合物CPD-004のSPRセンサーグラムを示す図である。

【図1B】DDB1に結合するヘテロ二官能性化合物CPD-031のSPRセンサーグラムを示す図である。

【図2A】一定の用量範囲のCDK4／6阻害剤パルボシクリブまたはヘテロ二官能性化合物CPD-002もしくはCPD-004により16時間処置した後、Calu-1細胞によって発現されるサイクリンD1、サイクリンD2、サイクリンD3、CDK4、CDK6、開裂されたカスパーゼ-3、およびp-Rbタンパク質のイムノプロットを示す図である。

40

【図2B】一定の用量範囲のCDK4／6阻害剤パルボシクリブまたはヘテロ二官能性化合物CPD-002もしくはCPD-004により16時間処置した後、BT-549細胞によって発現されるサイクリンD1、サイクリンD3、CDK4、およびCDK6タンパク質のイムノプロットを示す図である。

【図3】一定の用量範囲のヘテロ二官能性化合物CPD-031により16時間処置した後、Calu-1細胞によって発現されるサイクリンD1、サイクリンD2、サイクリンD3、CDK4、CDK6、およびp-Rbタンパク質のイムノプロットを示す図である。

【図4A】ヘテロ二官能性化合物CPD-002により様々な時点で処置した後、Calu-1細胞によって発現されるサイクリンD1、サイクリンD2、サイクリンD3、CD

50

K 4、CDK 6、および p-Rb タンパク質のイムノブロットを示す図である。

【図 4 B】ヘテロ二官能性化合物 CPD-031 により様々な時点で処置した後、Calu-1 細胞によって発現されるサイクリン D 1、サイクリン D 2、サイクリン D 3、CDK 4、CDK 6、および p-Rb タンパク質のイムノブロットを示す図である。

【図 5 A】MLN 4924 (MLN)、MG-132 (MG)、もしくは TAK-243 (TAK) の存在下または不在下で、ヘテロ二官能性化合物 CPD-002 および CPD-004 による処置後、Calu-1 細胞によって発現されるサイクリン D 1、サイクリン D 2、およびサイクリン D 3 タンパク質のイムノブロットを示す図である。

【図 5 B】MLN 4924 (MLN)、MG-132 (MG)、もしくは TAK-243 (TAK) の存在下または不在下で、ヘテロ二官能性化合物 CPD-031 による処置後、Calu-1 細胞によって発現されるサイクリン D 1、サイクリン D 2、およびサイクリン D 3 タンパク質のイムノブロットを示す図である。

【図 5 C】指定濃度のヘテロ二官能性化合物 CPD-031 により 4 時間処置した後、親または DDB1 ノックアウト Hs 578 T 細胞で発現されるサイクリン D 1 タンパク質のイムノブロットを示す図である。

【図 6 A】一定の用量範囲の対照化合物 CPD-042 により 16 時間処置した後、Calu-1 細胞によって発現されるサイクリン D 1、サイクリン D 2、サイクリン D 3、および CDK 4 タンパク質のイムノブロットを示す図である。

【図 6 B】一定の用量範囲の対照化合物 CPD-049 により 16 時間処置した後、Calu-1 細胞によって発現されるサイクリン D 1、サイクリン D 2、サイクリン D 3、および CDK 4 タンパク質のイムノブロットを示す図である。

【図 6 C】CPD-002 および CPD-042 の存在下での Calu-1 細胞の抗生存曲線を示す図である。

【図 6 D】CPD-031 および CPD-049 の存在下での Calu-1 細胞の抗生存曲線を示す図である。

【図 7】パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、CPD-002、または CPD-031 の存在下での、Calu-1、NCI-H522、BT-549、Hs 578 T、または MIA PaCa-2 細胞の抗生存曲線を示す図である。

【図 8】一定の用量範囲のヘテロ二官能性化合物 CPD-191 により 8 時間処置した後、LNCaP、Calu-1、NCI-H1703、または MM. 1R 細胞によって発現される P300 および CBP タンパク質のイムノブロットを示す図である。

【図 9】一定の用量範囲のヘテロ二官能性化合物 CPD-253 により 8 時間処置した後、Daudi、SU-DHL-4、または MDA-MB-231 細胞によって発現される BRD4 タンパク質のイムノブロットを示す図である。

【図 10 A】一定の用量範囲のヘテロ二官能性化合物 CPD-343 またはその対照化合物 CPD-380 により 48 時間処理した後、T47D 細胞によって発現されるサイクリン D 1、サイクリン D 3、CDK 4、p-Rb、FoxM1、およびサイクリン A 2 タンパク質のイムノブロットを示す図である。

【図 10 B】6 日間 CP-343 または CPD-380 の存在下での T47D 細胞の抗生存曲線 (図 10 B) を示す図である。

【図 11 A】イムノブロット参照ヘテロ二官能性化合物 CP-10 または BSJ-03-123 により 8 時間処理した後、Calu-1 細胞によって発現されるサイクリン D 1、CDK 4、および CDK 6 タンパク質のイムノブロットを示す図である。

【図 11 B】3 日間 CP-10 または J-03-123 の存在下での Calu-1 細胞の抗生存曲線を示す図である。

【図 12】指定濃度の DMSO、パルボシクリブ、ヘテロ二官能性化合物 CPD-343、または対照化合物 CPD-380 により 6 日間処理した後の、Annexin V / 7-AAD 染色 T47D 細胞のフローサイトメトリー分析を示す図である。

【図 13】6 日間パルボシクリブまたはヘテロ二官能性化合物 CPD-343 の存在下での T47D 親または耐パルボシクリブ細胞の抗生存曲線を示す図である。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】

【0076】

DDB1（損傷DNA結合タンパク質1）は、DNA修復に関与するヘテロ二量体複合体のサブユニットであると最初に特定された。その後、DDB1は、基質受容体タンパク質をCUL4に接続して多数のCUL4-RING E3リガーゼ複合体（CRL4）を組み立てるリンカータンパク質として機能することが発見された。E3リガーゼのCRLファミリーは、おそらくCRLリガーゼの内因的な可撓性により異なる宿主制限因子を分解する様々なウイルスによって乗っ取られることが多い。顕著なことに、DDB1は、最も乗っ取られることが多いE3因子である。HBxまたはSV5-VH-Boxモチーフを有する複合体に対するDDB1の構造分析によって、DDB1の結合部位に対する重要な見識が得られた。

10

【0077】

本明細書には、サイクリンD、P300/CBP、またはBRD4のタンパク質レベルを調節するヘテロ二官能性化合物が開示される。これらの阻害剤は、遺伝子ロックアウトまたは小ヘアピンRNA媒介型（shRNA）ノックダウンなどの技法と比較して、in vitroおよびin vivoでのタンパク質レベルのより柔軟な調節を可能にする手法において、DDB1 E3ユビキチンリガーゼの補充によって開発された。遺伝子ロックアウトまたはshRNAノックダウンとは異なり、小分子手法は、対応するヘテロ二官能性小分子化合物の投与経路、濃度、および投与頻度を調節することによって、疾患モデル中の用量依存性および時間依存性を試験する機会をさらに提供する。これらの化合物は、3つの部分：DDB1リガンド、リンカーおよびCDK4/6、P300/CBP、またはBRD4結合剤を組み込むことによって設計された。

20

【0078】

本明細書に記載の化合物は、1）抗ウイルス薬、2）DDB1タンパク質レベルモジュレータ（例えば、DDB1タンパク質レベルを上昇または減少させる）、3）DDB1昨日モジュレータ（例えば、DDB1活性化剤または阻害剤）、4）分子のり（例えば、DDB1と別のタンパク質とのタンパク質間相互作用を増加させる）、または5）標的化タンパク質分解剤としての使用を含むがこれらに限定されない、いくつかの目的に有用であり得る。分子のり、または標的化タンパク質分解機能は、別のタンパク質の活性またはタンパク質レベルに影響を及ぼすのに有用であり得る。

30

【0079】

定義

本明細書、および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈上明確に指定されない限り、複数形を含む。このため、例えば「薬剤（an agent）」への言及は、このような薬剤を複数含み、「細胞（the cell）」への言及は、1つまたは複数の細胞（または複数の細胞）、および当業者に公知のその等価物などへの言及を含む。

【0080】

分子量などの物理的特性、または化学式などの化学的特性に関する範囲が本明細書で使用されるとき、範囲およびその中の特定の実施形態の組合せならびに下位の組合せは、すべて包含されるように意図される。「約（about）」という用語は、数または数値範囲について言及する場合、言及される数または数値範囲が、実験のばらつきの範囲内（または統計学的な実験誤差内）の近似値であり、このため、一部の例では、数または数値範囲は、明記された数または数値範囲の1%～15%の間で変動することを意味する。

40

【0081】

「含むこと（comprising）」という用語（および「含む（comprise）」、「含む（comprises）」、「有すること（having）」、または「含むこと（including）」などの関連用語）は、他の特定の実施形態では例えば、本明細書に記載のあらゆる物質組成、組成物、方法、またはプロセスなどの実施形態が、記載された特徴「からなる（consist of）」か、またはこの特徴「から本質的

50

になる (consist essentially of)」ことを除外しないように意図される。

【0082】

本明細書、および添付の特許請求の範囲で使用される場合、次の用語は、反対の意味で明記されない限り、以下に示す意味を有する。

【0083】

「アミノ」は、 $-NH_2$ ラジカルを指す。

【0084】

「シアノ」は、 $-CN$ ラジカルを指す。

【0085】

「ニトロ」は、 $-NO_2$ ラジカルを指す。

【0086】

「オキサ」は、 $-O-$ ラジカルを指す。

【0087】

「オキソ」は、 $=O$ ラジカルを指す。

【0088】

「チオキソ」は、 $=S$ ラジカルを指す。

【0089】

「イミノ」は、 $=N-H$ ラジカルを指す。

【0090】

「オキシモ」は、 $=N-OH$ ラジカルを指す。

【0091】

「ヒドラジノ」は、 $=N-NH_2$ ラジカルを指す。

【0092】

「アルキル」は、炭素原子および水素原子のみからなり、不飽和を伴わず、1～15個の炭素原子を有する（例えば、 C_1-C_{15} アルキル）、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指す。ある実施形態では、アルキルは1～13個の炭素原子を含む（例えば C_1-C_{13} アルキル）。ある実施形態では、アルキルは1～8個の炭素原子を含む（例えば C_1-C_8 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは1～5個の炭素原子を含む（例えば C_1-C_5 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは1～4個の炭素原子を含む（例えば C_1-C_4 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは1～3個の炭素原子を含む（例えば C_1-C_3 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは1～2個の炭素原子を含む（例えば C_1-C_2 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは1個の炭素原子を含む（例えば C_1 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは5～15個の炭素原子を含む（例えば C_5-C_{15} アルキル）。他の実施形態では、アルキルは5～8個の炭素原子を含む（例えば C_5-C_8 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは2～5個の炭素原子を含む（例えば C_2-C_5 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは3～5個の炭素原子を含む（例えば C_3-C_5 アルキル）。他の実施形態では、アルキル基は、メチル、エチル、1-プロピル（ n -プロピル）、1-メチルエチル（ iso -プロピル）、1-ブチル（ n -ブチル）、1-メチルプロピル（ sec -ブチル）、2-メチルプロピル（ iso -ブチル）、1,1-ジメチルエチル（ $tert$ -ブチル）、1-ペンチル（ n -ペンチル）から選択される。アルキルは、単結合により分子の残部に結合される。本明細書中で別段の定めのない限り、アルキル基は、次の置換基：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 R^a 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ t は1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （ t は1または2である）、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （ t は1または2である）のうち1つまたは複数で任意選択で置換され、 R^a は、それぞれ独立して水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、また

10

20

30

40

50

はトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、フルオロアルキル、カルボシクリル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、カルボシクリルアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、アリール (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、アラルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、ヘテロシクリル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、ヘテロシクリルアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、ヘテロアリール (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、またはヘテロアリールアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される) である。

10

【0093】

「アルコキシ」は、式-O-アルキルの酸素原子を介して結合されるラジカルを指し、式中、アルキルは上記で定義されるようなアルキル鎖である。

【0094】

「ハロアルキル」は、1つまたは複数のハロゲンにより置換されるアルキル基を指す。例示的なハロアルキル基には、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2 トリフルオロエチル、1, 2 ジフルオロエチル、3 ブロモ 2 フルオロプロピル、および 1, 2 ジブロモエチルが挙げられる。

【0095】

「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」、および「ヘテロアルキニル」は、それぞれ炭素以外の原子から選択される1つまたは複数の骨格鎖原子を有する置換または非置換のアルキル、アルケニル、およびアルキニル基を指す。炭素以外の原子から選択される例示的な骨格鎖原子には、例えば、O、N、P、Si、S、またはそれらの組合せが挙げられ、そこでは窒素原子、リン原子、および硫黄原子が任意選択で酸化され得、窒素ヘテロ原子が任意選択で四級化され得る。与えられる場合、数値範囲は合計の鎖長を指す。例えば、1~8員ヘテロアルキルは、炭素とヘテロ原子の両方を含む1~8個の原子の鎖長を有する。そのようなヘテロアルキル鎖は、本明細書中で「C₁-C₈ヘテロアルキル」と称されることがある。同じヘテロアルキル鎖は、代わりに1~8員ヘテロアルキルと称されることもある。分子の残部への接続は、ヘテロアルキル鎖、ヘテロアルケニル鎖、またはヘテロアルキニル鎖中のヘテロ原子または炭素のいずれかによって行われ得る。本明細書中で別段の定めのない限り、ヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基、またはヘテロアルキニル基は、任意選択で本明細書に記載の置換基など1つまたは複数の置換基で置換される。二価のヘテロアルキル部分、ヘテロアルケニル部分、およびヘテロアルキニル部分は、それぞれヘテロアルキレン部分、ヘテロアルケニレン部分、またはヘテロアルキニレン部分と称されることがある。飽和または不飽和のヘテロアルキル鎖内のヘテロ原子の数と位置は、そのような化合物が化学的に安定している程度まで制限される (すなわち、過酸化物部分などを除く) ことが理解されるであろう。

20

30

【0096】

「アルケニル」は、炭素原子と水素原子のみからなり、少なくとも1つの炭素炭素二重結合を含有し、かつ2~12個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す。ある実施形態では、アルケニルは2~8個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルケニルは2~4個の炭素原子を含む。アルケニルは単結合により分子の残部に結合され、例えば、エテニル (すなわちビニル)、プロパー-1-エニル (すなわチアリル)、ブター-1-エニル、ペンター-1-エニル、ペンター-1, 4-ジエニルなどである。二価のアルケニル部分は、アルケニレン部分と称されることがある。本明細書中で別段の定めのない限り、アルケニル基は、次の置換基: ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、R^a、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-OC(O)-N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)R

40

50

a 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は 1 または 2 である)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は 1 または 2 である)、 $-S(O)_tR^a$ (t は 1 または 2 である)、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は 1 または 2 である) のうち 1 つまたは複数により任意選択で置換され、 R^a は、それぞれ独立して水素、アルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、フルオロアルキル、カルボシクリル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、カルボシクリルアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、アリール (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、アラルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、ヘテロシクリル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、ヘテロシクリルアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、ヘテロアリール (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、またはヘテロアリールアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される) である。

10

【0097】

「アルキニル」は、炭素原子と水素原子のみからなり、少なくとも 1 つの炭素炭素三重結合を含み、かつ 2 ～ 12 個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す。特定の実施形態では、アルキニルは 2 ～ 8 個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニルは 2 ～ 6 個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニルは 2 ～ 4 個の炭素原子を含む。アルキニルは、単結合により分子の残部に結合され、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどである。二価のアルキニル部分は、アルキニレン部分と称されることがある。本明細書中で別段の定めのない限り、アルキニル基は、次の置換基：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 R^a 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は 1 または 2 である)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は 1 または 2 である)、 $-S(O)_tR^a$ (t は 1 または 2 である)、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は 1 または 2 である) のうち 1 つまたは複数により任意選択で置換され、 R^a は、それぞれ独立して水素、アルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、フルオロアルキル、カルボシクリル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、カルボシクリルアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、アリール (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、アラルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、ヘテロシクリル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、ヘテロシクリルアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、ヘテロアリール (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、またはヘテロアリールアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される) である。

20

30

40

【0098】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、ラジカル基に分子の残部を連結させ、炭素と水素のみからなり、不飽和を含有せず、かつ 1 ～ 12 個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖を指し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、 n -ブチレンなどである。アルキレン鎖は、単結合を介して分子の残部に、および単結合を介してラジカル基に結合する。分子の残部およびラジカル基に対するアルキレン鎖の結合点は、アルキレン鎖中の 1 個の炭素、または鎖内のいずれか 2 個の炭素を介する。特定の実施形態では、アルキレンは 1 ～ 8 個の炭素原子を含む (例えば C_1-C_8 アルキレン)。他の

50

実施形態では、アルキレンは1～5個の炭素原子を含む（例えばC₁－C₅アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは1～4個の炭素原子を含む（例えばC₁－C₄アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは1～3個の炭素原子を含む（例えばC₁－C₃アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは1～2個の炭素原子を含む（例えばC₁－C₂アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは1個の炭素原子を含む（例えばC₁アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは5～8個の炭素原子を含む（例えばC₅－C₈アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは2～5個の炭素原子を含む（例えばC₂－C₅アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは3～5個の炭素原子を含む（例えばC₃－C₅アルキレン）。本明細書中で別段の定めのない限り、アルキレン鎖は、次の置換基：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、R^a、－OR^a、－SR^a、－OC(O)－R^a、－N(R^a)₂、－C(O)R^a、－C(O)OR^a、－C(O)N(R^a)₂、－N(R^a)C(O)OR^a、－OC(O)－N(R^a)₂、－N(R^a)C(O)R^a、－N(R^a)S(O)_tR^a（tは1または2である）、－S(O)_tOR^a（tは1または2である）、－S(O)_tR^a（tは1または2である）、および－S(O)_tN(R^a)₂（tは1または2である）のうち1つまたは複数により任意選択で置換され、R^aは、それぞれ独立して水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、フルオロアルキル、カルボシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、カルボシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、アリー

ール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、ヘテロアリー

ール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、またはヘテロアリーールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）である。

10

20

30

40

50

【0099】

「アリーール」は、環炭素原子から水素原子を除去することにより単環式または多環式の芳香族炭化水素環系から誘導されるラジカルを指す。二価のアリーール部分は、アリーレン部分と称されることがある。単環式または多環式の芳香族炭化水素環系は、水素と、5～18個の炭素原子からなる炭素とのみを含含有しており、環系中の複数の環のうち少なくとも1つは完全に不飽和であり、すなわち、ヒュッケルの理論に従い環状の非局在化（4n+2）π電子系を含含有する。アリーール基が誘導される環系として、ベンゼン、フルオレン、インダン、インデン、テトラリン、ナフタレンなどの基が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中で特に別段の定めのない限り、「アリーール」という用語、または「ar-」という接頭辞（「アラルキル」にあるものなど）は、1つまたは複数の置換基により任意選択で置換されるアリーールラジカルを含むように意図され、置換基は、独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアリーール、任意選択で置換されたアラルキル、任意選択で置換されたアラルケニル、任意選択で置換されたアラルキニル、任意選択で置換されたカルボシクリル、任意選択で置換されたカルボシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロアリーール、任意選択で置換されたヘテロアリーールアルキル、R^a、－R^b－OR^a、－R^b－OC(O)－R^a、－R^b－OC(O)－OR^a、－R^b－OC(O)－N(R^a)₂、－R^b－N(R^a)₂、－R^b－C(O)R^a、－R^b－C(O)OR^a、－R^b－C(O)N(R^a)₂、－R^b－O－R^c－C(O)N(R^a)₂、－R^b－N(R^a)C(O)OR^a、－R^b－N(R^a)C(O)R^a、－R^b－N(R^a)S(O)_tR^a（tは1または2である）、－R^b－S(O)_tR^a（tは1または2である）、－R^b－S(O)_tO

R^a (t は 1 または 2 である)、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は 1 または 2 である) から選択され、 R^a は、それぞれ独立して水素、アルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、フルオロアルキル、シクロアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、シクロアルキルアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、アリール (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、アラルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、ヘテロシクリル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、ヘテロシクリルアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、ヘテロアリール (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、またはヘテロアリールアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される) であり、 R^b は、それぞれ独立して直接結合、あるいは直鎖もしくは分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、 R^c は、直鎖もしくは分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、上記の置換基のそれぞれは、非置換である。

10

【0100】

「アラルキル」は、式 $-R^c$ - アリールのラジカル、例えばメチレンやエチレンなどを指し、式中、 R^c は上記で定義されるようなアルキレン鎖である。アラルキルラジカルのアルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上述されるように任意選択で置換される。アラルキルラジカルのアリール部分は、アリール基について上述されるように任意選択で置換される。

20

【0101】

「カルボシクリル」または「シクロアルキル」は、炭素原子と水素原子のみからなる安定した単環式または多環式の非芳香族炭化水素ラジカルを指し、これは縮合環系または架橋環系を含み、3～15個の炭素原子を有する (すなわち、「 C_3-C_{15} シクロアルキル」)。そのようなシクロアルキル環系は、代わりに3～15員シクロアルキルと称されることがある。特定の実施形態では、カルボシクリルは、3～10個の炭素原子を含む (すなわち、「 C_3-C_{10} シクロアルキル」)。他の実施形態では、カルボシクリルは、3～8個の炭素原子 (すなわち、「 C_3-C_8 シクロアルキル」)、または5～7個の炭素原子 (すなわち、「 C_5-C_7 シクロアルキル」) を含む。カルボシクリルは、単結合または環外の二重結合によって分子の残部に結合され得る。カルボシクリルは、完全に飽和されるか (すなわち、1つの $C-C$ 結合のみを含有)、または部分的に不飽和である (すなわち、1つもしくは複数の二重結合または三重結合を含有)。完全に飽和されたカルボシクリルラジカルは、「シクロアルキル」とも称される。部分的に不飽和のカルボシクリル環は、シクロアルケニル部分またはシクロアルキニル部分と称されることがある。二価のシクロアルキル部分は、シクロアルキレン部分と称されることがある。

30

【0102】

単環式シクロアルキルの例として、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。不飽和カルボシクリルは、「シクロアルケニル」とも称される。単環式シクロアルケニルの例として、例えばシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクタテニルが挙げられる。多環式カルボシクリルラジカルとして、例えばアダマンチル、ノルボルニル (ビスシクロ [2.2.1] ヘプタニル)、ノルボルネニル、デカリニル (decalinyl)、7,7-ジメチル-ビスシクロ [2.2.1] ヘプタニルなどが挙げられる。本明細書中で特に別段の定めのない限り、「カルボシクリル」という用語は、1つまたは複数の置換基により任意選択で置換されるカルボシクリルラジカルを含むように意図され、置換基は、独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換

40

50

されたアラルキル、任意選択で置換されたアラルケニル、任意選択で置換されたアラルキニル、任意選択で置換されたカルボシクリル、任意選択で置換されたカルボシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールアルキル、 R^a 、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)から選択され、 R^a は、それぞれ独立して水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）であり、 R^b は、それぞれ独立して直接結合、あるいは直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、 R^c は、直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、上記置換基のそれぞれは、非置換である。

10

20

30

40

50

【0103】

「カルボシクリルアルキル」は、式 $-R^c$ -カルボシクリルのラジカルを指し、式中、 R^c は上記で定義されるようなアルキレン鎖である。アルキレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上記で定義されるように任意選択で置換される。

【0104】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、またはヨードの置換基を指す。

【0105】

「フルオロアルキル」は、上記で定義される1つまたは複数のフルオロラジカル、例えばトリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチルなどにより置換される、上記で定義されるアルキルラジカルを指す。一部の実施形態では、フルオロアルキルラジカルは、アルキル部分について上記で定義されるように任意選択で置換される。

【0106】

「ヘテロシクリル」または「ヘテロシクロアルキル」は、2～14個の炭素原子と、窒素、酸素、および硫黄（すなわち、N、O、および $S(O)_z$ であり、 z は0、1または2である）から選択される1～6個のヘテロ原子とを含む、安定した3～20員の非芳香環ラジカルを指す。そのような環系は、本明細書中で「 C_2-C_{14} ヘテロシクリル」と称されるか、代わりに3～20員ヘテロシクリルと称されることがある。同様に、「 C_2-C_8 ヘテロシクリル」は、2～8個の炭素原子と、1～6個のヘテロ原子、好ましくは1～3個のヘテロ原子を含む環系を指し、この環系は、代わりに3～14員ヘテロシクリルと称されることがある。本明細書中の一部の実施形態では、ヘテロシクリル環系は、5～6員ヘテロシクリル、3～8員ヘテロシクリル、3～10員ヘテロシクリル、または3～13員ヘテロシクリルを含み、そのようなヘテロシクリルは、それぞれ好ましくは

1～3個のヘテロ原子を含む。二価のヘテロシクロアルキル部分は、ヘテロシクレン部分と称されることがある。本明細書中で特に別段の定めのない限り、ヘテロシクリルラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり、任意選択で縮合環系または架橋環系を含む。複素環中のヘテロ原子の数と位置は、そのような化合物が化学的に安定している程度まで制限されることが理解されるであろう。ヘテロシクリルラジカル中のヘテロ原子は、任意選択で酸化される。1個または複数の窒素原子は、存在する場合、任意選択で四級化される。ヘテロシクリルラジカルは、部分的または完全に飽和される。ヘテロシクリルは、環のいずれかの原子により分子の残部に結合する。かかるヘテロシクリルラジカルの例には、ジオキサニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソチオモルホリニル、および1,1-ジオキソチオモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で特に別段の定めのない限り、「ヘテロシクリル」という用語は、1つまたは複数の置換基により任意選択で置換される、上記で定義されるヘテロシクリルラジカルを含むように意図され、置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、チオキソ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたアラールキル、任意選択で置換されたアラールケニル、任意選択で置換されたアラールキニル、任意選択で置換されたカルボシクリル、任意選択で置換されたカルボシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールアルキル、 R^a 、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)から選択され、 R^a は、それぞれ独立して水素、アルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、フルオロアルキル、シクロアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、シクロアルキルアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、アリール (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、アラールキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、ヘテロシクリル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、ヘテロシクリルアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルにより任意選択で置換される)、ヘテロアリール (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)、またはヘテロアリールアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される)であり、 R^b は、それぞれ独立して直接結合、あるいは直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、 R^c は、直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、上記置換基のそれぞれは、非置換である。

【0107】

「N-ヘテロシクリル」または「N結合ヘテロシクリル」は、少なくとも1個の窒素を含有する、上記で定義されるようなヘテロシクリルラジカルを指し、分子の残部に対するヘテロシクリルラジカルの結合点は、ヘテロシクリルラジカル中の窒素原子を介する。N

10

20

30

40

50

ーヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上述されるように任意選択で置換される。こうしたN-ヘテロシクリルラジカルの例として、1-モルホリニル、1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、1-ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、およびイミダゾリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0108】

「C-ヘテロシクリル」または「C結合ヘテロシクリル」は、少なくとも1個のヘテロ原子を含有する、上記で定義されるようなヘテロシクリルラジカルを指し、分子の残部に対するヘテロシクリルラジカルの結合点は、ヘテロシクリルラジカル中の炭素原子を介する。C-ヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上述されるように任意選択で置換される。こうしたC-ヘテロシクリルラジカルの例として、2-モルホリニル、2-、3-、または4-ピペリジニル、2-ピペラジニル、2-または3-ピロリジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0109】

「ヘテロアリール」は、2～17個の炭素原子と、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～6個のヘテロ原子とを含む3～18員の芳香環ラジカルに由来するラジカルを指す。二価のヘテロアリール部分は、ヘテロアリーレン部分と称されることがある。本明細書で使用される場合、ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり、環系中の環のうち少なくとも1つは完全に不飽和であり、すなわちヒュッケル理論に従い環式の非局在化($4n+2$) π -電子系を含有する。ヘテロアリールは、縮合環系または架橋環系を含む。ヘテロアリールラジカル中のヘテロ原子は、任意選択で酸化される。1個または複数の窒素原子は、存在する場合、任意選択で四級化される。ヘテロアリールは、環のいずれかの原子を介して分子の残部に結合する。

20

【0110】

ヘテロアリールの例として、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズインドリル、1,3-ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、ベンゾ[b][1,4]オキサジニル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル(ベンゾチオフエニル)、ベンゾチエノ[3,2-d]ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ[d]ピリミジニル、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジニル、5,6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、5,6-ジヒドロベンゾ[h]シンノリニル、6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[6,7]シクロヘプタ[1,2-c]ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラノニル、フロ[3,2-c]ピリジニル、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリミジニル、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリダジニル、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリジニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、5,8-メタノ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル(naphthyridinyl)、1,6-ナフチリジノニル(naphthyridinonyl)、オキサジアゾリル、2-オキサアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、5,6,6a,7,8,9,10,10a-オクタヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル(phenothiazinyl)、フェノキサジニル(phenoxazinyl)、フタラジニル、プテリジニル(pteridinyl)、プリニル(purinyl)、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、ピリジニル、ピリド[3,2-d]ピリミジニル、ピリド[3,4-d]ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒド

30

40

50

ロキノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[4, 5]-チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 5-c]ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、チエノ[3, 2-d]ピリミジニル、チエノ[2, 3-d]ピリジニル、およびチオフエニル（すなわちチエニル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0111】

本明細書中で特に別段の定めのない限り、「ヘテロアリアル」という用語は、1つまたは複数の置換基により任意選択で置換される、上記で定義されるようなヘテロアリアルラジカルを含むように意図され、置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアリアル、任意選択で置換されたアラルキル、任意選択で置換されたアラルケニル、任意選択で置換されたアラルキニル、任意選択で置換されたカルボシクリル、任意選択で置換されたカルボシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択で置換されたヘテロアリアル、任意選択で置換されたヘテロアリアルアルキル、 R^a 、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ t は1または2である）、 $-R^b-S(O)_tR^a$ （ t は1または2である）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （ t は1または2である）、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （ t は1または2である）から選択され、 R^a は、それぞれ独立して水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、アリアル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、ヘテロアリアル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）、またはヘテロアリアルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで任意選択で置換される）であり、 R^b は、それぞれ独立して直接結合、あるいは直鎖もしくは分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、 R^c は、直鎖もしくは分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、上記の置換基のそれぞれは、非置換である。

【0112】

「N-ヘテロアリアル」は、少なくとも1個の窒素を含有する、上記で定義されるヘテロアリアルラジカルを指し、分子の残部に対するヘテロアリアルラジカルは、ヘテロアリアルラジカル中の窒素原子を介する。N-ヘテロアリアルラジカルは、ヘテロアリアルラジカルについて上述されるように任意選択で置換される。

【0113】

「C-ヘテロアリアル」は、上記で定義されるヘテロアリアルラジカルを指し、分子の残部に対するヘテロアリアルラジカルは、ヘテロアリアルラジカル中の炭素原子を介する。C-ヘテロアリアルラジカルは、ヘテロアリアルラジカルについて上述されるように任意選択で置換される。

【0114】

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物は1つまたは複数の不斉中心を含有するため、絶対的な立体化学の観点から(R)または(S)として定義されるエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性の形態を生じさせる。別段の定めのない限り、本明細書に開示される化合物の立体異性形態はすべて、本開示により企図されることが意図される。本明細書に記載の化合物がアルケン二重結合を含有する場合、および別段の定めのない限り、本開示はEとZ両方の幾何異性体(例えば、シスまたはトランス)を含むことが意図される。同様に、考えられ得るすべての異性体に加え、そのラセミ体や光学的に純粋な形態、およびすべての互変異性体も含まれることが意図される。「幾何異性体」という用語は、アルケン二重結合のEまたはZの幾何異性体(例えば、シスまたはトランス)を指す。「位置異性体」という用語は、ベンゼン環周囲のオルト異性体、メタ異性体、およびパラ異性体といった中心環周囲の構造異性体を指す。

10

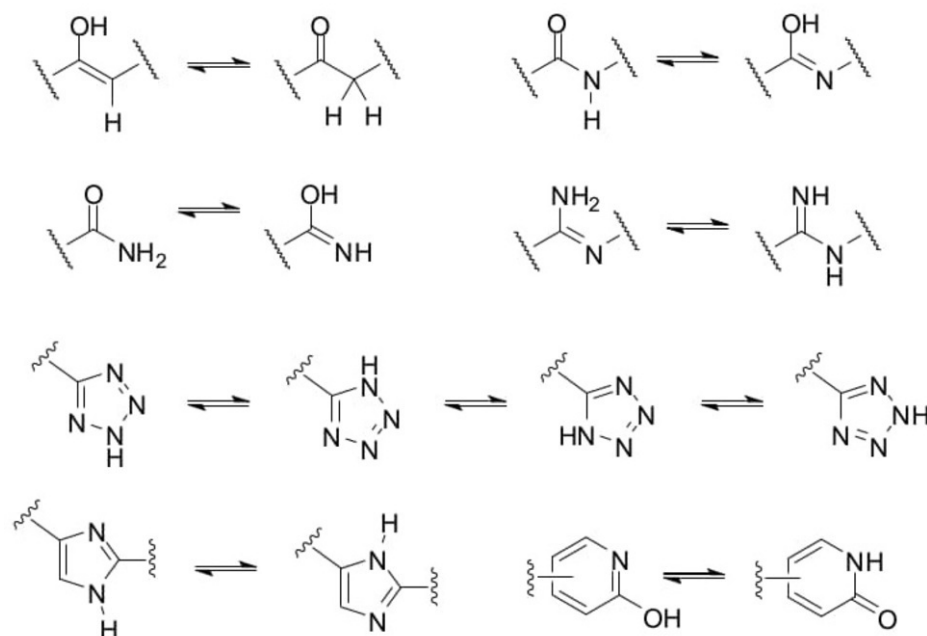
【0115】

「互変異性体」は、分子の1つの原子から同分子の別の原子へのプロトン移動が可能な分子を指す。本明細書で提示される化合物は、特定の実施形態では互変異性体として存在する。互変異性化が可能な状況では、互変異性体の化学平衡が存在する。互変異性体の正確な比は、物理的状态、温度、溶媒、pHを含む様々な因子に依拠する。互変異性平衡の一部の例として、

【0116】

【化22】

20



30

が挙げられる。

【0117】

一部の実施形態では、本明細書中に開示される化合物は、様々な富化された同位体形態で使用され、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、および/または ^{14}C の内容物中で富化される。一実施形態では、化合物は少なくとも1つの位置で重水素化される。そのような重水素化形態は、米国特許第5,846,514号明細書および同第6,334,997号明細書に記載される手順により作製可能である。米国特許第5,846,514号明細書および同第6,334,997号明細書に記載されるように、重水素化は、代謝的安定性または有効性を改善することで、薬物の作用持続期間を増加させることができる。

40

【0118】

別段の定めのない限り、本明細書中で描かれる構造は、1つまたは複数の同位体的に富化された原子の存在下でのみ相違する化合物を含むことを意図している。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の交換、または ^{13}C もしくは ^{14}C が豊富な炭素による

50

炭素の交換を除き、本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。

【0119】

本開示の化合物は、こうした化合物を構成する1つまたは複数の原子において、不自然な比率の原子同位体を任意選択で含有する。例えば化合物は、例えば重水素 (^2H)、トリチウム (^3H)、ヨウ素-125 (^{125}I)、または炭素14 (^{14}C) などの同位体で標識化されてよい。 ^2H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}C 、 ^{12}N 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{14}F 、 ^{15}F 、 ^{16}F 、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 、 ^{125}I での同位体置換が、すべて企図されている。本発明の化合物の同位体変形例はすべて、放射性であるか否かにかかわらず、本発明の範囲内に包含される。

10

【0120】

特定の実施形態では、本明細書中に開示される化合物は、 ^2H 原子と交換される ^1H 原子の一部またはすべてを有する。重水素含有化合物の合成方法は、当該技術分野で公知であり、非限定的な例として、以下の合成方法が挙げられる。

【0121】

重水素置換化合物は、次に記載のものなど種々の方法を使用して合成される：Dean, Dennis C. 編のRecent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6 (10)] 2000, 110頁、George W. によるVarma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45 (21), 6601~21頁、およびEvans, E. Anthony. によるSynthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64 (1-2), 9~32頁。

20

【0122】

重水素化された出発材料は容易に利用可能であり、重水素含有化合物の合成を行うために本明細書中に記載の合成方法に供される。多数の重水素含有試薬およびビルディングブロックは、Aldrich Chemical Co. など化学物質の供給業者から市販で入手可能である。

30

【0123】

「薬学的に許容可能な塩」は、酸付加塩と塩基付加塩の両方を含む。本明細書に記載の化合物のうちいずれか1つの薬学的に許容可能な塩は、薬学的に好適な塩形態のいずれかおよびすべてを包含するよう意図される。本明細書に記載の化合物の好ましい薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な酸付加塩および薬学的に許容可能な塩基付加塩である。

【0124】

「薬学的に許容可能な酸付加塩」は、遊離塩基の生体効果および特性を保持する塩を指し、これは生体上またはその他の点で不要なものではなく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などの無機酸により形成される。また、脂肪族モノカルボン酸、脂肪族ジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸 (alkanedioic acids)、芳香族酸、脂肪族酸、および芳香族スルホン酸などの有機酸により形成される塩も含まれ、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。ゆえに、例示的な塩として、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩 (monohydrogenphosphates)、二水素リン酸塩 (dihydrogenphosphates)、メタリン酸塩、

40

50

ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩（*dinitrobenzoates*）、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などが挙げられる。さらに、アルギン酸塩、グルコン酸塩、ガラクトウロン酸塩などのアミノ酸の塩も企図される（例えば、Berge S. M. らによる「*Pharmaceutical Salts*」, *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1~19頁（1997）を参照）。塩基性化合物の酸付加塩は、一部の実施形態では、当業者が精

10

【0125】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」は、遊離酸の生体効果および特性を保持する塩を表し、この塩は、生体上またはその他の点で不要なものではない。これらの塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に添加することにより調製される。薬学的に許容可能な塩基付加塩は、一部の実施形態では、アルカリ金属およびアルカリ土類金属、もしくは有機アミンなどの、金属またはアミンで形成される。無機塩基由来の塩として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩などが挙げられるが、これらに限定されない。有機塩基由来の塩として、第1級、第2級、および第3級のアミン、自然に発生する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、N, N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、N-メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などが挙げられるが、これらに限定されない。上述のBergeら

20

30

【0126】

ヘテロ二官能性化合物

本明細書中の一部の実施形態では、ヘテロ二官能性化合物、および当該化合物を含む医薬組成物が提供される。一部の実施形態では、本明細書に記載のヘテロ二官能性化合物は、DNA損傷結合タンパク質1（*DDB1*）結合部分、リンカー、および／または標的タンパク質結合部分を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載のヘテロ二官能性化合物は、*DDB1*結合部分および標的タンパク質結合部分を含む。一部の実施形態では、*DDB1*結合部分を含むヘテロ二官能性化合物は、リンカーを介して標的タンパク質結合部分に共有結合的に接続される。一部の実施形態では、*DDB1*結合部分は、天然産物である。一部の実施形態では、*DDB1*結合部分は、合成製品である。一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、標的タンパク質に結合するように構成される。

40

【0127】

本明細書中の一態様では、式（I）

【0128】

【化23】



式(I)

のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であって、

50

式中、A が、標的タンパク質結合部分であり、 L^1 が、リンカーであり、B が、DDB1 結合部分である、ヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0129】

本明細書中の別の態様では、DNA 損傷結合タンパク質 1 (DDB1) 結合部分を含む化合物が記載される。一部の実施形態では、化合物は、DDB1 結合部分を含むが、リンカーおよび／または標的タンパク質結合部分を含まない。このような DDB1 結合化合物の代表例を、表 1 に示す。一部の実施形態では、化合物は、DDB1 結合部分およびリンカーを含むが、標的タンパク質を含まない。このような化合物の代表例を、表 2 に示す。

【0130】

10

DDB1 結合部分

本明細書中の一部の実施形態では、DDB1 結合部分を含む化合物が開示される。化合物は、DDB1 結合部分からなるか、または、DDB1 結合部分を含むヘテロ二官能性分子を含み得る。一部の実施形態では、化合物は DDB1 部分しか含まない。化合物は、本明細書に開示される態様のうちいずれかに有用であり得る。

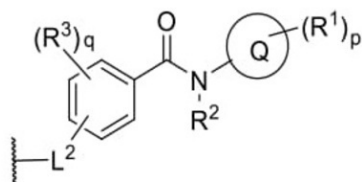
【0131】

好ましい実施形態では、DDB1 結合部分は、式 (II)

【0132】

【化 2 4】

20



式 (II)

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有し、
式中、

環 Q が、フェニルまたは 5 員もしくは 6 員の単環式ヘテロアリールであり、

L^2 が、結合、 $-O-$ 、 $-NR^{4A}-$ 、 $-NR^{4B}-C(=O)-$ 、 $-NR^{4B}-C(=O)-$ 、 $(C_1-C_3 \text{ アルキレン})-NR^{4A}-$ 、 $-NR^{4B}-C(=O)-$ 、 $(C_1-C_3 \text{ アルキレン})-O-$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})-NR^{4B}-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{4A}-$ 、 $-C_1-C_3 \text{ アルキレン}-$ 、 $-C_2-C_3 \text{ アルケニレン}-$ 、 $-C_2-C_3 \text{ アルキニレン}-$ 、 $C_3-C_8 \text{ シクロアルキレン}$ 、または $C_2-C_8 \text{ ヘテロシクレン}$ であり、

30

R^1 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ ハロアルキル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ ヘテロアルキル}$ 、 $C_3-C_8 \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_2-C_8 \text{ ヘテロシクリル}$ 、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

40

2 つの R^1 が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_3-C_{13} シクロアルキル、 C_2-C_{12} ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、

R^2 が、水素、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_3-C_8 \text{ シクロアルキル}$ 、 OH 、または $O-C_1-C_4 \text{ アルキル}$ であり、

R^3 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 $-OC(=O)R^{4A}$ 、 $-N(R^{4A})C(=O)R^{4B}$ 、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ ハロアルキル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ ヘテロアルキル}$ 、 $C_3-C_8 \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_2-C_8 \text{ ヘテロシクリル}$ 、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

2 つの R^3 が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_3-C_{13} シク

50

ロアルキル、 C_2-C_{12} ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、
 R^{4A} と R^{4B} が、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

R^{4A} と R^{4B} が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_2-C_{12} ヘテロシクリルを形成し、

p が、1、2、または3であり、

q が、1、2または3である。

【0133】

10

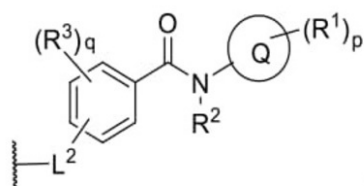
式(II)の一部の実施形態では、 L^2 は、カルボキサミド部分に対しパラである。式(II)の一部の実施形態では、 L^2 は、カルボキサミド部分に対しメタである。式(II)の一部の実施形態では、 L^2 は、カルボキサミド部分に対しオルトである。

【0134】

一部の実施形態では、DDB1結合部分は、式(II')の構造を有する。一部の実施形態では、DDB1結合部分は、式(II')

【0135】

【化25】



式(II')

20

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有し、
 式中、

環Qが、フェニルまたは5員もしくは6員の単環式ヘテロアリールであり、

L^2 が、存在しないか、 $-O-$ 、 $-NR^{4A}-$ 、 $-NR^{4B}-C(=O)-$ 、 $-NR^{4B}-C(=O)-(C_1-C_3\text{アルキレン})-NR^{4A}-$ 、 $-NR^{4B}-C(=O)-(C_1-C_3\text{アルキレン})-O-$ 、 $-(C_1-C_3\text{アルキレン})-NR^{4B}-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{4A}-$ 、 $-C_1-C_3\text{アルキレン}-$ 、 $-C_2-C_3\text{アルケニレン}-$ 、 $-C_2-C_3\text{アルキニレン}-$ 、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルであり、

30

R^1 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

2つの R^1 が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_3-C_{13} シクロアルキル、 C_2-C_{12} ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、

40

R^2 が、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、OH、または $O-C_1-C_4$ であり、

R^3 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

2つの R^3 が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_3-C_{13} シクロアルキル、 C_2-C_{12} ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、

R^{4A} と R^{4B} が、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニ

50

ル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

R^{4A} と R^{4B} が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_2-C_{12} ヘテロシクリルを形成し、

p が、1、2、または3であり、

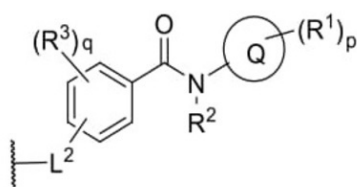
q が、1、2または3である。

【0136】

一部の実施形態では、 $DDB1$ 結合部分は、式(II'')

【0137】

【化26】



式(II'')

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有し、
式中、

環 Q が、フェニルまたは5員もしくは6員の単環式ヘテロアリールであり、

L^2 が、存在しないか、 $-O-$ 、 $-NR^{4A}-$ 、 $-NR^{4B}-C(=O)-$ 、 $-NR^{4B}-C(=O)-(C_1-C_3\text{アルキレン})-NR^{4A}-$ 、 $-NR^{4B}-C(=O)-(C_1-C_3\text{アルキレン})-O-$ 、 $-(C_1-C_3\text{アルキレン})-NR^{4B}-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{4A}-$ 、 $-C_1-C_3\text{アルキレン}-$ 、 $-C_2-C_3\text{アルケニレン}-$ 、 $-C_2-C_3\text{アルキニレン}-$ 、 C_3-C_8 シクロアルキル、または4~7員ヘテロシクリルであり、

R^1 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、4~7員ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R^2 が、水素、 C_1-C_6 アルキル、または C_3-C_8 シクロアルキルであり、

R^3 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R^{4A} と R^{4B} が、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

p が、1、2、または3であり、

q が、1、2または3である。

【0138】

式(II)について本明細書に記載される実施形態のそれぞれは、それら実施形態が式(II')または式(II'')の定義と一致しない程度まで、式(II')または式(II'')に適用可能である。式(II)の記載は、式(II')または式(II'')の記載と置き換えられてもよい。

【0139】

式(II)の $DDB1$ 結合部分の一部の実施形態では、環 Q は、5員の単環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、環 Q は、少なくとも1個のNの原子を含む5員の単

10

20

30

40

50

環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、環 Q は、ピロリル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、またはテトラゾリルからなる群から選択される。一部の実施形態では、環 Q は、フラン、チエニル、オキサゾール、またはチアゾールからなる群から選択される。一部の実施形態では、環 Q は、イミダゾリルまたはピラゾリルからなる群から選択される。一部の実施形態では、環 Q は、ピラゾリルまたはチアゾリルからなる群から選択される。

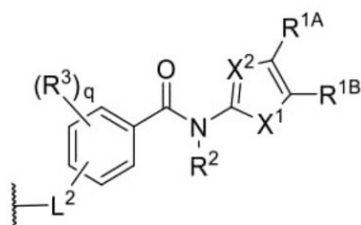
【0140】

一部の実施形態では、式 (II) の DDB1 結合部分は、式 (III-1)

【0141】

10

【化27】



式 (III-1)

20

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有し、式中、

X^1 が、O、S、または NR^5 であり、

X^2 が、N または CH であり、

R^5 が、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリルであり、

R^{1A} と R^{1B} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、CN、 $-NO_2$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}R^{4A}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、あるいは

30

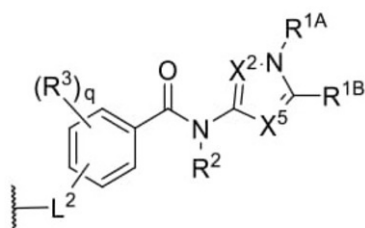
R^{1A} と R^{1B} が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_3-C_{13} シクロアルキル、 C_2-C_{12} ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成する。

【0142】

一部の実施形態では、式 (II) の DDB1 結合部分は、式 (III-2)

【0143】

【化28】



式 (III-2)

40

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有し、式中、

X^2 と X^5 が、独立して N または CH であり、

50

R^{1A} と R^{1B} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 CN 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}R^{4A}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、あるいは

R^{1A} と R^{1B} が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_3-C_{13} シクロアルキル、 C_2-C_{12} ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成する。

【0144】

本明細書中の式(III-1)の一部の実施形態では、 X^1 は、OまたはSであり、 X^2 は、Nである。一部の実施形態では、 X^1 は、OまたはSであり、 X^2 は、CHである。一部の実施形態では、 X^1 は、Oであり、 X^2 は、Nである。一部の実施形態では、 X^1 は、Sであり、 X^2 は、Nである。

10

【0145】

本明細書中の式(III-2)の一部の実施形態では、 X^5 は、CHである。本明細書中の式(III-2)の一部の実施形態では、 X^5 は、CHであり、 X^2 は、Nである。本明細書中の式(III-2)の一部の実施形態では、 X^5 は、CHであり、 X^2 は、CHである。一部の実施形態では、 X^5 は、Nである。一部の実施形態では、 X^5 は、Nであり、 X^2 は、Nである。一部の実施形態では、 X^5 は、Nであり、 X^2 は、CHである。

20

【0146】

本明細書中の式(II)、(III-1)、または(III-2)の一部の実施形態では、 R^2 は、Hである。一部の実施形態では、 R^2 は、 C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 R^2 は、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルである。一部の実施形態では、 R^2 は、OHまたは $O-C_1-C_4$ アルキルを含み得る。

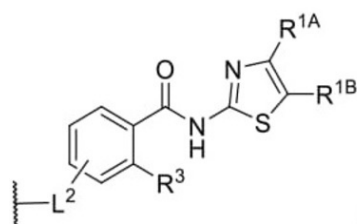
【0147】

一部の実施形態では、式(II)のDDB1結合部分は、式(IV-1)

【0148】

【化29】

30



式(IV-1)

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有する。

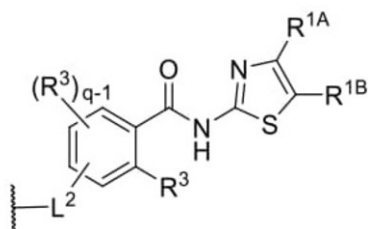
【0149】

一部の実施形態では、式(II)のDDB1結合部分は、式(IV-1)または(IV-3)

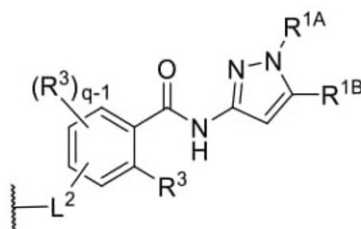
40

【0150】

【化 3 0】



式 (IV-2) または



式 (IV-3)

の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

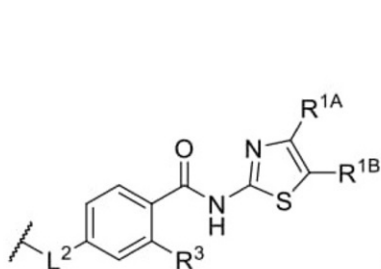
10

【0151】

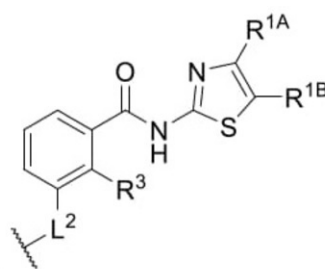
一部の実施形態では、式 (II) の DDB1 結合部分は、式 (IVa)、(IVb)、(IVc)、または (IVd)

【0152】

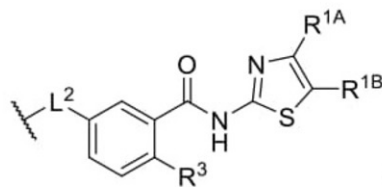
【化 3 1】



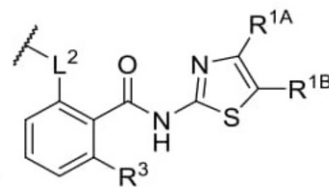
式 (IVa),



式 (IVb),



式 (IVc), または



式 (IVd)

20

の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

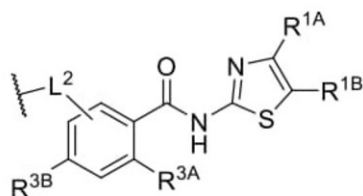
30

【0153】

一部の実施形態では、式 (II) の DDB1 結合部分は、式 (IV-4)

【0154】

【化 3 2】



式 (IV-4)

40

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有し、
式中、

R^{3A} と R^{3B} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}$ 、 $-OC(=O)R^{4A}$ 、 $-N(R^{4A})C(=O)R^{4B}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R^{4A} と R^{4B} が、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3

50

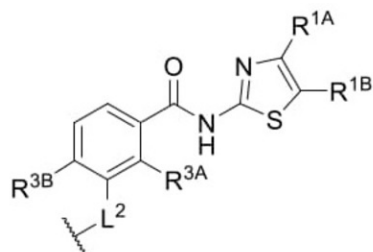
—C₈シクロアルキル、C₂—C₈ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

R^{4A}とR^{4B}が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択でC₂—C₁₂ヘテロシクリルを形成する。

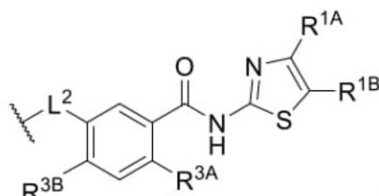
一部の実施形態では、式(II)のDD B1結合部分は、式(IVe)、(IVf)、または(IVg)

【0155】

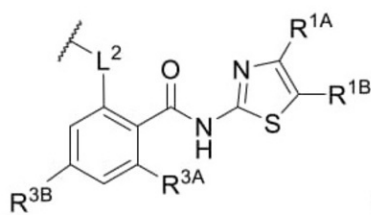
【化33】



式(IVe),



式(IVf), または



式(IVg)

10

20

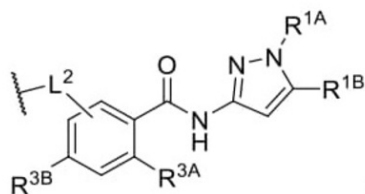
の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0156】

一部の実施形態では、式(II)のDD B1結合部分は、式(IV-5)

【0157】

【化34】



式(IV-5)

30

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有し、式中、

R^{3A}とR^{3B}が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、—CN、—NO₂、—OR^{4A}、—NR^{4A}R^{4B}、—C(=O)R^{4A}、—C(=O)OR^{4A}、—C(=O)NR^{4B}、—OC(=O)R^{4A}、—N(R^{4A})C(=O)R^{4B}、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、C₁—C₆ヘテロアルキル、C₃—C₈シクロアルキル、C₂—C₈ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

40

R^{4A}とR^{4B}が、それぞれ独立して、水素、C₁—C₆アルキル、C₂—C₆アルケニル、C₂—C₆アルキニル、C₁—C₆ハロアルキル、C₁—C₆ヘテロアルキル、C₃—C₈シクロアルキル、C₂—C₈ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

R^{4A}とR^{4B}が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択でC₂—C₁₂ヘテロシクリルを形成する。

【0158】

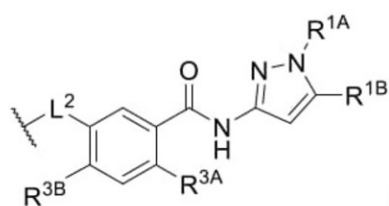
一部の実施形態では、式(II)のDD B1結合部分は、式(IVh)、(IVi)、

50

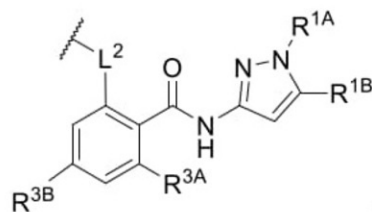
(IVj)、または (IVk)

【0159】

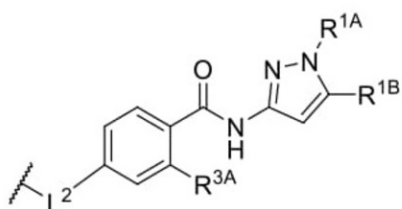
【化35】



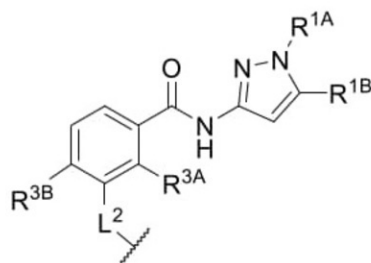
式 (IVh),



式 (IVi),



式 (IVj), または



式 (IVk)

10

の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0160】

20

式 (IV-1) ~ (IV-5) または (IVa) ~ (IVk) の一部の実施形態では、 R^{1A} は、水素、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CHCF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはフェニルから選択される。一部の実施形態では、 R^{1A} は、水素、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはフェニルから選択される。一部の実施形態では、 R^{1A} は、水素、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、またはフェニルから選択される。

30

【0161】

一部の実施形態では、 R^{1B} は、水素、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-CHCF_2$ 、 $-CF_3$ 、またはフェニルから選択される。一部の実施形態では、 R^{1B} は、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルから選択される。一部の実施形態では、 R^{1B} は、水素、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、またはフェニルから選択される。一部の実施形態では、 R^{1B} は、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルから選択される。

40

【0162】

一部の実施形態では、環 Q は、フェニルまたは 6 員の単環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、環 Q は、フェニルである。一部の実施形態では、環 Q は、6 員の単環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、6 員ヘテロアリールは、1 ~ 2 個の N 原子を含む。一部の実施形態では、環 Q は、5 員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、5 員ヘテロアリールは、1 ~ 2 個の N 原子を含む。一部の実施形態では、環 Q は、ピリジニル、ピラジニル、ピラジニル、ピリミジニル、またはトリアジニルから選択される。一部の実施形態では、環 Q は、ピリジニル、ピラジニル、またはトリアジニルである。

50

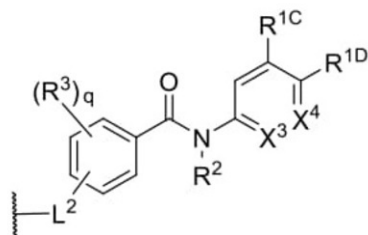
。一部の実施形態では、環 Q は、ピリジニルである。一部の実施形態では、環 Q は、ピラジニルである。

【0163】

一部の実施形態では、式 (I I) の D D B 1 結合部分は、式 (V - 1)

【0164】

【化36】



式 (V-1)

10

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有し、
式中、

X^3 が、N または CH であり、

X^4 が、N または CR^{1E} であり、

R^{1C} 、 R^{1D} 、および R^{1E} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、CN、 $-NO_2$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}R^{4A}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、あるいは

20

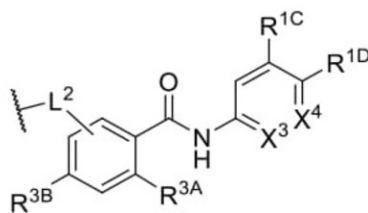
R^{1C} と R^{1D} 、または R^{1D} と R^{1E} が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_3-C_{13} シクロアルキル、 C_2-C_{12} ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成する。

【0165】

一部の実施形態では、式 (I I) の D D B 1 結合部分は、式 (V - 2)

【0166】

【化37】



式 (V-2)

30

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有し、
式中、

40

X^3 、 X^4 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、および R^{1E} が、式 (V - 1) におけるように定義され、

R^{3A} と R^{3B} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 $-OC(=O)R^{4A}$ 、 $-N(R^{4A})C(=O)R^{4B}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R^{4A} と R^{4B} が、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

50

R^{4A} と R^{4B} が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_{2-C12} ヘテロシクリルを形成する。

【0167】

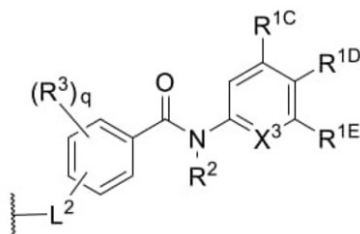
一部の実施形態では、 X^4 は、Nである。一部の実施形態では、 X^4 は、 CR^{1E} である。

【0168】

一部の実施形態では、式(I I)のDD B 1結合部分は、式(V-3)

【0169】

【化38】



式(V-3)

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有し、式中、

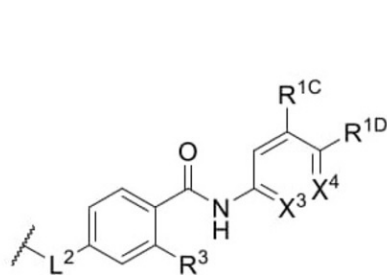
X^3 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、および R^{1E} が、式(V-1)におけるように定義される。

【0170】

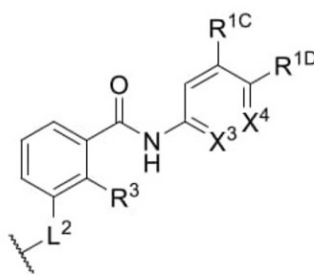
一部の実施形態では、式(I I)のDD B 1結合部分は、式(V I a)、(V I i)、(V I c)、または(V I d)

【0171】

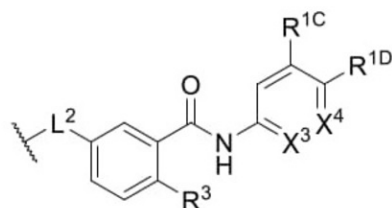
【化39】



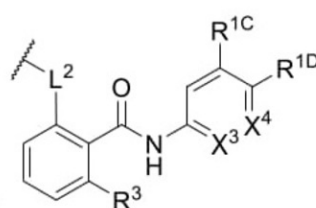
式(VIa),



式(VIb),



式(VIc), または



式(VId)

の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、式中、

X^3 、 X^4 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、および R^{1E} が、式(V-1)におけるように定義される。

【0172】

一部の実施形態では、式(I I)のDD B 1結合部分は、式(V I e)、(V I f)、または(V I g)

【0173】

10

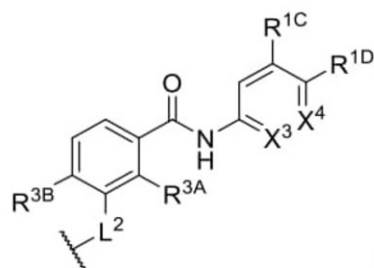
20

30

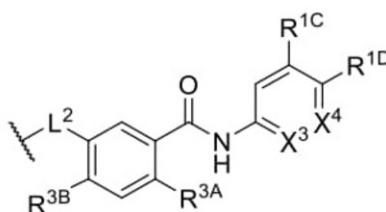
40

50

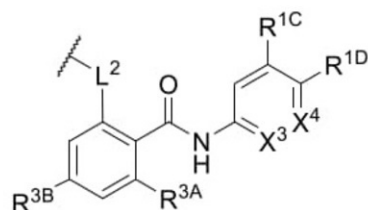
【化 40】



式 (VIe),



式 (VIg), または



式 (VIg)

10

の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、
式中、

X^3 、 X^4 、 R^{1C} 、 R^{1D} 、および R^{1E} が、式 (V-1) におけるように定義され、
 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、および R^{4B} が、式 (V-2) におけるように定義される。

20

【0174】

本明細書中の式 (V-1)、(V-2)、(V-3)、または (VIa) ~ (VI g) の一部の実施形態では、 X^3 は、N である。他のそのような実施形態では、 X^3 は、CH である。

【0175】

本明細書中の式 (V-1)、(V-2)、(V-3)、または (VIa) ~ (VI g) の一部の実施形態では、 R^{1C} と R^{1E} は、それぞれ水素であり、 R^{1D} は、水素、ハロゲン、CN、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}R^{4A}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。一部のそのような実施形態では、 R^{1C} と R^{1E} は、それぞれ水素であり、 R^{1D} は、ハロゲン、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}R^{4A}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

30

【0176】

一部の実施形態では、 X^3 と X^4 は、N であり、 R^{1C} は、水素であり、 R^{1D} は、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}R^{4A}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。一部の実施形態では、 X^3 と X^4 は、N であり、 R^{1C} は、水素であり、 R^{1D} は、水素、ハロゲン、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}R^{4A}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである。一部の実施形態では、 X^3 と X^4 は、N であり、 R^{1C} は、水素であり、 R^{1D} は、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}R^{4A}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 X^3 と X^4 は、N であり、 R^{1C} は、水素であり、 R^{1D} は、 $-NR^{4B}R^{4A}$ である。一部の実施形態では、 X^3 と X^4 は、N であり、 R^{1C} は、水素であり、 R^{1D} は、 $-N(CH_3)_2$ である

40

50

。

【0177】

一部の実施形態では、 X^3 は、Nであり、 X^4 は、 CR^1E であり、 R^1C は、水素であり、 R^1D と R^1E は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4A$ 、 $-NR^4BR^4A$ 、 $-C(=O)R^4A$ 、 $-C(=O)OR^4A$ 、 $-C(=O)NR^4BR^4A$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである。一部の実施形態では、 X^3 は、Nであり、 X^4 は、 CR^1E であり、 R^1C は、水素であり、 R^1D と R^1E は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4A$ 、 $-NR^4BR^4A$ 、 $-C(=O)R^4A$ 、 $-C(=O)OR^4A$ 、 $-C(=O)NR^4BR^4A$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである。一部の実施形態では、 X^3 は、Nであり、 X^4 は、 CR^1E であり、 R^1C は、水素であり、 R^1D と R^1E は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OR^4A$ 、 $-NR^4BR^4A$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または4～7員ヘテロシクロアルキルから選択される。

10

【0178】

一部の実施形態では、 X^3 は、Nであり、 X^4 は、 CR^1E であり、 R^1C は、水素であり、 R^1D と R^1E は、それらが接続される原子と一体となって、 C_3-C_{13} シクロアルキル、 C_2-C_{12} ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成する。

20

【0179】

一部の実施形態では、 R^1D は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^1D は、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、または t -ブチルである。一部の実施形態では、 R^1D は、 C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 R^1D は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、または t -ブチルである。一部の実施形態では、 R^1D は、メチルである。一部の実施形態では、 R^1D は、水素である。一部の実施形態では、 R^1D は、 $-NR^4BR^4A$ である。一部の実施形態では、 R^1D は、 $-NH_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ である。一部の実施形態では、 R^1D は、 $-N(CH_3)_2$ である。一部の実施形態では、 R^1D は、 $-OR^4A$ である。一部の実施形態では、 R^1D は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-O$ -シクロプロピルである。一部の実施形態では、 R^1D は、 $-OCH_3$ である。一部の実施形態では、 R^1D は、Hである。

30

【0180】

一部の実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルアミノ、 C_1-C_6 シクロアルコキシ、 C_1-C_6 シクロアルキルアミノ、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^3 は、F、Cl、Br、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、CN、 $-NH_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 $NH(i-Pr)$ 、 $NH(n-Bu)$ 、 $NH(t-Bu)$ 、または $N(CH_3)_2$ である。一部の実施形態では、 R^3 は、 CH_3 である。一部の実施形態では、 R^3 は、 $NH(CH_3)$ である。

40

【0181】

一部の実施形態では、 R^3A と R^3B は、独立して、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルアミノ、 C_1-C_6 シクロアルコキシ、 C_1-C_6 シクロアルキルアミノ、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルである。

【0182】

一部の実施形態では、 p は1である。一部の実施形態では、 p は2である。一部の実施

50

形態では、 p は 3 である。

【0183】

一部の実施形態では、 L^2 は、結合である。一部の実施形態では、 L^2 は、 $-C(=O)NR^{4B}-$ 、 $-C_1-C_3$ アルキレン-、 $-C_2-C_3$ アルキニレン-、 $-NR^{4A}-(C_1-C_3$ アルキレン)-、 $-NR^{4A}-(C_1-C_3$ アルキレン)- $C(=O)NR^{4B}$ 、 $-O-(C_1-C_3$ アルキレン)-、または $-O-(C_1-C_3$ アルキレン)- $C(=O)NR^{4B}$ である。一部の実施形態では、 L^2 は、 $-C(=O)NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-NH-(CH_2)-$ 、 $-NH-(CH_2)-C(=O)NH-$ 、 $-O-(CH_2)-$ 、または $-O-(CH_2)-C(=O)NH-$ である。一部の実施形態では、 L^2 は、 $-C(=O)NR^{4B}-$ 、 $-NR^{4A}-(C_1-C_3$ アルキレン)- $C(=O)NR^{4B}-$ 、または $-O-(C_1-C_3$ アルキレン)- $C(=O)NR^{4B}-$ である。一部の実施形態では、 L^2 は、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NH-(CH_2)-C(=O)NH-$ 、または $-O-(CH_2)-C(=O)NH-$ である。一部の実施形態では、 L^2 は、 $-NR^{4A}$ または $-O-$ である。

10

【0184】

一部の実施形態では、 L^2 は、 $-NH-$ である。一部の実施形態では、 L^2 は、 $-O-$ である。

【0185】

一部の実施形態では、 $DDB1$ 結合部分 B は、リガンド A および／またはリンカー L^1 に接続されない。

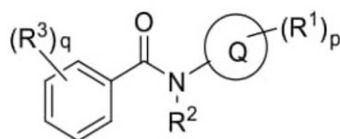
20

【0186】

別の態様では、 $DDB1$ リガンドは、式 (L-II)

【0187】

【化41】



式 (L-II)

30

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含み、式中、

環 Q が、フェニルまたは 5 員もしくは 6 員の単環式ヘテロアリールであり、

R^1 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 $-OC(=O)R^{4A}$ 、 $-N(R^{4A})C(=O)R^{4B}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

2 つの R^1 が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_3-C_{13} シクロアルキル、 C_2-C_{12} ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、

40

R^2 が、水素、 C_1-C_6 アルキル、または C_3-C_8 シクロアルキルであり、

R^3 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

2 つの R^3 が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_3-C_{13} シクロアルキル、 C_2-C_{12} ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成し、

R^{4A} と R^{4B} が、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3

50

—C₈シクロアルキル、C₂—C₈ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

R^{4A}とR^{4B}が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択でC₂—C₁₂ヘテロシクリルを形成し、

pが、1、2、3、4、または5であり、

qが、1、2、3、4、または5である。

【0188】

一部の実施形態では、環Qは、5員の単環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、環Qは、ピロリル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チア

10

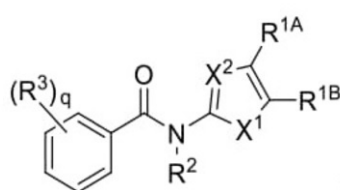
ジアゾリル、またはテトラゾリルから選択される5員の単環式ヘテロアリールである。

【0189】

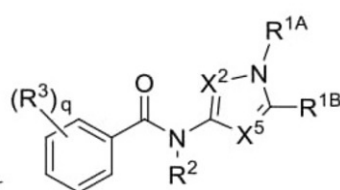
一部の実施形態では、式(L-III)のDDBI結合部分は、式(L-III-1)または(L-III-2)

【0190】

【化42】



式(L-III-1), または



式(L-III-2)

20

の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

式中、

X¹が、O、S、またはNR⁵であり、

X²とX⁵が、独立してNまたはCHであり、

R⁵が、水素、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、C₁—C₆ヘテロアルキル、C₃—C₈シクロアルキル、C₂—C₈ヘテロシクリルであり、

R^{1A}とR^{1B}が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、CN、—NO₂、—OR^{4A}、—NR^{4B}R^{4A}、—C(=O)R^{4A}、—C(=O)OR^{4A}、—C(=O)NR^{4B}R^{4A}、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ヘテロアルキル、C₁—C₆ハロアルキル、C₃—C₈シクロアルキル、C₂—C₈ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、あるいは

30

R^{1A}とR^{1B}が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択でC₃—C₁₃シクロアルキル、C₂—C₁₂ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成する。

【0191】

一部の実施形態では、X¹は、OまたはSであり、X²は、Nである。一部の実施形態では、R²は、Hである。

40

【0192】

一部の実施形態では、X⁵は、CHである。一部の実施形態では、X⁵は、Nである。

【0193】

一部の実施形態では、X²は、Nである。

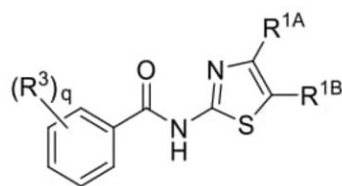
【0194】

一部の実施形態では、式(L-III)のDDBI結合部分は、式(L-IV-1)または(L-IV-2)

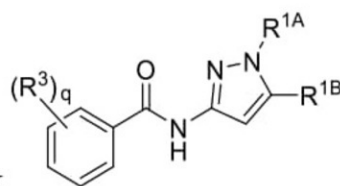
【0195】

50

【化 4 3】



式 (L-IV-1), または



式 (L-IV-2)

の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0196】

一部の実施形態では、 R^{1A} は、水素、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはフェニルから選択される。一部の実施形態では、 R^{1B} は、水素、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、またはフェニルから選択される。一部の実施形態では、 R^{1B} は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルから選択される。

【0197】

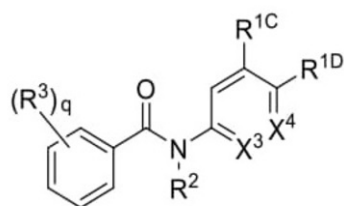
一部の実施形態では、環 Q は、フェニルまたは 6 員の単環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、環 Q は、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、またはトリアジニルから選択される 6 員の単環式ヘテロアリールである。

【0198】

一部の実施形態では、式 (L-II) の DDB1 結合部分は、式 (L-V-A)

【0199】

【化 4 4】



式 (L-V-A)

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有し、
式中、

X^3 が、N または CH であり、

X^4 が、 CR^{1E} または N であり、

R^{1C} 、 R^{1D} 、および R^{1E} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 CN 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{4A}$ 、 $-\text{NR}^{4B}\text{R}^{4A}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{4A}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{4A}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{4B}\text{R}^{4A}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、あるいは

R^{1C} と R^{1D} 、または R^{1D} と R^{1E} が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で C_3-C_{13} シクロアルキル、 C_2-C_{12} ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを形成する。

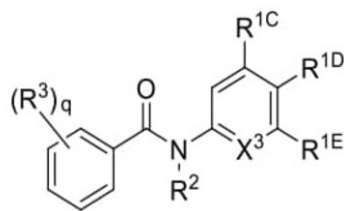
【0200】

一部の実施形態では、式 (L-II) の DDB1 結合部分は、式 (L-V-1) または

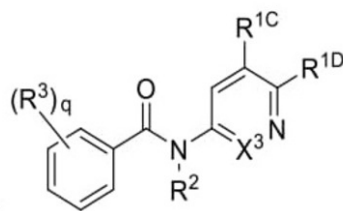
(L-V-2)

【0201】

【化45】



式(L-V-1), または



式(L-V-2)

10

の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する。

【0202】

一部の実施形態では、 R^2 は、水素である。一部の実施形態では、 X^3 は、Nである。一部の実施形態では、 X^3 は、CHである。一部の実施形態では、 R^{1C} と R^{1E} は、それぞれ水素であり、 R^{1D} は、水素、ハロゲン、CN、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4B}R^{4A}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^3 は、それぞれ独立して、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルアミノ、 C_1-C_6 シクロアルコキシ、 C_1-C_6 シクロアルキルアミノ、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキルアミノである。一部の実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキルアミドである。一部の実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 シクロアルキルアミドである。一部の実施形態では、 R^3 は、 C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 R^3 は、 CH_3 である。一部の実施形態では、 R^3 は、F、Cl、Br、 CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、CN、 $-NH_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 $NH(i-Pr)$ 、 $NH(n-Bu)$ 、 $NH(t-Bu)$ 、または $N(CH_3)_2$ である。一部の実施形態では、 R^3 は、 $NH(CH_3)$ である。いくつかの実施形態では、pは、1、2、または3である。いくつかの実施形態では、qは、1、2、または3である。 R^{1D} は、 $-H$ を含み得る。 R^{1D} は、 $-NH_2$ を含み得る。 R^{1D} は、 $-NH(CH_3)$ を含み得る。 R^{1D} は、 $-N(CH_3)_2$ を含み得る。 R^3 は、CN、 $-NH_2$ を含み得る。

20

30

【0203】

別の態様では、DDB1リガンドは、表1内の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む。

【0204】

一部の実施形態では、DDB1タンパク質とDDB1結合部分との間での結合は、100 μM 未満の平衡解離定数(Kd)、90 μM 未満のKd、80 μM 未満のKd、70 μM 未満のKd、60 μM 未満のKd、50 μM 未満のKd、45 μM 未満のKd、40 μM 未満のKd、35 μM 未満のKd、30 μM 未満のKd、25 μM 未満のKd、20 μM 未満のKd、15 μM 未満のKd、14 μM 未満のKd、13 μM 未満のKd、12 μM 未満のKd、11 μM 未満のKd、10 μM 未満のKd、9 μM 未満のKd、8 μM 未満のKd、7 μM 未満のKd、6 μM 未満のKd、5 μM 未満のKd、4 μM 未満のKd、3 μM 未満のKd、2 μM 未満のKd、または1 μM 未満のKdを有する結合親和性を含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質とDDB1結合部分との間での結合は、約100 μM 、約90 μM 、約80 μM 、約70 μM 、約60 μM 、約50 μM 、約45 μM 、約40 μM 、約35 μM 、約30 μM 、約25 μM 、約20 μM 、約15 μM 、約14 μM 、約13 μM 、約12 μM 、約11 μM 、約10 μM 、約9 μM 、約8 μM 、約7 μM 、約6 μM 、約5 μM 、約4 μM 、約3 μM 、約2 μM 、もしくは1 μM のK

40

50

10

20

30

40

50

パク質とDDB1結合部分との間での結合は、 $20 \sim 100 \mu\text{M}$ の K_d を有する結合親和性を含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質とDDB1結合部分との間での結合は、 $100 \mu\text{M}$ 超の K_d を有する結合親和性を含む。

【0207】

一部の実施形態では、DDB1結合部分とDDB1との間での結合は、非共有結合である。一部の実施形態では、DDB1結合部分とDDB1との間での結合は、共有結合である。

【0208】

本明細書中の一部の実施形態では、DDB1結合部分が開示される。一部の実施形態では、DDB1結合部分は、DDB1タンパク質に結合する。一部の実施形態では、DDB1結合部分は、DDB1タンパク質上の結合領域に結合する。一部の実施形態では、DDB1結合部分は、DDB1タンパク質に結合される。一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、ベータプロペラドメインを含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、ベータプロペラC (BPC) ドメインを含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、BPCドメインの上面を含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、次のDDB1残基：ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006、および／またはVAL1033のうち1つまたは複数を含む。一部の実施形態では、次のDDB1タンパク質残基：ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006、および／またはVAL1033のうち1つまたは複数は、DDB1タンパク質とDDB1結合部分との間での非共有結合に関与する。一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、「修飾タンパク質」という表題のセクションにおけるなど、本明細書に記載されるアミノ酸残基を含む。

【0209】

一部の実施形態では、DDB1結合部分は、表1、またはその薬学的に許容可能な塩もしくはは溶媒和物から選択される。

【0210】

10

20

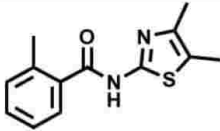
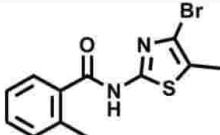
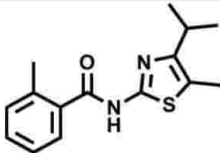
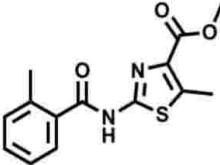
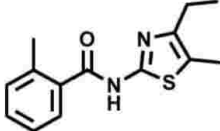
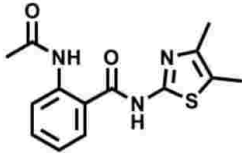
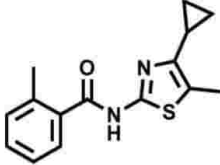
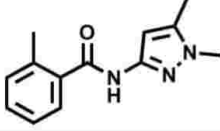
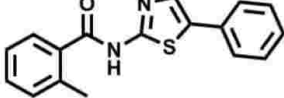
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1: 代表的な DDB1 結合部分

Cpd. No.	構造	化学名
B1-1		<i>N</i> -(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
B1-2		<i>N</i> -(4-ブロモ-5-メチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
B1-3		<i>N</i> -(4-イソプロピル-5-メチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
B1-4		メチル 5-メチル-2-(2-メチルベンズアミド)チアゾール-4-カルボキシレート
B1-5		<i>N</i> -(4-エチル-5-メチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
B1-6		2-アセトアミド- <i>N</i> -(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
B1-7		<i>N</i> -(4-シクロプロピル-5-メチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
B1-8		<i>N</i> -(1,5-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)-2-メチルベンズアミド
B1-9		2-メチル- <i>N</i> -(5-フェニルチアゾール-2-イル)ベンズアミド

【 0 2 1 1 】

10

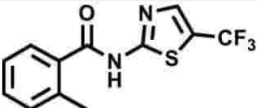
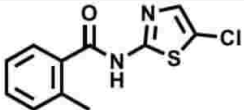
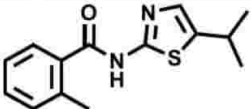
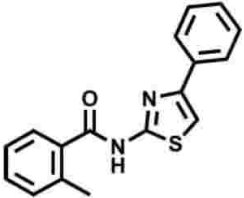
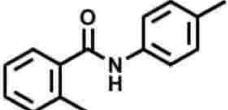
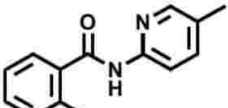
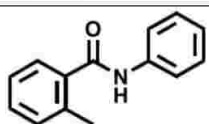
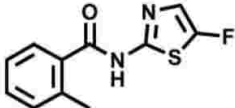
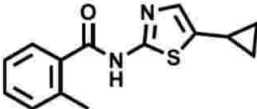
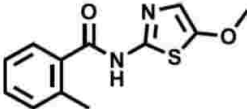
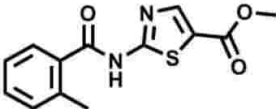
20

30

40

50

【表 1 - 2】

B1-10		2-メチル-N-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド
B1-11		N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
B1-12		N-(5-イソプロピルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
B1-13		2-メチル-N-(4-フェニルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
B1-14		2-メチル-N-(p-トリル)ベンズアミド
B1-15		2-メチル-N-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド
B1-16		2-メチル-N-フェニルベンズアミド
B1-17		N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
B1-18		N-(5-シクロプロピルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
B1-19		N-(5-メトキシチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
B1-20		メチル 2-(2-メチルベンズアミド)チアゾール-5-カルボキシレート

【 0 2 1 2 】

10

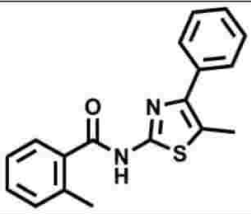
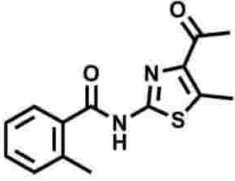
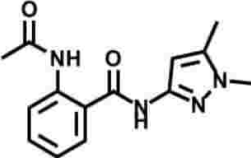
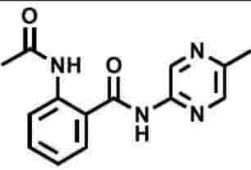
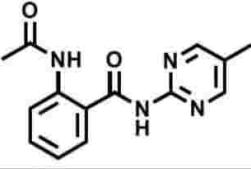
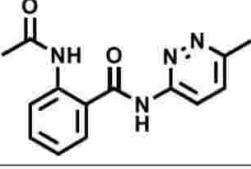
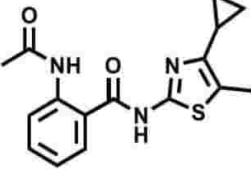
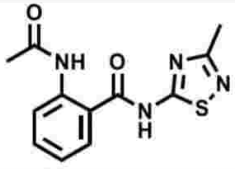
20

30

40

50

【表 1 - 3】

B1-21		2-メチル-N-(5-メチル-4-フェニ ルチアゾール-2-イル)ベンズア ミド
B1-22		N-(4-アセチル-5-メチルチアゾ ール-2-イル)-2-メチルベンズア ミド
B1-23		2-アセトアミド-N-(1,5-ジメチ ル-1H-ピラゾール-3-イル)ベン ズアミド
B1-24		2-アセトアミド-N-(5-メチルピ ラジン-2-イル)ベンズアミド
B1-25		2-アセトアミド-N-(5-メチルピ リミジン-2-イル)ベンズアミド
B1-26		2-アセトアミド-N-(6-メチルピ リダジン-3-イル)ベンズアミド
B1-27		2-アセトアミド-N-(4-シクロブ ロピル-5-メチルチアゾール-2- イル)ベンズアミド
B1-28		2-アセトアミド-N-(3-メチル- 1,2,4-チアジアゾール-5-イル) ベンズアミド

【 0 2 1 3 】

10

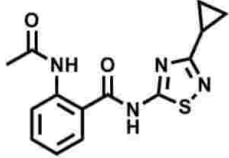
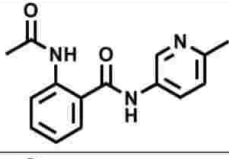
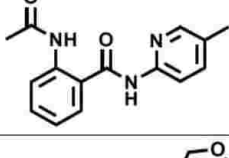
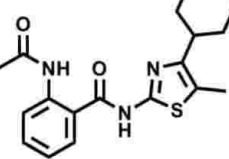
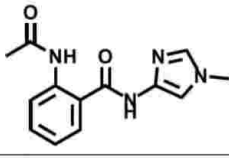
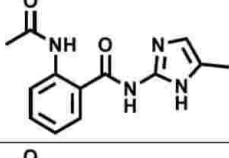
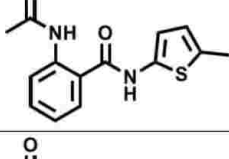
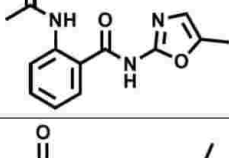
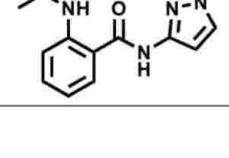
20

30

40

50

【表 1 - 4】

B1-29		2-アセトアミド-N-(3-シクロプロピル-1,2,4-チアゾール-5-イル)ベンズアミド
B1-30		2-アセトアミド-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミド
B1-31		2-アセトアミド-N-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド
B1-32		2-アセトアミド-N-(5-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド
B1-33		2-アセトアミド-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ベンズアミド
B1-34		2-アセトアミド-N-(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ベンズアミド
B1-35		2-アセトアミド-N-(5-メチルチオフェン-2-イル)ベンズアミド
B1-36		2-アセトアミド-N-(5-メチルオキサゾール-2-イル)ベンズアミド
B1-37		2-アセトアミド-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド

【 0 2 1 4 】

10

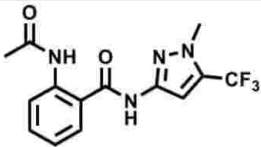
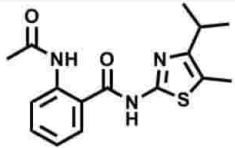
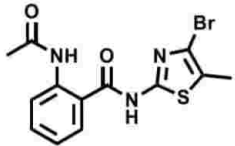
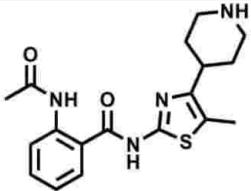
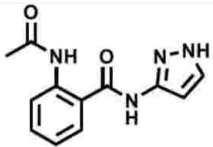
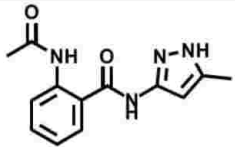
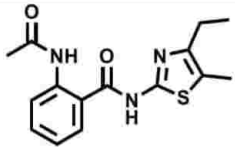
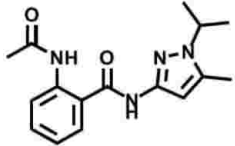
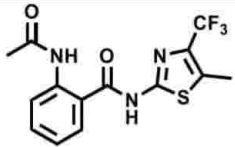
20

30

40

50

【表 1 - 5】

B1-38		2-アセトアミド-N-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)ベンズアミド
B1-39		2-アセトアミド-N-(4-イソプロピル-5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
B1-40		2-アセトアミド-N-(4-ブロモ-5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
B1-41		2-アセトアミド-N-(5-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド
B1-42		2-アセトアミド-N-(1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)ベンズアミド
B1-43		2-アセトアミド-N-(5-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)ベンズアミド
B1-44		2-アセトアミド-N-(4-エチル-5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
B1-45		2-アセトアミド-N-(1-イソプロピル-5-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)ベンズアミド
B1-46		2-アセトアミド-N-(5-メチル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド

10

20

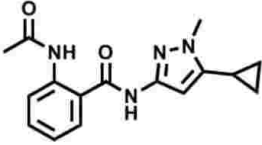
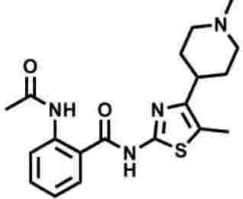
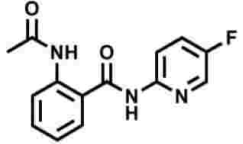
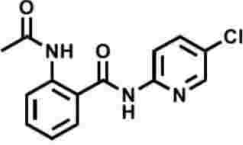
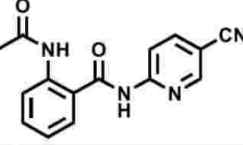
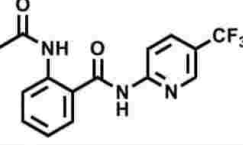
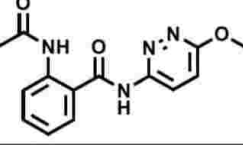
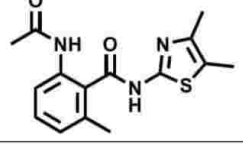
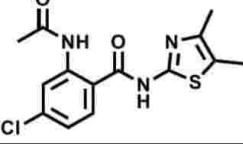
30

40

【 0 2 1 5 】

50

【表 1 - 6】

B1-47		2-アセトアミド-N-(5-シクロプロピル-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)ベンズアミド
B1-48		2-アセトアミド-N-(5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド
B1-49		2-アセトアミド-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)ベンズアミド
B1-50		2-アセトアミド-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンズアミド
B1-51		2-アセトアミド-N-(5-シアノピリジン-2-イル)ベンズアミド
B1-52		2-アセトアミド-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド
B1-53		2-アセトアミド-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド
B1-54		2-アセトアミド-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-6-メチルベンズアミド
B1-55		2-アセトアミド-4-クロロ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド

【 0 2 1 6 】

10

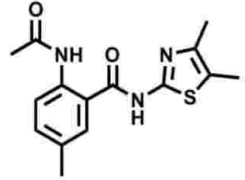
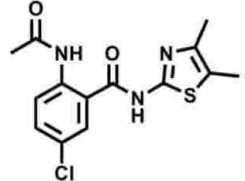
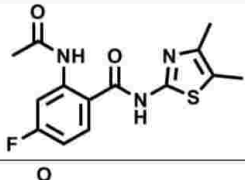
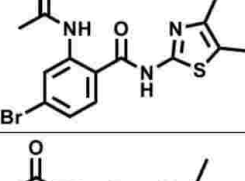
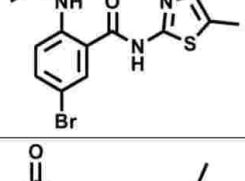
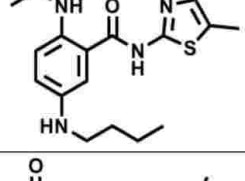
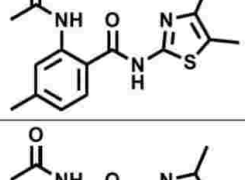
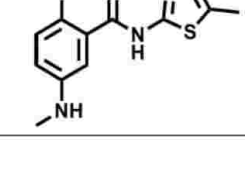
20

30

40

50

【表 1 - 7】

B1-56		2-アセトアミド-N-(4,5-ジメチ ルチアゾール-2-イル)-5-メチル ベンズアミド
B1-57		2-アセトアミド-5-クロロ-N- (4,5-ジメチルチアゾール-2-イ ル)ベンズアミド
B1-58		2-アセトアミド-N-(4,5-ジメチ ルチアゾール-2-イル)-4-フルオ ロベンズアミド
B1-59		2-アセトアミド-4-ブromo-N- (4,5-ジメチルチアゾール-2-イ ル)ベンズアミド
B1-60		2-アセトアミド-5-ブromo-N- (4,5-ジメチルチアゾール-2-イ ル)ベンズアミド
B1-61		2-アセトアミド-5-(ブチルアミ ノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール -2-イル)ベンズアミド
B1-62		2-アセトアミド-N-(4,5-ジメチ ルチアゾール-2-イル)-4-メチル ベンズアミド
B1-63		2-アセトアミド-N-(4,5-ジメチ ルチアゾール-2-イル)-5-(メチ ルアミノ)ベンズアミド

【 0 2 1 7 】

10

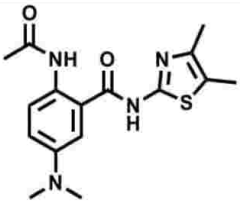
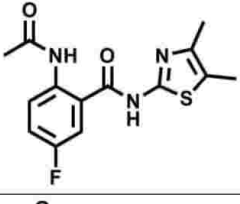
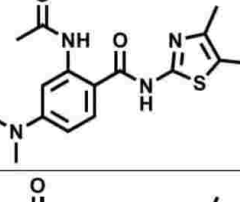
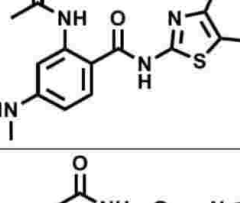
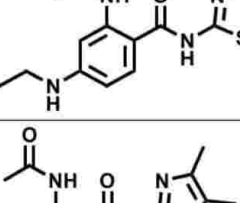
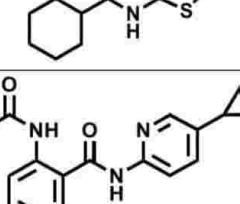
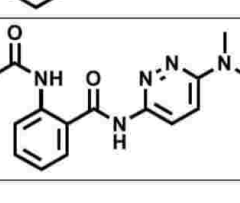
20

30

40

50

【表 1 - 8】

B1-64		2-アセトアミド-5-(ジメチルアミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
B1-65		2-アセトアミド-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5-フルオロベンズアミド
B1-66		2-アセトアミド-4-(ジメチルアミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
B1-67		2-アセトアミド-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-4-(メチルアミノ)ベンズアミド
B1-68		2-アセトアミド-4-(プロチルアミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
B1-69		2-アセトアミド-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド
B1-70		2-アセトアミド-N-(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)ベンズアミド
B1-71		2-アセトアミド-N-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)ベンズアミド

10

20

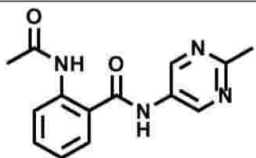
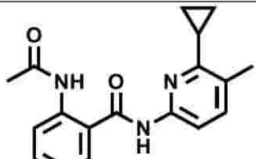
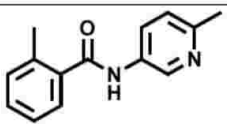
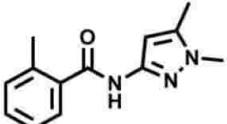
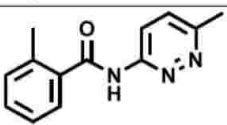
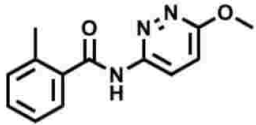
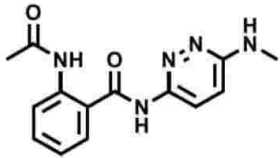
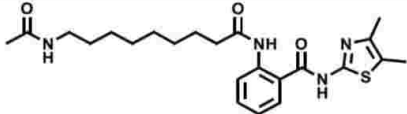
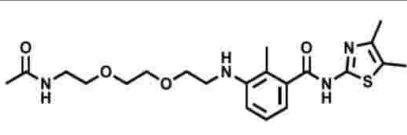
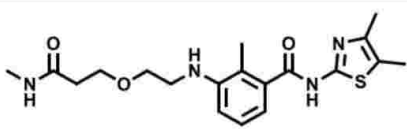
30

40

【 0 2 1 8 】

50

【表 1 - 9】

B1-72		2-アセトアミド-N-(2-メチルピリジン-5-イル)ベンズアミド
B1-73		2-アセトアミド-N-(6-シクロプロピル-5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド
B1-74		2-メチル-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミド
B1-75		N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-メチルベンズアミド
B1-76		2-メチル-N-(6-メチルピリダジン-3-イル)ベンズアミド
B1-77		N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド
B1-78		2-アセトアミド-N-(6-(メチルアミノ)ピリダジン-3-イル)ベンズアミド
B1-79		2-(9-アセトアミドノナンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
B1-80		3-((2-(2-(2-アセトアミドエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
B1-81		N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチル-3-((2-(3-(メチルアミノ)-3-オキソプロポキシ)エチル)アミノ)ベンズアミド

【 0 2 1 9 】

10

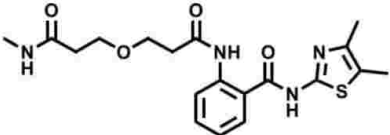
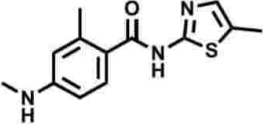
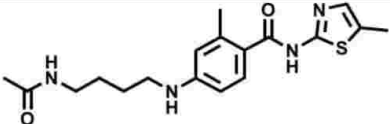
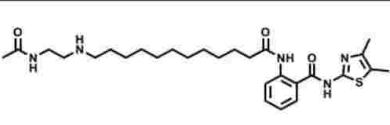
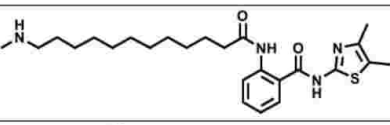
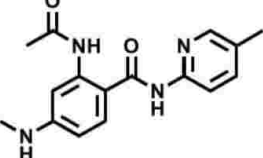
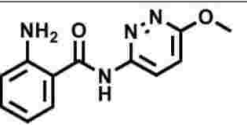
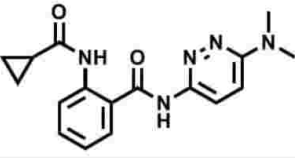
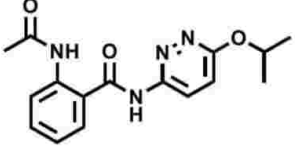
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

B1-82		N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(3-(3-(メチルアミノ)-3-オキソプロポキシ)プロパンアミド)ベンズアミド
B1-83		2-アセトアミド-N-(5-メトキシピリジン-2-イル)ベンズアミド
B1-84		2-メチル-4-(メチルアミノ)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
B1-85		4-((4-アセトアミドブチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
B1-86		2-(12-((2-アセトアミドエチル)アミノ)ドデカンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
B1-87		N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(12-(メチルアミノ)ドデカンアミド)ベンズアミド
B1-88		2-アセトアミド-4-(メチルアミノ)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド
B1-89		2-アミノ-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド
B1-90		2-(シクロプロパンカルボキサミド)-N-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)ベンズアミド
B1-91		2-アセトアミド-N-(6-イソプロポキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド

10

20

30

40

【 0 2 2 0】

50

【表 1 - 1 1】

B1-92		2-アセトアミド- <i>N</i> -(6-シクロプロポキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド
B1-93		2-アセトアミド-4-(ジメチルアミノ)- <i>N</i> -(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド
B1-94		2-アセトアミド- <i>N</i> -(6-メトキシピリダジン-3-イル)-4-(メチルアミノ)ベンズアミド
B1-95		2-アセトアミド- <i>N</i> -(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンズアミド
B1-96		2-アセトアミド- <i>N</i> -(6-シクロプロピル-5-メチルピリジン-2-イル)-4-(メチルアミノ)ベンズアミド
B1-97		2-アセトアミド-6-クロロ- <i>N</i> -(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド
B1-98		7-アセトアミド- <i>N</i> -(5-メチルピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルボキサミド
B1-99		4-アセトアミド- <i>N</i> -(5-メチルピリジン-2-イル)-1 <i>H</i> -インダゾール-5-カルボキサミド

【 0 2 2 1 】

10

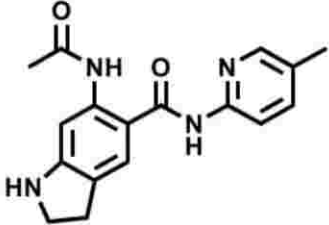
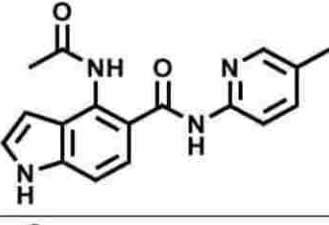
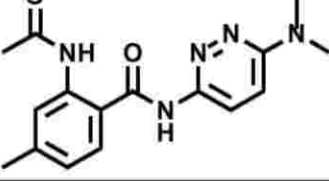
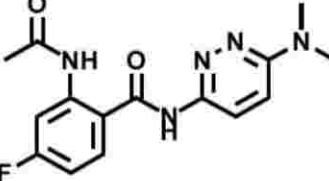
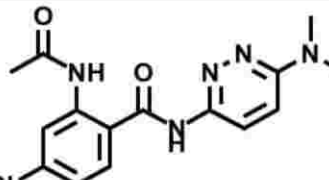
20

30

40

50

【表 1－12】

B1-100		6-アセトアミド-N-(5-メチルピ リジン-2-イル)インドリン-5-カ ルボキサミド
B1-101		4-アセトアミド-N-(5-メチルピ リジン-2-イル)-1H-インドール- 5-カルボキサミド
B1-102		2-アセトアミド-N-(6-(ジメチル アミノ)ピリダジン-3-イル)-4- メチルベンズアミド
B1-103		2-アセトアミド-N-(6-(ジメチル アミノ)ピリダジン-3-イル)-4- フルオロベンズアミド
B1-104		2-アセトアミド-4-クロロ-N-(6- (ジメチルアミノ)ピリダジン- 3-イル)ベンズアミド

【0222】

リンカー

本明細書には、リンカーを含む化合物が記載される。一部の実施形態では、リンカーは、本明細書に記載の DDB1 結合部分に接続される。一部の実施形態では、リンカーは、本明細書に記載の標的タンパク質結合部分に接続される。一部の実施形態では、リンカーは、DDB1 結合部分および標的タンパク質結合部分に接続される。一部の実施形態では、接続は共有結合である。一部の実施形態では、リンカーは、本明細書に記載のリガンドに組み込まれる。

【0223】

本明細書には、DDB1 結合部分とリンカーとを含む化合物が記載される。一部の実施形態では、リンカーは、任意選択で置換されたポリエチレングリコール（PEG）を含む。一部の実施形態では、リンカーは、任意選択で置換されたアルキル鎖を含む。一部の実施形態では、リンカーは、直鎖アルカンである。一部の実施形態では、リンカーは、任意選択で置換された C₂－C₃₀、C₂－C₂₅、C₃－C₂₅、C₄－C₁₀、C₆－C₁₂、C₆－C₁₈、または C₄－C₂₀ アルキルユニットを含む。一部の実施形態では、リンカーは、任意選択で置換された炭素環を含む。一部の実施形態では、リンカーは、任意選択で置換された複素環を含む。一部の実施形態では、リンカーは、任意選択で置換されたアリール環を含む。一部の実施形態では、リンカーは、任意選択で置換されたヘテロアリール環を含む。一部の実施形態では、リンカーは、エーテルを含む。一部の実施形態で

は、リンカーは、1つまたは複数の C_2-C_{30} 、 C_2-C_{25} 、 C_3-C_{25} 、 C_4-C_{10} 、 C_6-C_{12} 、 C_6-C_{18} 、または C_4-C_{20} アルキルエーテルユニットを含む。一部の実施形態では、PEGは、任意選択で置換された長さ1~5、2~7、2~10、2~20、5~25、または4~30の $-(O-CH_2CH_2)-$ ユニットである。一部の実施形態では、リンカーは、アミンを含む。一部の実施形態では、リンカーは、1つまたは複数の C_2-C_{30} 、 C_2-C_{25} 、 C_3-C_{25} 、 C_4-C_{10} 、 C_6-C_{12} 、 C_6-C_{18} 、または C_4-C_{20} アルキルアミノユニットを含む。一部の実施形態では、リンカーは、任意選択で置換された1~5、2~7、2~10、2~20、5~25、または4~30の $-(NH-CH_2CH_2)-$ ユニットを含む。一部の実施形態では、リンカーは、アミドを含む。一部の実施形態では、リンカーは、スルホンアミドを含む。一部の実施形態では、リンカーは、カルバミドを含む。一部の実施形態では、リンカーは、カルバメートを含む。一部の実施形態では、リンカーは、カーボネートを含む。一部の実施形態では、化合物は、DBB1結合部分、リンカー、および／または標的タンパク質結合部分を含む。

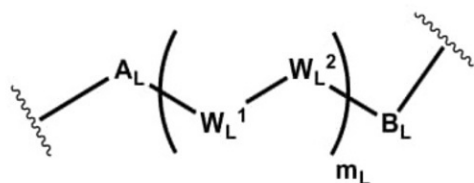
10

【0224】

一部の実施形態では、リンカー L^1 は、式 (L)

【0225】

【化46】



式 (L)

20

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有する二価部分であり、式中、

A_L 、 W_L^1 、 W_L^2 、および B_L が、それぞれ出現時に、結合、 $R_L^a-R_L^b$ 、 $R_L^aCOR_L^b$ 、 $R_L^aC(O)OR_L^b$ 、 $R_L^aC(O)N(R_L^1)R_L^b$ 、 $R_L^aC(S)N(R_L^1)R_L^b$ 、 $R_L^aOR_L^b$ 、 $R_L^aSR_L^b$ 、 $R_L^aSOR_L^b$ 、 $R_L^aSO_2R_L^b$ 、 $R_L^aSO_2N(R_L^1)R_L^b$ 、 $R_L^aN(R_L^1)R_L^b$ 、 $R_L^aN(R_L^1)COR_L^b$ 、 $R_L^aN(R_L^1)CON(R_L^2)R_L^b$ 、 $R_L^aN(R_L^1)C(S)R_L^b$ 、任意選択で置換された C_1-C_8 アルキレン、任意選択で置換された C_2-C_8 アルケニレン、任意選択で置換された C_2-C_8 アルキニレン、任意選択で置換された1~8員ヘテロアルキレン、任意選択で置換された2~8員ヘテロアルケニレン、任意選択で置換された2~8員ヘテロアルキニレン、任意選択で置換された C_1-C_8 アルコシ C_1-C_8 アルキレン、任意選択で置換された C_1-C_8 ハロアルキレン、任意選択で置換された C_1-C_8 ヒドロキシアルキレン、任意選択で置換された C_3-C_{13} シクロアルキレン、任意選択で置換された3~13員ヘテロシクレン、任意選択で置換されたアリーレン、および任意選択で置換されたヘテロアリーレンからなる群から独立に選択される二価部分であり、ここで、

30

40

R_L^a と R_L^b が、それぞれ独立して、結合、 R_L^r 、任意選択で置換された $(C_1-C_8$ アルキレン) $-R_L^r$ 、任意選択で置換された $R_L^r-(C_1-C_8$ アルキレン)、任意選択で置換された $(C_1-C_8$ アルキレン) $-R_L^r-(C_1-C_8$ アルキレン)、または、任意選択で置換された C_1-C_8 アルキレン、任意選択で置換された C_2-C_8 アルケニレン、任意選択で置換された C_2-C_8 アルキニレン、任意選択で置換された1~8員ヘテロアルキレン、任意選択で置換された2~8員ヘテロアルケニレン、任意選択で置換された2~8員ヘテロアルキニレン、任意選択で置換された C_1-C_8 ヒドロキシア

50

ルキレン、任意選択で置換された C_1-C_8 アルコキシ C_1-C_8 アルキレン、任意選択で置換された C_1-C_8 アルキルアミノ C_1-C_8 アルキレン、任意選択で置換された C_1-C_8 ハロアルキレン、任意選択で置換された C_3-C_{13} シクロアルキレン、任意選択で置換された3～13員ヘテロシクレン、任意選択で置換されたアリーレン、もしくは任意選択で置換されたヘテロアリーレンで構成される二価部分であり、

R_L^r が、それぞれ独立して、任意選択で置換された C_3-C_{10} シクロアルキレン、任意選択で置換された3～10員ヘテロシクレン、任意選択で置換されたアリーレン、および任意選択で置換されたヘテロアリーレンから選択され、

R_L^1 と R_L^2 が、それぞれ独立して、水素、任意選択で置換された C_1-C_8 アルキル、任意選択で置換された C_2-C_8 アルケニル、任意選択で置換された C_2-C_8 アルキニル、任意選択で置換された C_1-C_8 アルコキシアルキル、任意選択で置換された C_1-C_8 ハロアルキル、任意選択で置換された C_1-C_8 ヒドロキシアルキル、任意選択で置換された C_1-C_8 アルキルアミノ C_1-C_8 アルキル、任意選択で置換された C_3-C_{10} シクロアルキル、任意選択で置換された3～10員ヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、および任意選択で置換されたヘテロアリールから選択され、あるいは

R_L^a と R_L^b 、 R_L^1 と R_L^2 、 R_L^a と R_L^1 、 R_L^a と R_L^2 、 R_L^b と R_L^1 、または R_L^b と R_L^2 が、それらが結合される原子と一体となって、任意選択で C_3-C_{20} カルボシクリル、または3～20員ヘテロシクリル環を形成し、

m_L が、1～15から選択される整数である。

【0226】

一部の実施形態では、 A_L 、 W_L^1 、 W_L^2 、および B_L は、それぞれ出現時に、結合、 $R_L^a-R_L^b$ 、 $R_L^aCOR_L^b$ 、 $R_L^aC(O)OR_L^b$ 、 $R_L^aC(O)N(R_L^1)R_L^b$ 、 $R_L^aC(S)N(R_L^1)R_L^b$ 、 $R_L^aOR_L^b$ 、 $R_L^aSR_L^b$ 、 R_L^aS
 OR_L^b 、 $R_L^aSO_2R_L^b$ 、 $R_L^aSO_2N(R_L^1)R_L^b$ 、 $R_L^aN(R_L^1)R_L^b$ 、 $R_L^aN(R_L^1)COR_L^b$ 、 $R_L^aN(R_L^1)CON(R_L^2)R_L^b$ 、 R_L^aN
 $(R_L^1)C(S)R_L^b$ 、任意選択で置換された C_1-C_8 アルキレン、任意選択で置換された C_2-C_8 アルケニレン、任意選択で置換された C_2-C_8 アルキニレン、任意選択で置換された1～8員ヘテロアルキレン、任意選択で置換された2～8員ヘテロアルケニレン、任意選択で置換された2～8員ヘテロアルキニレン、任意選択で置換された C_1-C_8 アルコキシ C_1-C_8 アルキレン、任意選択で置換された C_1-C_8 ハロアルキレン、任意選択で置換された C_1-C_8 ヒドロキシアルキレン、任意選択で置換された C_3-C_{13} シクロアルキレン、任意選択で置換された3～13員ヘテロシクレン、任意選択で置換されたアリーレン、および任意選択で置換されたヘテロアリーレンからなる群から独立に選択される、二価部分である。

【0227】

一部の実施形態では、 A_L 、 W_L^1 、 W_L^2 、および B_L は、それぞれ出現時に、結合、 $R_L^a-R_L^b$ 、 $R_L^aCOR_L^b$ 、 $R_L^aC(O)OR_L^b$ 、 $R_L^aC(O)N(R_L^1)R_L^b$ 、 $R_L^aC(S)N(R_L^1)R_L^b$ 、 $R_L^aOR_L^b$ 、 $R_L^aSR_L^b$ 、 R_L^aS
 OR_L^b 、 $R_L^aSO_2R_L^b$ 、 $R_L^aSO_2N(R_L^1)R_L^b$ 、 $R_L^aN(R_L^1)R_L^b$ 、 $R_L^aN(R_L^1)COR_L^b$ 、 $R_L^aN(R_L^1)CON(R_L^2)R_L^b$ 、または R_L^aN
 $(R_L^1)C(S)R_L^b$ からなる群から独立に選択される、二価部分である。一部の実施形態では、 A_L 、 W_L^1 、 W_L^2 、および B_L は、それぞれ出現時に、任意選択で置換された C_1-C_8 アルキレン、任意選択で置換された C_2-C_8 アルケニレン、任意選択で置換された C_2-C_8 アルキニレン、任意選択で置換された1～8員ヘテロアルキレン、任意選択で置換された2～8員ヘテロアルケニレン、任意選択で置換された2～8員ヘテロアルキニレン、任意選択で置換された C_1-C_8 アルコキシ C_1-C_8 アルキレン、任意選択で置換された C_1-C_8 ハロアルキレン、任意選択で置換された C_1-C_8 ヒドロキシアルキレン、任意選択で置換された C_3-C_{13} シクロアルキレン、任意選択で置換された3～13員ヘテロシクレン、任意選択で置換されたアリーレン、および任意

選択で置換されたヘテロアリーレンからなる群から独立に選択される、二価部分である。一部の実施形態では、 A_L 、 W_L^1 、 W_L^2 、および B_L は、それぞれ出現時に、任意選択で置換された C_1-C_8 アルキレンからなる群から独立に選択される。一部の実施形態では、 A_L 、 W_L^1 、 W_L^2 、および B_L は、それぞれ出現時に、任意選択で置換された C_2-C_8 アルケニレンからなる群から独立に選択される。一部の実施形態では、 A_L 、 W_L^1 、 W_L^2 、および B_L は、それぞれ出現時に、任意選択で置換された1～8員ヘテロアルキレンからなる群から独立に選択される。一部の実施形態では、 A_L 、 W_L^1 、 W_L^2 、および B_L は、それぞれ出現時に、任意選択で置換された2～8員ヘテロアルケニレンからなる群から独立に選択される。一部の実施形態では、 A_L 、 W_L^1 、 W_L^2 、および B_L は、それぞれ出現時に、任意選択で置換された C_1-C_8 アルコキシ C_1-C_8 アルキレンからなる群から独立に選択される。一部の実施形態では、 A_L 、 W_L^1 、 W_L^2 、および B_L は、それぞれ出現時に、任意選択で置換された C_1-C_8 ハロアルキレンからなる群から独立に選択される。一部の実施形態では、 A_L 、 W_L^1 、 W_L^2 、および B_L は、それぞれ出現時に、任意選択で置換された C_1-C_8 ヒドロキシアルキレンからなる群から独立に選択される。一部の実施形態では、 A_L 、 W_L^1 、 W_L^2 、および B_L は、それぞれ出現時に、任意選択で置換された C_3-C_{13} シクロアルキレンからなる群から独立に選択される。一部の実施形態では、 A_L 、 W_L^1 、 W_L^2 、および B_L は、それぞれ出現時に、任意選択で置換された3～13員ヘテロシクレンからなる群から独立に選択される。

10

20

【0228】

一部の実施形態では、 R_L^a と R_L^b は、それぞれ独立して、 R_L^r 、任意選択で置換された(C_1-C_8 アルキレン)- R_L^r 、任意選択で置換された R_L^r -(C_1-C_8 アルキレン)、任意選択で置換された(C_1-C_8 アルキレン)- R_L^r -(C_1-C_8 アルキレン)、または、任意選択で置換された C_1-C_8 アルキレン、任意選択で置換された C_2-C_8 アルケニレン、任意選択で置換された C_2-C_8 アルキニレン、任意選択で置換された1～8員ヘテロアルキレン、任意選択で置換された2～8員ヘテロアルケニレン、任意選択で置換された2～8員ヘテロアルキニレン、任意選択で置換された C_1-C_8 ヒドロキシアルキレン、任意選択で置換された C_1-C_8 アルコキシ C_1-C_8 アルキレン、任意選択で置換された C_1-C_8 アルキルアミノ C_1-C_8 アルキレン、任意選択で置換された C_1-C_8 ハロアルキレン、任意選択で置換された C_3-C_{13} シクロアルキレン、任意選択で置換された3～13員ヘテロシクレン、任意選択で置換されたアリーレン、もしくは任意選択で置換されたヘテロアリーレンで構成される二価部分である。一部の実施形態では、 R_L^a と R_L^b は、それぞれ独立して、結合、 R_L^r 、任意選択で置換された(C_1-C_8 アルキレン)- R_L^r 、任意選択で置換された R_L^r -(C_1-C_8 アルキレン)、任意選択で置換された(C_1-C_8 アルキレン)- R_L^r -(C_1-C_8 アルキレン)である。一部の実施形態では、 R_L^a と R_L^b は、それぞれ独立して、任意選択で置換された C_1-C_8 アルキレン、任意選択で置換された C_2-C_8 アルケニレン、任意選択で置換された C_2-C_8 アルキニレン、任意選択で置換された1～8員ヘテロアルキレン、任意選択で置換された2～8員ヘテロアルケニレン、任意選択で置換された2～8員ヘテロアルキニレン、任意選択で置換された C_1-C_8 ヒドロキシアルキレン、任意選択で置換された C_1-C_8 アルコキシ C_1-C_8 アルキレン、任意選択で置換された C_1-C_8 ハロアルキレン、任意選択で置換された C_3-C_{13} シクロアルキレン、任意選択で置換された3～13員ヘテロシクレン、任意選択で置換されたアリーレン、または任意選択で置換されたヘテロアリーレンで構成される二価部分から選択される。

30

40

【0229】

一部の実施形態では、 A_L は、結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-(C_1-C_8$ アルキレン)- $C(=O)NH-$ 、 $-(C_1-C_8$ アルキレン)- $C(=O)-$ 、 $-(C_1-C_8$ アルキレン) $NH-$ 、 $-(C$

50

C_1-C_8 アルキレン) $-NH-C(=O)-$ 、 $-(C_1-C_8$ アルキレン) $-O-$ 、 $-C_1-C_8$ アルキレン、または $-C_2-C_8$ アルキニレンである。一部の実施形態では、 A_L は、結合、 $-(C_1-C_8$ アルキレン) $-C(=O)NH-$ 、 $-(C_1-C_8$ アルキレン) $-C(=O)-$ 、 $-(C_1-C_8$ アルキレン) $NH-$ 、 $-(C_1-C_8$ アルキレン) $-NH-C(=O)-$ 、 $-(C_1-C_8$ アルキレン) $-O-$ 、または $-C_1-C_8$ アルキレンである。一部の実施形態では、 A_L は、結合である。一部の実施形態では、 A_L は、 $-C(=O)-$ である。一部の実施形態では、 A_L は、 $-C(=O)NH-$ である。一部の実施形態では、 A_L は、 $-NH-$ である。一部の実施形態では、 A_L は、 $-NH-C(=O)-$ である。一部の実施形態では、 A_L は、 $-O-$ である。一部の実施形態では、 A_L は、 $-(C_1-C_8$ アルキレン) $-C(=O)NH-$ である。一部の実施形態では、 A_L は、 $-(C_1-C_8$ アルキレン) $-C(=O)-$ である。一部の実施形態では、 A_L は、 $-(C_1-C_8$ アルキレン) $NH-$ である。一部の実施形態では、 A_L は、 $-(C_1-C_8$ アルキレン) $-NH-C(=O)-$ である。一部の実施形態では、 A_L は、 $-(C_1-C_8$ アルキレン) $-O-$ である。一部の実施形態では、 A_L は、 $-C_1-C_8$ アルキレンである。一部の実施形態では、 A_L は、 $-C_2-C_8$ アルキニレンである。

10

【0230】

一部の実施形態では、 B_L は、結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-(C_1-C_8$ アルキレン) $-$ 、 $-C_2-C_8$ アルキニレン、 $-NH-(C_1-C_8$ アルキレン) $-$ 、 $-O-(C_1-C_8$ アルキレン) $-$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_8$ アルキレン) $-$ 、 $-C(=O)NH-(C_1-C_8$ アルキレン) $-$ 、または $-NH-C(=O)-(C_1-C_8$ アルキレン) $-$ である。一部の実施形態では、 B_L は、結合、 $-(C_1-C_8$ アルキレン) $-$ 、 $-NH-(C_1-C_8$ アルキレン) $-$ 、 $-O-(C_1-C_8$ アルキレン) $-$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_8$ アルキレン) $-$ 、 $-C(=O)NH-(C_1-C_8$ アルキレン) $-$ 、または $-NH-C(=O)-(C_1-C_8$ アルキレン) $-$ である。

20

【0231】

一部の実施形態では、 B_L は、結合である。一部の実施形態では、 B_L は、 $-C(=O)-$ である。一部の実施形態では、 B_L は、 $-C(=O)NH-$ である。一部の実施形態では、 B_L は、 $-NH-$ である。一部の実施形態では、 B_L は、 $-NH-C(=O)-$ である。一部の実施形態では、 B_L は、 $-O-$ である。一部の実施形態では、 B_L は、 $-(C_1-C_8$ アルキレン) $-$ である。一部の実施形態では、 B_L は、 $-C_2-C_8$ アルキニレンである。一部の実施形態では、 B_L は、 $-NH-(C_1-C_8$ アルキレン) $-$ である。一部の実施形態では、 B_L は、 $-O-(C_1-C_8$ アルキレン) $-$ である。一部の実施形態では、 B_L は、 $-C(=O)-(C_1-C_8$ アルキレン) $-$ である。一部の実施形態では、 B_L は、 $-C(=O)NH-(C_1-C_8$ アルキレン) $-$ である。一部の実施形態では、 B_L は、 $-NH-C(=O)-(C_1-C_8$ アルキレン) $-$ である。

30

【0232】

一部の実施形態では、 W_L^1 は、それぞれ独立して R_L^r または C_1-C_3 アルキレンであり、 W_L^2 は、それぞれ独立して、結合、 O 、または NH である。一部の実施形態では、 W_L^1 は、それぞれ独立して、 C_1 、 C_2 、または C_3 アルキレンであり、 W_L^2 は、それぞれ独立して、結合、 O 、または NH である。一部の実施形態では、 W_L^1 は、それぞれ独立して、 C_1 、 C_2 、または C_3 アルキレンであり、 W_L^2 は、それぞれ独立して O または NH である。一部の実施形態では、 W_L^1 は、それぞれ独立して、 C_1 、 C_2 、または C_3 アルキレンであり、 W_L^2 は、それぞれ独立して O である。一部の実施形態では、 W_L^1 は、それぞれ独立して、 C_1 、 C_2 、または C_3 アルキレンであり、 W_L^2 は、それぞれ独立して NH である。

40

【0233】

一部の実施形態では、 W_L^1 は、それぞれ独立して、結合、 O 、または NH であり、 W_L^2 は、それぞれ独立して、 R_L^r または C_1-C_3 アルキレンである。一部の実施形態では、 W_L^1 は、それぞれ独立して、結合、 O 、または NH であり、 W_L^2 は、それぞれ

50

独立して、 C_1 、 C_2 、または C_3 アルキレンである。一部の実施形態では、 W_L^1 は、それぞれ独立して結合または O であり、 W_L^2 は、それぞれ独立して、 C_1 、 C_2 、または C_3 アルキレンである。一部の実施形態では、 W_L^1 は、それぞれ独立して O であり、 W_L^2 は、それぞれ独立して、 C_1 、 C_2 、または C_3 アルキレンである。一部の実施形態では、 W_L^1 は、それぞれ独立して NH であり、 W_L^2 は、それぞれ独立して、 C_1 、 C_2 、または C_3 アルキレンである。

【0234】

一部の実施形態では、 $-W_L^1-W_L^2-$ は、それぞれ独立して $-CH_2CH_2O-$ または $-CH_2-$ である。一部の実施形態では、 $-W_L^1-W_L^2-$ は、それぞれ独立して $-CH_2CH_2O-CH_2-$ である。一部の実施形態では、 $-W_L^1-W_L^2-$ は、それぞれ独立して $-CH_2-$ である。

10

【0235】

一部の実施形態では、 R_L^r は、それぞれ独立して、任意選択で置換された C_3-C_{10} シクロアルキレンまたは任意選択で3～10員ヘテロシクロレンから選択される。

【0236】

一部の実施形態では、 R_L^r は、それぞれ独立して、任意選択で置換された C_3-C_{10} シクロアルキレンから選択される。一部の実施形態では、 R_L^r は、それぞれ独立して、任意選択で置換された C_3-C_8 シクロアルキレンから選択される。一部の実施形態では、 R_L^r は、それぞれ独立して、任意選択で置換された C_4-C_6 シクロアルキレンから選択される。一部の実施形態では、 R_L^r は、それぞれ独立して、任意選択で置換された3～10員ヘテロシクロレンから選択される。一部の実施形態では、 R_L^r は、それぞれ独立して、任意選択で置換された3～8員ヘテロシクロレンから選択される。一部の実施形態では、 R_L^r は、それぞれ独立して、任意選択で置換された4～6員ヘテロシクロレンから選択される。一部の実施形態では、 R_L^r は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたアリーレンから選択される。一部の実施形態では、 R_L^r は、それぞれ独立して、任意選択で置換されたヘテロアリーレンから選択される。

20

【0237】

一部の実施形態では、 m_L は、1～14、1～13、1～12、1～11、1～10、1～9、1～8、1～7、1～6、1～5、1～4、1～3、または1～2から選択される。一部の実施形態では、 m_L は、1～13から選択される。一部の実施形態では、 m_L は、1～12から選択される。一部の実施形態では、 m_L は、1～11から選択される。一部の実施形態では、 m_L は、1～10から選択される。一部の実施形態では、 m_L は、1～9から選択される。一部の実施形態では、 m_L は、1～8から選択される。一部の実施形態では、 m_L は、1～7から選択される。一部の実施形態では、 m_L は、1～6から選択される。一部の実施形態では、 m_L は、1～5から選択される。一部の実施形態では、 m_L は、1～4から選択される。一部の実施形態では、 m_L は、1～3から選択される。一部の実施形態では、 m_L は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または15である。

30

【0238】

一部の実施形態では、リンカー L^1 は、式(L-1)、式(L-2)、式(L-3)、式(L-4)、および式(L-5)

40

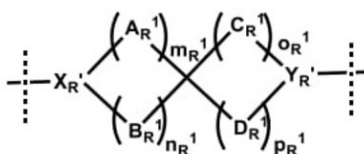
【0239】

50

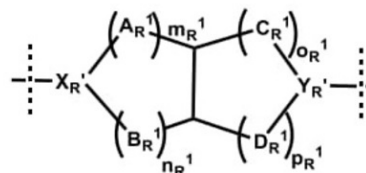
【化 4 7】



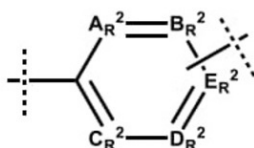
式 (L-1),



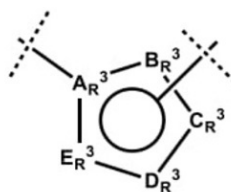
式 (L-2),



式 (L-3),



式 (L-4),



および式 (L-5),

10

からなる群から選択される 1 つまたは複数の環を含み、
式中、

X_R' と Y_R' が、独立して N、 C_{R^b} から選択され、

A_R^1 、 B_R^1 、 C_R^1 、および D_R^1 は、それぞれ出現時に、ヌル、O、CO、SO、
SO₂、 N_{R^b} 、および $C_{R^b} R_{R^c}$ から独立に選択され、

20

A_R^2 、 B_R^2 、 C_R^2 、 D_R^2 、および E_R^2 は、それぞれ出現時に、N および C_{R^b}
から独立に選択され、

A_R^3 、 B_R^3 、 C_R^3 、 D_R^3 、および E_R^3 は、それぞれ出現時に、N、O、S、
 N_{R^b} 、および C_{R^b} から独立に選択され、

R^b と R^c は、それぞれ出現時に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シア
ノ、ニトロ、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキル、任意選択で置換された $C_2 - C_8$
アルケニル、任意選択で置換された $C_2 - C_8$ アルキニル、任意選択で置換された $C_1 - C_8$
ヘテロアルキル、任意選択で置換された $C_2 - C_8$ ヘテロアルケニル、任意選択で
置換された $C_2 - C_8$ ヘテロアルキニル、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルコキシ、
任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルコシアルキル、任意選択で置換された $C_1 - C_8$
ハロアルキル、任意選択で置換された $C_1 - C_8$ ヒドロシアルキル、任意選択で置換さ
れた $C_1 - C_8$ アルキルアミノ、および任意選択で置換された $C_1 - C_8$ アルキルアミノ
 $C_1 - C_8$ アルキル、任意選択で置換された 3 ~ 10 員カルボシクリル、任意選択で置換
された 3 ~ 8 員シクロアルコキシ、任意選択で置換された 3 ~ 10 員カルボシクリルアミ
ノ、任意選択で置換された 4 ~ 8 員ヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、お
よび任意選択で置換されたヘテロアリールから独立に選択され、

30

m_R^1 、 n_R^1 、 o_R^1 、および p_R^1 は、独立して 0、1、2、3、4、および 5 から
選択される。

40

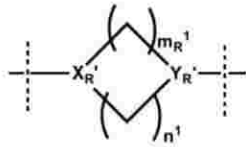
【0240】

一部の実施形態では、リンカー L^1 は、式 (L-1')、式 (L-2')、式 (L-3')
、式 (L-4')、および式 (L-5')

【0241】

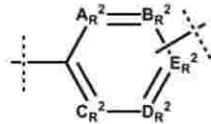
50

【化 4 8】



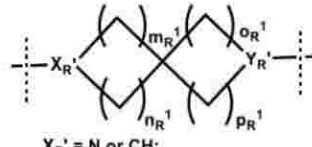
$X_{R'} = N$ または CH であり、
 $Y_{R'} = N$ または CH であり、
 $m_{R'} = 0, 1, 2, 3, 4$, または 5 であり、
 $n_{R'} = 0, 1, 2, 3, 4$, または 5 である。

式 (L-1'),



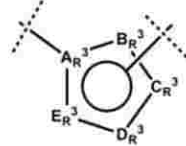
$A_R^2 = CH, C(\text{ハロゲン}), C(C1-C3\text{アルキル}),$
 $C(C1-C6\text{シクロアルキル}),$ または N であり、
 $B_R^2 = CH, C(\text{ハロゲン}), C(C1-C3\text{アルキル}),$
 $C(C1-C6\text{シクロアルキル}),$ または N であり、
 $C_R^2 = CH, C(\text{ハロゲン}), C(C1-C3\text{アルキル}),$
 $C(C1-C6\text{シクロアルキル}),$ または N であり、
 $D_R^2 = CH, C(\text{ハロゲン}), C(C1-C3\text{アルキル}),$
 $C(C1-C6\text{シクロアルキル}),$ または N であり、
 $E_R^2 = CH, C(\text{ハロゲン}), C(C1-C3\text{アルキル}),$
 $C(C1-C6\text{シクロアルキル}),$ または N である。

式 (L-4'),



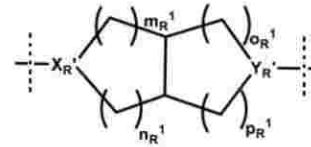
$X_{R'} = N$ or CH ;
 $Y_{R'} = N$ または CH であり、
 $m_{R'} = 0, 1, 2, 3, 4$, または 5 であり、
 $n_{R'} = 0, 1, 2, 3, 4$, または 5 であり、
 $o_{R'} = 0, 1, 2, 3, 4$, または 5 であり、
 $p_{R'} = 0, 1, 2, 3, 4$, または 5 である。

式 (L-2'),



$A_R^3 = C, CH, C(C1-C3\text{アルキル}), C(C3-C6\text{シクロアルキル}), N, NH,$
 $N(C1-C3\text{アルキル}), N(C3-C6\text{シクロアルキル}), O,$ または S であり、
 $B_R^3 = C, CH, C(C1-C3\text{アルキル}), C(C3-C6\text{シクロアルキル}), N, NH,$
 $N(C1-C3\text{アルキル}), N(C3-C6\text{シクロアルキル}), O,$ または S であり、
 $C_R^3 = C, CH, C(C1-C3\text{アルキル}), C(C3-C6\text{シクロアルキル}), N, NH,$
 $N(C1-C3\text{アルキル}), N(C3-C6\text{シクロアルキル}), O,$ または S であり、
 $D_R^3 = C, CH, C(C1-C3\text{アルキル}), C(C3-C6\text{シクロアルキル}), N, NH,$
 $N(C1-C3\text{アルキル}), N(C3-C6\text{シクロアルキル}), O,$ または S であり、
 $E_R^3 = C, CH, C(C1-C3\text{アルキル}), C(C3-C6\text{シクロアルキル}), N, NH,$
 $N(C1-C3\text{アルキル}), N(C3-C6\text{シクロアルキル}), O,$ または S である。

および 式 (L-5'),



$X_{R'} = N$ または CH であり、
 $Y_{R'} = N$ または CH であり、
 $m_{R'} = 0, 1, 2, 3, 4$, または 5 であり、
 $n_{R'} = 0, 1, 2, 3, 4$, または 5 であり、
 $o_{R'} = 0, 1, 2, 3, 4$, または 5 であり、
 $p_{R'} = 0, 1, 2, 3, 4$, または 5 である。

式 (L-3'),

10

20

からなる群から選択される 1 つまたは複数の環を含む。

【 0 2 4 2 】

一部の実施形態では、リンカー L^1 は、

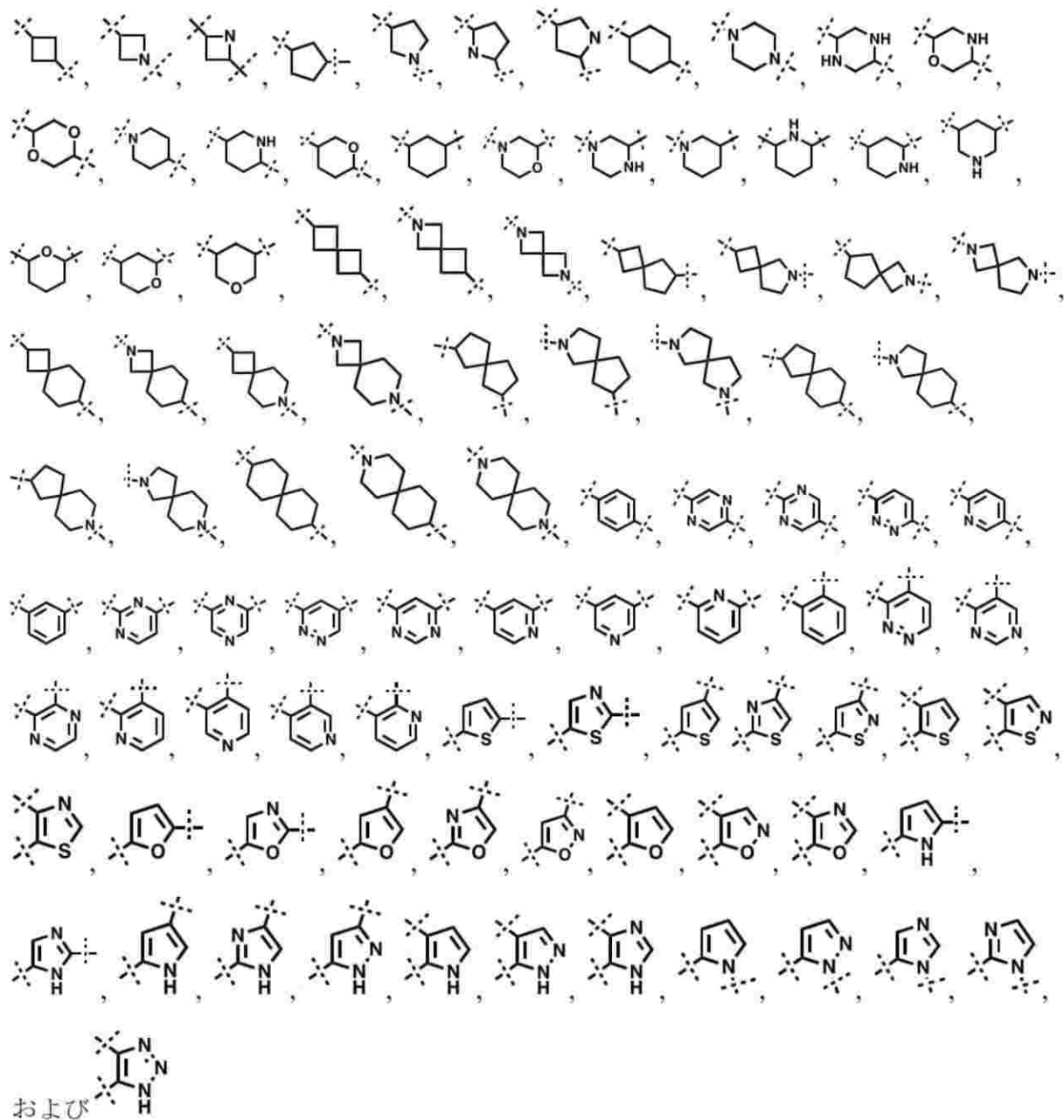
【 0 2 4 3 】

30

40

50

【化 4 9】



10

20

30

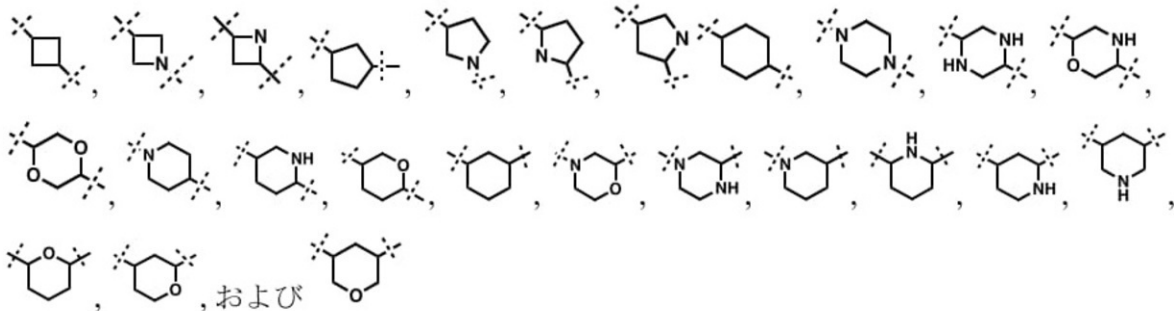
から選択される1つまたは複数の環を含む。

【0 2 4 4】

一部の実施形態では、リンカー L¹ は、

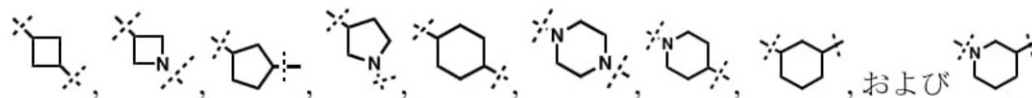
【0 2 4 5】

【化 5 0】

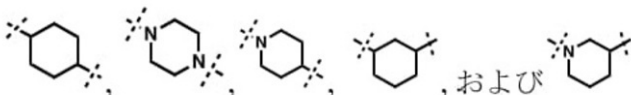


50

から選択される1つまたは複数の環を含む。一部の実施形態では、リンカー L^1 は、
 【0246】
 【化51】



から選択される1つまたは複数の環を含む。一部の実施形態では、リンカー L^1 は、
 【0247】
 【化52】



から選択される1つまたは複数の環を含む。
 【0248】

一部の実施形態では、リンカー L^1 は、 $-(CH_2)_{p1}C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}C(=O)NH(CH_2)_{p2}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}NHC(=O)-(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}NHC(=O)-(CH_2)_{p2}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}C(=O)-(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}C(=O)-(CH_2)_{p2}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}NH(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}NH(CH_2)_{p2}-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$ 、または $-(CH_2)_{p2}-$ であり、 $p1$ は、0～8から選択される整数であり、 $p2$ は、1～15から選択される整数であり、 $p3$ は、0～8から選択される整数である。一部の実施形態では、リンカー L^1 は、 $-(CH_2)_{p1}C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}C(=O)NH(CH_2)_{p2}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}NH(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}NH(CH_2)_{p2}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}C(=O)-(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}C(=O)-(CH_2)_{p2}-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$ 、または $-(CH_2)_{p2}-$ であり、 $p1$ は、0～8から選択される整数であり、 $p2$ は、1～15から選択される整数であり、 $p3$ は、0～8から選択される整数である。一部の実施形態では、リンカー L^1 は、 $-(CH_2)_{p1}C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}C(=O)NH(CH_2)_{p2}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}NH(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$ 、 $-(CH_2)_{p1}C(=O)-(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$ 、または $-(CH_2)_{p1}C(=O)-(CH_2)_{p2}-$ であり、 $p1$ は、0～8から選択される整数であり、 $p2$ は、1～15から選択される整数であり、 $p3$ は、0～8から選択される整数である。一部の実施形態では、リンカーは、 $-(CH_2)_{p1}C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$ である。一部の実施形態では、リンカーは、 $(CH_2)_{p1}NHC(=O)-(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$ である。一部の実施形態では、リンカーは、 $(CH_2)_{p1}NHC(=O)-(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$ である。一部の実施形態では、リンカーは、 $-(CH_2)_{p1}NHC(=O)-(CH_2)_{p2}-$ である。一部の実施形態では、リンカーは、 $-(CH_2)_{p1}C(=O)-(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$ である。一部の実施形態では、リンカーは、 $-(CH_2)_{p1}C(=O)-(CH_2)_{p2}-$ である。一部の実施形態では、リンカーは、 $-(CH_2)_{p1}NH(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$ である。一部の実施形態では、リンカーは、 $-(CH_2)_{p1}NH(CH_2)_{p2}-$ である。一部の実施形態では、リンカーは、 $-(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$ である。一部の実施形態では、リンカーは、 $-(CH_2)_{p2}-$ である。

【0249】

一部の実施形態では、リンカー L^1 は、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-8}-$ 、 $-(CH_2)_{1-9}-$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)-NH-(CH_2)_{2-9}-$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)-NH-(CH_2)_{1-3}-(OCH_2CH_2)_{1-7}-$ 、 $-(CH_2)_{0-1}-C(=O)-(CH_2)_{1-3}-(OCH_2CH_2)_{1-7}-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_{0-3}-(アルケニレン)-(CH_2)_{0-3}-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_{0-3}-(アルキニレン)-(CH_2)_{0-3}-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_{0-3}-(3\sim 8$ 員カルボシクリル) $-(CH_2)_{0-3}-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_{0-3}-(3\sim 8$ 員ヘテロカルボシクリル) $-(CH_2)_{0-3}-$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-(アルケニレン)-(CH_2)_{0-3}-$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-(アルキニレン)-(CH_2)_{0-3}-$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-(3\sim 8$ 員カルボシクリル) $-(CH_2)_{0-3}-$ 、または $-(CH_2)_{0-3}-(3\sim 8$ 員ヘテロカルボシクリル) $-(CH_2)_{0-3}-$ である。一部の実施形態では、リンカー L^1 は、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-8}-$ 、 $-(CH_2)_{1-9}-$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)-NH-(CH_2)_{2-9}-$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)-NH-(CH_2)_{1-3}-(OCH_2CH_2)_{1-7}-$ 、 $-(CH_2)_{0-1}-C(=O)-(CH_2)_{1-3}-(OCH_2CH_2)_{1-7}-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_{0-3}-(3\sim 8$ 員カルボシクリル) $-(CH_2)_{0-3}-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_{0-3}-(3\sim 8$ 員ヘテロカルボシクリル) $-(CH_2)_{0-3}-$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-(3\sim 8$ 員カルボシクリル) $-(CH_2)_{0-3}-$ 、または $-(CH_2)_{0-3}-(3\sim 8$ 員ヘテロカルボシクリル) $-(CH_2)_{0-3}-$ である。一部の実施形態では、リンカー L^1 は、 $-C(=O)-(CH_2)_{1-8}-$ 、 $-(CH_2)_{1-9}-$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)-NH-(CH_2)_{2-9}-$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)-NH-(CH_2)_{1-3}-(OCH_2CH_2)_{1-7}-$ 、 $-(CH_2)_{0-1}-C(=O)-(CH_2)_{1-3}-(OCH_2CH_2)_{1-7}-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_{0-3}-(3\sim 6$ 員カルボシクリル) $-(CH_2)_{0-3}-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_{0-3}-(3\sim 6$ 員ヘテロカルボシクリル) $-(CH_2)_{0-3}-$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-(3\sim 8$ 員カルボシクリル) $-(CH_2)_{0-3}-$ 、または $-(CH_2)_{0-3}-(3\sim 6$ 員ヘテロカルボシクリル) $-(CH_2)_{0-3}-$ である。

10

20

【0250】

一部の実施形態では、リンカーは、構造 $-(CH_2)_{1-12}-$ を有する。

【0251】

30

一部の実施形態では、リンカーは、構造 $-(CH_2)_1-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-(CH_2)_7-$ 、 $-(CH_2)_8-$ 、 $-(CH_2)_9-$ 、 $-(CH_2)_{10}-$ 、 $-(CH_2)_{11}-$ 、または $-(CH_2)_{12}-$ を有する。

【0252】

一部の実施形態では、リンカーは、構造 $-C(=O)(CH_2)_{1-12}-$ を有する。

【0253】

一部の実施形態では、リンカーは、構造 $-C(=O)(CH_2)-$ 、 $-C(=O)(CH_2)_2-$ 、 $-C(=O)(CH_2)_3-$ 、 $-C(=O)(CH_2)_4-$ 、 $-C(=O)(CH_2)_5-$ 、 $-C(=O)(CH_2)_6-$ 、 $-C(=O)(CH_2)_7-$ 、 $-C(=O)(CH_2)_8-$ 、 $-C(=O)(CH_2)_9-$ 、 $-C(=O)(CH_2)_{10}-$ 、 $-C(=O)(CH_2)_{11}-$ 、または $-C(=O)(CH_2)_{12}-$ を有する。

40

【0254】

一部の実施形態では、リンカーは、構造 $-(CH_2)_{0-12}NH(CH_2)_{1-12}-$ を有する。

【0255】

一部の実施形態では、リンカーは、構造 $-(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{1-12}-$ を有する。

【0256】

一部の実施形態では、リンカーは、構造 $-NH(CH_2)-$ 、 $-NH(CH_2)_2-$ 、

50

—NH(CH₂)₃—、—NH(CH₂)₄—、—NH(CH₂)₅—、—NH(CH₂)₆—、—NH(CH₂)₇—、—NH(CH₂)₈—、—NH(CH₂)₉—、—NH(CH₂)₁₀—、—NH(CH₂)₁₁—、または—NH(CH₂)₁₂—を有する。

【0257】

一部の実施形態では、リンカーは、構造—(CH₂)NH(CH₂)—、—(CH₂)NH(CH₂)₂—、—(CH₂)NH(CH₂)₃—、—(CH₂)NH(CH₂)₄—、—(CH₂)NH(CH₂)₅—、—(CH₂)NH(CH₂)₆—、—(CH₂)NH(CH₂)₇—、—(CH₂)NH(CH₂)₈—、—(CH₂)NH(CH₂)₉—、—(CH₂)NH(CH₂)₁₀—、—(CH₂)NH(CH₂)₁₁—、または—(CH₂)NH(CH₂)₁₂—を有する。

10

【0258】

一部の実施形態では、リンカーは、構造—(CH₂)₂NH(CH₂)—、—(CH₂)₂NH(CH₂)₂—、—(CH₂)₂NH(CH₂)₃—、—(CH₂)₂NH(CH₂)₄—、—(CH₂)₂NH(CH₂)₅—、—(CH₂)₂NH(CH₂)₆—、—(CH₂)₂NH(CH₂)₇—、—(CH₂)₂NH(CH₂)₈—、—(CH₂)₂NH(CH₂)₉—、—(CH₂)₂NH(CH₂)₁₀—、—(CH₂)₂NH(CH₂)₁₁—、または—(CH₂)₂NH(CH₂)₁₂—を有する。

【0259】

一部の実施形態では、リンカーは、構造—(CH₂)₀₋₁₂NHC(=O)(CH₂)₁₋₁₂—を有する。

20

【0260】

一部の実施形態では、リンカーは、構造—NHC(=O)(CH₂)—、—NHC(=O)(CH₂)₂—、—NHC(=O)(CH₂)₃—、—NHC(=O)(CH₂)₄—、—NHC(=O)(CH₂)₅—、—NHC(=O)(CH₂)₆—、—NHC(=O)(CH₂)₇—、—NHC(=O)(CH₂)₈—、—NHC(=O)(CH₂)₉—、—NHC(=O)(CH₂)₁₀—、—NHC(=O)(CH₂)₁₁—、または—NHC(=O)(CH₂)₁₂—を有する。

【0261】

一部の実施形態では、リンカーは、構造—(CH₂)NHC(=O)(CH₂)—、—(CH₂)NHC(=O)(CH₂)₂—、—(CH₂)NHC(=O)(CH₂)₃—、—(CH₂)NHC(=O)(CH₂)₄—、—(CH₂)NHC(=O)(CH₂)₅—、—(CH₂)NHC(=O)(CH₂)₆—、—(CH₂)NHC(=O)(CH₂)₇—、—(CH₂)NHC(=O)(CH₂)₈—、—(CH₂)NHC(=O)(CH₂)₉—、—(CH₂)NHC(=O)(CH₂)₁₀—、—(CH₂)NHC(=O)(CH₂)₁₁—、または—(CH₂)NHC(=O)(CH₂)₁₂—を有する。

30

【0262】

一部の実施形態では、リンカーは、構造—(CH₂)₂NHC(=O)(CH₂)—、—(CH₂)₂NHC(=O)(CH₂)₂—、—(CH₂)₂NHC(=O)(CH₂)₃—、—(CH₂)₂NHC(=O)(CH₂)₄—、—(CH₂)₂NHC(=O)(CH₂)₅—、—(CH₂)₂NHC(=O)(CH₂)₆—、—(CH₂)₂NHC(=O)(CH₂)₇—、—(CH₂)₂NHC(=O)(CH₂)₈—、—(CH₂)₂NHC(=O)(CH₂)₉—、—(CH₂)₂NHC(=O)(CH₂)₁₀—、—(CH₂)₂NHC(=O)(CH₂)₁₁—、または—(CH₂)₂NHC(=O)(CH₂)₁₂—を有する。

40

【0263】

一部の実施形態では、リンカーは、構造—(CH₂)₀₋₁₂C(=O)NH(CH₂)₁₋₁₂—を有する。

【0264】

一部の実施形態では、リンカーは、構造—(CH₂)₀₋₃C(=O)NH(CH₂)₁₋₁₂—を有する。

50

【0265】

一部の実施形態では、リンカーは、構造 $-C(=O)NH(CH_2)-$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_2-$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_3-$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_4-$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_5-$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_6-$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_7-$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_8-$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_9-$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_{10}-$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_{11}-$ 、または $-C(=O)NH(CH_2)_{12}-$ を有する。

【0266】

一部の実施形態では、リンカーは、構造 $-(CH_2)C(=O)NH-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)C(=O)NH-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_6-$ 、 $-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_7-$ 、 $-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_8-$ 、 $-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_9-$ 、 $-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_{10}-$ 、 $-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_{11}-$ 、または $-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_{12}-$ を有する。

10

【0267】

一部の実施形態では、リンカーは、構造 $-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2)_6-$ 、 $-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2)_7-$ 、 $-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2)_8-$ 、 $-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2)_9-$ 、 $-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2)_{10}-$ 、 $-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2)_{11}-$ 、または $-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2)_{12}-$ を有する。

20

【0268】

一部の実施形態では、リンカーは、構造 $-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2)_6-$ 、 $-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2)_7-$ 、 $-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2)_8-$ 、 $-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2)_9-$ 、 $-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2)_{10}-$ 、 $-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2)_{11}-$ 、または $-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2)_{12}-$ を有する。

30

【0269】

一部の実施形態では、リンカーは、構造 $-(CH_2)_{0-12}(CH_2CH_2O)_{1-12}(CH_2)_{0-12}-$ を有する。

【0270】

一部の実施形態では、リンカーは、構造 $-(CH_2CH_2O)_{1-12}(CH_2)_{0-12}-$ を有する。

40

【0271】

一部の実施形態では、リンカーは、構造 $-(CH_2CH_2O)_{1-12}(CH_2)_2-$ を有する。

【0272】

一部の実施形態では、リンカーは、構造 $-(CH_2CH_2O)(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_2(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_3(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_4(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_5(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_6(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_7(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_8(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_9(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_{10}(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_{11}(CH_2)_2-$ 、または $-(CH_2CH_2O)_{12}(CH_2)_2-$ を有する。

50

一部の実施形態では、リンカーは、構造－(CH₂)₂NH(CH₂CH₂O)(CH₂)₂－、－(CH₂)₂NH(CH₂CH₂O)₂(CH₂)₂－、－(CH₂)₂NH(CH₂CH₂O)₃(CH₂)₂－、－(CH₂)₂NH(CH₂CH₂O)₄(CH₂)₂－、－(CH₂)₂NH(CH₂CH₂O)₅(CH₂)₂－、－(CH₂)₂NH(CH₂CH₂O)₆(CH₂)₂－、－(CH₂)₂NH(CH₂CH₂O)₇(CH₂)₂－、－(CH₂)₂NH(CH₂CH₂O)₈(CH₂)₂－、－(CH₂)₂NH(C

50

一部の実施形態では、リンカーは、構造 $-C(=O)NH(CH_2CH_2O)(CH_2)_2-$ 、 $-C(=O)NH(CH_2CH_2O)_2(CH_2)_2-$ 、 $-C(=O)NH(CH_2CH_2O)_3(CH_2)_2-$ 、 $-C(=O)NH(CH_2CH_2O)_4(CH_2)_2-$ 、 $-C(=O)NH(CH_2CH_2O)_5(CH_2)_2-$ 、 $-C(=O)NH(CH_2CH_2O)$

【 0 2 8 9 】

10

【 0 2 9 0 】

20

【 0 2 9 1 】

30

【 0 2 9 2 】

40

50

$\text{—NHC(=O)(CH}_2\text{)}_6\text{NH—}$ 、 $\text{—NHC(=O)(CH}_2\text{)}_7\text{NH—}$ 、 $\text{—NHC(=O)(CH}_2\text{)}_8\text{NH—}$ 、 $\text{—NHC(=O)(CH}_2\text{)}_9\text{NH—}$ 、 $\text{—NHC(=O)(CH}_2\text{)}_{10}\text{NH—}$ 、 $\text{—NHC(=O)(CH}_2\text{)}_{11}\text{NH—}$ 、または $\text{—NHC(=O)(CH}_2\text{)}_{12}\text{NH—}$ を有する。一部の実施形態では、リンカーは、構造 $\text{—(CH}_2\text{)}_{0-12}\text{NH(CH}_2\text{)}_2\text{—C(=O)NH—}$ を有する。一部の実施形態では、リンカーは、構造 $\text{—NH(CH}_2\text{)}_2\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—NH(CH}_2\text{)}_3\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—NH(CH}_2\text{)}_4\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—NH(CH}_2\text{)}_5\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—NH(CH}_2\text{)}_6\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—NH(CH}_2\text{)}_7\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—NH(CH}_2\text{)}_8\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—NH(CH}_2\text{)}_9\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—NH(CH}_2\text{)}_{10}\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—NH(CH}_2\text{)}_{11}\text{C(=O)NH—}$ 、または $\text{—NH(CH}_2\text{)}_{12}\text{C(=O)NH—}$ を有する。一部の実施形態では、リンカーは、構造 $\text{—(CH}_2\text{)}_{0-12}\text{C(=O)NH(CH}_2\text{)}_2\text{—C(=O)NH—}$ を有する。一部の実施形態では、リンカーは、構造 $\text{—C(=O)NH(CH}_2\text{)}_2\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—C(=O)NH(CH}_2\text{)}_3\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—C(=O)NH(CH}_2\text{)}_4\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—C(=O)NH(CH}_2\text{)}_5\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—C(=O)NH(CH}_2\text{)}_6\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—C(=O)NH(CH}_2\text{)}_7\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—C(=O)NH(CH}_2\text{)}_8\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—C(=O)NH(CH}_2\text{)}_9\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—C(=O)NH(CH}_2\text{)}_{10}\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—C(=O)NH(CH}_2\text{)}_{11}\text{C(=O)NH—}$ 、または $\text{—C(=O)NH(CH}_2\text{)}_{12}\text{C(=O)NH—}$ を有する。一部の実施形態では、リンカーは、構造 $\text{—(CH}_2\text{)}_2\text{C(=O)NH(CH}_2\text{)}_2\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—(CH}_2\text{)}_2\text{C(=O)NH(CH}_2\text{)}_3\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—(CH}_2\text{)}_2\text{C(=O)NH(CH}_2\text{)}_4\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—(CH}_2\text{)}_2\text{C(=O)NH(CH}_2\text{)}_5\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—(CH}_2\text{)}_2\text{C(=O)NH(CH}_2\text{)}_6\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—(CH}_2\text{)}_2\text{C(=O)NH(CH}_2\text{)}_7\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—(CH}_2\text{)}_2\text{C(=O)NH(CH}_2\text{)}_8\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—(CH}_2\text{)}_2\text{C(=O)NH(CH}_2\text{)}_9\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—(CH}_2\text{)}_2\text{C(=O)NH(CH}_2\text{)}_{10}\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—(CH}_2\text{)}_2\text{C(=O)NH(CH}_2\text{)}_{11}\text{C(=O)NH—}$ 、または $\text{—(CH}_2\text{)}_2\text{C(=O)NH(CH}_2\text{)}_{12}\text{C(=O)NH—}$ を有する。一部の実施形態では、リンカーは、構造 $\text{—(CH}_2\text{)}_3\text{C(=O)NH(CH}_2\text{)}_2\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—(CH}_2\text{)}_3\text{C(=O)NH(CH}_2\text{)}_3\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—(CH}_2\text{)}_3\text{C(=O)NH(CH}_2\text{)}_4\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—(CH}_2\text{)}_3\text{C(=O)NH(CH}_2\text{)}_5\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—(CH}_2\text{)}_3\text{C(=O)NH(CH}_2\text{)}_6\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—(CH}_2\text{)}_3\text{C(=O)NH(CH}_2\text{)}_7\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—(CH}_2\text{)}_3\text{C(=O)NH(CH}_2\text{)}_8\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—(CH}_2\text{)}_3\text{C(=O)NH(CH}_2\text{)}_9\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—(CH}_2\text{)}_3\text{C(=O)NH(CH}_2\text{)}_{10}\text{C(=O)NH—}$ 、 $\text{—(CH}_2\text{)}_3\text{C(=O)NH(CH}_2\text{)}_{11}\text{C(=O)NH—}$ 、または $\text{—(CH}_2\text{)}_3\text{C(=O)NH(CH}_2\text{)}_{12}\text{C(=O)NH—}$ を有する。

10

20

30

40

【0293】

一部の実施形態では、リンカー L^1 は、構造 $\text{—(CH}_2\text{)}_{0-12}\text{NH(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_{1-12}\text{(CH}_2\text{)}_2\text{NH—}$ を有する。一部の実施形態では、リンカーは、構造 $\text{—NH(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_2\text{(CH}_2\text{)}_2\text{NH—}$ 、 $\text{—NH(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_3\text{(CH}_2\text{)}_2\text{NH—}$ 、 $\text{—NH(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_4\text{(CH}_2\text{)}_2\text{NH—}$

50

[illegible]

O) NH-、- (CH₂)₂ C (=O) NH (CH₂ CH₂ O)₁₀ (CH₂)₂ C (=O) NH-、- (CH₂)₂ C (=O) NH (CH₂ CH₂ O)₁₁ (CH₂)₂ C (=O) NH-、または- (CH₂)₂ C (=O) NH (CH₂ CH₂ O)₁₂ (CH₂)₂ C (=O) NH-を有する。一部の実施形態では、リンカーは、構造- (CH₂)₃ C (=O) NH (CH₂ CH₂ O) (CH₂)₂ C (=O) NH-、- (CH₂)₃ C (=O) NH (CH₂ CH₂ O)₂ (CH₂)₂ C (=O) NH-、- (CH₂)₃ C (=O) NH (CH₂ CH₂ O)₃ (CH₂)₂ C (=O) NH-、- (CH₂)₃ C (=O) NH (CH₂ CH₂ O)₄ (CH₂)₂ C (=O) NH-、- (CH₂)₃ C (=O) NH (CH₂ CH₂ O)₅ (CH₂)₂ C (=O) NH-、- (CH₂)₃ C (=O) NH (CH₂ CH₂ O)₆ (CH₂)₂ C (=O) NH-、- (CH₂)₃ C (=O) NH (CH₂ CH₂ O)₇ (CH₂)₂ C (=O) NH-、- (CH₂)₃ C (=O) NH (CH₂ CH₂ O)₈ (CH₂)₂ C (=O) NH-、- (CH₂)₃ C (=O) NH (CH₂ CH₂ O)₉ (CH₂)₂ C (=O) NH-、- (CH₂)₃ C (=O) NH (CH₂ CH₂ O)₁₀ (CH₂)₂ C (=O) NH-、- (CH₂)₃ C (=O) NH (CH₂ CH₂ O)₁₁ (CH₂)₂ C (=O) NH-、または- (CH₂)₃ C (=O) NH (CH₂ CH₂ O)₁₂ (CH₂)₂ C (=O) NH-を有する。

10

【0294】

一部の実施形態では、リンカー成分を有する代表的な DDB1 結合部分は、表 2 に記載される。

20

【0295】

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2. DDB1 結合部分およびリンカーを含む代表的な化合物フラグメント

Cpd. No.	構造	化学名
BL1-1		4-((2,2-ジメチル-4-オキシ-3,8,11,14,17,20-ヘキサオキサ-5-アザドコサン-22-イル)アミノ)-2-メチル安息香酸
BL1-2		N ⁴ -(5-アミノペンチル)-2-メチル-N ¹ -(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド
BL1-3		N ⁴ -(7-アミノヘプチル)-2-メチル-N ¹ -(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド
BL1-4		N ⁴ -(9-アミノノニル)-2-メチル-N ¹ -(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド
BL1-5		N ⁴ -(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)-2-メチル-N ¹ -(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド
BL1-6		N ⁴ -(2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-2-メチル-N ¹ -(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド
BL1-7		N ⁴ -(14-アミノ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-2-メチル-N ¹ -(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド
BL1-8		N ⁴ -(17-アミノ-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル)-2-メチル-N ¹ -(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド
BL1-9		4-((2-((5-アミノペンチル)アミノ)-2-オキシエチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-10		4-((2-((7-アミノヘプチル)アミノ)-2-オキシエチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-11		4-((2-((9-アミノノニル)アミノ)-2-オキシエチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド

10

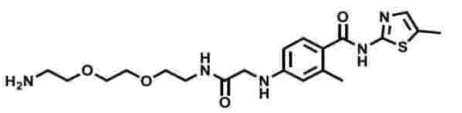
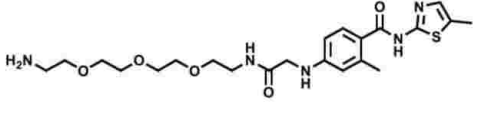
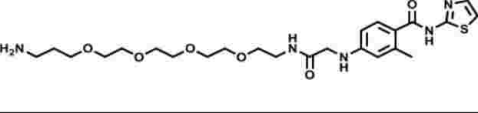
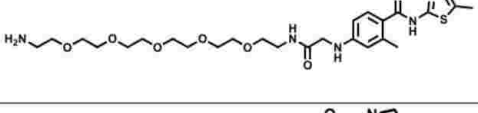
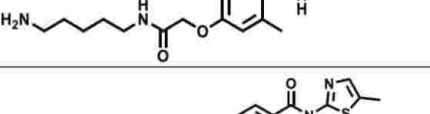
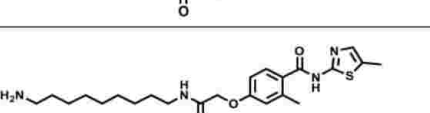
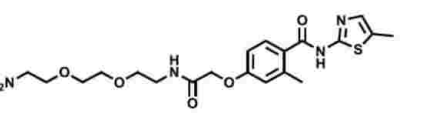
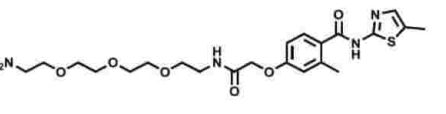
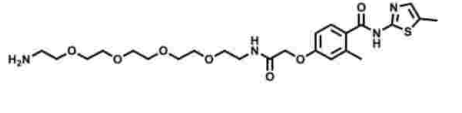
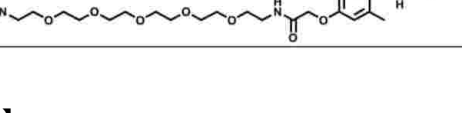
20

30

40

【0296】

【表 2 - 2】

BL1-12		4-((2-((2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-13		4-((14-アミノ-2-オキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザテトラデシル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-14		4-((18-アミノ-2-オキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザオクタデシル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-15		4-((20-アミノ-2-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコシル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-16		4-(2-((5-アミノペンチル)アミノ)-2-オキソエトキシ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-17		4-(2-((7-アミノヘプチル)アミノ)-2-オキソエトキシ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-18		4-(2-((9-アミノノニル)アミノ)-2-オキソエトキシ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-19		4-((2-((2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-オキソエトキシ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-20		4-((14-アミノ-2-オキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザテトラデシル)オキシ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-21		4-((17-アミノ-2-オキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザヘプタデシル)オキシ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-22		4-((20-アミノ-2-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコシル)オキシ)-2-メ

10

20

30

40

【 0 2 9 7 】

50

【表 2 - 4】

BL1-33		4-((17-アミノ-3,6,9,12,15-ペ ンタオキサヘプタデシル)ア ミノ)-N-(5-フルオロチアゾ ール-2-イル)-2-メチルベンズア ミド
BL1-34		4-((17-アミノ-3,6,9,12,15-ペ ンタオキサヘプタデシル)ア ミノ)-N-(5-シクロプロピルチ アゾール-2-イル)-2-メチルベ ンズアミド
BL1-35		4-((17-アミノ-3,6,9,12,15-ペ ンタオキサヘプタデシル)ア ミノ)-N-(5-メトキシチアゾ ール-2-イル)-2-メチルベンズア ミド
BL1-36		4-((17-アミノ-3,6,9,12,15-ペ ンタオキサヘプタデシル)ア ミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾ ール-2-イル)-2-メチルベンズ アミド
BL1-37		メチル 2-(4-((17-アミノ- 3,6,9,12,15-ペンタオキサヘ プタデシル)アミノ)-2-メチルベ ンズアミド)チアゾール-5-カル ボキシレート
BL1-38		メチル 2-(4-((17-アミノ- 3,6,9,12,15-ペンタオキサヘ プタデシル)アミノ)-2-メチルベ ンズアミド)-5-メチルチアゾ ール-4-カルボキシレート
BL1-39		4-((17-アミノ-3,6,9,12,15-ペ ンタオキサヘプタデシル)ア ミノ)-2-メチル-N-(5-メチル- 4-フェニルチアゾール-2-イル) ベンズアミド
BL1-40		4-((17-アミノ-3,6,9,12,15-ペ ンタオキサヘプタデシル)ア ミノ)-N-(4-イソプロピル-5- メチルチアゾール-2-イル)-2- メチルベンズアミド
BL1-41		4-((17-アミノ-3,6,9,12,15-ペ ンタオキサヘプタデシル)ア ミノ)-N-(4-ブロモ-5-メチル チアゾール-2-イル)-2-メチル ベンズアミド
BL1-42		N-(4-アセチル-5-メチルチア ゾール-2-イル)-4-((17-アミノ -3,6,9,12,15-ペンタオキサヘ プタデシル)アミノ)-2-メチル ベンズアミド

【 0 2 9 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

BL1-53		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(3-メチル-1,2,4-チアゾール-5-イル)ベンズアミド
BL1-54		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(3-シクロプロピル-1,2,4-チアゾール-5-イル)ベンズアミド
BL1-55		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミド
BL1-56		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド
BL1-57		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-58		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ベンズアミド
BL1-59		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-60		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルチオフェン-2-イル)ベンズアミド
BL1-61		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルオキサゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-62		3-((2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-63		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド

【 0 3 0 1 】

10

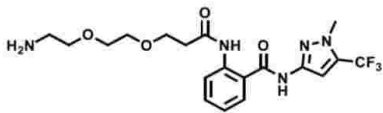
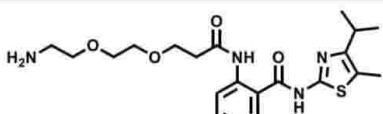
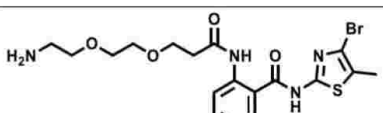
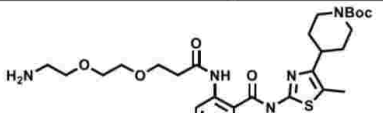
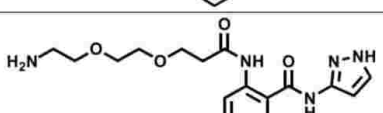
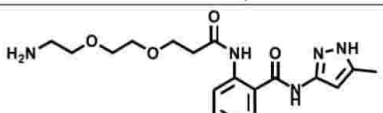
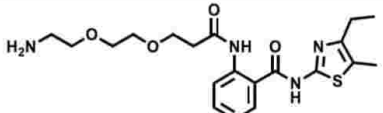
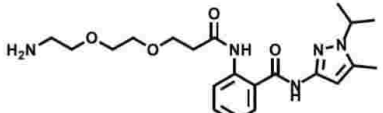
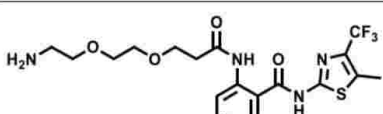
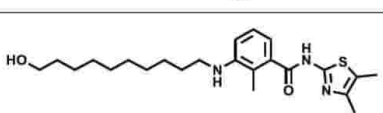
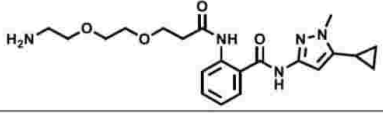
20

30

40

50

【表 2 - 7】

BL1-64		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)ベンズアミド
BL1-65		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4-イソプロピル-5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-66		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4-ブロモ-5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-67		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-68		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)ベンズアミド
BL1-69		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)ベンズアミド
BL1-70		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4-エチル-5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-71		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(1-イソプロピル-5-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)ベンズアミド
BL1-72		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-73		N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-3-((10-ヒドロキシデシル)アミノ)-2-メチルベンズアミド
BL1-74		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-シクロプロピル-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)ベン

【 0 3 0 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

		ズアミド
BL1-75		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-76		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)ベンズアミド
BL1-77		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンズアミド
BL1-78		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-シアノピリジン-2-イル)ベンズアミド
BL1-79		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド
BL1-80		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド
BL1-81		4-((2-アミノエチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-82		5-((3-アミノプロピル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-83		5-((4-アミノブチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-84		5-((2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-85		3-((8-アミノオクチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド

【 0 3 0 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

BL1-86		3-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)アミノ)プロパン酸
BL1-87		3-((2-アミノエチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-88		5-((2-アミノエチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-89		5-((6-アミノヘキシル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-90		5-((8-アミノオクチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-91		5-((2-(2-アミノエトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-92		5-((17-アミノ-3,6,9,12,15-ペントオキサヘプタデシル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-93		3-((3-アミノプロピル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-94		3-((4-アミノブチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-95		3-((5-アミノペンチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-96		3-((6-アミノヘキシル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-97		3-((7-アミノヘプチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド

【 0 3 0 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

BL1-98		3-((2-(2-アミノエトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-99		3-((2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-100		3-((2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-101		3-((14-アミノ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-102		3-((17-アミノ-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-103		5-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)アミノ)ペンタン酸
BL1-104		7-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)アミノ)ヘプタン酸
BL1-105		3-(2-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)アミノ)エトキシ)プロパン酸
BL1-106		3-(2-(2-(2-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパン酸
BL1-107		3-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)プロパン酸
BL1-108		2-(9-アミノノナンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド

【 0 3 0 5】

10

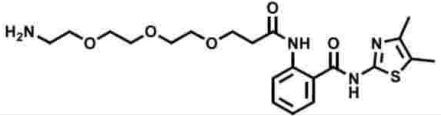
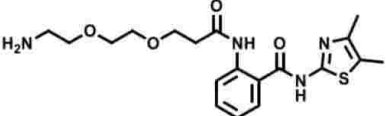
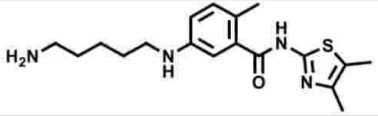
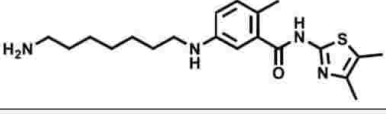
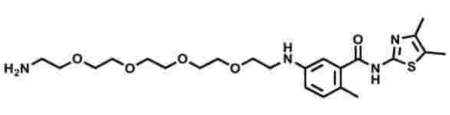
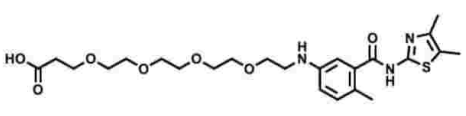
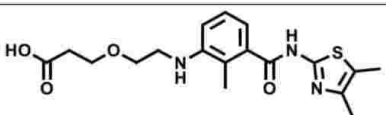
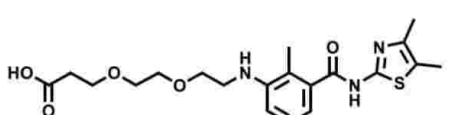
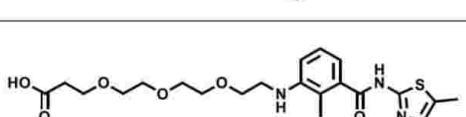
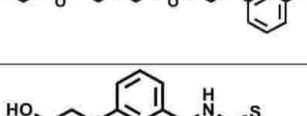
20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

BL1-109		2-(3-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-110		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-111		5-((5-アミノベンチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-112		5-((7-アミノヘプチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-113		5-((14-アミノ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-114		1-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)アミノ)-3,6,9,12-テトラオキサペンタデカン-15-oic 酸
BL1-115		3-(2-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)エトキシ)プロパン酸
BL1-116		3-(2-(2-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)エトキシ)エトキシ)プロパン酸
BL1-117		3-(2-(2-(2-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパン酸
BL1-118		1-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)-3,6,9,12-テトラオキサペンタデカン-15-oic 酸
BL1-119		(3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)グリシン

【 0 3 0 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

BL1-120		8-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)オクタン酸
BL1-121		1-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)-3,6,9,12,15-ペンタオキサオクタデカン-18-oic 酸
BL1-122		5-((2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-123		3-(2-(3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシエトキシプロパン酸
BL1-124		6-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)アミノ)ヘキササン酸
BL1-125		3-(2-(2-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)アミノ)エトキシ)エトキシ)プロパン酸
BL1-126		1-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)アミノ)-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサヘンアイコサン-21-oic 酸
BL1-127		5-((20-アミノ-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサアイコシル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-128		1-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサヘンアイコサン-21-oic 酸
BL1-129		1-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)アミノ)-3,6,9,12,15-ペンタオキサオクタデカン-18-oic 酸

【 0 3 0 7 】

10

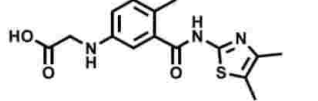
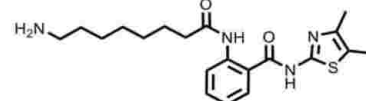
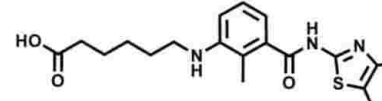
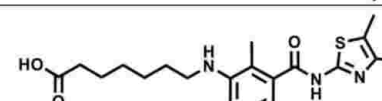
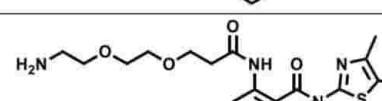
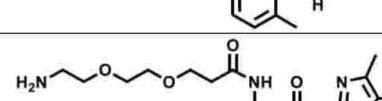
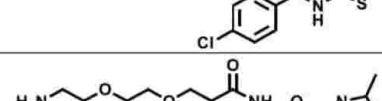
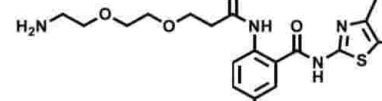
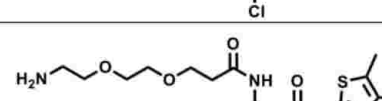
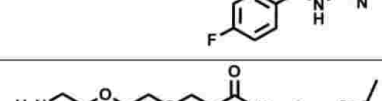
20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

BL1-130		(3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)グリシン
BL1-131		2-(8-アミノオクタンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-132		6-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)ヘキサノ酸
BL1-133		7-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)ヘプタン酸
BL1-134		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-6-メチルベンズアミド
BL1-135		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-4-クロロ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-136		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5-メチルベンズアミド
BL1-137		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-5-クロロ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-138		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-4-フルオロベンズアミド
BL1-139		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-4-ブロモ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-140		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-5-ブロモ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド

【 0 3 0 8 】

10

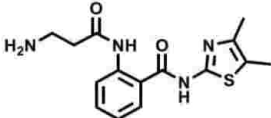
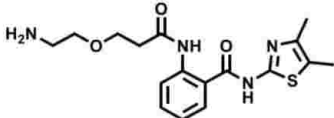
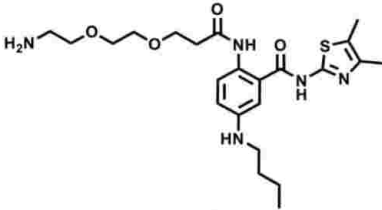
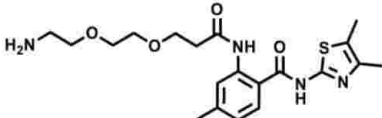
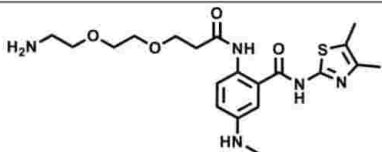
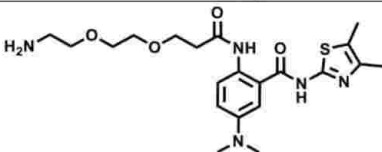
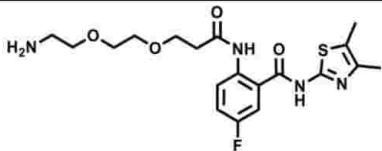
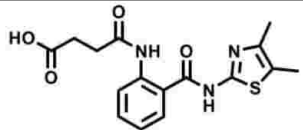
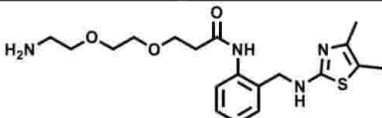
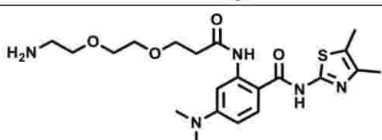
20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

BL1-141		2-(3-アミノプロパンアミド)- N-(4,5-ジメチルチアゾール- 2-イル)ベンズアミド
BL1-142		2-(3-(2-アミノエトキシ)プロ パンアミド)-N-(4,5-ジメチル チアゾール-2-イル)ベンズア ミド
BL1-143		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エ トキシ)プロパンアミド)-5- (ピチルアミノ)-N-(4,5-ジメチ ルチアゾール-2-イル)ベンズ アミド
BL1-144		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エ トキシ)プロパンアミド)-N- (4,5-ジメチルチアゾール-2- イル)-4-メチルベンズアミド
BL1-145		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エ トキシ)プロパンアミド)-N- (4,5-ジメチルチアゾール-2- イル)-5-(メチルアミノ)ベン ズアミド
BL1-146		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エ トキシ)プロパンアミド)-5- (ジメチルアミノ)-N-(4,5-ジメ チルチアゾール-2-イル)ベン ズアミド
BL1-147		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エ トキシ)プロパンアミド)-N- (4,5-ジメチルチアゾール-2- イル)-5-フルオロベンズアミ ド
BL1-148		4-(((2-((4,5-ジメチルチアゾー ル-2-イル)カルバモイル)フェ ニル)アミノ)-4-オキソブタン 酸
BL1-149		3-(2-(2-アミノエトキシ)エト キシ)-N-(2-(((4,5-ジメチルチ アゾール-2-イル)アミノ)メチ ル)フェニル)プロパンアミド
BL1-150		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エ トキシ)プロパンアミド)-4- (ジメチルアミノ)-N-(4,5-ジメ チルチアゾール-2-イル)ベン ズアミド

【 0 3 0 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

BL1-151		6-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-6-オキソヘキサン酸
BL1-152		7-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-7-オキソヘプタン酸
BL1-153		3-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン酸
BL1-154		5-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-5-オキソペンタン酸
BL1-155		9-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-9-オキソノナン酸
BL1-156		8-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-8-オキソオクタン酸
BL1-157		10-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-10-オキソデカン酸
BL1-158		19-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-19-オキソ-4,7,10,13,16-ペンタオキサノナデカン酸
BL1-159		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-4-(メチルアミノ)ベンズアミド
BL1-160		4-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)ブタン酸
BL1-161		N ¹ -(4-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-3-メチルフェニル)-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデカン-1,17-ジアミン

【 0 3 1 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

BL1-162		8-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)オクタン酸
BL1-163		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-4-(p-チラルミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-164		2-(7-アミノヘプタンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-165		1-アミノ-N-(2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)-3,6,9,12-テトラオキサペンタデカン-15-アミド
BL1-166		2-(4-アミノブタンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-167		2-(6-アミノヘキサンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-168		1-アミノ-N-(2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサヘンアイコサン-21-アミド
BL1-169		2-(5-アミノペンタンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-170		1-アミノ-N-(2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)-3,6,9,12,15-ペンタオキサオクタデカン-18-アミド
BL1-171		16-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-16-オキソ-4,7,10,13-テトラオキサヘキサデカン酸
BL1-172		N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(12-ヒドロキシドデカンアミド)ベンズアミド

【 0 3 1 1 】

10

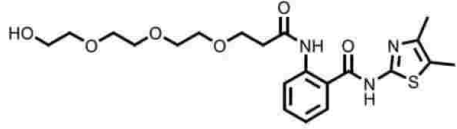
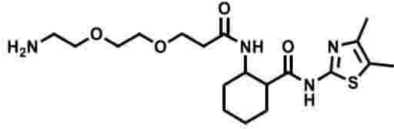
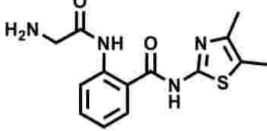
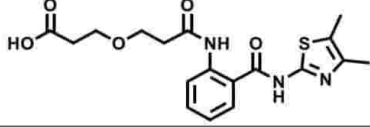
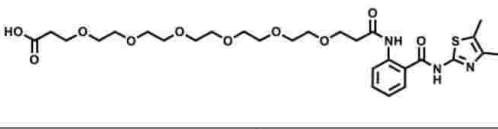
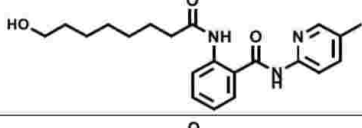
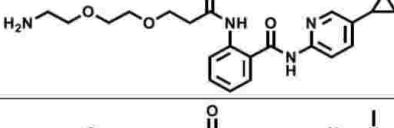
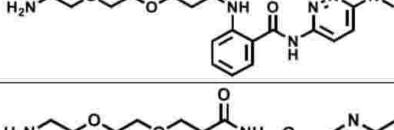
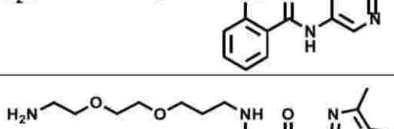
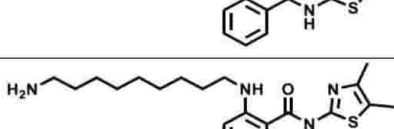
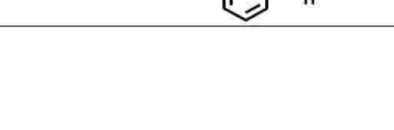
20

30

40

50

【表 2 - 1 7】

BL1-173		<i>N</i> -(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(3-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)ベンズアミド
BL1-174		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)- <i>N</i> -(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド
BL1-175		2-(2-アミノアセトアミド)- <i>N</i> -(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-176		3-(3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ-3-オキソプロポキシ)プロパン酸
BL1-177		22-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-22-オキソ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサドコサン酸
BL1-178		2-(8-ヒドロキシオクタンアミド)- <i>N</i> -(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド
BL1-179		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)- <i>N</i> -(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)ベンズアミド
BL1-180		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)- <i>N</i> -(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)ベンズアミド
BL1-181		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)- <i>N</i> -(2-メチルピリミジン-5-イル)ベンズアミド
BL1-182		2-((3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロピル)アミノ)- <i>N</i> -(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-183		2-((9-アミノニル)アミノ)- <i>N</i> -(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド

【 0 3 1 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 8】

BL1-184		4-((3-アミノプロピル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-185		4-((4-アミノブチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-186		4-((5-アミノペンチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-187		4-((6-アミノヘキシル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-188		4-((7-アミノヘプチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-189		4-((8-アミノオクチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-190		4-((9-アミノノニル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-191		4-((2-(2-アミノエトキシ)エチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-192		4-((2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-193		4-((2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-194		4-((14-アミノ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-195		4-((17-アミノ-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド

【 0 3 1 3 】

10

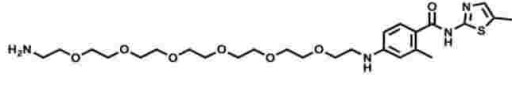
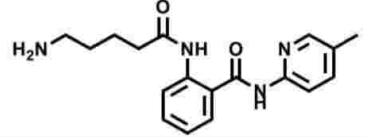
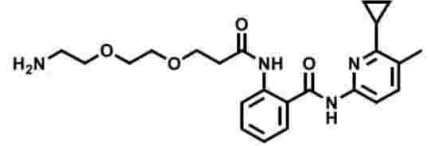
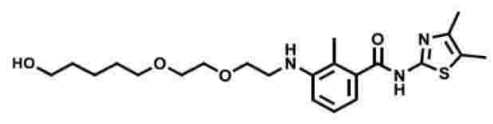
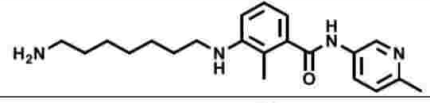
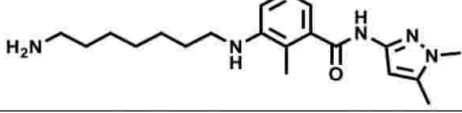
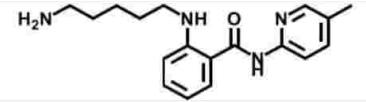
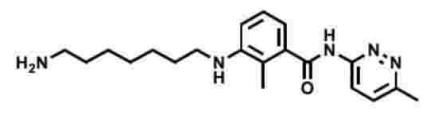
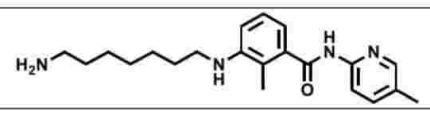
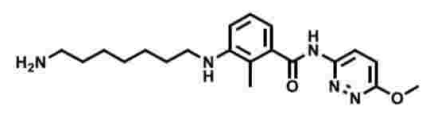
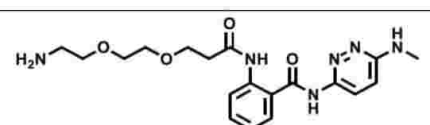
20

30

40

50

【表 2 - 1 9】

		ミド
BL1-196		4-((20-アミノ-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサアイコシル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-197		2-(5-アミノペンタンアミド)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド
BL1-198		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-シクロプロピル-5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド
BL1-199		N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-3-((2-(2-((5-ヒドロキシペンチル)オキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-メチルベンズアミド
BL1-200		3-((7-アミノヘプチル)アミノ)-2-メチル-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミド
BL1-201		3-((7-アミノヘプチル)アミノ)-N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-202		2-((5-アミノペンチル)アミノ)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド
BL1-203		3-((7-アミノヘプチル)アミノ)-2-メチル-N-(6-メチルピリダジン-3-イル)ベンズアミド
BL1-204		3-((7-アミノヘプチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド
BL1-205		3-((7-アミノヘプチル)アミノ)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-206		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-(メチルアミノ)ピリダジン-3-イル)ベンズアミド

【 0 3 1 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 0】

BL1-207		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)- <i>N</i> -(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-6-メチルニコチンアミド
BL1-208		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-6-クロロ- <i>N</i> -(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド
BL1-209		2-((7-アミノヘプチル)アミノ)- <i>N</i> -(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-6-メチルニコチンアミド
BL1-210		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-4-(メチルアミノ)- <i>N</i> -(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド
BL1-211		2-((7-アミノヘプチル)アミノ)- <i>N</i> ,6-ジメチルニコチンアミド
BL1-212		3-((2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)- <i>N</i> -(6-メトキシピリダジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド
BL1-213		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)- <i>N</i> -(5-メトキシピリジン-2-イル)ベンズアミド
BL1-214		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)- <i>N</i> -(6-メトキシピリダジン-3-イル)-4-(メチルアミノ)ベンズアミド
BL1-215		2-(3-(4-(2-アミノエチル)ピペラジン-1-イル)プロパンアミド)- <i>N</i> -(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド
BL1-216		2-(5-(4-アミノピペリジン-1-イル)ペンタンアミド)- <i>N</i> -(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド
BL1-217		2-(2-(2-(4-アミノピペリジン-1-イル)エトキシ)アセトアミド)- <i>N</i> -(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド

【 0 3 1 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 1】

BL1-218		2-(3-(2-(4-アミノピペリジン-1-イル)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド
BL1-219		2-(2-(2-(4-アミノシクロヘキシル)オキシ)エトキシ)アセトアミド)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド
BL1-220		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-シクロプロポキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド
BL1-221		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-イソプロポキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド
BL1-222		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-(トリフルオロメトキシ)ピリダジン-3-イル)ベンズアミド
BL1-223		2-((5-アミノベンチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-224		2-((7-アミノヘプチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-225		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド
BL1-226		2-(2-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)オキシ)エトキシ)-N-(2-(6-メトキシピリダジン-3-カルボニル)フェニル)アセトアミド
BL1-227		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンズアミド
BL1-228		2-((7-アミノヘプチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-4-メチルベンズアミド

【 0 3 1 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 2】

BL1-229		2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-シアノピリダジン-3-イル)ベンズアミド
BL1-230		2-((7-アミノヘプチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-4-(メチルアミノ)ベンズアミド
BL1-231		2-((5-アミノペンチル)アミノ)-N-(6-シクロプロピル-5-メチルピリジン-2-イル)-4-(メチルアミノ)ベンズアミド
BL1-232		3-(2-(2-(3-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロパン酸
BL1-233		7-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルボキサミド
BL1-234		4-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド
BL1-235		6-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)インドリン-5-カルボキサミド
BL1-236		4-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)-1-トシル-1H-インドール-5-カルボキサミド
BL1-237		2-((5-アミノペンチル)アミノ)-N-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)-4-メチルベンズアミド
BL1-238		2-((5-アミノペンチル)アミノ)-N-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)-4-フルオロベンズアミド

【 0 3 1 7 】

10

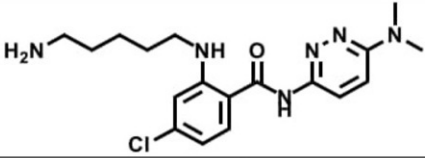
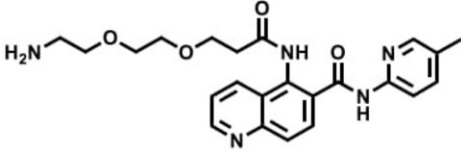
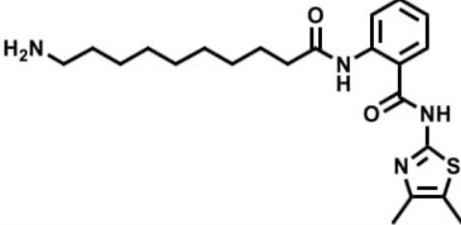
20

30

40

50

【表 2 - 2 3】

BL1-239		2-((5-アミノペンチル)アミノ)-4-クロロ-N-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)ベンズアミド
BL1-240		5-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)キノリン-6-カルボキサミド
BL1-241		2-(10-アミノデカンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド

10

【0318】

標的タンパク質結合部分

本明細書中の一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分を含む化合物が開示される。本化合物は、標的タンパク質結合部分を含むヘテロ二官能性分子を含み得る。

20

【0319】

本明細書中の一部の実施形態では、標的タンパク質が開示される。一部の実施形態では、標的タンパク質は、キナーゼを含む。一部の実施形態では、標的タンパク質は、サイクリン依存性キナーゼを含む。一部の実施形態では、標的タンパク質は、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）を含む。一部の実施形態では、標的タンパク質は、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）を含む。一部の実施形態では、標的タンパク質は、CDK4を含む。一部の実施形態では、標的タンパク質は、CDK6を含む。一部の実施形態では、標的タンパク質は、CDK9を含む。一部の実施形態では、標的タンパク質は、CDK、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、CDK11、CDK12、またはCDK13を含む。

30

【0320】

一部の実施形態では、Aは、サイクリン依存性キナーゼ4（CDK4）結合部分またはサイクリン依存性キナーゼ6（CDK6）結合部分を含む標的タンパク質結合部分である。

【0321】

一部の実施形態では、Aは、CBPおよび／またはp300結合部分もしくはBRD4結合部分を含む標的タンパク質結合部分である。一部の実施形態では、Aは、CBPおよび／またはp300結合部分を含む標的タンパク質結合部分である。一部の実施形態では、Aは、BRD4結合部分を含む標的タンパク質結合部分である。

40

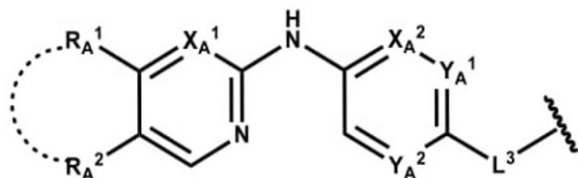
【0322】

一部の実施形態では、Aは、式（A）

【0323】

50

【化 5 3】



式 (A)

10

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有する標的タンパク質結合部分であり、

式中、

X_A^1 、 X_A^2 、 Y_A^1 、および Y_A^2 が、それぞれ独立して $C R_A^4$ または N であり、 R_A^1 が、 $N R_A^5 R_A^6$ 、 $N (R_A^5) C (=O) R_A^6$ 、アリール、またはヘテロアリールであり、

R_A^2 が、水素、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_8$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、または $C_2 - C_8$ ヘテロシクリルであり、あるいは

R_A^1 と R_A^2 が、それらが結合される原子と一体となって、任意選択で置換されたカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを任意選択で形成し、

L^3 が、 $-R_A^{3A} - R_A^{3B}-$ から選択される二価基であり、 R_A^{3A} と R_A^{3B} が、それぞれ独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N R_A^7-$ 、 $-C (=O)-$ 、 $-C (=O) N R_A^7-$ 、 $-S (=O)-$ 、 $-S (=O) N R_A^7-$ 、 $-S (=O)_2-$ 、 $-S (=O)_2 N R_A^7-$ 、 $C_1 - C_8$ アルキレン、 $C_2 - C_8$ アルケニレン、 $C_2 - C_8$ アルキニレン、 $C_1 - C_8$ ヘテロアルキレン、 $C_2 - C_8$ ヘテロアルケニレン、 $C_1 - C_8$ ハロアルキレン、 $C_3 - C_{13}$ シクロアルキレン、 $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

R_A^4 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 $N R_A^8 R_A^9$ 、 $-C (=O) R_A^{10}$ 、 $-C (=O) O R_A^{10}$ 、 $-C (=O) N R_A^8 R_A^9$ 、 $-N R_A^8 C (=O) R_A^{10}$ 、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_8$ アルコシアルキル、 $C_1 - C_8$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、

R_A^5 と R_A^6 が、独立して、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルコシアルキル、 $C_1 - C_8$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、あるいは

R_A^5 と R_A^6 が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で 3 ~ 20 員ヘテロシクリル環を形成し、

R_A^7 、 R_A^8 、 R_A^9 、および R_A^{10} が、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルコシアルキル、 $C_1 - C_8$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロ、アリール、またはヘテロアリールから選択され、あるいは

R_A^8 と R_A^9 が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で 3 ~ 20 員ヘテロシクリル環を形成する。

【0324】

一部の実施形態では、 R_A^1 と R_A^2 は、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で置換されたヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成する。

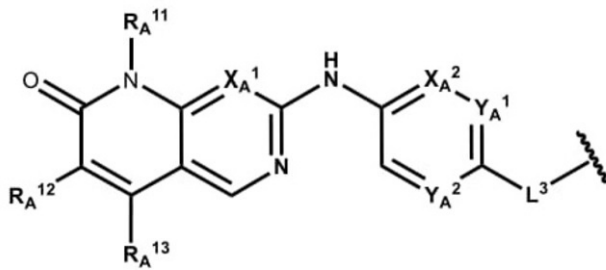
【0325】

一部の実施形態では、式 (A) の標的タンパク質結合部分が、式 (A1)、(A2)、もしくは (A3)

50

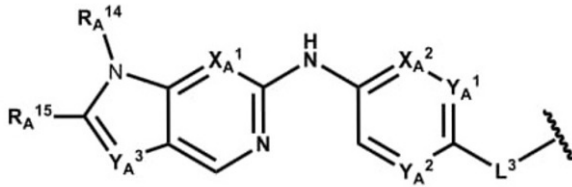
【 0 3 2 6 】

【 化 5 4 】



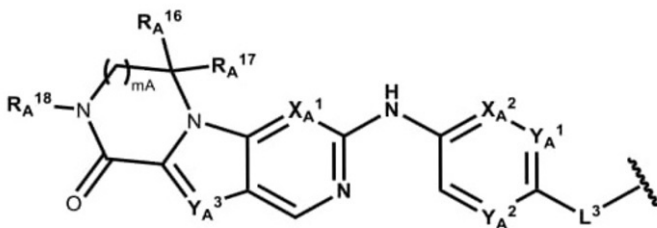
式 (A1),

10



式 (A2),

20



式 (A3)

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有し、
式中、

Y_A^3 が、 $C R_A^{19}$ または N であり、

30

R_A^{11} 、 R_A^{14} 、および R_A^{18} が、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_8 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_1-C_8 アルコキシアルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、

R_A^{12} と R_A^{15} が、それぞれ独立して、 R_A^{20} 、 $C O R_A^{20}$ 、 $C O_2 R_A^{20}$ 、または $C O N R_A^{20} R_A^{21}$ から選択され、 R_A^{20} と R_A^{21} が、それぞれ独立して水素、ハロゲン、 $C N$ 、 $N O_2$ 、 C_1-C_8 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_1-C_8 アルコキシアルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルキルアミノ、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルから選択され、あるいは、 R_A^{20} と R_A^{21} が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で 3 ~ 20 員ヘテロシクリル環を形成し、

40

R_A^{13} が、水素、ハロゲン、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルキルアミノ、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルであり、

R_A^{16} と R_A^{17} が、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_8 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_1-C_8 アルコキシアルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され

50

、あるいは

R_A^{16} と R_A^{17} が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で3～8員シクロアルキルまたは3～8員ヘテロシクリルを形成し、

R_A^{19} が、独立して水素、ハロゲン、CN、NO₂、C₁－C₈アルキル、C₁－C₈ハロアルキル、C₁－C₈ヒドロキシアルキル、C₁－C₈アルコキシアルキル、C₁－C₈ヘテロアルキル、C₁－C₈アルコキシ、C₁－C₈アルキルアミノ、C₂－C₈アルケニル、C₂－C₈アルキニル、C₃－C₈シクロアルキル、またはC₂－C₈ヘテロシクリルから選択され、

m_A が、0、1、または2である。

【0327】

一部の実施形態では、式(A)の標的タンパク質結合部分は、式(A1)の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有する。

【0328】

一部の実施形態では、式(A)の標的タンパク質結合部分は、式(A2)の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有する。

【0329】

一部の実施形態では、式(A)の標的タンパク質結合部分は、式(A3)の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有する。

【0330】

一部の実施形態では、 m_A は、1である。

【0331】

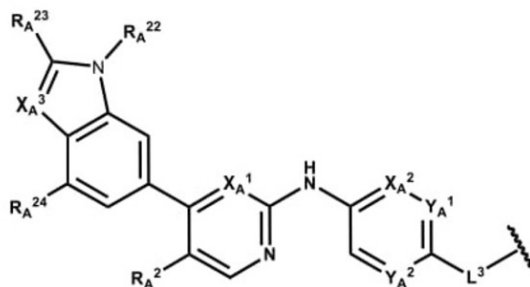
一部の実施形態では、 R_A^{11} は、アリールまたはヘテロアリールである。

【0332】

一部の実施形態では、式(A)の標的タンパク質結合部分は、式(A4)

【0333】

【化55】



式(A4)

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有し、式中、

X_A^3 が、C R_A^{25} またはNであり、

R_A^{22} が、水素、C₁－C₈アルキル、C₁－C₈ハロアルキル、C₁－C₈ヒドロキシアルキル、C₁－C₈アルコキシアルキル、C₁－C₈ヘテロアルキル、C₂－C₈アルケニル、C₂－C₈アルキニル、C₃－C₈シクロアルキル、C₂－C₈ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、

R_A^{23} 、 R_A^{24} 、および R_A^{25} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、CN、NO₂、C₁－C₈アルキル、C₁－C₈ハロアルキル、C₁－C₈ヒドロキシアルキル、C₁－C₈アルコキシアルキル、C₁－C₈ヘテロアルキル、C₁－C₈アルコキシ、C₁－C₈アルキルアミノ、C₂－C₈アルケニル、C₂－C₈アルキニル、C₃－C₈シクロアルキル、またはC₂－C₈ヘテロシクリルから選択される、

【0334】

一部の実施形態では、 X_A^1 、 X_A^2 、および X_A^3 は、それぞれ N である。一部の実施形態では、 X_A^1 は、N である。一部の実施形態では、 X_A^2 は、N である。一部の実施形態では、 X_A^3 は、N である。

【0335】

一部の実施形態では、 X_A^1 は、 CR_A^4 である。一部の実施形態では、 X_A^2 は、 CR_A^4 である。一部の実施形態では、 X_A^3 は、 CR_A^4 である。一部の実施形態では、 X_A^1 は、CH である。一部の実施形態では、 X_A^2 は、CH である。一部の実施形態では、 X_A^3 は、CH である。

【0336】

一部の実施形態では、 Y_A^1 、 Y_A^2 、および Y_A^3 は、それぞれ N である。一部の実施形態では、 Y_A^1 は、N である。一部の実施形態では、 Y_A^2 は、N である。一部の実施形態では、 Y_A^3 は、N である。

10

【0337】

一部の実施形態では、 Y_A^1 は、 CR_A^4 である。一部の実施形態では、 Y_A^2 は、 CR_A^4 である。一部の実施形態では、 Y_A^3 は、 CR_A^4 である。一部の実施形態では、 Y_A^1 、 Y_A^2 、および Y_A^3 は、それぞれ CH である。

【0338】

一部の実施形態では、 R_A^2 、 R_A^4 、 R_A^{13} 、 R_A^{19} 、 R_A^{23} 、および R_A^{24} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、または C_3-C_6 シクロアルキルから選択される。一部の実施形態では、 R_A^2 、 R_A^4 、 R_A^{13} 、 R_A^{19} 、 R_A^{23} 、および R_A^{24} は、それぞれ独立して、水素、F、Cl、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CF_3 、 CH_2F 、シクロプロピル、またはシクロブチルから選択される。

20

【0339】

一部の実施形態では、 R_A^{11} と R_A^{14} は、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルから選択される。一部の実施形態では、 R_A^{11} と R_A^{14} は、それぞれ独立して、 C_1-C_8 アルキルまたは C_3-C_8 シクロアルキルから選択される。一部の実施形態では、 R_A^{11} と R_A^{14} は、それぞれ独立して、 C_1-C_8 アルキルから選択される。一部の実施形態では、 R_A^{11} と R_A^{14} は、それぞれ独立して、 C_3-C_8 シクロアルキルから選択される。

30

【0340】

一部の実施形態では、 R_A^{12} と R_A^{15} は、それぞれ独立して、 R_A^{20} 、 COR_A^{20} 、または $CONR_A^{20}R_A^{21}$ から選択され、 R_A^{20} と R_A^{21} は、それぞれ独立して、 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルから選択される。一部の実施形態では、 R_A^{12} と R_A^{15} は、それぞれ独立して COR_A^{20} または $CONR_A^{20}R_A^{21}$ から選択され、 R_A^{20} と R_A^{21} は、それぞれ独立して C_1-C_8 アルキルから選択される。

【0341】

一部の実施形態では、 R_A^{16} と R_A^{17} は、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルから選択される。一部の実施形態では、 R_A^{16} と R_A^{17} は、それぞれ独立して、 C_1-C_8 アルキルから選択される。一部の実施形態では、 R_A^{16} と R_A^{17} は、それぞれ独立して、 C_3-C_8 シクロアルキルから選択される。一部の実施形態では、 R_A^{16} と R_A^{17} は、それぞれ独立して、 C_2-C_8 ヘテロシクリルから選択される。

40

【0342】

一部の実施形態では、 R_A^{16} と R_A^{17} は、それらが接続される原子と一体となって、3～6員シクロアルキルまたは3～6員ヘテロシクリル環を任意選択で形成する。一部の実施形態では、 R_A^{16} と R_A^{17} は、それらが接続される原子と一体となって、3～6員シクロアルキル3～6員を任意選択で形成する。一部の実施形態では、 R_A^{16} と R_A^{17} は、それらが接続される原子と一体となって、3～6員ヘテロシクリル環を任意選

50

択で形成する。一部の実施形態では、 R_A^{18} と R_A^{22} は、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルから選択される。一部の実施形態では、 R_A^{18} と R_A^{22} は、それぞれ独立して、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、シクロプロピル、またはシクロブチルから選択される。

【0343】

一部の実施形態では、 L^3 は、 $-R_A^{3A}-R_A^{3B}-$ から選択される二価基であり、 R_A^{3A} と R_A^{3B} は、それぞれ独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_A^7-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_A^7-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)NR_A^7-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR_A^7-$ 、 C_1-C_8 アルキレン、 C_2-C_8 アルケニレン、 C_2-C_8 アルキニレン、 C_1-C_8 ヘテロアルキレン、 C_2-C_8 ヘテロアルケニレン、 C_1-C_8 ハロアルキレン、 C_3-C_{13} シクロアルキレン、 C_2-C_{12} ヘテロシクレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンである。一部の実施形態では、 R_A^{3A} と R_A^{3B} は、それぞれ独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_A^7-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_A^7-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)NR_A^7-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR_A^7-$ である。一部の実施形態では、 R_A^{3A} と R_A^{3B} は、それぞれ独立して、 C_1-C_8 アルキレン、 C_2-C_8 アルケニレン、 C_2-C_8 アルキニレン、 C_1-C_8 ヘテロアルキレン、 C_2-C_8 ヘテロアルケニレン、 C_1-C_8 ハロアルキレン、 C_3-C_{13} シクロアルキレン、 C_3-C_{13} ヘテロシクレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンである。

【0344】

一部の実施形態では、 R_A^{3A} は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_A^7-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_A^7-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)NR_A^7-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR_A^7-$ から選択され、 R_A^{3B} は、 C_1-C_8 アルキレン、 C_2-C_8 アルケニレン、 C_2-C_8 アルキニレン、 C_1-C_8 ヘテロアルキレン、 C_2-C_8 ヘテロアルケニレン、 C_1-C_8 ハロアルキレン、 C_3-C_{13} シクロアルキレン、 C_3-C_{13} ヘテロシクレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンから選択される。一部の実施形態では、 R_A^{3B} は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_A^7-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_A^7-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)NR_A^7-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR_A^7-$ から選択され、 R_A^{3A} は、 C_1-C_8 アルキレン、 C_2-C_8 アルケニレン、 C_2-C_8 アルキニレン、 C_1-C_8 ヘテロアルキレン、 C_2-C_8 ヘテロアルケニレン、 C_1-C_8 ハロアルキレン、 C_3-C_{13} シクロアルキレン、 C_3-C_{13} ヘテロシクレン、アリール、またはヘテロアリーレンから選択される。

【0345】

一部の実施形態では、 L^3 は、結合、 C_1-C_3 アルキレン、 C_3-C_8 シクロアルキレン、 C_2-C_8 ヘテロアルキレン、 C_2-C_8 ヘテロシクレン、 $-(C_1-C_3\text{アルキレン})-(C_3-C_8\text{シクロアルキレン})-$ 、 $-(C_1-C_3\text{アルキレン})-(C_2-C_8\text{ヘテロシクレン})-$ 、または $-(C_1-C_3\text{アルキレン})-(C_2-C_8\text{ヘテロアルキレン})$ である。

【0346】

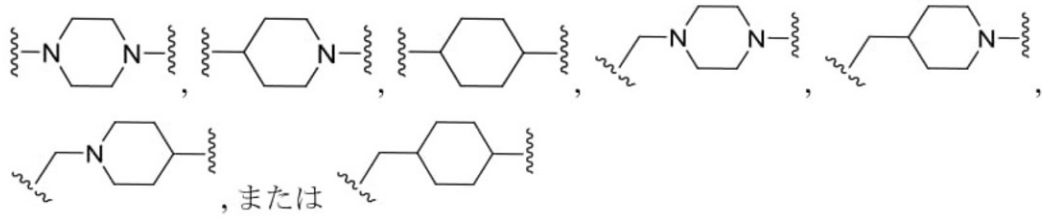
一部の実施形態では、 L^3 は、結合である。一部の実施形態では、 L^3 は、 C_1-C_3 アルキレンである。一部の実施形態では、 L^3 は、 C_3-C_8 シクロアルキレンである。一部の実施形態では、 L^3 は、 C_2-C_8 ヘテロアルキレンである。一部の実施形態では、 L^3 は、 C_2-C_8 ヘテロシクレンである。一部の実施形態では、 L^3 は、 $-(C_1-C_3\text{アルキレン})-(C_3-C_8\text{シクロアルキレン})-$ である。一部の実施形態では、 L^3 は、 $-(C_1-C_3\text{アルキレン})-(C_2-C_8\text{ヘテロシクレン})-$ である。一部の実施形態では、 L^3 は、 $-(C_1-C_3\text{アルキレン})-(C_2-C_8\text{ヘテロアルキレン})$ である。

【0347】

一部の実施形態では、 L^3 は、結合、

【 0 3 4 8 】

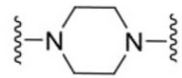
【 化 5 6 】

である。一部の実施形態では、 L^3 は、

10

【 0 3 4 9 】

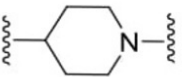
【 化 5 7 】

である。一部の実施形態では、 L^3 は、

【 0 3 5 0 】

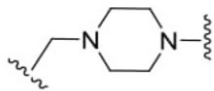
【 化 5 8 】

20

である。一部の実施形態では、 L^3 は、

【 0 3 5 1 】

【 化 5 9 】

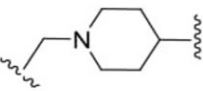


30

である。一部の実施形態では、 L^3 は、

【 0 3 5 2 】

【 化 6 0 】



である。

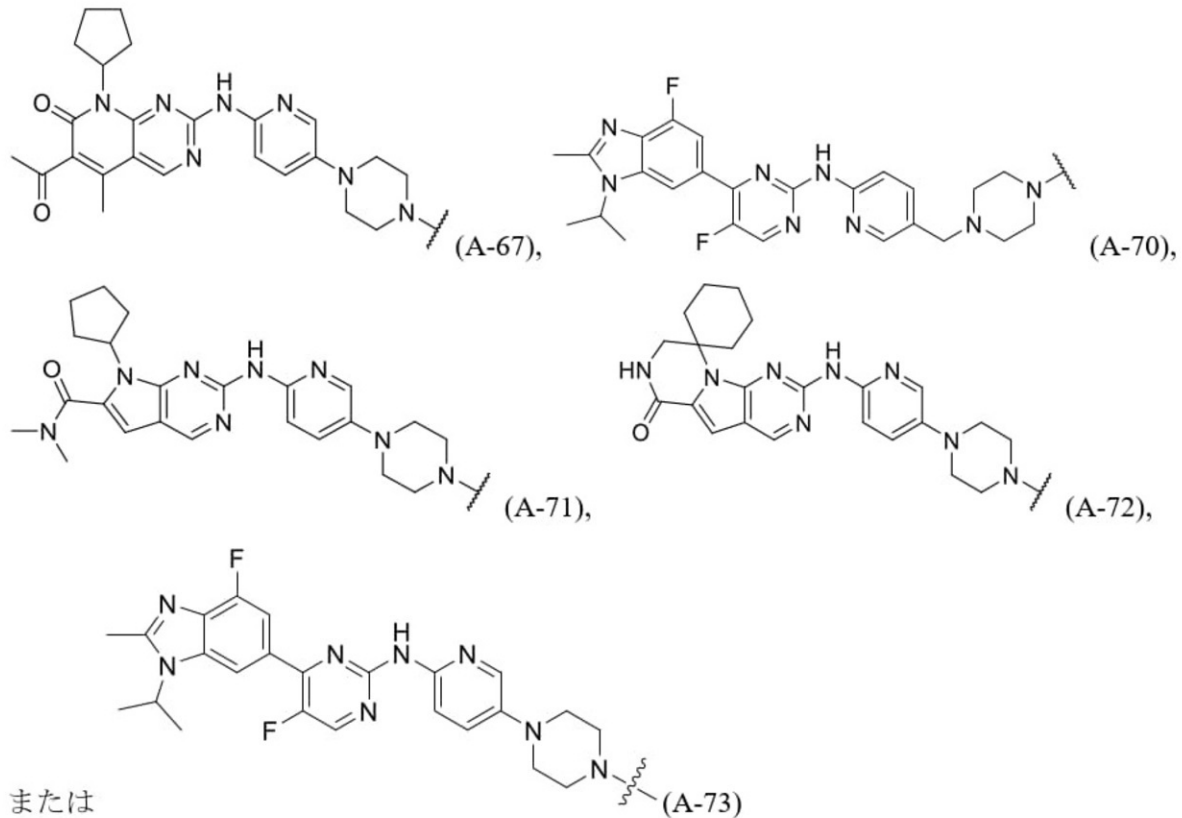
【 0 3 5 3 】

一部の実施形態では、式 (A) の標的タンパク質結合部分は、

40

【 0 3 5 4 】

【化 6 1】



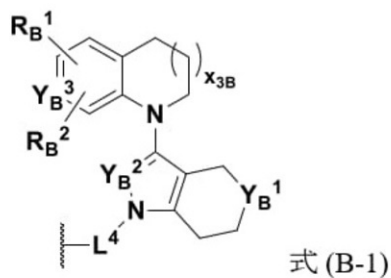
あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物から選択される。

【0355】

一部の実施形態では、Aは、式(B-1)

【0356】

【化 6 2】



の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有する標的タンパク質結合部分であり、

式中、

Y_B^1 が、 $CH R_B^4$ または $N R_B^4$ であり、

Y_B^2 が、 CH または N であり、

Y_B^3 が、 $C R_B^2$ または N であり、

R_B^1 が、任意選択で置換された5～6員ヘテロアリールであり、

R_B^2 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_2-C_8 ヘテロシクリルであり、

R_B^4 が、 $-C(=O)R_B^8$ 、 $-C(=O)OR_B^8$ 、 $-C(=O)NR_B^6R_B^7$ 、または $-NR_B^6C(=O)R_B^8$ であり、

10

20

30

40

50

L^4 が、 $-R_B^{3A}-R_B^{3B}-$ から選択される二価基であり、 R_B^{3A} と R_B^{3B} が、それぞれ独立して、存在しないか、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_B^5-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_B^5-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)NR_B^5-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR_B^5-$ 、 C_1-C_8 アルキレン、 C_2-C_8 アルケニレン、 C_2-C_8 アルキニレン、 C_1-C_8 ヘテロアルキレン、 C_2-C_8 ヘテロアルケニレン、 C_1-C_8 ハロアルキレン、 C_3-C_{13} シクロアルキレン、 C_2-C_{13} ヘテロシクレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

R_B^5 、 R_B^6 、 R_B^7 、および R_B^8 が、それぞれ独立して、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシアルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_8 ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、あるいは

10

R_B^6 と R_B^7 が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で 3 ~ 20 員ヘテロシクリル環を形成し、

x_{3B} が、0、1、または 2 である。

【0357】

一部の実施形態では、 Y_B^2 は、 CH である。一部の実施形態では、 Y_B^2 は、 N である。

【0358】

一部の実施形態では、 x_{3B} は、1 または 2 である。一部の実施形態では、 x_{3B} は、0 である。一部の実施形態では、 x_{3B} は、1 である。一部の実施形態では、 x_{3B} は、2 である。

20

【0359】

一部の実施形態では、 Y_B^2 は、 N であり、 x_{3B} は、1 である。

【0360】

一部の実施形態では、 Y_B^1 は、 $C(R_B^4)_2$ である。一部の実施形態では、 Y_B^1 は、 NR_B^4 である。

【0361】

一部の実施形態では、 Y_B^3 は、 CR_B^2 である。一部の実施形態では、 Y_B^2 は、 N である。

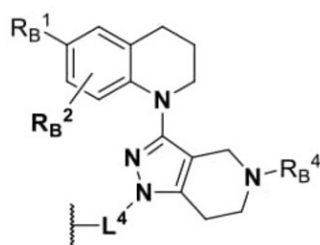
【0362】

30

一部の実施形態では、 A は、式 (B-2)

【0363】

【化63】



式 (B-2)

40

の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を有する標的タンパク質結合部分である。

【0364】

一部の実施形態では、 R_B^4 は、 $-C(=O)R_B^8$ 、 $-C(=O)OR_B^8$ 、または $-C(=O)NR_B^6R_B^7$ である。

【0365】

一部の実施形態では、 R_B^4 は $-C(=O)R_B^8$ であり、 R_B^8 は C_1-C_8 アルキルである。

【0366】

50

一部の実施形態では、 R_B^4 は $-C(=O)NHR_B^8$ であり、 R_B^8 は C_1-C_8 アルキルである。

【0367】

一部の実施形態では、 R_B^2 は、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、または C_1-C_8 アルコキシである。一部の実施形態では、 R_B^2 は、ハロゲン、 C_1-C_8 アルキル、または C_1-C_8 ハロアルキルである。一部の実施形態では、 R_B^2 は、 Cl 、 F 、 Br 、 CH_3 、 CF_3 、または CHF_2 である。

【0368】

一部の実施形態では、 R_B^1 は、ピロリル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、またはテトラゾリルから選択される任意選択で置換された5員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R_B^1 は、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、トリアゾリル、またはテトラゾリルである。一部の実施形態では、 R_B^1 は、任意選択で置換されたピラゾリルである。一部の実施形態では、 R_B^1 は、メチルで置換されたピラゾリルである。

【0369】

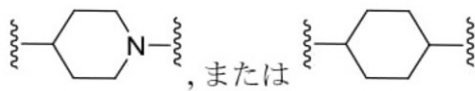
一部の実施形態では、 L^4 は、結合、 C_1-C_3 アルキレン、 C_3-C_8 シクロアルキレン、 C_2-C_8 ヘテロアルキレン、 C_2-C_8 ヘテロシクレン、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $-(C_3-C_8$ シクロアルキレン) $-$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキレン) $-(C_2-C_8$ ヘテロシクレン) $-$ 、または $-(C_1-C_3$ アルキレン) $-(C_2-C_8$ ヘテロアルキレン) $-$ である。

【0370】

一部の実施形態では、 L^4 は、結合、

【0371】

【化64】



である。一部の実施形態では、 L^4 は、

【0372】

【化65】



である。一部の実施形態では、 L^4 は、結合である。

【0373】

一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、

【0374】

10

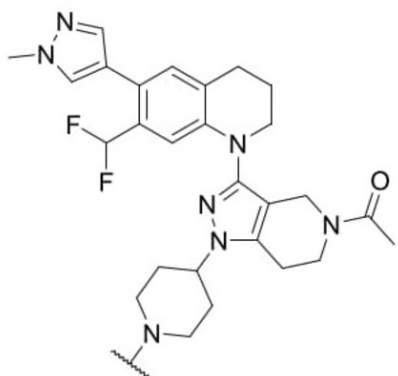
20

30

40

50

【化 6 6】



式 (B-3)

10

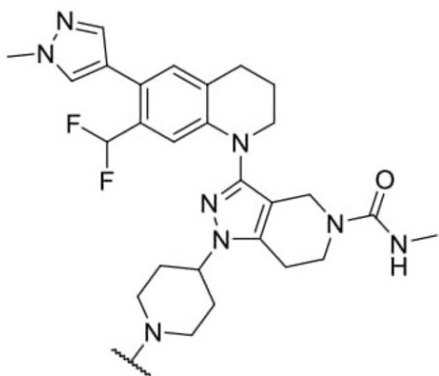
またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

【0 3 7 5】

一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、

【0 3 7 6】

【化 6 7】



式 (B-4)

20

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

30

【0 3 7 7】

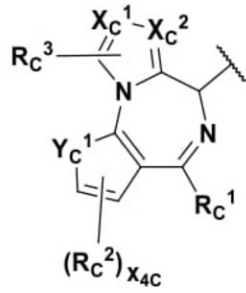
一部の実施形態では、A は、式 (C-1)、(C-2)、(C-3)、(C-4)、(C-5)、または (C-6)

【0 3 7 8】

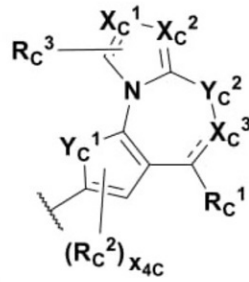
40

50

【化 6 8】

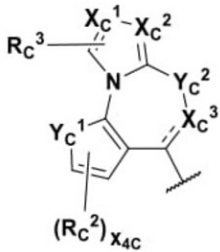


式 (C-1),

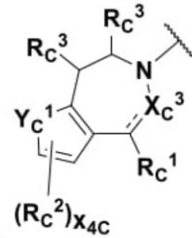


式 (C-2),

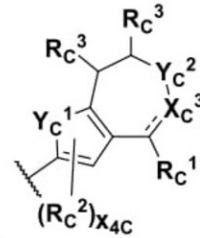
10



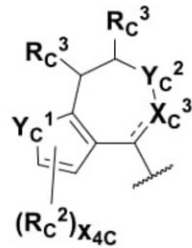
式 (C-3),



式 (C-4),



式 (C-5), または



式 (C-6)

20

の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有する標的タンパク質結合部分であり、

式中、

【0 3 7 9】

30

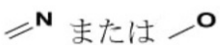
【化 6 9】



が、

【0 3 8 0】

【化 7 0】



40

であり、

X_C^1 と X_C^2 が、それぞれ独立して $C R_C^3$ または N であり、

Y_C^1 が、 O 、 S 、または $-C(R_C^2)=C(R_C^2)-$ であり、

Y_C^2 が、 $C(R_C^7)_2$ または $N R_C^7$ であり、

R_C^1 が、水素、または任意選択で置換された C_6-C_{10} アリールもしくは $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールであり、

R_C^2 が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 $N R_C^4 R_C^5$ 、 $-C(=O) R_C^6$ 、 $-C(=O) O R_C^4$ 、 $-C(=O) N R_C^4 R_C^5$ 、 $-O C(=O) R_C^6$ 、 $-N(R_C^4) C(=O) R_C^6$ 、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ヘテロアルキル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 ア

50

ルコキシアルキル、または $C_1 - C_8$ アルキルアリアルであり、

R_{C^3} が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 $NR_{C^4}R_{C^5}$ 、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ、 $C_1 - C_8$ アルコキシアルキル、アリアル、またはヘテロアリアルであり、

R_{C^4} 、 R_{C^5} 、および R_{C^6} が、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシアルキル、 $C_1 - C_8$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルから選択され、あるいは

R_{C^4} と R_{C^5} が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で 3 ～ 20 員ヘテロシクリル環を形成し、

R_{C^7} が、それぞれ独立して、水素、 $NR_{C^4}R_{C^5}$ 、 OR_{C^4} 、 $-C(=O)R_{C^6}$ 、 $-C(=O)OR_{C^6}$ 、 $-C(=O)NR_{C^4}R_{C^5}$ 、 $-(C_1 - C_8 \text{ アルキル}) - C(=O)NR_{C^4}R_{C^5}$ 、 $-OC(=O)R_{C^6}$ 、 $-N(R_{C^8})C(=O)R_{C^6}$ 、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ ハロアルキル、 $C_1 - C_8$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクリルであり、あるいは

R_{C^7} のうちの 2 つが、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは $C_2 - C_8$ ヘテロシクリルを形成し、

x_{C^4} が、1、2、または 3 である。

【0381】

一部の実施形態では、

【0382】

【化71】



は、

【0383】

【化72】



である。一部の実施形態では、

【0384】

【化73】



は、

【0385】

【化74】



である。

【0386】

一部の実施形態では、 X_{C^1} と X_{C^2} は、それぞれ独立して N である。一部の実施形態では、 X_{C^1} と X_{C^2} は、それぞれ独立して CR_{C^3} である。いくつかの実施形態では、 X_{C^1} は N であり、 X_{C^2} は CR_{C^3} である。いくつかの実施形態では、 X_{C^2} は N であり、 X_{C^1} は CR_{C^3} である。

【0387】

一部の実施形態では、 Y_C^1 は、Sである。一部の実施形態では、 Y_C^1 は、Oである。一部の実施形態では、 Y_C^1 は、 $-C=C-$ である。一部の実施形態では、 Y_C^1 は、 $-C(R_C^2)=C(R_C^2)-$ である。一部の実施形態では、 Y_C^2 は、 $C(R_C^7)_2$ である。一部の実施形態では、 Y_C^2 は、 NR_C^7 である。一部の実施形態では、 R_C^3 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、または C_1-C_8 アルコキシアルキルである。一部の実施形態では、 R_C^2 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルコキシアルキル、アリール、またはヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R_C^1 は、Hである。一部の実施形態では、 R_C^1 は、任意選択で置換された C_6-C_{10} アリールであり、任意選択で1〜4個のハロゲン、CN、 NO_2 、 $NR_C^4 R_C^5$ 、 $-C(=O)R_C^6$ 、 $-C(=O)OR_C^6$ 、 $-C(=O)NR_C^4 R_C^5$ 、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、または C_1-C_8 アルコキシアルキルで置換される。一部の実施形態では、 x_{4C} は、2であり、 R_C^2 は、それぞれ独立して C_1-C_8 アルキルである。一部の実施形態では、 x_{4C} は、2であり、 R_C^2 は、それぞれ独立して C_1-C_8 アルコキシである。

10

【0388】

一部の実施形態では、 R_C^2 は、それぞれ独立して、ハロゲン、 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルコキシアルキル、アリール、またはヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R_C^2 は、それぞれ独立して、ハロゲン、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、または C_1-C_8 アルコキシアルキルである。一部の実施形態では、 R_C^2 は、それぞれ独立してハロゲンである。一部の実施形態では、 R_C^2 は、それぞれ独立して、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH(CH_2)_2$ 、 CH_2Ph である。一部の実施形態では、 R_C^2 は、それぞれ独立して C_1-C_8 アルコキシである。一部の実施形態では、 R_C^2 は、それぞれ独立して、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $OCH(CH_2)_2$ である。一部の実施形態では、 R_C^2 は、それぞれ独立して C_2-C_8 アルキニルである。

20

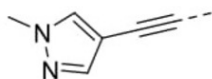
【0389】

一部の実施形態では、 R_C^2 は、それぞれ独立して、 $-C\equiv C-$ 、または

30

【0390】

【化75】



である。一部の実施形態では、 R_C^2 は、それぞれ独立してヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R_C^2 は、それぞれ独立して5員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R_C^2 は、それぞれ独立して、ピロリル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、またはテトラゾリルである。一部の実施形態では、 R_C^2 は、それぞれ独立して6員ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R_C^2 は、それぞれ独立して、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、またはトリアジニルである。一部の実施形態では、 X^4 は、2であり、 R_C^2 は、それぞれ独立して C_1-C_8 アルキルである。一部の実施形態では、 X^4 は、2であり、 R_C^2 は、それぞれ独立して C_1-C_8 アルコキシである。一部の実施形態では、 R_C^2 は、それぞれ独立して C_1-C_8 アルキルである。一部の実施形態では、 R_C^2 は、それぞれ独立して、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ である。

40

【0391】

一部の実施形態では、 R_C^3 は、ハロゲン、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアル

50

キル、 C_1-C_8 アルコキシ、または C_1-C_8 アルコシアルキルである。一部の実施形態では、 R_C^3 は、それぞれ独立してハロゲンである。一部の実施形態では、 R_C^3 は、それぞれ独立して C_1-C_8 アルキルである。一部の実施形態では、 R_C^3 は、それぞれ独立して、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ である。

【0392】

一部の実施形態では、 R_C^1 は、Hである。一部の実施形態では、 R_C^1 は、任意選択で置換された C_6-C_{10} アリールであり、任意選択で1～4個のハロゲン、CN、 NO_2 、 $NR_C^4R_C^5$ 、 $-C(=O)R_C^6$ 、 $-C(=O)OR_C^6$ 、 $-C(=O)NR_C^4R_C^5$ 、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、または C_1-C_8 アルコシアルキルで置換される。一部の実施形態では、 R_C^1 は、任意選択で置換された C_6 アリールであり、任意選択で1～4個のハロゲン、CN、 NO_2 、 $NR_C^4R_C^5$ 、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、または C_1-C_8 アルコシアルキルで置換される。

10

【0393】

一部の実施形態では、 R_C^1 は、任意選択で1～4個のハロゲン、CN、 NO_2 、 $NR_C^4R_C^5$ 、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 ハロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、または C_1-C_8 アルコシアルキルで置換される、任意選択で置換された5～10員ヘテロアリールである。

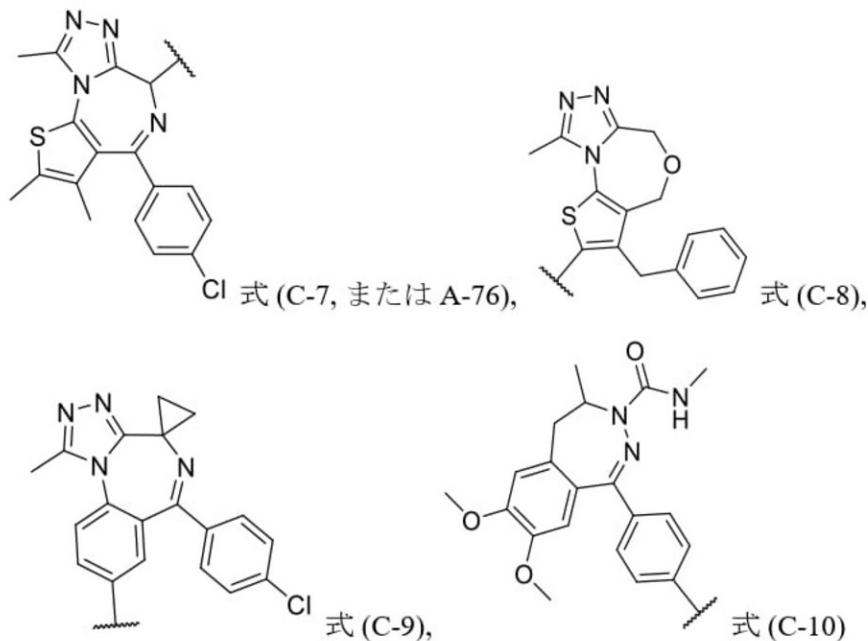
【0394】

一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、

20

【0395】

【化76】



30

40

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

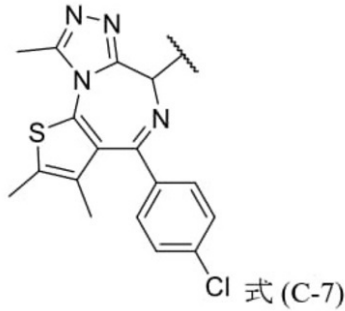
【0396】

一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、

【0397】

50

【化 7 7】



10

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

【0398】

一部の実施形態では、標的タンパク質は、全体が参照によって本明細書で援用される国際公開WO2020173440に記載される。

【0399】

一部の実施形態では、標的タンパク質は、サイクリンDを含む。一部の実施形態では、標的タンパク質は、サイクリンD1である。一部の実施形態では、標的タンパク質は、サイクリンD2である。一部の実施形態では、標的タンパク質は、サイクリンD3である。

【0400】

一部の実施形態では、標的タンパク質は、網膜芽細胞腫（RB）タンパク質を含む。一部の実施形態では、標的タンパク質は、RB1である。一部の実施形態では、標的タンパク質は、p107（RBL1）である。一部の実施形態では、標的タンパク質は、p130（RBL2）である。

20

【0401】

標的タンパク質結合部分のさらなる例として、ハロアルカンハロゲナーゼ阻害剤、Hsp90阻害剤、キナーゼ阻害剤、MDM2阻害剤、ヒトBETプロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、HDAC阻害剤、ヒトリシンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、血管形成阻害剤、免疫抑制性化合物、および芳香族炭化水素受容体（aryl hydrocarbon receptor; AHR）を標的とする化合物が挙げられ得る。一部の化合物は、小分子標的タンパク結合部分を含む。そのような小分子標的タンパク結合部分はまた、これら組成物の薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、溶媒和物、および多形体のほか、関心対象のタンパク質を標的とし得る他の小分子も含む。

30

【0402】

一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、熱ショックタンパク質（HSP；例えば、HSP90）結合剤または阻害剤を含む。本明細書で使用されるHSP90阻害剤として、N-[4-(3H-イミダゾ[4,5-C]ピリジン-2-イル)-9H-フルオレン-9-イル]-スクシンアミド、8-[(2,4-ジメチルフェニル)スルファニル]-3-ペンタ-4-イン-1-イル-3H-プリン-6-アミン、5-[2,4-ジヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)フェニル]-N-エチル-4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]イソキサゾール-3-カルボキサミド、PU3、または(4E,6Z,8S,9S,10E,12S,13R,14S,16R)-13-ヒドロキシ-8,14,19-トリメトキシ-4,10,12,16-テトラメチル-3,20,22-トリオキソ-2-アザビシクロ[16.3.1]もしくはその誘導体のうちいずれか（例えば、17-アルキルアミノ-17-デスメトキシゲルダナマイシン）が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0403】

一部の実施形態では、N-[4-(3H-イミダゾ[4,5-C]ピリジン-2-イル)-9H-フルオレン-9-イル]-スクシンアミドは、その末端アミド基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、8-[(2,4-ジメチルフェニル)スルファニル]-3-ペンタ-4-イン-1-イル-3H-プリン-6-アミンは、その末端アミン基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。

50

エニル) スルファニル] - 3 - ペンター - 4 - イン - 1 - イル - 3 H - プリン - 6 - アミンは、その末端アミド基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、5 - [2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (1 - メチルエチル) フェニル] - N - エチル - 4 - [4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) フェニル] イソキサゾール - 3 - カルボキサミドは、その末端アミド基 (例えば、アミン、またはアミン上のアルキル基におけるもの) を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、PU3は、そのブチル基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、(4E, 6Z, 8S, 9S, 10E, 12S, 13R, 14S, 16R) - 13 - ヒドロキシ - 8, 14, 19 - トリメトキシ - 4, 10, 12, 16 - テトラメチル - 3, 20, 22 - トリオキソ - 2 - アザビシクロ [16.3.1] もしくはその誘導体のうちいずれかは、アミド基によって本明細書に記載のリンカーに結合される。

10

【0404】

一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、キナーゼ阻害剤またはホスファターゼ阻害剤を含む。一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、キナーゼ阻害剤を含む。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、チロシンキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、VEGFR3阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、オーロラキナーゼ阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ALK阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、JAK2阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ALK阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、Met阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ABL阻害剤である。一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、B-Raf / Mek阻害剤である。

20

【0405】

キナーゼ阻害剤の非限定的な例として、エルロチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、ダサチニブ、ラパチニブ、UO9-CX-5279、Y1W、Y1X、1 - エチル - 3 - (2 - { [3 - (1 - メチルエチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - イル] スルファニル} ベンジル) ウレア、2, 6 - ナフチリジン、O7U、YCF、XK9、NXP、N - {4 - [(1E) - N - (N - ヒドロキシカルバミイミドイル (hydroxycarbamimidoyl)) エタンヒドラゾノイル] フェニル} - 7 - ニトロ - 1H - インドール - 2 - カルボキサミド、アフアチニブ、ホスタマチニブ、ゲフィチニブ、レンバチニブ、バンデタニブ、ベムラフェニブ、グリーベック、パゾパニブ、AT-9283、TAE684、ニロチニブ、NVP-BSK805、クリゾチニブ、JNJ-FMX、またはフォレチニブのうちいずれか1つが挙げられる。

30

【0406】

一部の実施形態では、エルロチニブは、そのエーテル基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、スニチニブは、そのピロール部分を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、ソラフェニブは、そのフェニル部分を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、ダサチニブは、そのピリミジン部分を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、ラパチニブは、そのスルホニルメチル基の末端メチルを介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、UO9-CX-5279は、そのアミン (アニリン)、カルボン酸、またはアミンアルファを介してシクロプロピル基に、またはシクロプロピル基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、1 - エチル - 3 - (2 - { [3 - (1 - メチルエチル) [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - イル] スルファニル} ベンジル) ウレアは、そのプロピル基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、Y1Wは、そのプロピル基またはブチル基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、6TPは、アミド部分に結合された末端メチル基を介してアミド部分に結合される。一部の実施形態では、O7Uは、その第二級アミンまたは末端アミノ基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、YCFは、その末端ヒドロキシル

40

50

基のエーテルを介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、X K 9 は、その末端ヒドロキシル基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、N X P は、その末端ヒドラゾン基（N X P）を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、アファチニブは、その脂肪族アミン基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、ホスタマチニブは、そのメトキシ基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、ゲフィチニブは、そのメトキシ基またはそのエーテル基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、レンバチニブは、そのシクロプロピル基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、バンデタニブは、そのメトキシ基またはヒドロキシル基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、ベムラフェニブは、そのスルホニルプロピル基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、グリーベックは、そのアミド基またはそのアニリンアミン基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、パゾパニブ、そのフェニル基またはそのアニリンアミン基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、A T - 9 2 8 3 は、そのフェニル部分を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、T A E 6 8 4 は、そのフェニル部分を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、ニロチニブは、そのフェニル部分またはアニリンアミン基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、クリゾチニブは、そのフェニル部分またはジアゾール基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、クリゾチニブは、そのフェニル部分またはジアゾール基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、J N J F M X は、そのフェニル部分を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。

10

20

【0407】

一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、ホスファターゼ阻害剤を含む。一部の実施形態では、ホスファターゼ阻害剤は、タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤である。一部の実施形態では、ホスファターゼ阻害剤は、チロシンホスファターゼのSHP-2ドメインの阻害剤である。ホスファターゼ阻害剤の非限定的な例として、PTP1Bが挙げられる。

【0408】

一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、MDM阻害剤を含む。一部の実施形態では、MDM阻害剤は、MDM2阻害剤である。MDM2阻害剤の非限定的な例として、ヌトリン-3、ヌトリン-2、ヌトリン-1、またはトランス-4-ヨード-4'-ボラニル-カルコンのうちのいずれか1つが挙げられる。一部の実施形態では、ヌトリン-3、ヌトリン-2、またはヌトリン-1は、メトキシ基またはヒドロキシル基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、トランス-4-ヨード-4'-ボラニル-カルコンは、そのヒドロキシル基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。

【0409】

一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、ヒトBETプロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物を含む。一部の実施形態では、ヒトBETプロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物は、3,5-ジメチルイソキサゾールである。一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、HDACを阻害する化合物を含む。一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、リシンメチルトランスフェラーゼなどのメチルトランスフェラーゼを阻害する化合物を含む。一部の実施形態では、メチルトランスフェラーゼは、ヒトリシンメチルトランスフェラーゼである。一部の実施形態では、リシンメチルトランスフェラーゼ阻害剤は、アザシチジンである。一部の実施形態では、アザシチジンは、ヒドロキシ基またはアミノ基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、リシンメチルトランスフェラーゼ阻害剤は、デシタビンである。一部の実施形態では、デシタビンは、ヒドロキシ基またはアミノ基を介して本明細書に記載のリン

30

40

50

ンカーに結合される。一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、血管形成阻害剤を含む。血管形成阻害剤の非限定的な例として、G A - 1、エストラジオール、テストステロン、D H T、オバリシン、またはフマギリンが挙げられる。一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、免疫抑制性化合物を含む。免疫抑制性化合物の非限定的な例として、A P 2 1 9 9 8、グルココルチコイド（例えば、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、もしくはメチルプレドニゾロン）、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、またはアクチノマイシンが挙げられる。一部の実施形態では、グルココルチコイドは、ヒドロキシルを介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、ジプロピオン酸ベクロメタゾンは、プロピオネートを介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、メトトレキサートは、その末端ヒドロキシルのエーテルを介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、シクロスポリンは、ブチル基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、タクロリムスは、メトキシ基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、ラパマイシンは、メトキシ基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、アクチノマイシンは、イソプロピル基を介して本明細書に記載のリンカーに結合される。一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、芳香族炭化水素受容体（A H R）を標的とする化合物を含む。A H Rを標的とする化合物の非限定的な例として、アピゲニン、S R 1、またはL G C 0 0 6が挙げられる。一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、R A F受容体を標的とする化合物を含む。一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、F K B Pを標的とする化合物を含む。一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、アンドロゲン受容体を標的とする化合物を含む。アンドロゲン受容体を標的とする化合物の非限定的な例として、R U 5 9 0 6 3、S A R M、D H T、M D V 3 1 0 0、A R N - 5 0 9、ヘキサヒドロベンズイソキサゾール、またはテトラメチルシクロブタンのうちいずれか1つが挙げられる。一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、エストロゲン受容体を標的とする化合物を含む。一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、甲状腺ホルモン受容体を標的とする化合物を含む。一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、H I Vを阻害する化合物を含む。一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、H I Vインテグラーゼを阻害する化合物を含む。一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、H C Vプロテアーゼを標的とする化合物を含む。一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、アシルタンパク質チオエステラーゼ-1および/または-2を標的とする化合物を含む。標的タンパク質結合部分の一部の例は、表3に示される。この表では、「R」または波線は、リンカー、またはD D B 1結合部分などの他の分子に対する任意選択の結合点を示す。

【 0 4 1 0 】

10

20

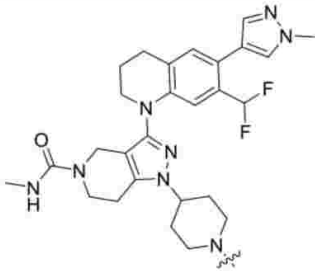
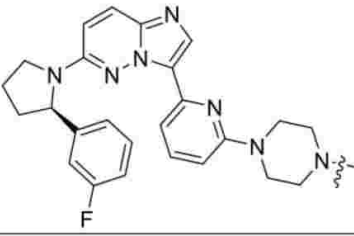
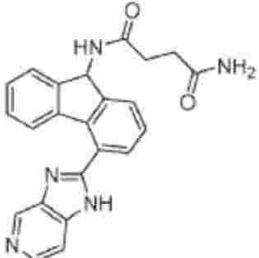
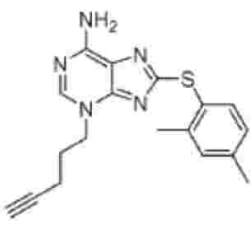
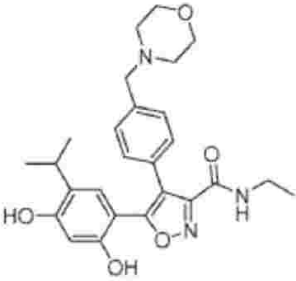
30

40

50

【表 3 - 1】

表 3: 標的タンパク質結合部分

化合物	構造	注記 (例えば、どのような標的タンパク質に結合し得るか)
A-1		CBP および/または p300 に結合
A-2		TrkA、TrkB、TrkC に結合
A-3		HSP90 に結合
A-4		HSP90 に結合
A-5		HSP90 に結合

【 0 4 1 1 】

10

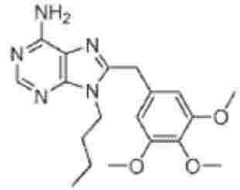
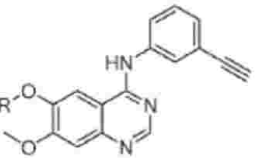
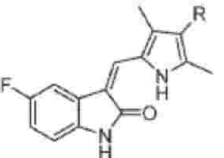
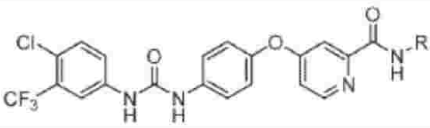
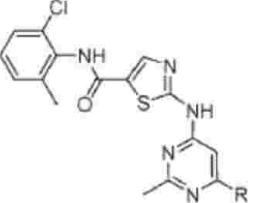
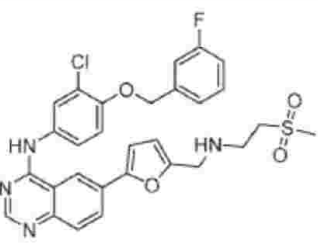
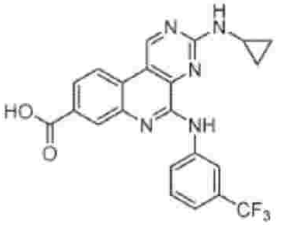
20

30

40

50

【表 3 - 2】

A-6		HSP90 に結合
A-7		チロシンキナーゼに結合
A-8		キナーゼに結合
A-9		キナーゼに結合
A-10		キナーゼに結合
A-11		キナーゼに結合
A-12		キナーゼに結合

10

20

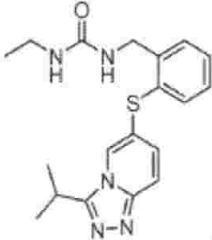
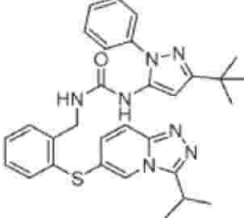
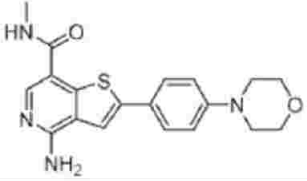
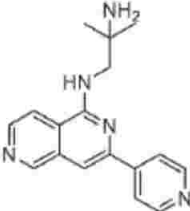
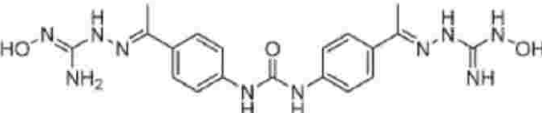
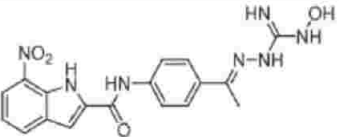
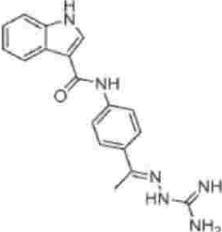
30

40

【 0 4 1 2 】

50

【表 3 - 3】

A-13		キナーゼに結合
A-14		キナーゼに結合
A-15		キナーゼに結合
A-16		キナーゼに結合
A-17		キナーゼに結合
A-18		キナーゼに結合
A-19		キナーゼに結合

10

20

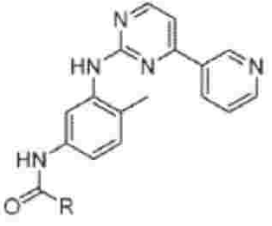
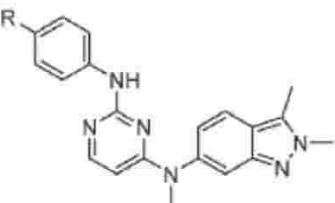
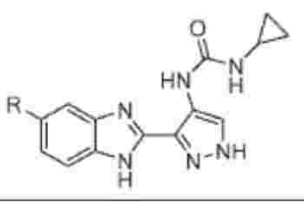
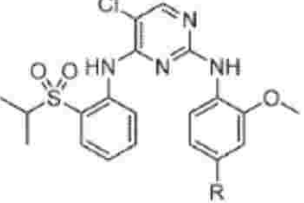
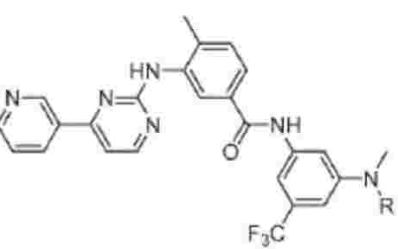
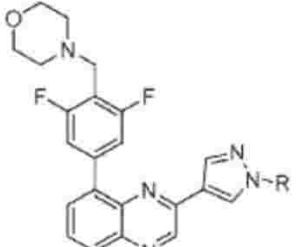
30

40

【 0 4 1 3 】

50

【表 3 - 4】

A-20		キナーゼに結合
A-21		VEGFR3 に結合
A-22		オーロラキナーゼに結合
A-23		ALK に結合
A-24		Abl に結合
A-25		JAK2 に結合

【 0 4 1 4】

10

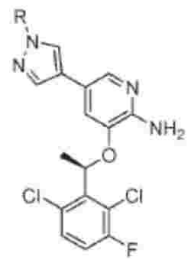
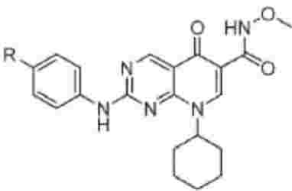
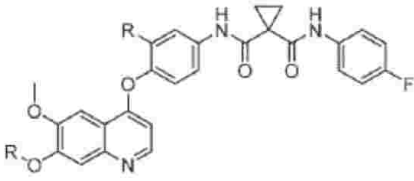
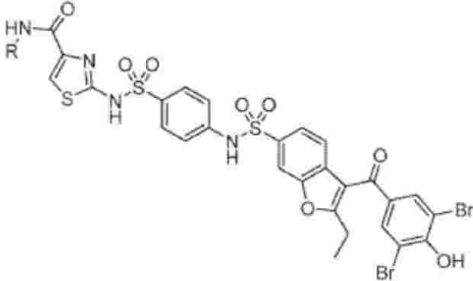
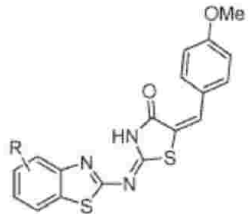
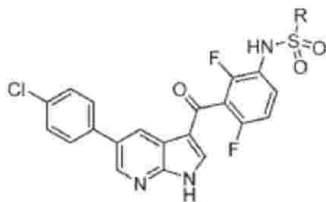
20

30

40

50

【表 3 - 5】

A-26		Alk に結合
A-27		キナーゼに結合
A-28		Met に結合
A-29		チロシンホスファターゼに結合
A-30		チロシンホスファターゼおよび/または SHP-2 ドメインに結合
A-31		B-Raf および/または Mek に結合

【 0 4 1 5 】

10

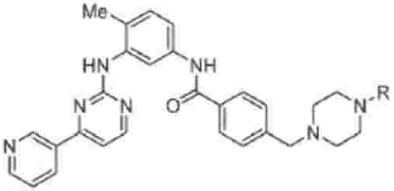
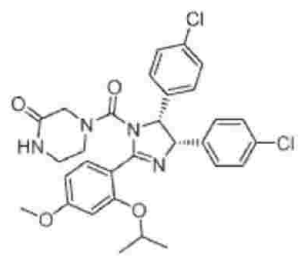
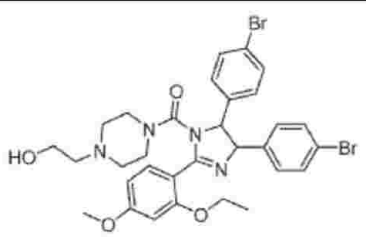
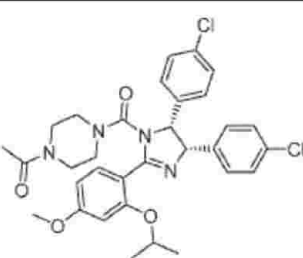
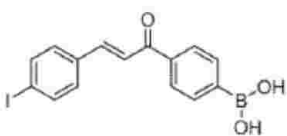
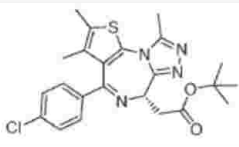
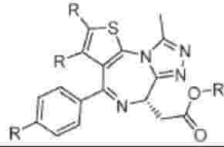
20

30

40

50

【表 3 - 6】

A-32		ABL に結合
A-33		MDM2 に結合
A-34		MDM2 に結合
A-35		MDM2 に結合
A-36		MDM2 に結合
A-37		ヒト BET プロモド メイン含有タンパク 質に結合
A-38		ヒト BET プロモド メイン含有タンパク 質に結合

【 0 4 1 6 】

10

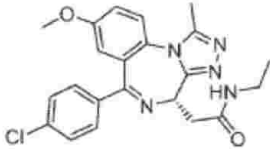
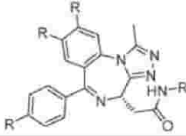
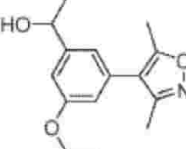
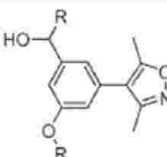
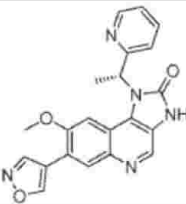
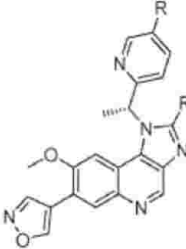
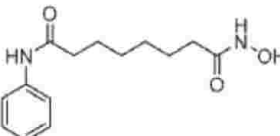
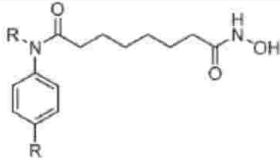
20

30

40

50

【表 3 - 7】

A-39		ヒト BET プロモド メイン含有タンパク 質に結合
A-40		ヒト BET プロモド メイン含有タンパク 質に結合
A-41		ヒト BET プロモド メイン含有タンパク 質に結合
A-42		ヒト BET プロモド メイン含有タンパク 質に結合
A-43		ヒト BET プロモド メイン含有タンパク 質に結合
A-44		ヒト BET プロモド メイン含有タンパク 質に結合
A-45		HDAC に結合
A-46		HDAC に結合

【 0 4 1 7 】

10

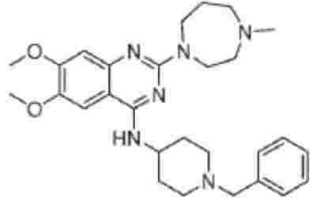
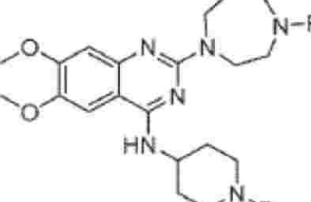
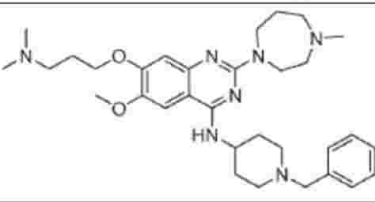
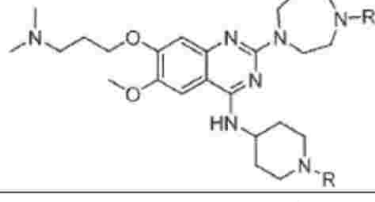
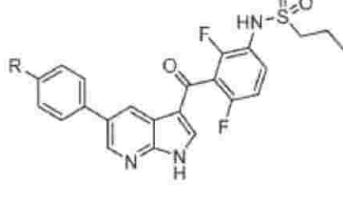
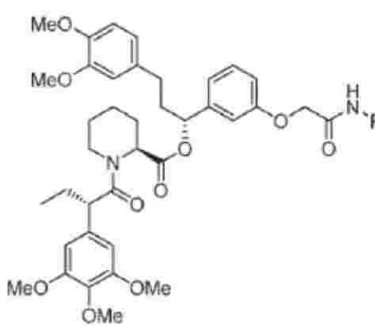
20

30

40

50

【表 3 - 8】

A-47		リシンメチルトランスフェラーゼに結合
A-48		リシンメチルトランスフェラーゼに結合
A-49		リシンメチルトランスフェラーゼに結合
A-50		リシンメチルトランスフェラーゼに結合
A-51		RAF 受容体に結合
A-52		FKBP に結合

【 0 4 1 8 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 9】

A-53		アンドロゲン受容体に結合
A-54		アンドロゲン受容体に結合
A-55		アンドロゲン受容体に結合
A-56		アンドロゲン受容体に結合
A-57		アンドロゲン受容体に結合
A-58		アンドロゲン受容体に結合
A-59		エストロゲン受容体に結合
A-60		甲状腺ホルモン受容体に結合。MOMOはメトキシメトキシ基を示す

【 0 4 1 9 】

10

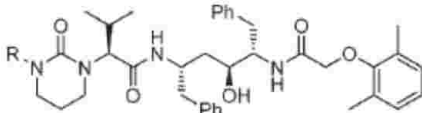
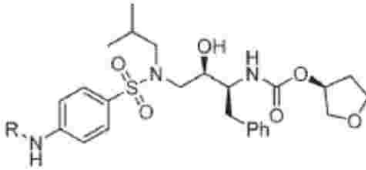
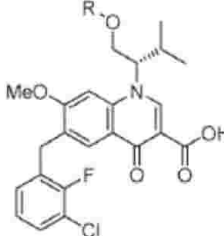
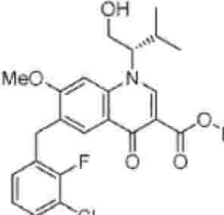
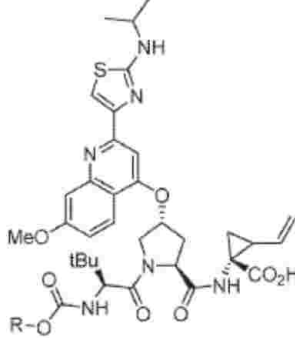
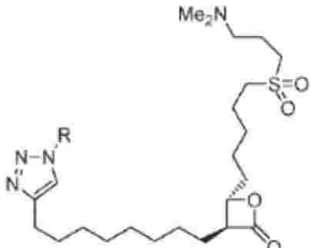
20

30

40

50

【表 3 - 1 0】

A-61		HIV プロテアーゼに結合
A-62		HIV プロテアーゼに結合
A-63		HIV インテグラーゼに結合
A-64		HIV インテグラーゼに結合
A-65		HCV プロテアーゼに結合
A-66		アシル-タンパク質チオエステラーゼ-1または-2に結合

【 0 4 2 0 】

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

A-67		CDK4/6 に結合
A-68		TrkA、TrkB、および/または TrkC に結合
A-69		MEK1 および/または MEK2 に結合
A-70		CDK4/6 に結合
A-71		CDK4/6 に結合
A-72		CDK4/6 に結合
A-73		CDK4/6 に結合

【 0 4 2 1 】

10

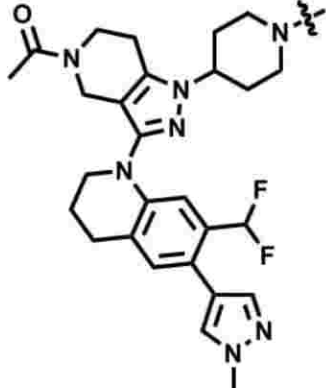
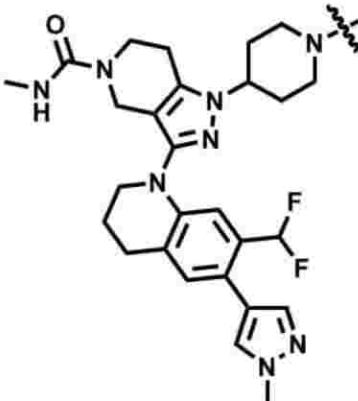
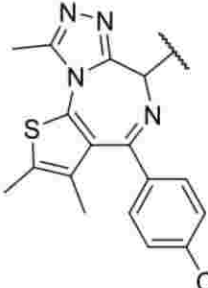
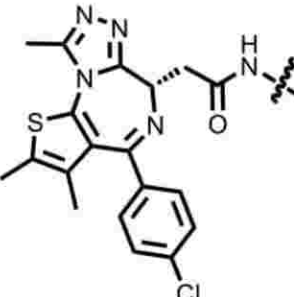
20

30

40

50

【表 3 - 1 2】

A-74		p300 および/または CBP に結合
A-75		p300 および/または CBP に結合
A-76		BET プロモドメイン 含有タンパク質に結 合
A-77		BET プロモドメイン 含有タンパク質に結 合

10

20

30

40

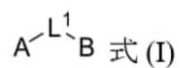
【 0 4 2 2 】

化合物

本明細書中の一態様では、式 (I)

【 0 4 2 3 】

【化 7 8】



のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であって、

50

式中、

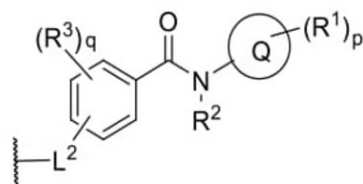
A が、標的タンパク質結合部分であり、

L¹ が、リンカーであり、

B が、式 (I I) :

【0424】

【化79】



式 (II)

10

の構造を有する DDB1 結合部分であり、

式中、

環 Q が、フェニルまたは 5 員もしくは 6 員の単環式ヘテロアリールであり、

L² が、結合、 $-O-$ 、 $-NR^{4A}-$ 、 $-NR^{4B}-C(=O)-$ 、 $-NR^{4B}-C(=O)-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})-NR^{4A}-$ 、 $-NR^{4B}-C(=O)-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})-O-$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキレン})-NR^{4B}-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{4A}-$ 、 $-C_1-C_3 \text{ アルキレン}-$ 、 $-C_2-C_3 \text{ アルケニレン}-$ 、 $-C_2-C_3 \text{ アルキニレン}-$ 、 $C_3-C_8 \text{ シクロアルキレン}$ 、または $C_2-C_8 \text{ ヘテロシクレン}$ であり、

20

R¹ が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ ハロアルキル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ ヘテロアルキル}$ 、 $C_3-C_8 \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_2-C_8 \text{ ヘテロシクリル}$ 、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

2つの R¹ が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で $C_3-C_{13} \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_2-C_{12} \text{ ヘテロシクリル}$ 、アリール、またはヘテロアリールを形成し、

R² が、水素、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_3-C_8 \text{ シクロアルキル}$ 、 OH 、または $O-C_1-C_4 \text{ アルキル}$ であり、

30

R³ が、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$ 、 $-OC(=O)R^{4A}$ 、 $-N(R^{4A})C(=O)R^{4B}$ 、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ ハロアルキル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ ヘテロアルキル}$ 、 $C_3-C_8 \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_2-C_8 \text{ ヘテロシクリル}$ 、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

2つの R³ が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で $C_3-C_{13} \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_2-C_{12} \text{ ヘテロシクリル}$ 、アリール、またはヘテロアリールを形成し、

R^{4A} と R^{4B} が、それぞれ独立して、水素、 $C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_2-C_6 \text{ アルケニル}$ 、 $C_2-C_6 \text{ アルキニル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ ハロアルキル}$ 、 $C_1-C_6 \text{ ヘテロアルキル}$ 、 $C_3-C_8 \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_2-C_8 \text{ ヘテロシクリル}$ 、アリール、またはヘテロアリールであり、あるいは

40

R^{4A} と R^{4B} が、それらが接続される原子と一体となって、任意選択で $C_2-C_{12} \text{ ヘテロシクリル}$ を形成し、

p が、1、2、または 3 であり、

q が、1、2 または 3 である、ヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0425】

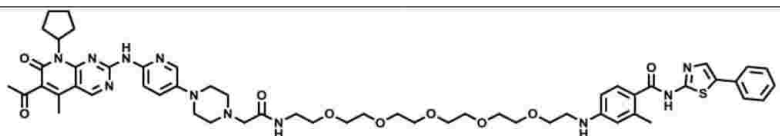
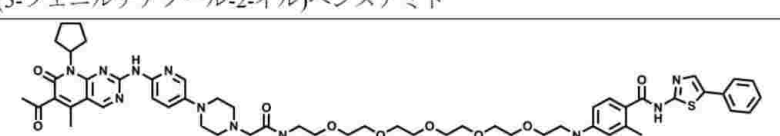
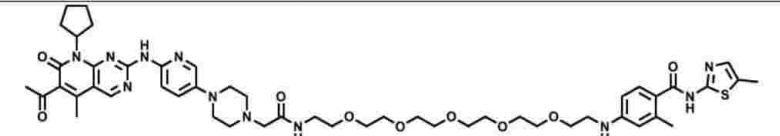
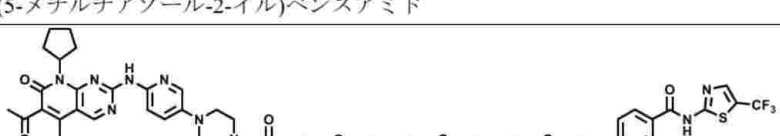
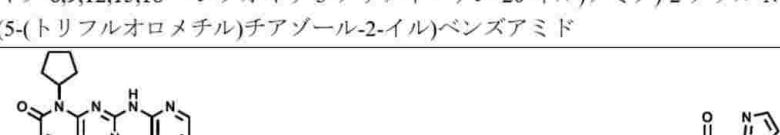
一部の実施形態では、化合物は、ヘテロ二官能性化合物を含む。一部の実施形態では、ヘテロ二官能性化合物は、表 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

50

【 0 4 2 6 】

【 表 4 - 1 】

表 4. 代表的なヘテロ二機能性化合物

Cpd. No.	構造および 化学名
CPD-001	 <p>4-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-2-メチル-<i>N</i>-(5-フェニルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-001	 <p>4-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-2-メチル-<i>N</i>-(5-フェニルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-002	 <p>4-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-2-メチル-<i>N</i>-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-003	 <p>4-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-2-メチル-<i>N</i>-(5-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-004	 <p>4-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-2-メチル-<i>N</i>-(5-チアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>

【 0 4 2 7 】

10

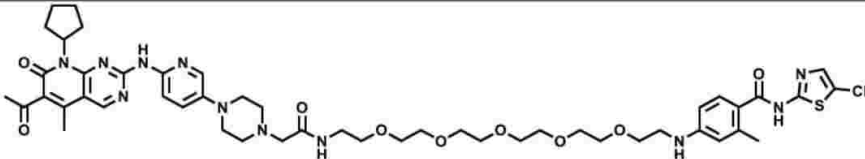
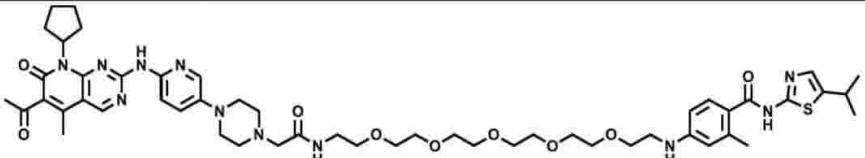
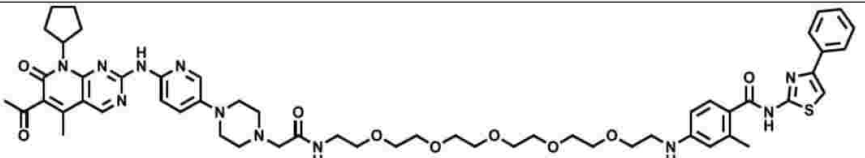
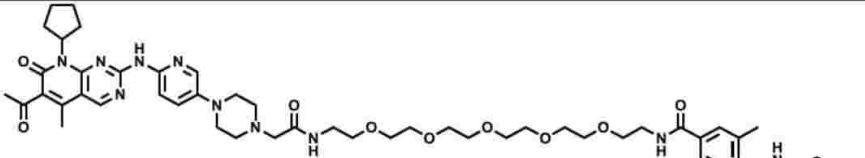
20

30

40

50

【表 4 - 2】

	4-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-2-メチル- <i>N</i> - (チアゾール-2-イル)ベンズアミド
CPD-005	 <p>4-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-<i>N</i>-(5-クロロ チアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-006	 <p>4-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-<i>N</i>-(5-イソプ ロピルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-007	 <p>4-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-2-メチル-<i>N</i>- (4-フェニルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-008	 <p><i>N</i>⁴-(1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)-2-メチル-<i>N</i>⁴-(5- メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド</p>

【 0 4 2 8 】

10

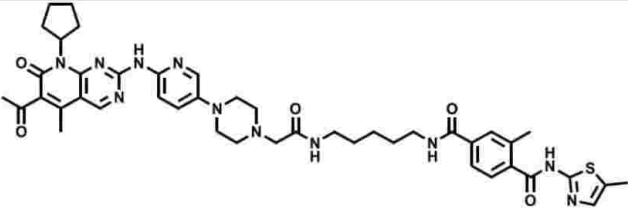
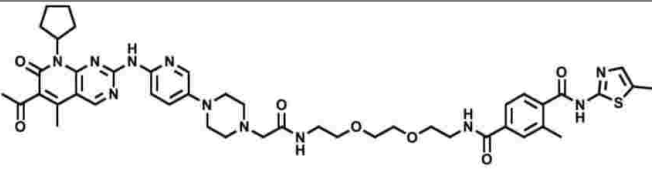
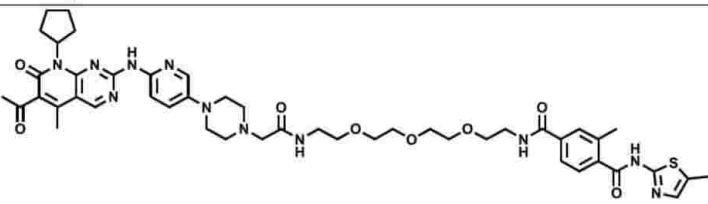
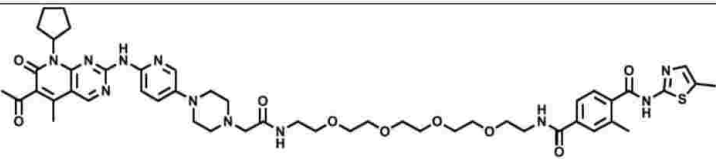
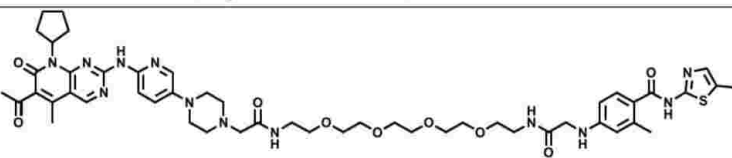
20

30

40

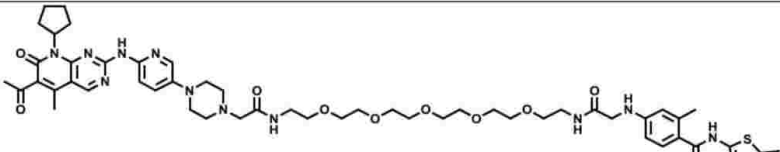
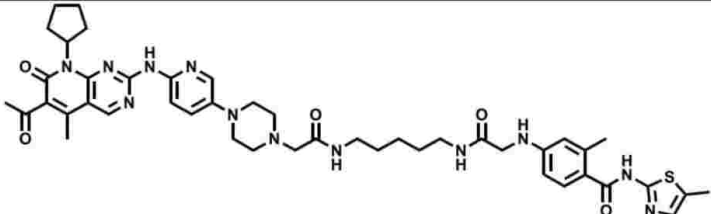
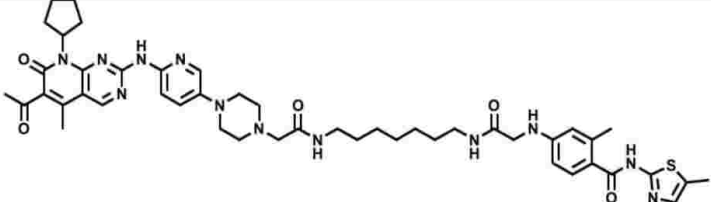
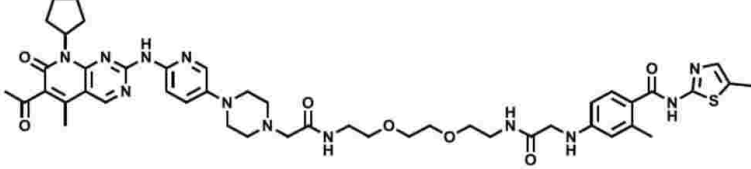
50

【表 4 - 3】

CPD-009	 <p><i>N</i>¹-(5-(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)アセトアミド)ペンチル)-2-メチル-<i>N</i>¹-(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド</p>	10
CPD-010	 <p><i>N</i>¹-(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-<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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)-2-メチル-<i>N</i>¹-(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド</p>	20
CPD-011	 <p><i>N</i>¹-(1-(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-6,9,12-トリオキサ-3-アザテトラデカン-14-イル)-2-メチル-<i>N</i>¹-(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド</p>	30
CPD-012	 <p><i>N</i>¹-(1-(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-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザヘプタデカン-17-イル)-2-メチル-<i>N</i>¹-(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド</p>	40
CPD-013	 <p>4-((20-(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</p>	

【 0 4 2 9 】

【表 4 - 4】

	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)-2,19-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザアイコシル)アミノ)-2-メチル- <i>N</i> -(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
CPD-014	 <p>4-((23-(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)-2,22-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3,21-ジアザトリコシル)アミノ)-2-メチル-<i>N</i>-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-015	 <p>4-((2-((5-(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)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-メチル-<i>N</i>-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-016	 <p>4-((2-((7-(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)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-メチル-<i>N</i>-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-017	 <p>4-((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-<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)-2,13-ジオキソ-6,9-ジオキサ-3,12-ジアザテトラデシル)アミノ)-2-メチル-<i>N</i>-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>

【 0 4 3 0】

10

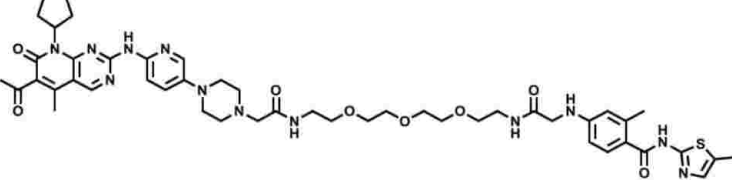
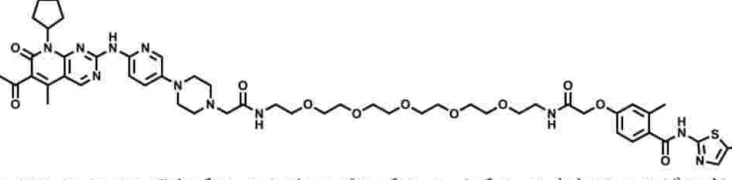
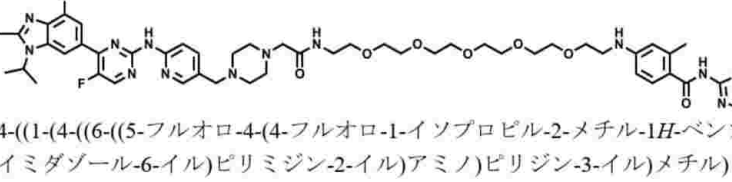
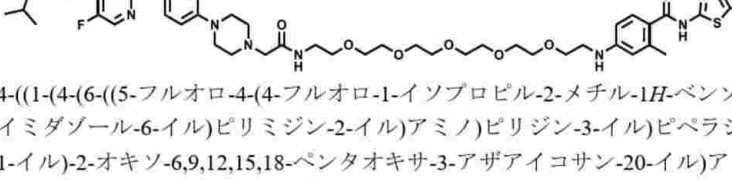
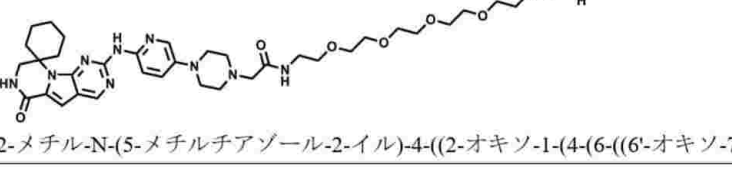
20

30

40

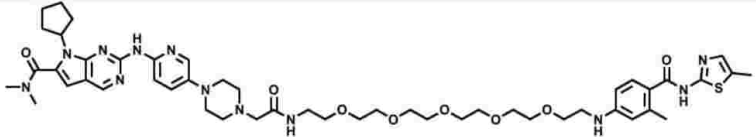
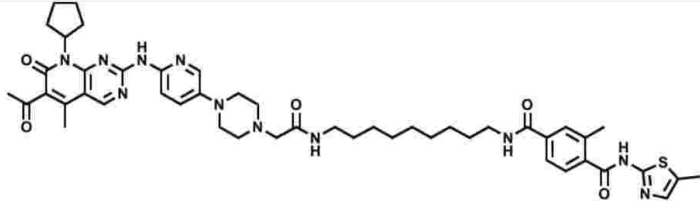
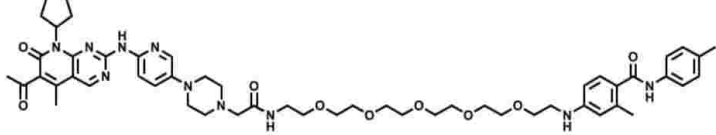
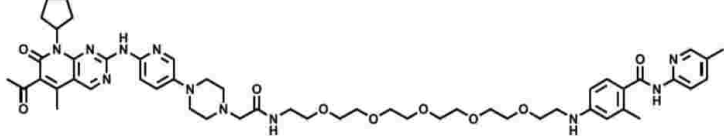
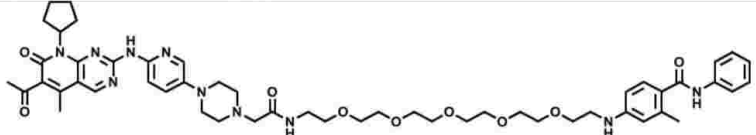
50

【表 4 - 5】

CPD-018	 <p>4-((17-(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)-2,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザヘプタデシル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	10
CPD-019	 <p>4-((23-(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)-2,22-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3,21-ジアザトリコシル)オキシ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	
CPD-020	 <p>4-((1-(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[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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	20
CPD-021	 <p>4-((1-(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[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)ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	30
CPD-022	 <p>2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)-4-((2-オキソ-1-(4-(6-((6'-オキソ-7,8'-</p>	40

【 0 4 3 1 】

【表 4 - 6】

	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)-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)ベンズアミド
CPD-023	 <p>7-シクロペンチル-<i>N,N</i>-ジメチル-2-((5-(4-(20-((3-メチル-4-((5-メチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-2-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコシル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-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</p>
CPD-024	 <p><i>N</i>⁴-(9-(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)アセトアミド)ノニル)-2-メチル-<i>N</i>⁴-(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド</p>
CPD-025	 <p>4-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-2-メチル-<i>N</i>-(<i>p</i>-トリル)ベンズアミド</p>
CPD-026	 <p>4-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-2-メチル-<i>N</i>-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-027	 <p>4-((1-(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</p>

【 0 4 3 2 】

10

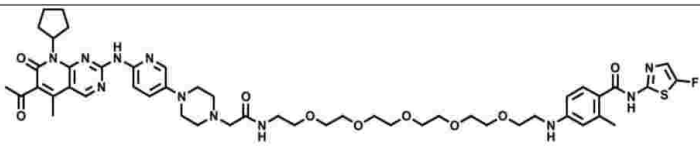
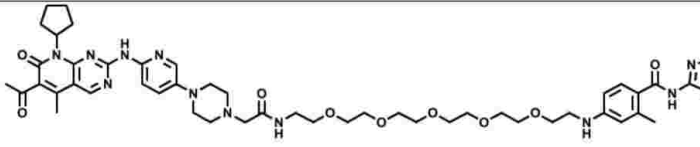
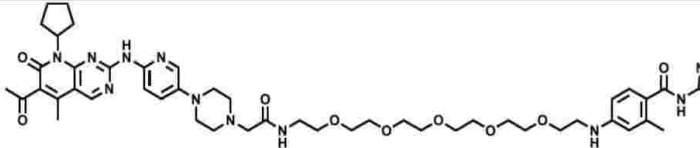
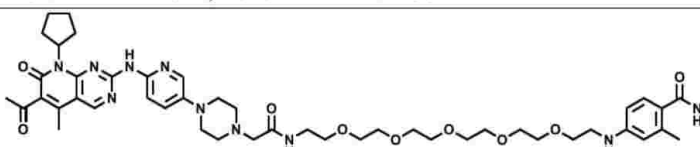
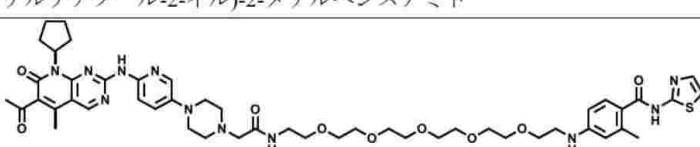
20

30

40

50

【表 4 - 7】

	ド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ビペラジン-1-イル)-2-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-2-メチル- <i>N</i> -フェニルベンズアミド
CPD-028	 <p>4-((1-(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)ビペラジン-1-イル)-2-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-<i>N</i>-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-029	 <p>4-((1-(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)ビペラジン-1-イル)-2-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-<i>N</i>-(5-シクロプロピルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-030	 <p>4-((1-(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)ビペラジン-1-イル)-2-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-<i>N</i>-(5-メトキシチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-031	 <p>4-((1-(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)ビペラジン-1-イル)-2-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-032	 <p>メチル 2-(4-((1-(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)ビペラジン-1-イル)-2-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-</p>

【 0 4 3 3 】

10

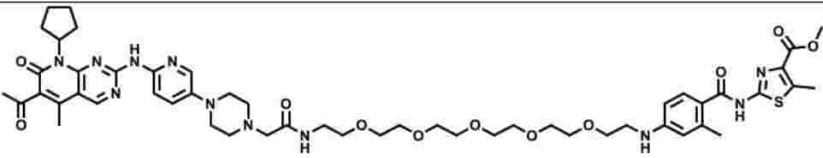
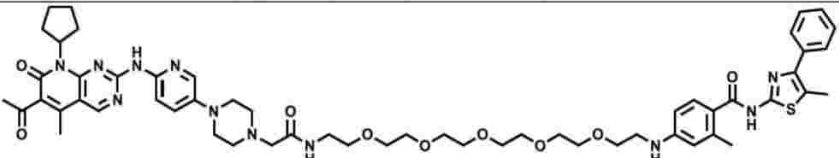
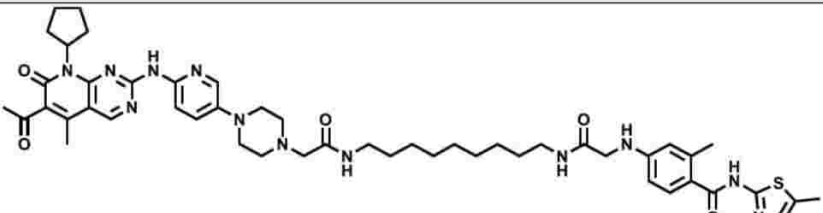
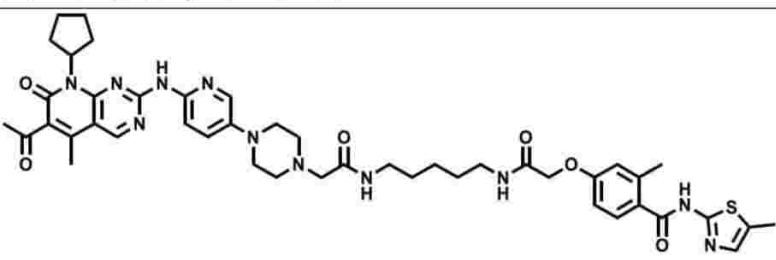
20

30

40

50

【表 4 - 8】

	2-メチルベンズアミド)チアゾール-5-カルボキシレート
CPD-033	 <p>メチル 2-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-2-メチルベンズアミド)-5-メチルチアゾール-4-カルボキシレート</p>
CPD-034	 <p>4-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-035	 <p>4-((2-((9-(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)アセトアミド)ノニル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-036	 <p>4-((2-((5-(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)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-2-オキソエトキシ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>

【 0 4 3 4】

10

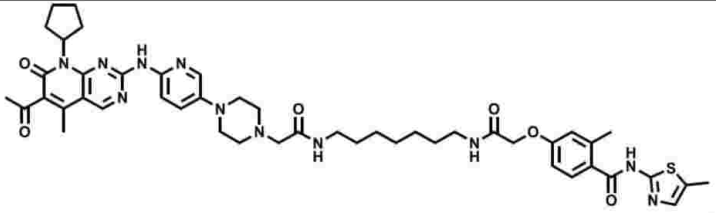
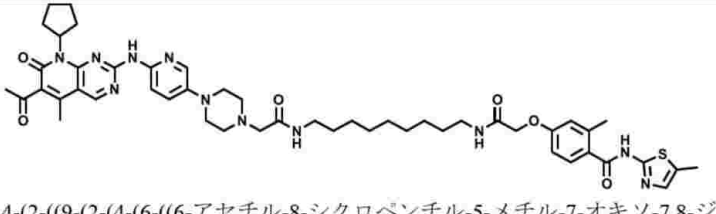
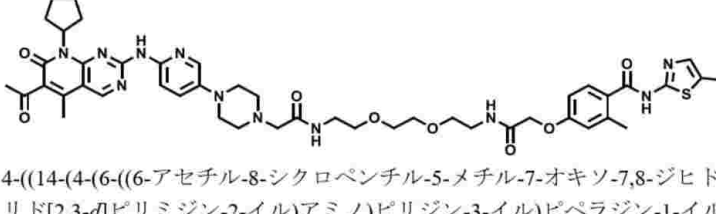
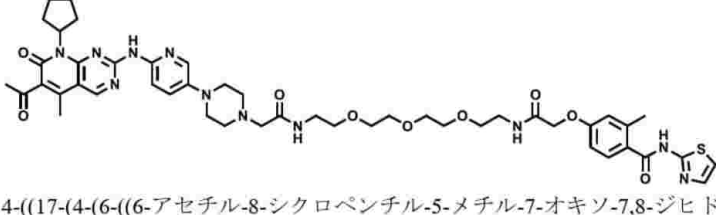
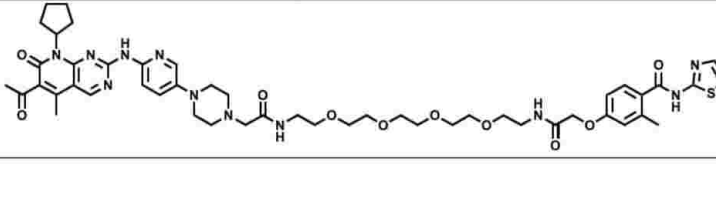
20

30

40

50

【表 4 - 9】

CPD-037	 <p>4-(2-((7-(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)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-2-オキソエトキシ)-2-メチル-<i>N</i>-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-038	 <p>4-(2-((9-(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)アセトアミド)ノニル)アミノ)-2-オキソエトキシ)-2-メチル-<i>N</i>-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-039	 <p>4-((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-<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)-2,13-ジオキソ-6,9-ジオキサ-3,12-ジアザテトラデシル)オキシ)-2-メチル-<i>N</i>-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-040	 <p>4-((17-(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)-2,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザヘプタデシル)オキシ)-2-メチル-<i>N</i>-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-041	 <p>4-((17-(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)-2,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザヘプタデシル)オキシ)-2-メチル-<i>N</i>-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>

【 0 4 3 5 】

10

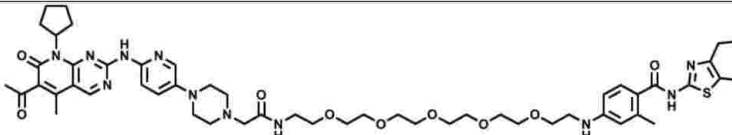
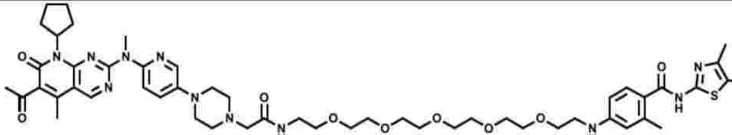
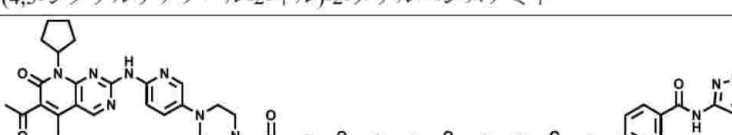
20

30

40

50

【表 4 - 1 1】

	キソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)- <i>N</i> -(4-シクロプロピル-5-メチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
CPD-047	 <p>4-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-<i>N</i>-(4-エチル-5-メチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-048	 <p><i>N</i>-(7-(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)アセトアミド)ヘプチル)-2-メチル-<i>N</i>-(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド</p>
CPD-049	 <p>4-((1-(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)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-050	 <p>4-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-<i>N</i>-(1,5-ジメチル-1<i>H</i>-ピラゾール-3-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-051	

【 0 4 3 7 】

10

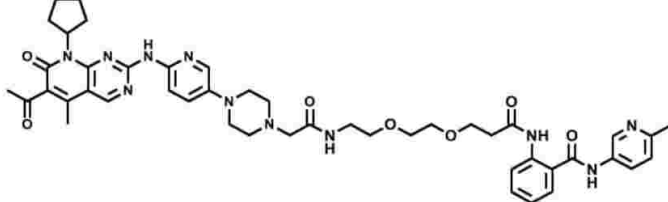
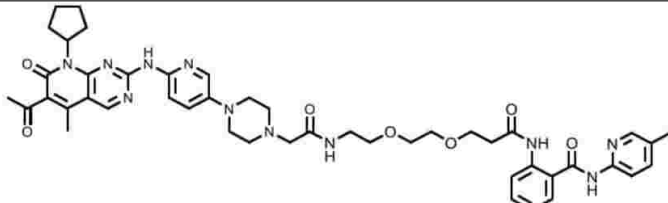
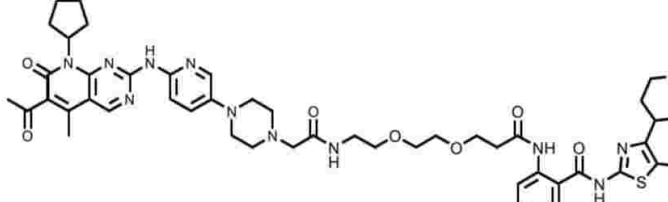
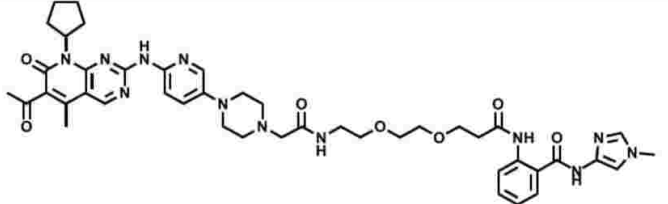
20

30

40

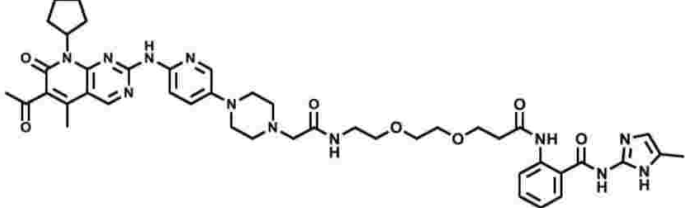
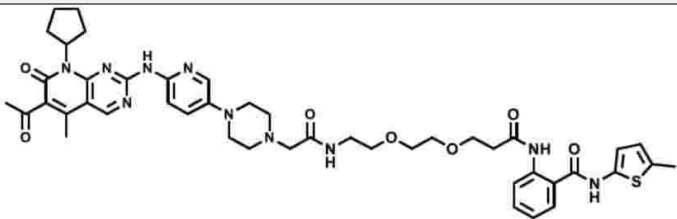
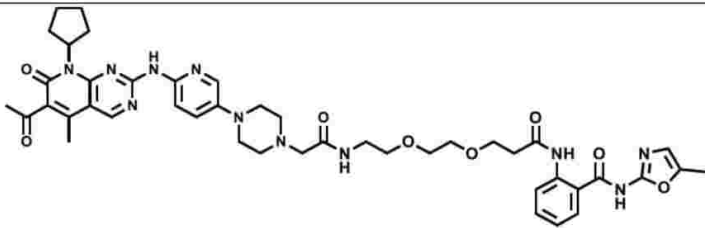
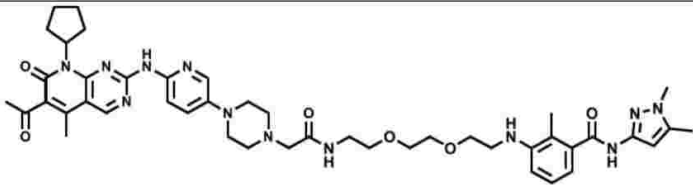
50

【表 4 - 1 4】

CPD-060	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミド</p>	10
CPD-061	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド</p>	20
CPD-062	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(5-メチル-4-(テトラヒドロ-2<i>H</i>-ピラン-4-イル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	30
CPD-063	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(1-メチル-1<i>H</i>-イミダゾール-4-イル)ベンズアミド</p>	40

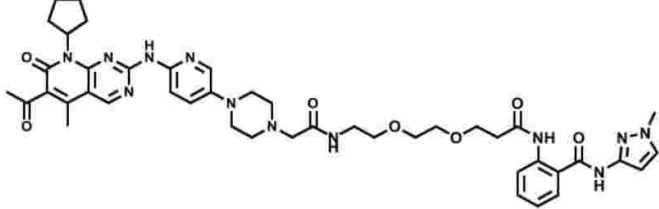
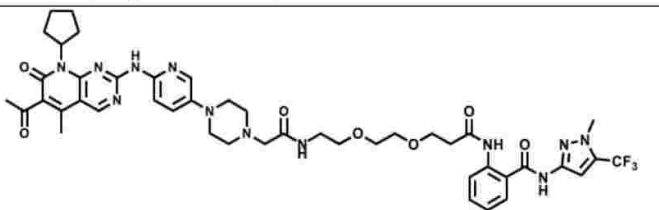
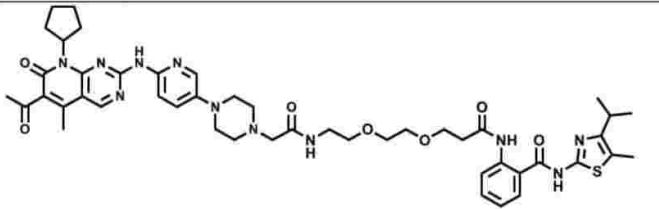
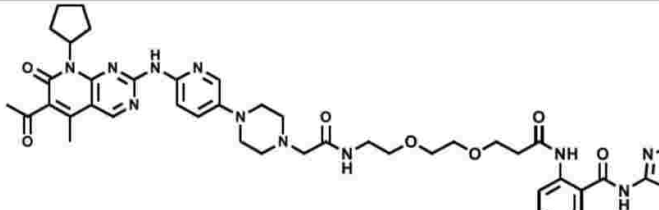
【 0 4 4 0 】

【表 4 - 1 5】

CPD-064	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(5-メチル-1<i>H</i>-イミダゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	10
CPD-065	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(5-メチルチオフェン-2-イル)ベンズアミド</p>	20
CPD-066	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(5-メチルオキサゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	30
CPD-067	 <p>3-((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-<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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-<i>N</i>-(1,5-ジメチル-1<i>H</i>-ピラゾール-3-イル)-2-メチルベンズアミド</p>	40

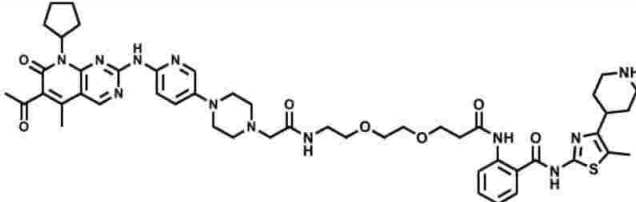
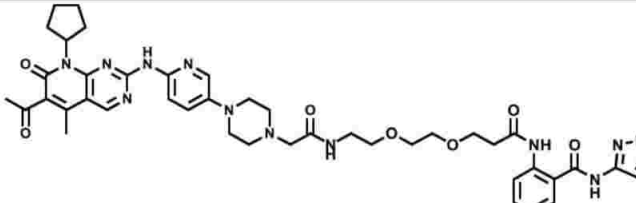
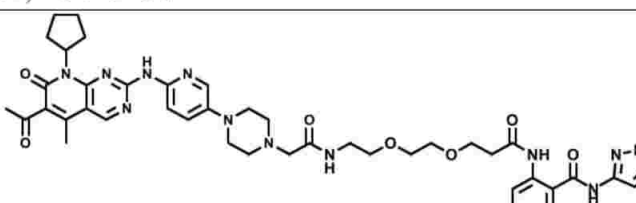
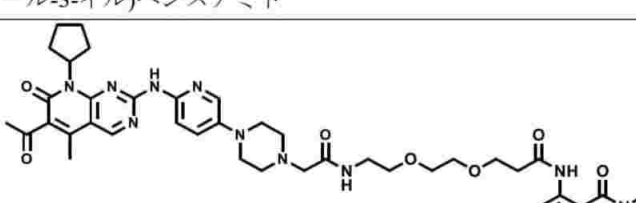
【 0 4 4 1 】

【表 4 - 1 6】

CPD-068	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド</p>	10
CPD-069	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1<i>H</i>-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド</p>	20
CPD-070	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(4-イソプロピル-5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	30
CPD-071	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(4-ブロモ-5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	40

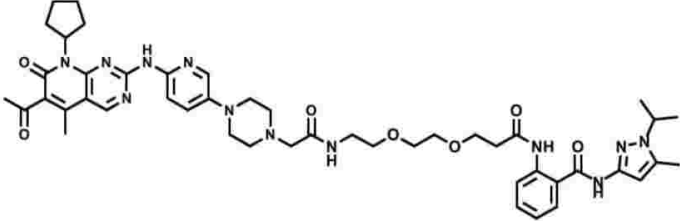
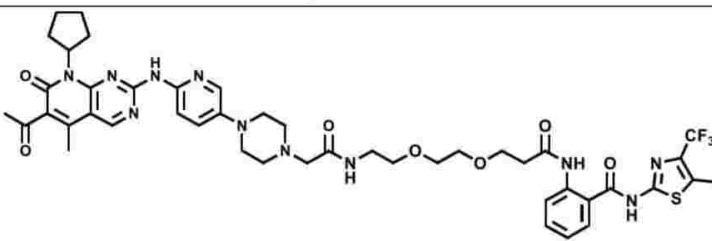
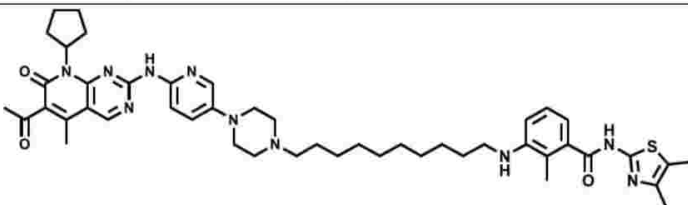
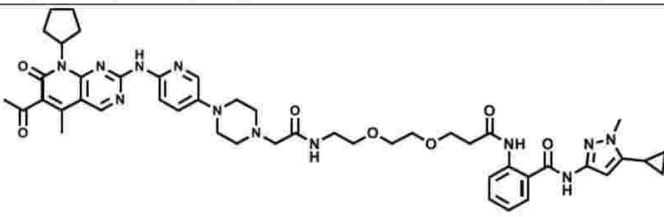
【 0 4 4 2 】

【表 4 - 1 7】

CPD-072	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(5-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	10
CPD-073	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(1<i>H</i>-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド</p>	20
CPD-074	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(5-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド</p>	30
CPD-075	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(4-エチル-5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	40

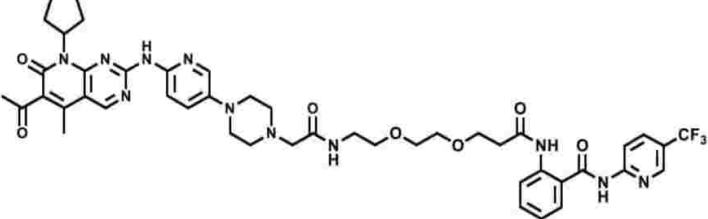
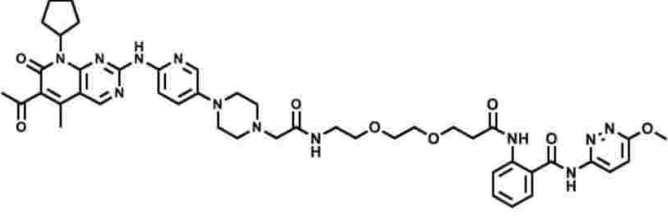
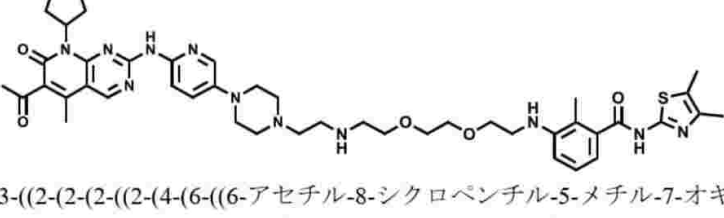
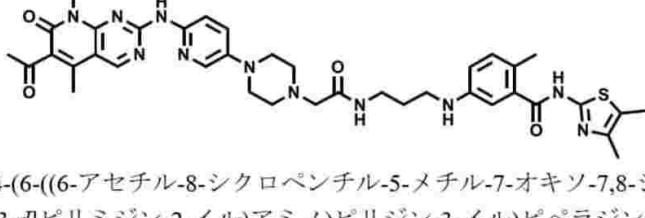
【 0 4 4 3 】

【表 4 - 1 8】

CPD-076	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(1-イソプロピル-5-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド</p>	10
CPD-077	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(5-メチル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	20
CPD-078	 <p>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-<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)デシル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>	30
CPD-079	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(5-シクロプロピル-1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド</p>	40

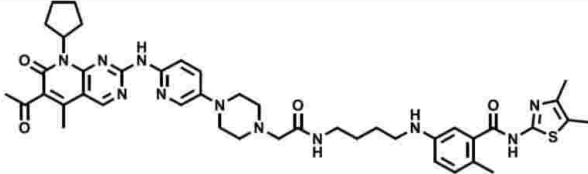
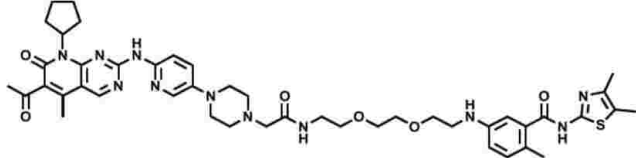
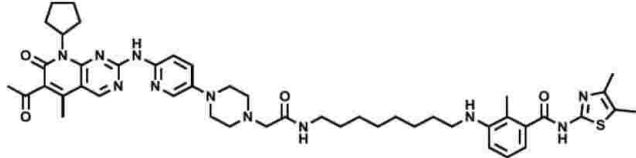
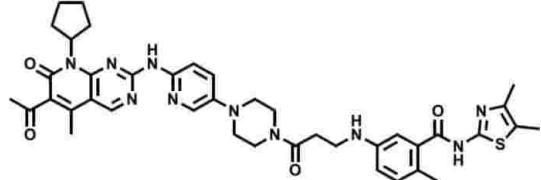
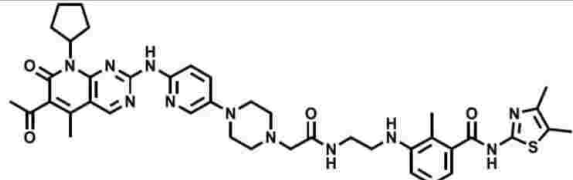
【 0 4 4 4 】

【表 4 - 2 0】

CPD-084	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド</p>	10
CPD-085	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド</p>	20
CPD-086	 <p>3-((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-<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)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>	30
CPD-087	 <p>5-((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)アセトアミド)プロピル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>	40

【 0 4 4 6 】

【表 4 - 2 1】

CPD-088	 <p>5-((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)アセトアミド)ブチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-089	 <p>5-((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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-090	 <p>3-((8-(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)アセトアミド)オクチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-091	 <p>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-<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)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-092	 <p>3-((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</p>

【 0 4 4 7 】

10

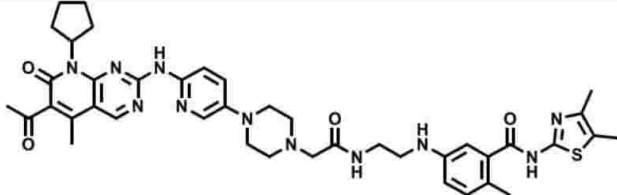
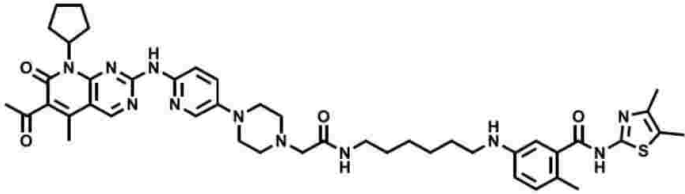
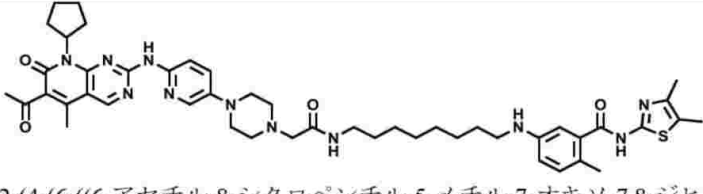
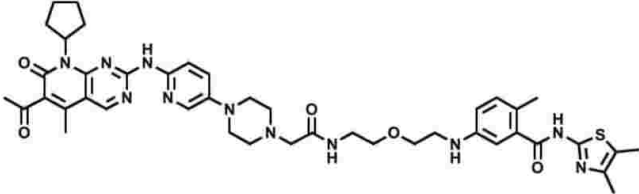
20

30

40

50

【表 4 - 2 2】

	<p>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)アセトアミド)エチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-093	 <p>5-((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)アセトアミド)エチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-094	 <p>5-((6-(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)アセトアミド)ヘキシル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-095	 <p>5-((8-(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)アセトアミド)オクチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-096	 <p>5-((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)アセトアミド)エトキシ)エチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>

【 0 4 4 8 】

10

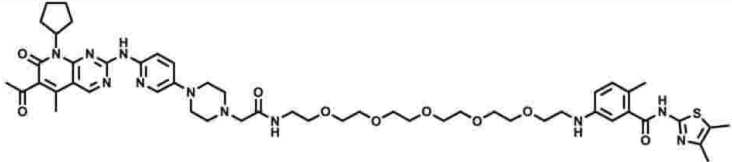
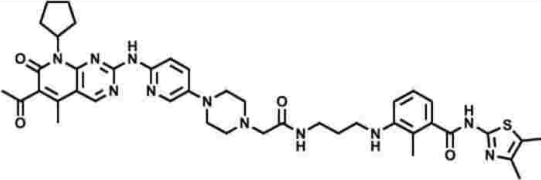
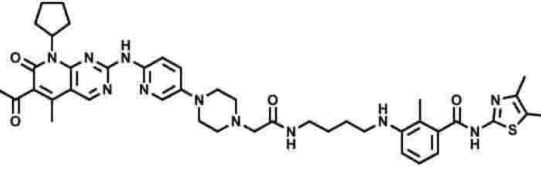
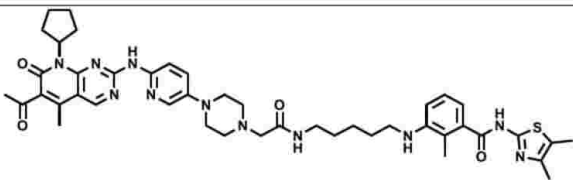
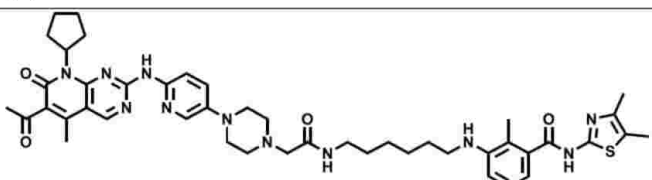
20

30

40

50

【表 4 - 2 3】

CPD-097	 <p>5-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-098	 <p>3-((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)アセトアミド)プロピル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-099	 <p>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-<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)アセトアミド)ブチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-100	 <p>3-((5-(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)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-101	 <p>3-((6-(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</p>

【 0 4 4 9 】

10

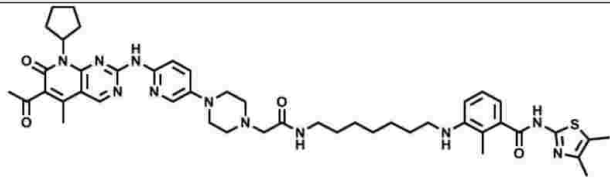
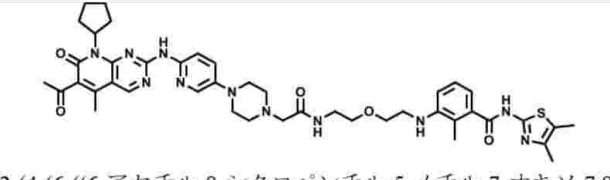
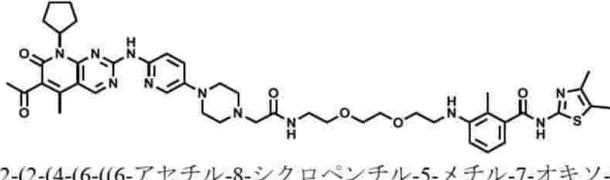
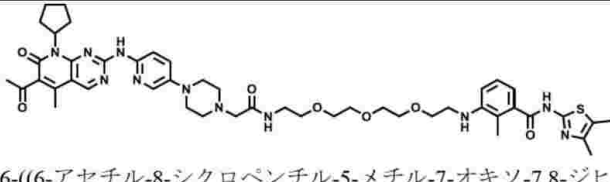
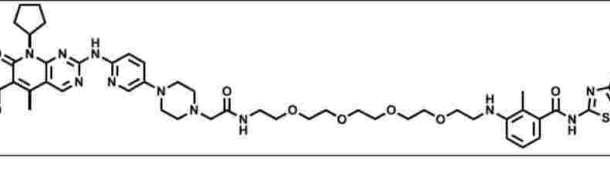
20

30

40

50

【表 4 - 2 4】

	<p>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)アセトアミド)ヘキシル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-102	 <p>3-((7-(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)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-103	 <p>3-((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)アセトアミド)エトキシ)エチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-104	 <p>3-((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-<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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-105	 <p>3-((1-(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-6,9,12-トリオキサ-3-アザテトラデカン-14-イル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-106	

【 0 4 5 0 】

10

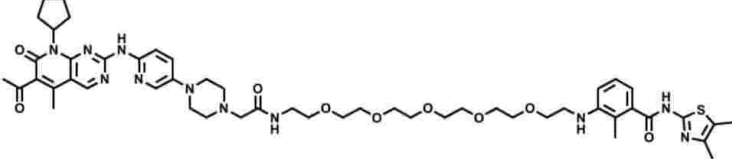
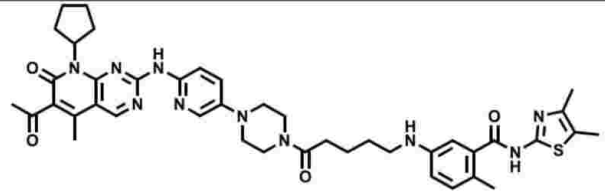
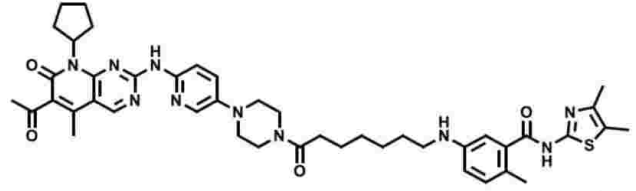
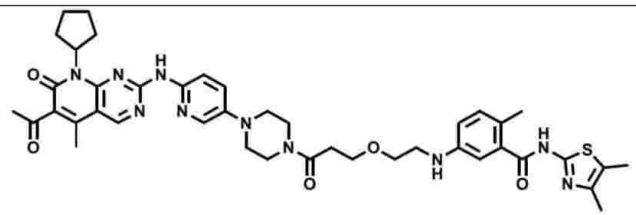
20

30

40

50

【表 4 - 2 5】

	3-((1-(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-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザヘプタデカン-17-イル)アミノ)- <i>N</i> -(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
CPD-107	 <p>3-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-108	 <p>5-((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)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-109	 <p>5-((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)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-110	 <p>5-((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)エチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>

【 0 4 5 1】

10

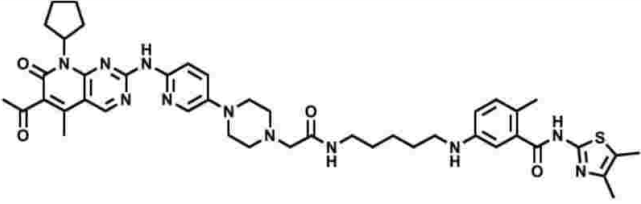
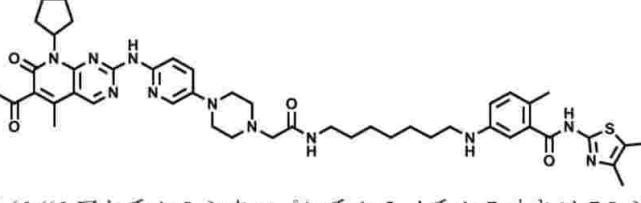
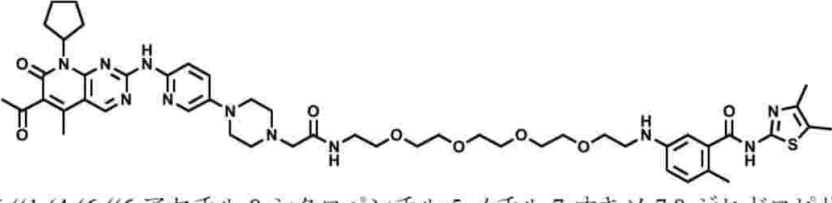
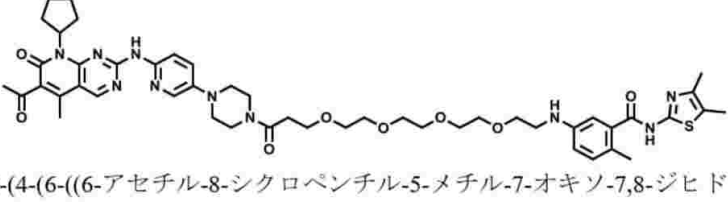
20

30

40

50

【表 4 - 2 7】

	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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)- <i>N</i> -(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
CPD-116	 <p>5-((5-(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)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-117	 <p>5-((7-(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)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-118	 <p>5-((1-(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-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザヘプタデカン-17-イル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-119	 <p>5-((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)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>

【 0 4 5 3 】

10

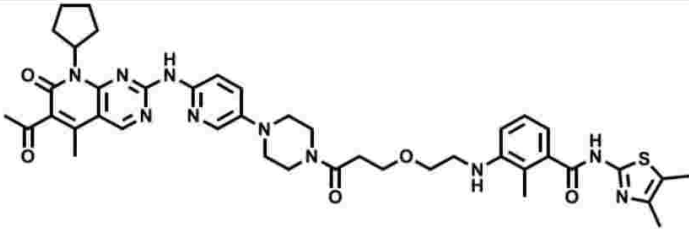
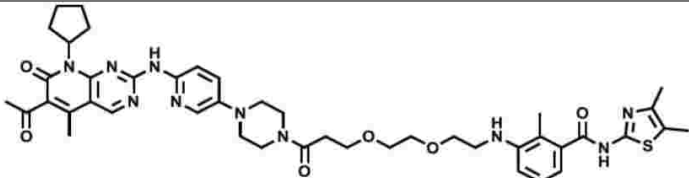
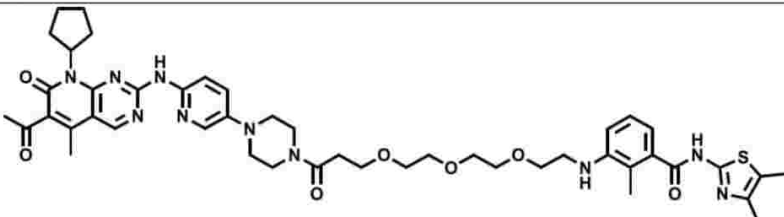
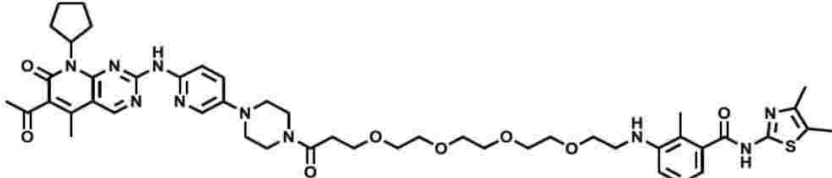
20

30

40

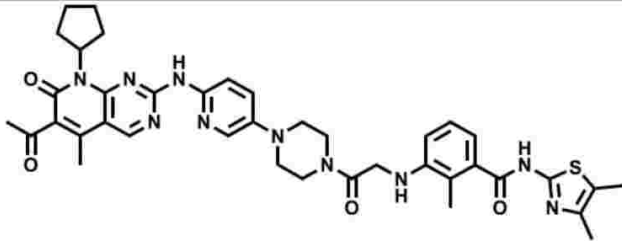
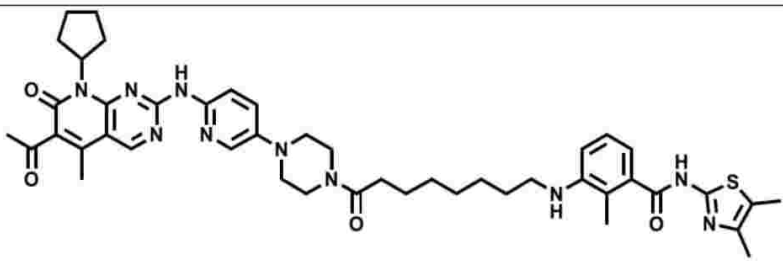
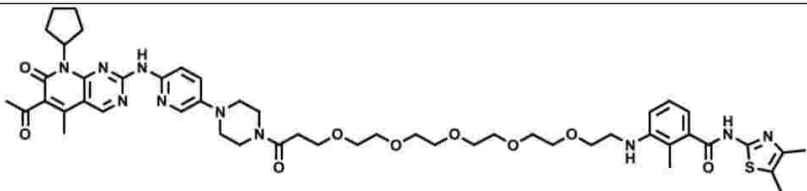
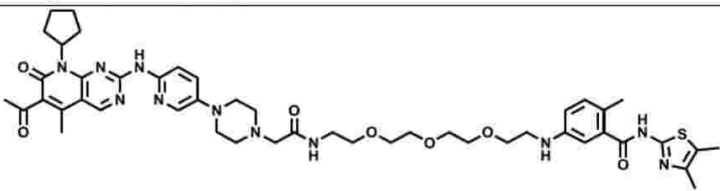
50

【表 4 - 2 8】

CPD-120	 <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)エチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>	10
CPD-121	 <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-<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)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>	20
CPD-122	 <p>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-<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)エトキシ)エチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>	30
CPD-123	 <p>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-<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)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>	40

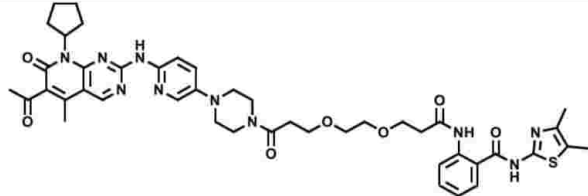
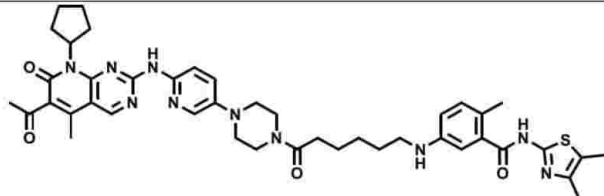
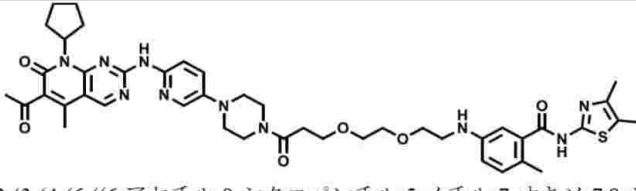
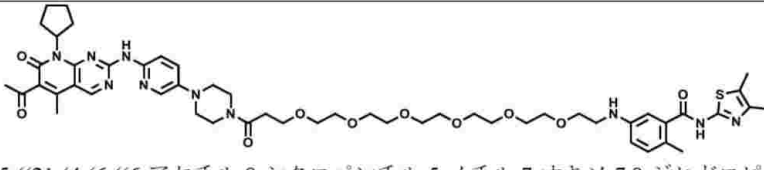
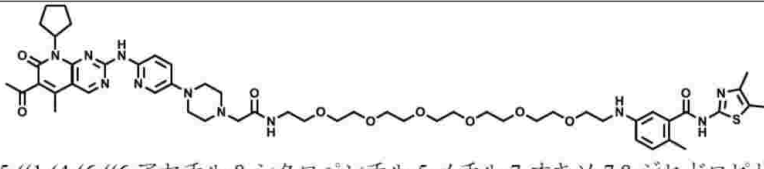
【 0 4 5 4】

【表 4 - 2 9】

CPD-124	 <p>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)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>	10
CPD-125	 <p>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-<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)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>	20
CPD-126	 <p>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-<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)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>	30
CPD-127	 <p>5-((1-(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-6,9,12-トリオキサ-3-アザテトラデカン-14-イル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>	40

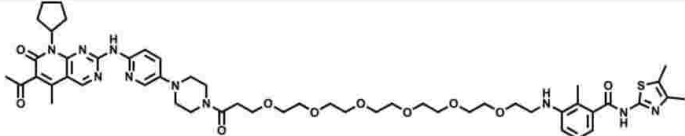
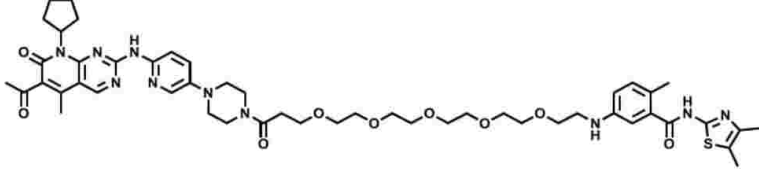
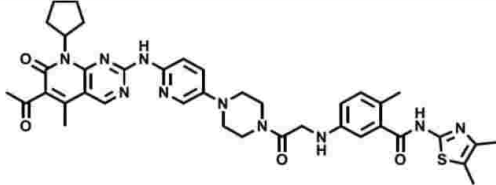
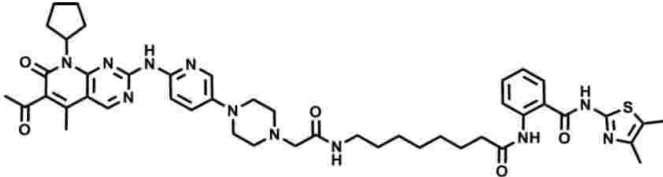
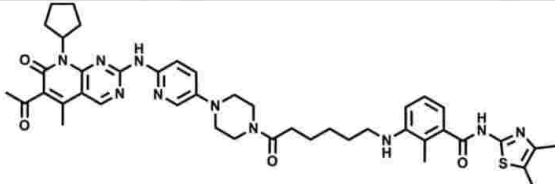
【 0 4 5 5 】

【表 4 - 3 0】

CPD-128	 <p>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)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	10
CPD-129	 <p>5-((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)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>	20
CPD-130	 <p>5-((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)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>	30
CPD-131	 <p>5-((21-(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)-21-オキソ-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサヘンアイコシル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>	40
CPD-132	 <p>5-((1-(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)-21-オキソ-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサヘンアイコシル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>	50

【 0 4 5 6 】

【表 4 - 3 1】

	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-6,9,12,15,18,21-ヘキサオキサ-3-アザトリコサン-23-イル)アミノ)- <i>N</i> -(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
CPD-133	 <p>3-((21-(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)-21-オキソ-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサヘンアイコシル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-134	 <p>5-((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-<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)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-135	 <p>5-((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)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-136	 <p>2-(8-(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)アセトアミド)オクタンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-137	

【 0 4 5 7 】

10

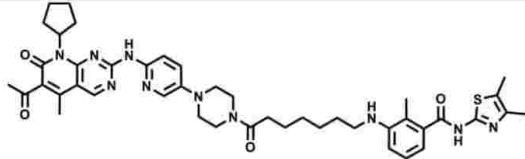
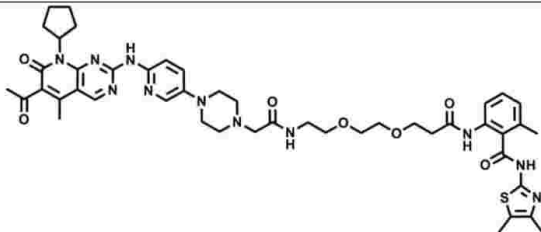
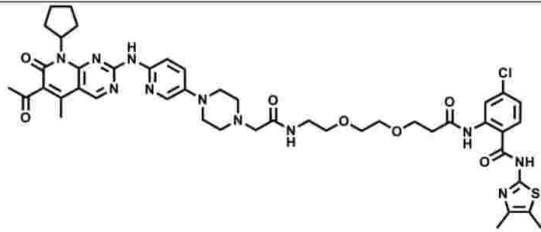
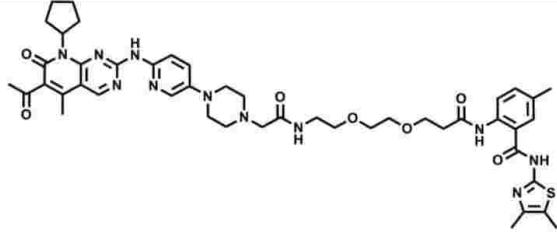
20

30

40

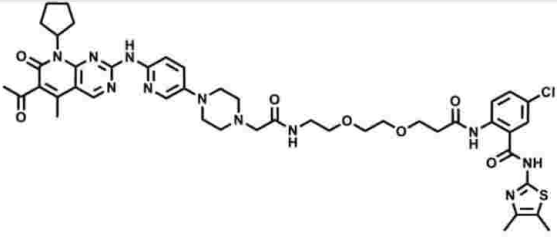
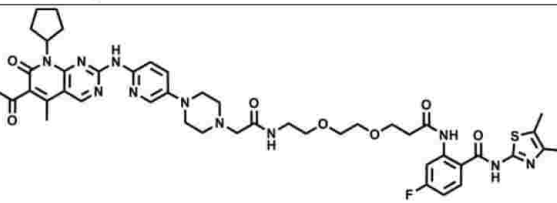
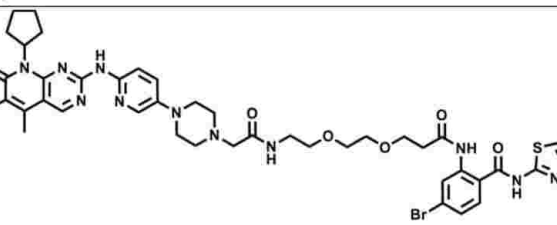
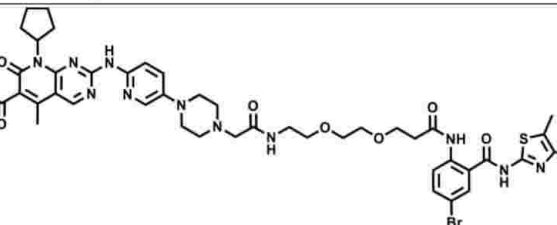
50

【表 4 - 3 2】

	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- <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)- <i>N</i> -(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
CPD-138	 <p>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-<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)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-139	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-6-メチルベンズアミド</p>
CPD-140	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-4-クロロ-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-141	 <p>2-(3-(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</p>

【 0 4 5 8 】

【表 4 - 3 3】

	ル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)- <i>N</i> -(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5-メチルベンズアミド
CPD-142	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-5-クロロ-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-143	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-4-フルオロベンズアミド</p>
CPD-144	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-4-ブロモ-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-145	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-5-ブロモ-<i>N</i>-(4,5-ジメチ</p>

【 0 4 5 9 】

10

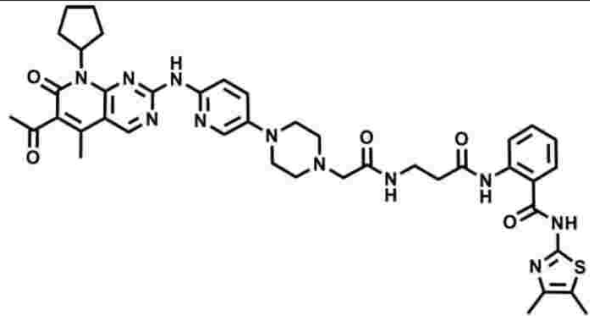
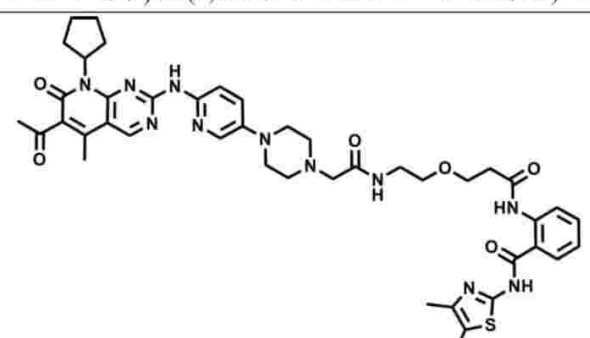
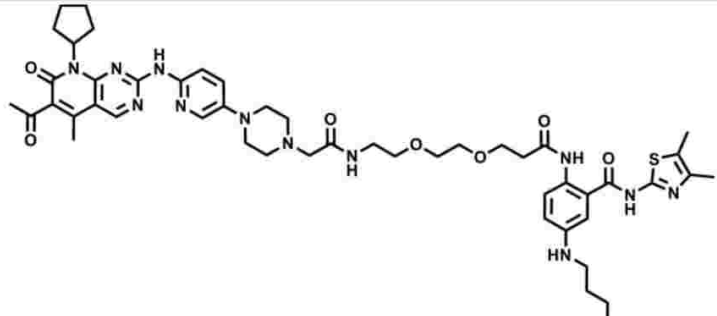
20

30

40

50

【表 4 - 3 4】

	ルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
CPD-146	 <p>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)アセトアミド)プロパンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-147	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-148	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-5-(ブチルアミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>

【 0 4 6 0 】

10

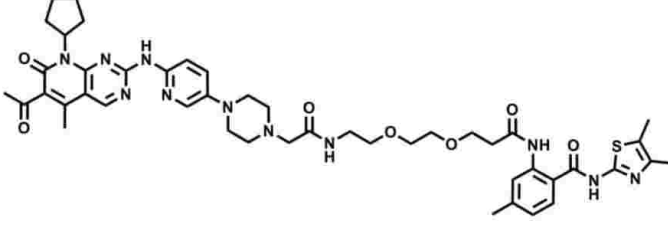
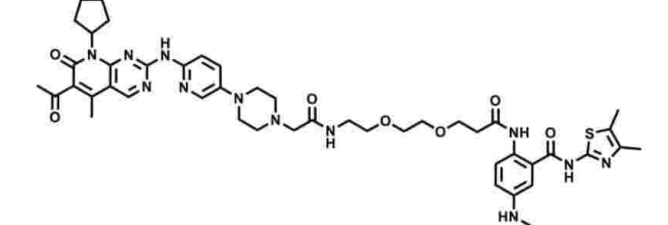
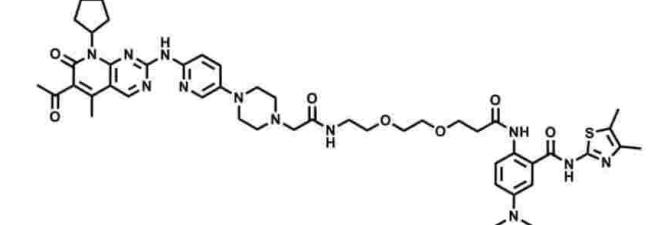
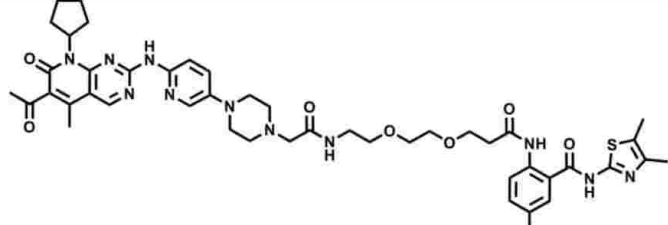
20

30

40

50

【表 4 - 3 5】

CPD-149	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-4-メチルベンズアミド</p>
CPD-150	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5-(メチルアミノ)ベンズアミド</p>
CPD-151	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-5-(ジメチルアミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-152	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5-(ジメチルアミノ)-4-フルオロベンズアミド</p>

【 0 4 6 1 】

10

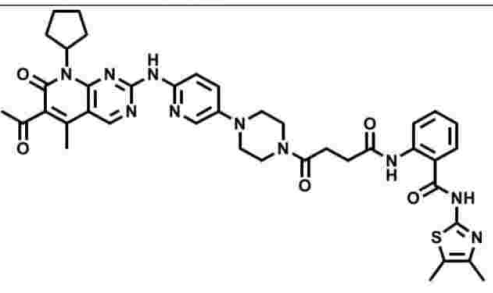
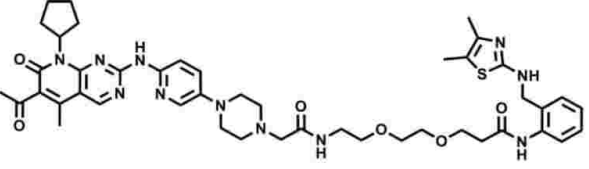
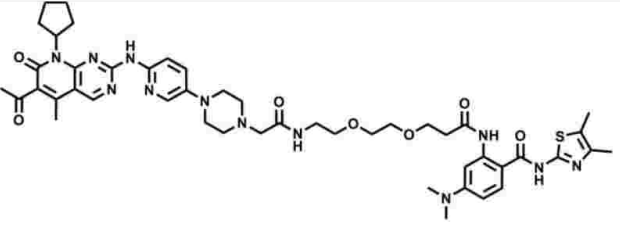
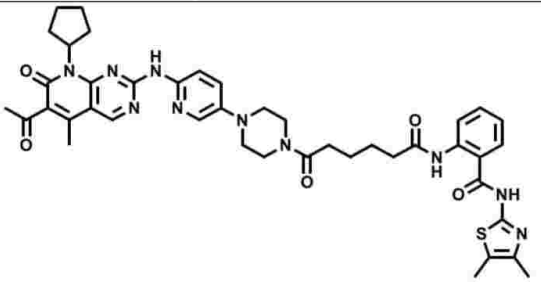
20

30

40

50

【表 4 - 3 6】

	ール-2-イル)-5-フルオロベンズアミド
CPD-153	 <p>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-オキソプタンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-154	 <p>3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)-<i>N</i>-(2-(((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)アミノ)メチル)フェニル)プロパンアミド</p>
CPD-155	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-4-(ジメチルアミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-156	 <p>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)-6-オキソヘキサナムド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>

【 0 4 6 2 】

10

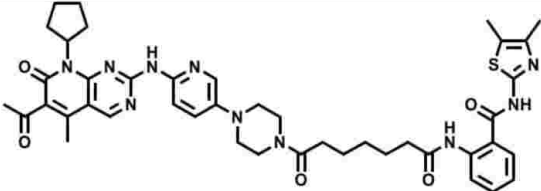
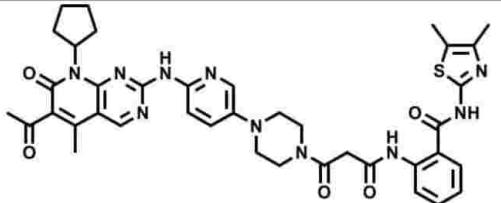
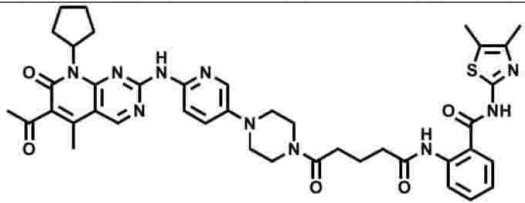
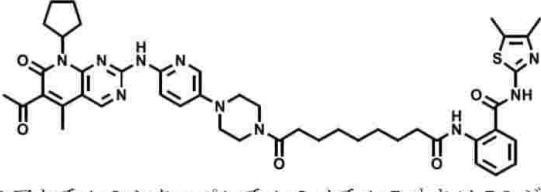
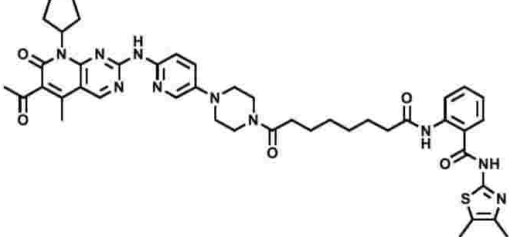
20

30

40

50

【表 4 - 3 7】

CPD-157	 <p>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-オキソヘプタンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-158	 <p>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)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-159	 <p>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-<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)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-160	 <p>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-<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)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-161	

【 0 4 6 3 】

10

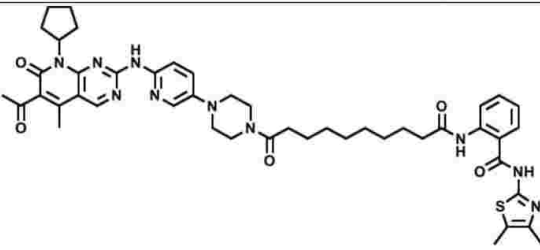
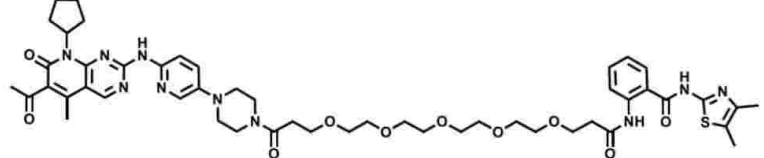
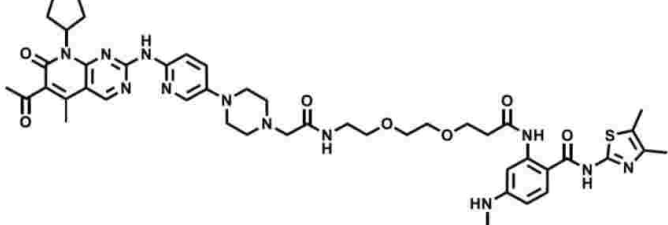
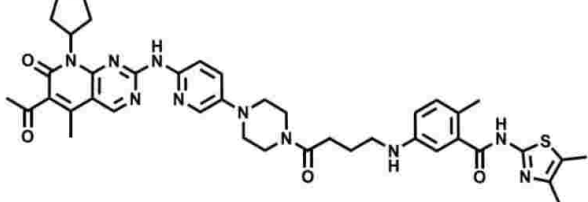
20

30

40

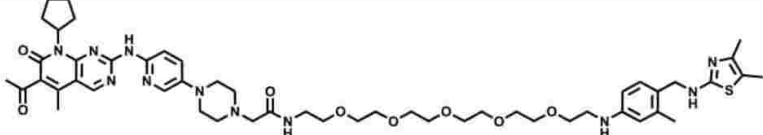
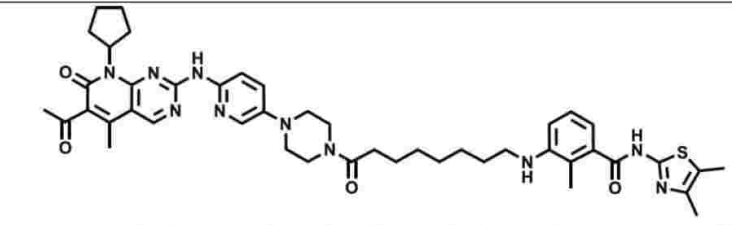
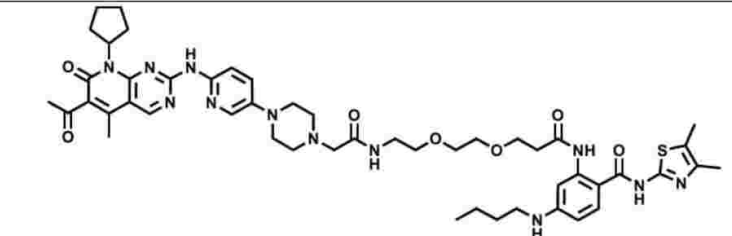
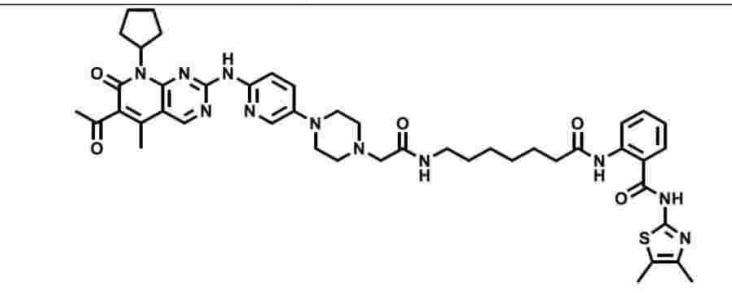
50

【表 4 - 3 8】

	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- <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)- <i>N</i> -(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
CPD-162	 <p>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)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-163	 <p>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-<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-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)-19-オキソ-4,7,10,13,16-ペンタオキサノナデカンアミド</p>
CPD-164	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-4-(メチルアミノ)ベンズアミド</p>
CPD-165	 <p>5-((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)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>

【 0 4 6 4 】

【表 4 - 3 9】

CPD-166	 <p>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>-(17-(((4-(((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-3-メチルフェニル)アミノ)-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル)アセトアミド</p>
CPD-167	 <p>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-<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)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-168	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-4-(ブチルアミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-169	 <p>2-(7-(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)アセトアミド)ヘプタンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>

【 0 4 6 5 】

10

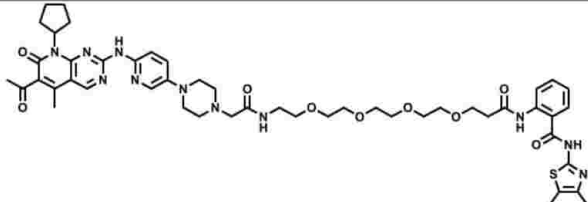
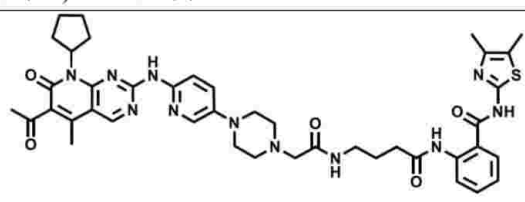
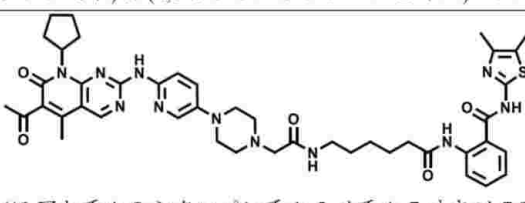
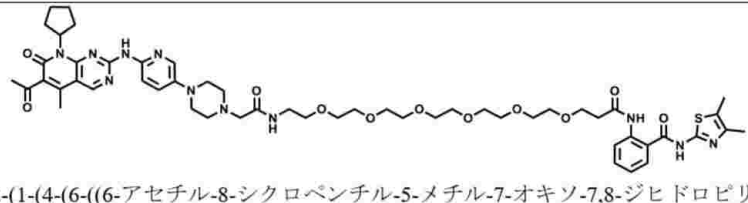
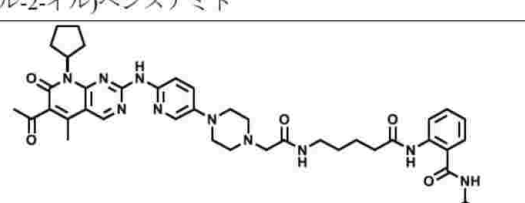
20

30

40

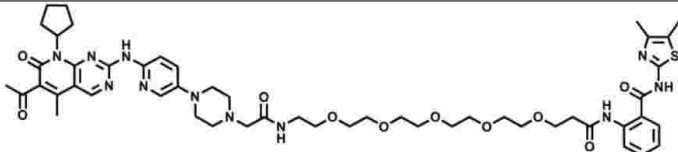
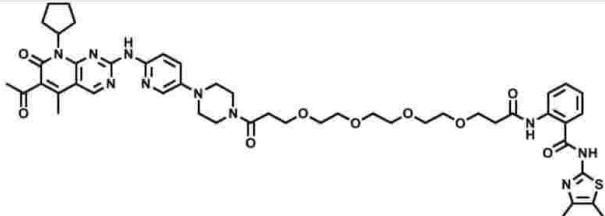
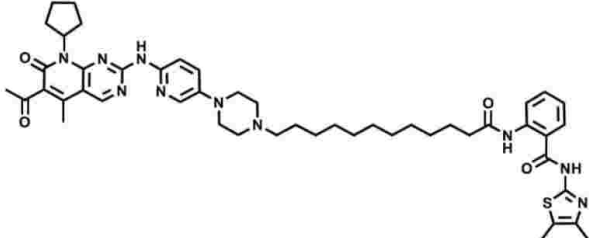
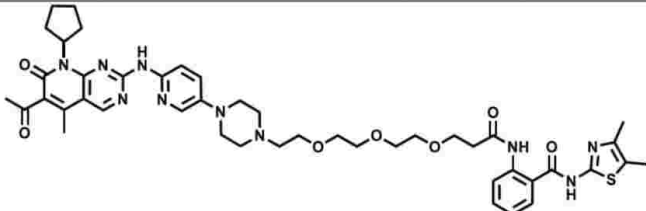
50

【表 4 - 4 0】

CPD-170	 <p>2-(1-(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-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザオクタデカン-18-アミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	10
CPD-171	 <p>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)アセトアミド)ブタンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	20
CPD-172	 <p>2-(6-(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)アセトアミド)ヘキサンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	30
CPD-173	 <p>2-(1-(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-6,9,12,15,18,21-ヘキサオキサ-3-アザテトラコサン-24-アミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	40
CPD-174		

【 0 4 6 6 】

【表 4 - 4 1】

	2-(5-(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)アセトアミド)ペンタンアミド)- <i>N</i> -(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
CPD-175	 <p>2-(1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザヘンアイコサン-21-アミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-176	 <p>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-<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-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)-16-オキソ-4,7,10,13-テトラオキサヘキサデカンアミド</p>
CPD-177	 <p>2-(12-(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)ドデカンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-178	 <p>2-(3-(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)エトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>

【 0 4 6 7 】

10

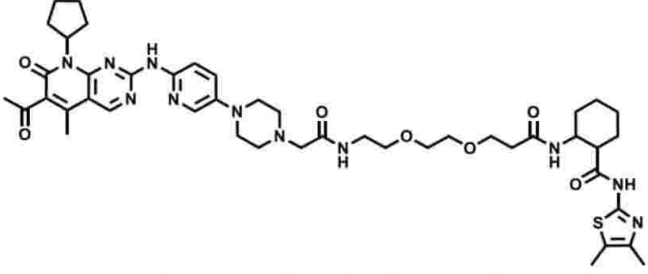
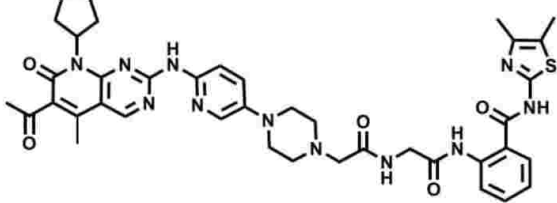
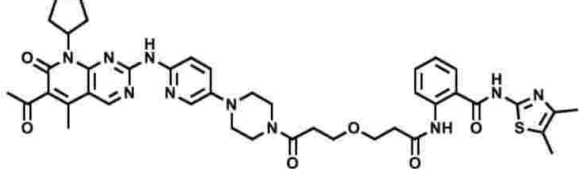
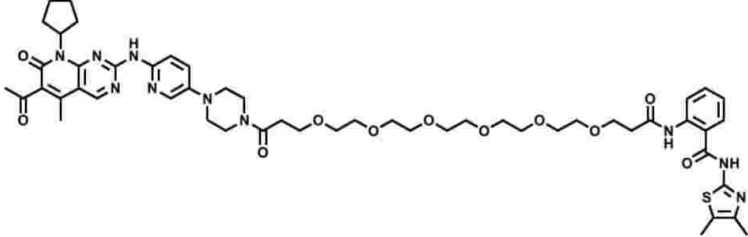
20

30

40

50

【表 4 - 4 2】

CPD-179	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド</p>
CPD-180	 <p>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)アセトアミド)アセトアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-181	 <p>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-<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)プロパンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-182	 <p>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)-<i>N</i>-(2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)-22-オキソ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサドコサンアミド</p>

【 0 4 6 8 】

10

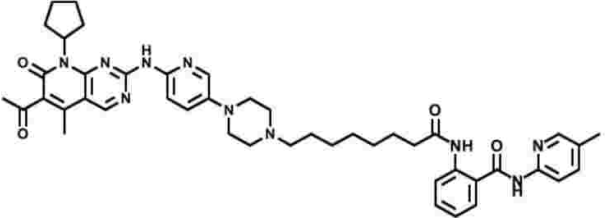
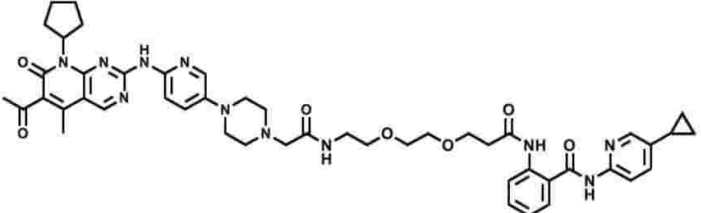
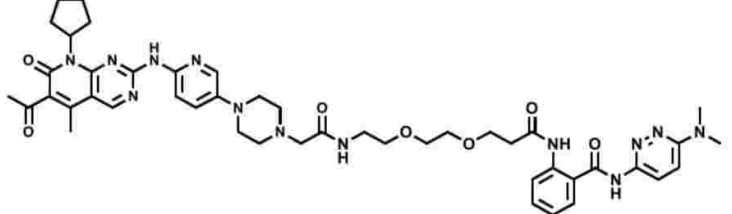
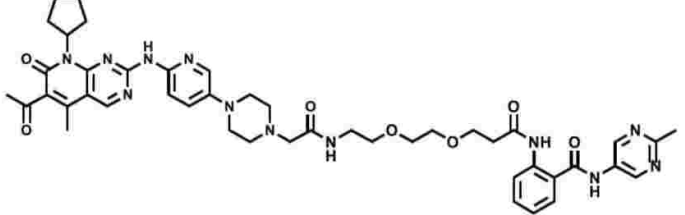
20

30

40

50

【表 4 - 4 3】

CPD-183	 <p>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-<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)オクタナミド)-<i>N</i>-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-184	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-185	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)ベンズアミド</p>
CPD-186	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(2-メチルピリミジン-5-イル)ベンズアミド</p>

【 0 4 6 9 】

10

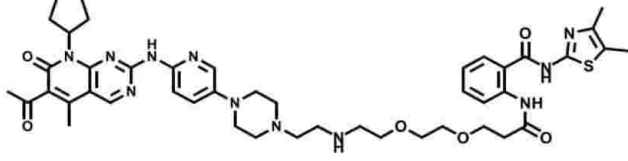
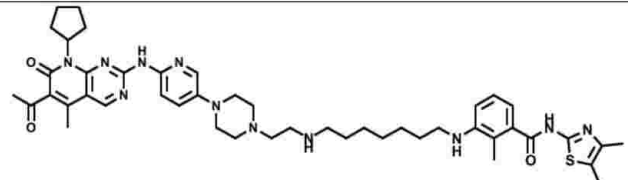
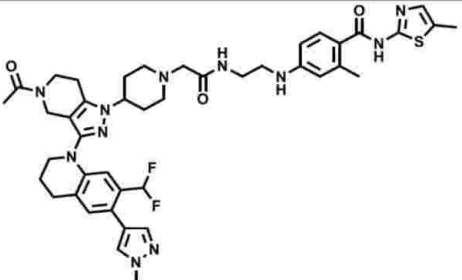
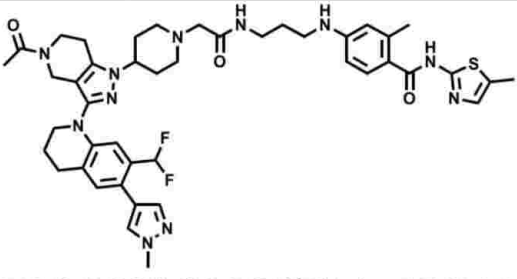
20

30

40

50

【表 4 - 4 4】

CPD-187	 <p>2-(3-(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)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-188	 <p>3-((7-((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)ビペラジン-1-イル)エチル)アミノ)ヘプチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-189	 <p>4-((2-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ビペリジン-1-イル)アセトアミド)エチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-190	 <p>4-((3-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ビペリジン-1-イル)アセトアミド)プロピル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>

【 0 4 7 0 】

10

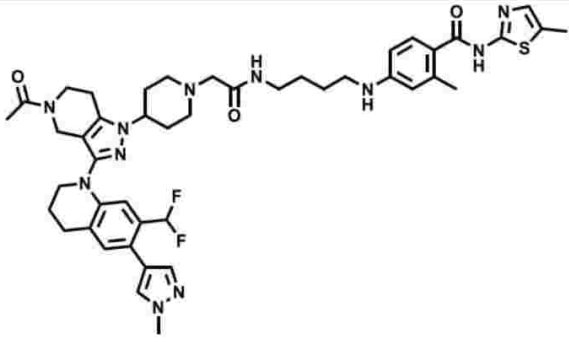
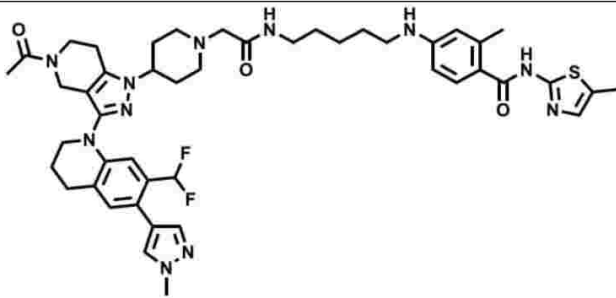
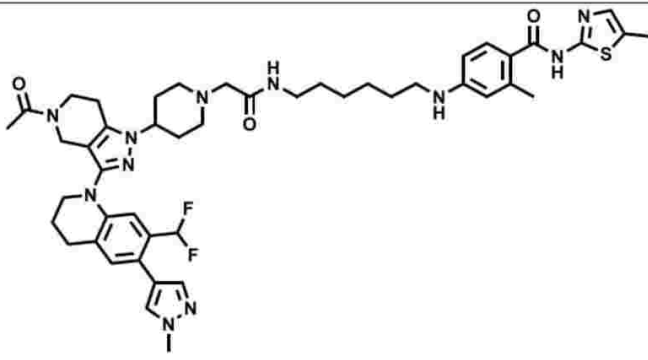
20

30

40

50

【表 4 - 4 5】

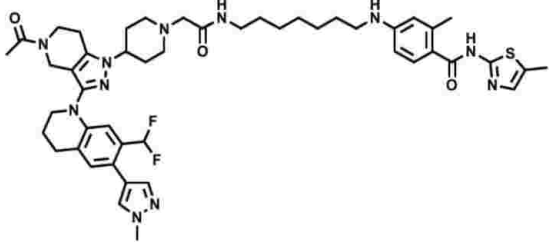
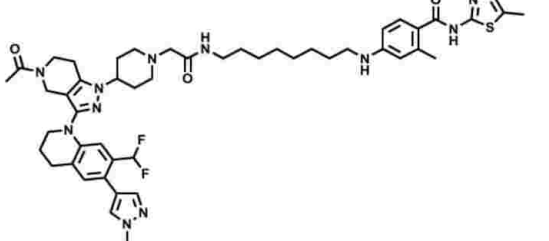
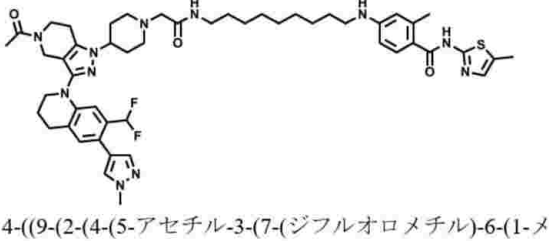
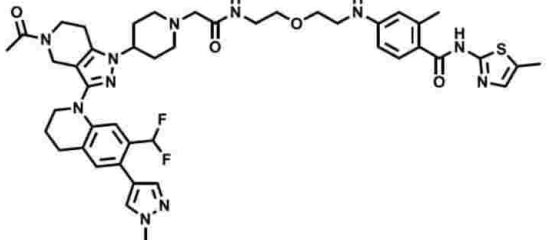
CPD-191	 <p>4-((4-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)ブチル)アミノ)-2-メチル-<i>N</i>-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	10
CPD-192	 <p>4-((5-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-2-メチル-<i>N</i>-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	20
CPD-193	 <p>4-((6-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)ヘキシル)アミノ)-2-メチル-<i>N</i>-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	30

【 0 4 7 1 】

40

50

【表 4 - 4 6】

CPD-194	 <p>4-((7-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-2-メチル-<i>N</i>-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-195	 <p>4-((8-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)オクチル)アミノ)-2-メチル-<i>N</i>-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-196	 <p>4-((9-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)ノニル)アミノ)-2-メチル-<i>N</i>-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-197	 <p>4-((2-(2-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)エチル)オキシエチル)-2-メチル-<i>N</i>-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>

【 0 4 7 2 】

10

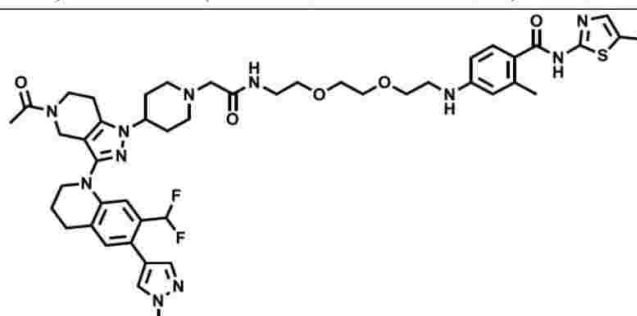
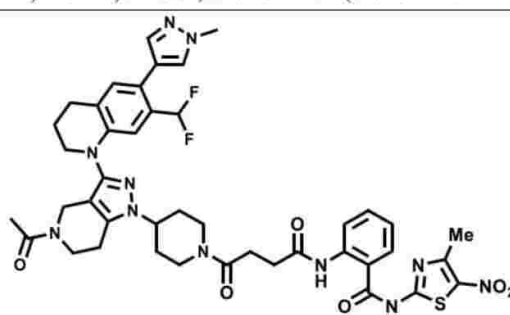
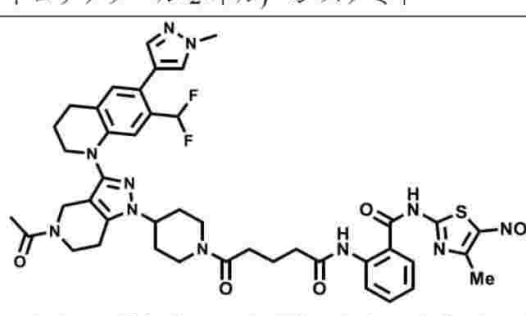
20

30

40

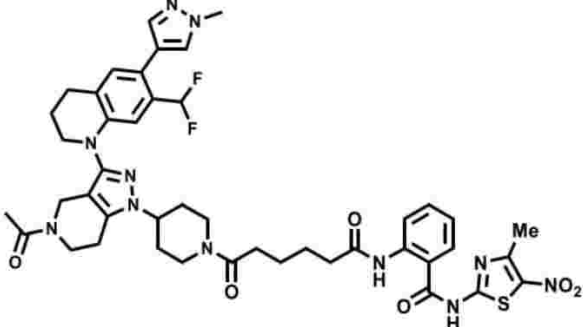
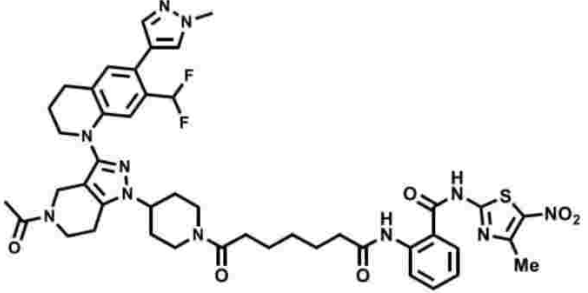
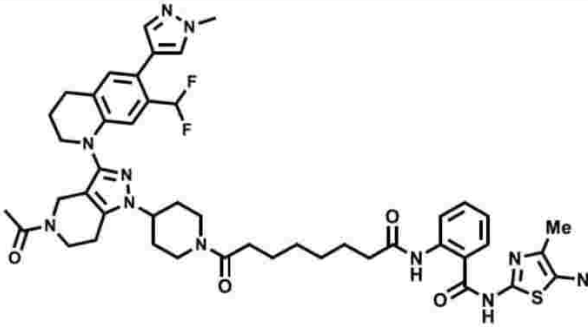
50

【表 4 - 4 7】

	[4,3- <i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エチル)アミノ)-2-メチル- <i>N</i> -(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド	
CPD-198	 <p>4-((2-(2-(2-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-メチル-<i>N</i>-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	10
CPD-199	 <p>2-(4-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-4-オキソブタンアミド)-<i>N</i>-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	20
CPD-200	 <p>2-(5-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-5-オキソペンタンアミド)-<i>N</i>-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	30

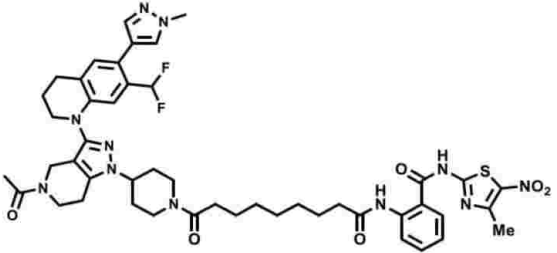
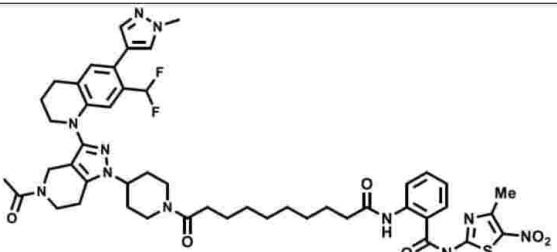
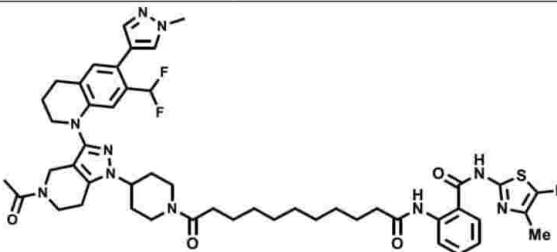
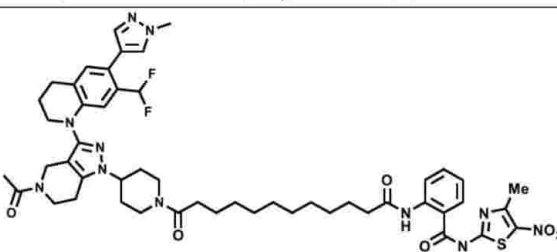
【 0 4 7 3 】

【表 4 - 4 8】

CPD-201	 <p>2-(6-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-6-オキソヘキサンアミド)-<i>N</i>-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	10
CPD-202	 <p>2-(7-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-7-オキソヘプタンアミド)-<i>N</i>-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	20
CPD-203	 <p>2-(8-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-8-オキソオクタンアミド)-<i>N</i>-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	30

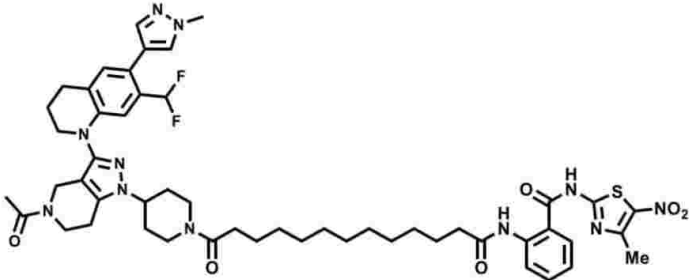
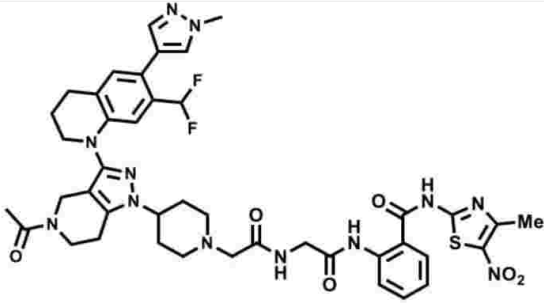
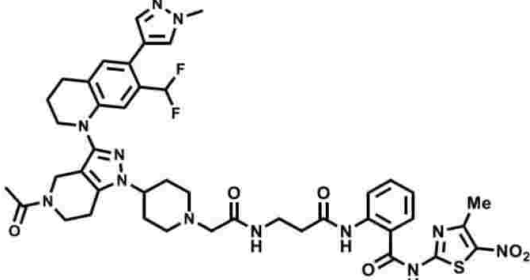
【 0 4 7 4 】

【表 4 - 4 9】

CPD-204	 <p>2-(9-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-9-オキソノナンアミド)-<i>N</i>-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	10
CPD-205	 <p>2-(10-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-10-オキソデカンアミド)-<i>N</i>-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	20
CPD-206	 <p>2-(11-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-11-オキソウンデカンアミド)-<i>N</i>-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	30
CPD-207		40

【 0 4 7 5 】

【表 4 - 5 0】

	2-(12-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2 <i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-12-オキソドデカンアミド)- <i>N</i> -(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド
CPD-208	 <p>2-(13-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-13-オキソトリデカンアミド)-<i>N</i>-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-209	 <p>2-(2-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)アセトアミド)-<i>N</i>-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-210	 <p>2-(3-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)プロパンアミド)-<i>N</i>-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>

【 0 4 7 6 】

10

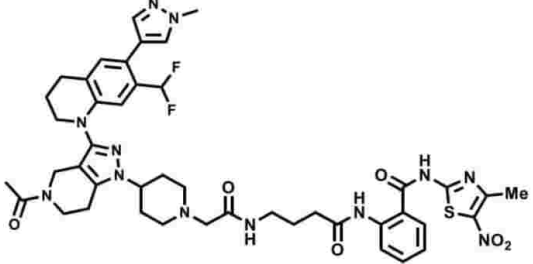
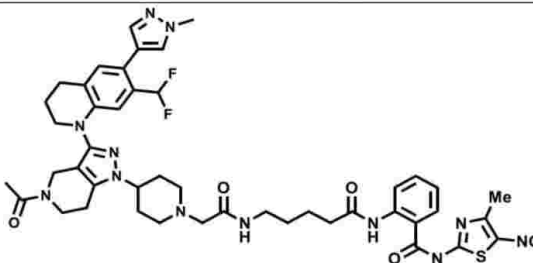
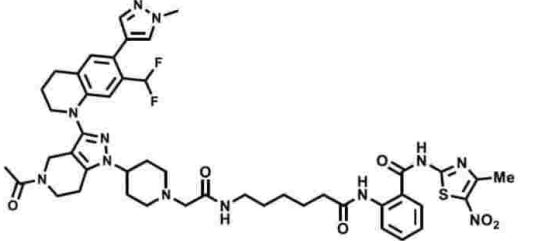
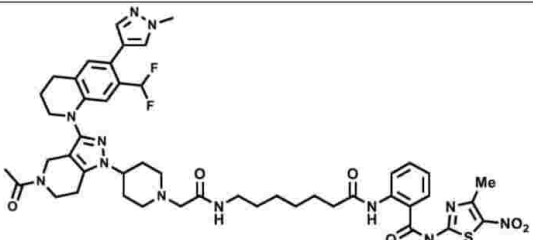
20

30

40

50

【表 4 - 5 1】

CPD-211	 <p>2-(4-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ [4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)ブタンアミド)-<i>N</i>-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-212	 <p>2-(5-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ [4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)ペンタンアミド)-<i>N</i>-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-213	 <p>2-(6-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ [4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)ヘキサンアミド)-<i>N</i>-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-214	

【 0 4 7 7 】

10

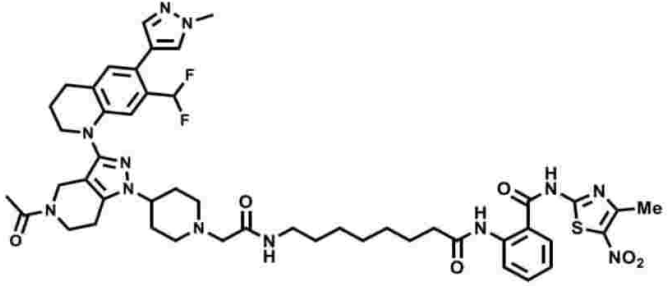
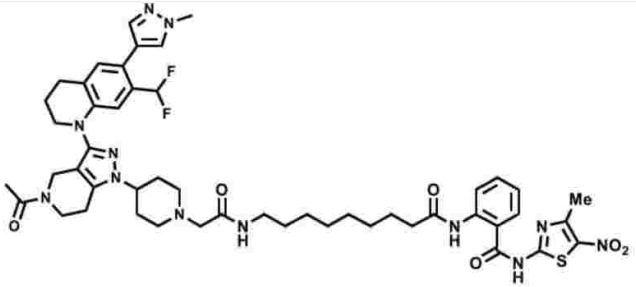
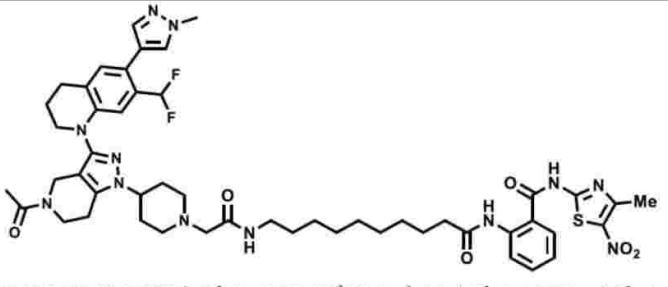
20

30

40

50

【表 4 - 5 2】

	2-(7-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2 <i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピラゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)ヘプタンアミド)- <i>N</i> -(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド
CPD-215	 <p>2-(8-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)オクタンアミド)-<i>N</i>-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-216	 <p>2-(9-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)ノナンアミド)-<i>N</i>-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-217	 <p>2-(10-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)デカンアミド)-<i>N</i>-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>

【 0 4 7 8 】

10

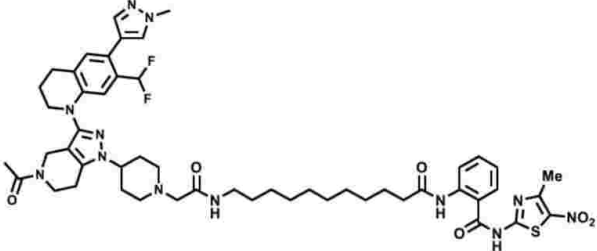
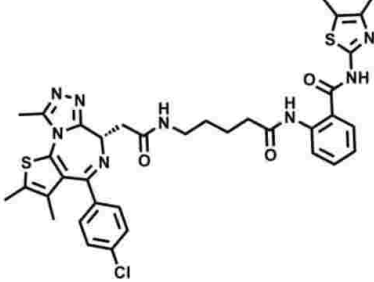
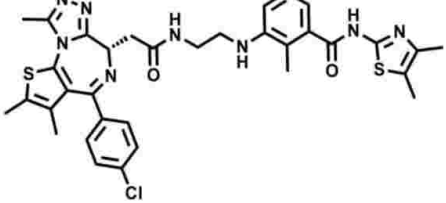
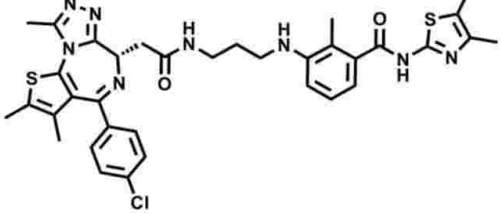
20

30

40

50

【表 4 - 5 3】

CPD-218	 <p>2-(11-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2<i>H</i>)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1<i>H</i>-ピラゾロ[4,3-<i>c</i>]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)ウンデカンアミド)-<i>N</i>-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-219	 <p>(<i>S</i>)-2-(5-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6<i>H</i>-チエノ[3,2-<i>f</i>][1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)ペンタンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-220	 <p>(<i>S</i>)-3-((2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6<i>H</i>-チエノ[3,2-<i>f</i>][1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-221	 <p>(<i>S</i>)-3-((3-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6<i>H</i>-チエノ[3,2-<i>f</i>][1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)プロピル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>

【 0 4 7 9 】

10

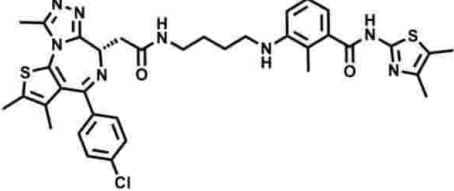
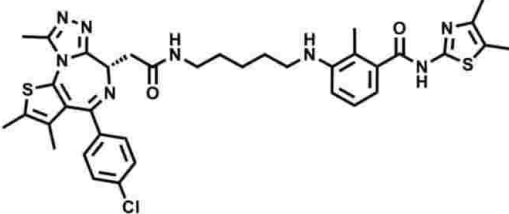
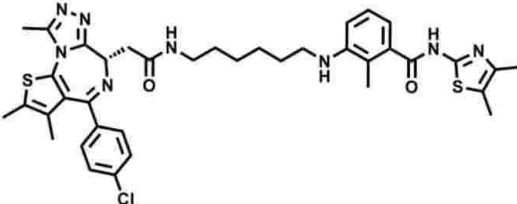
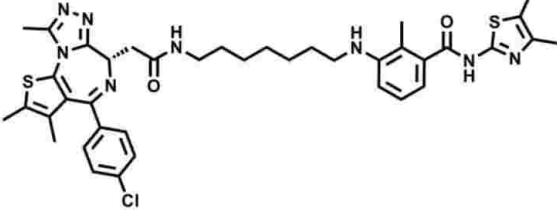
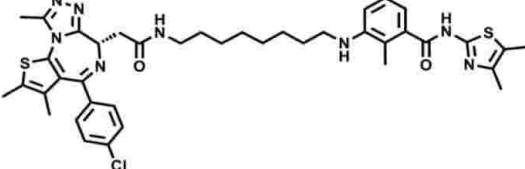
20

30

40

50

【表 4 - 5 4】

CPD-222	 <p>(S)-3-((4-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6<i>H</i>-チエノ[3,2-<i>f</i>][1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)ブチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-223	 <p>(S)-3-((5-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6<i>H</i>-チエノ[3,2-<i>f</i>][1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-224	 <p>(S)-3-((6-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6<i>H</i>-チエノ[3,2-<i>f</i>][1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)ヘキシル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-225	 <p>(S)-3-((7-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6<i>H</i>-チエノ[3,2-<i>f</i>][1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-226	

【 0 4 8 0 】

10

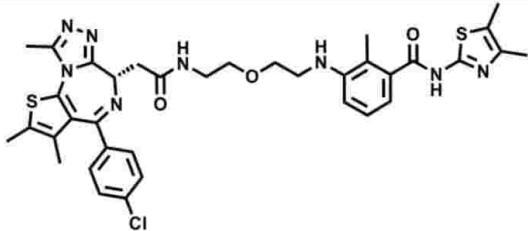
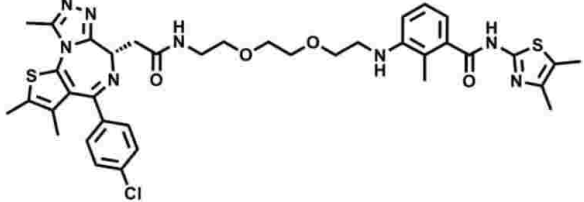
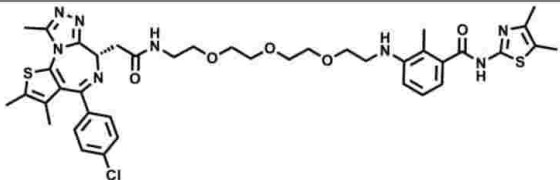
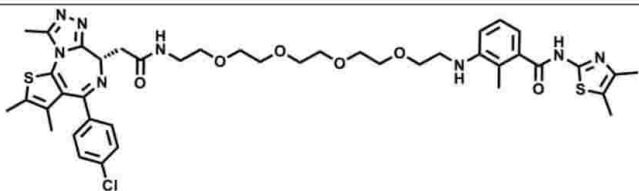
20

30

40

50

【表 4 - 5 5】

	(S)-3-((8-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)オクチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド
CPD-227	 <p>(S)-3-((2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-228	 <p>(S)-3-((2-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-229	 <p>(S)-3-((1-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-2-オキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザテトラデカン-14-イル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-230	 <p>(S)-3-((1-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-2-オキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザヘプタデカン-17-イル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>

10

20

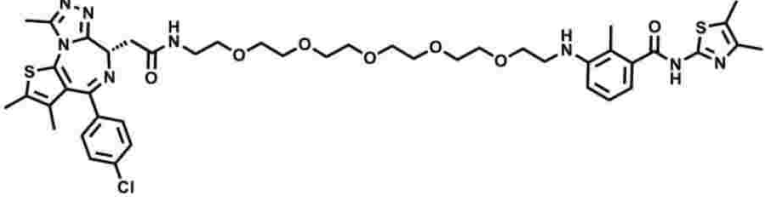
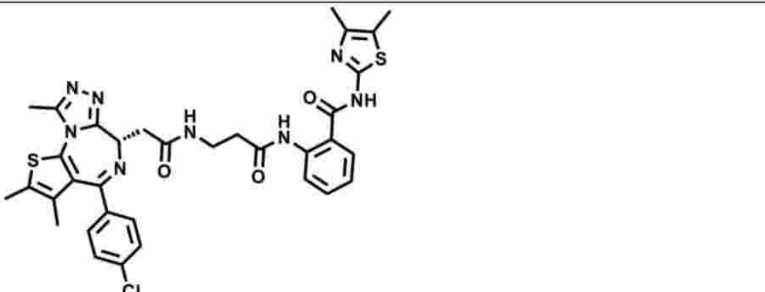
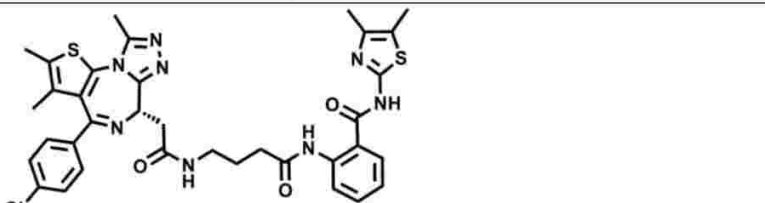
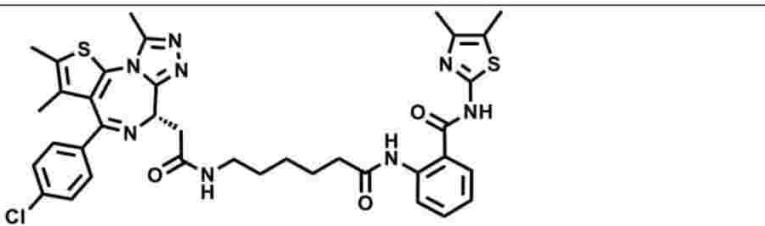
30

40

【 0 4 8 1 】

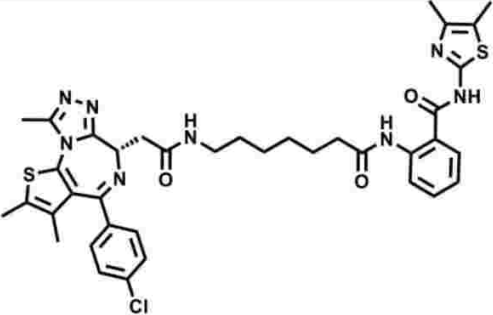
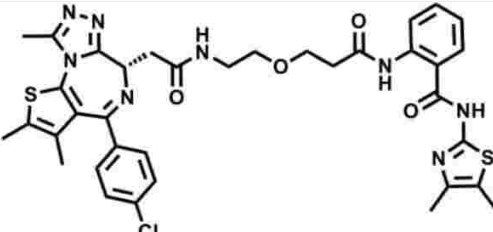
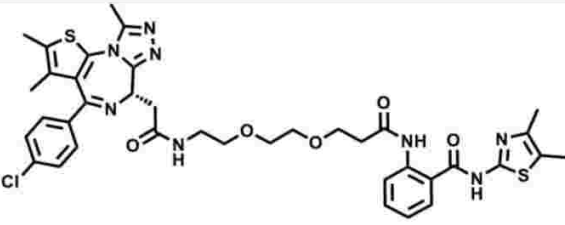
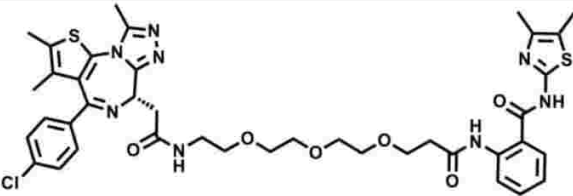
50

【表 4 - 5 6】

CPD-231	 <p>(S)-3-((1-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-2-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>	10
CPD-232	 <p>(S)-2-(3-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	20
CPD-233	 <p>(S)-2-(4-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)ブタンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	30
CPD-234	 <p>(S)-2-(6-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)ヘキサンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	40

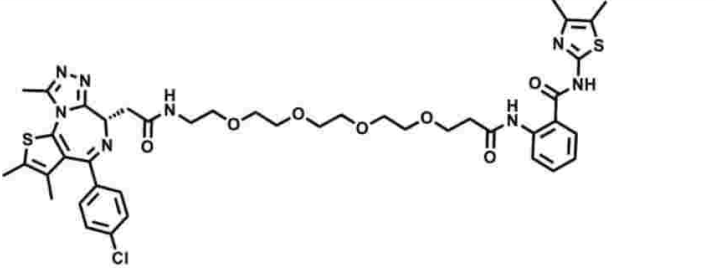
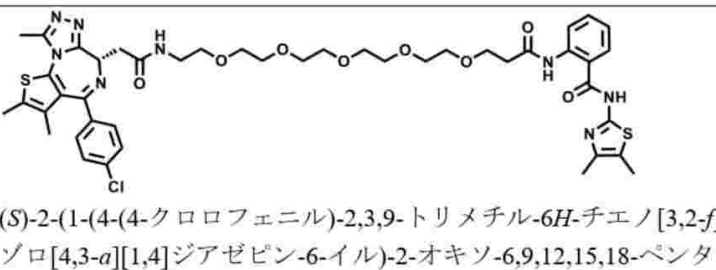
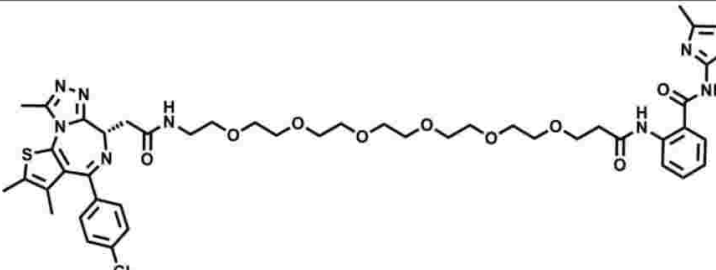
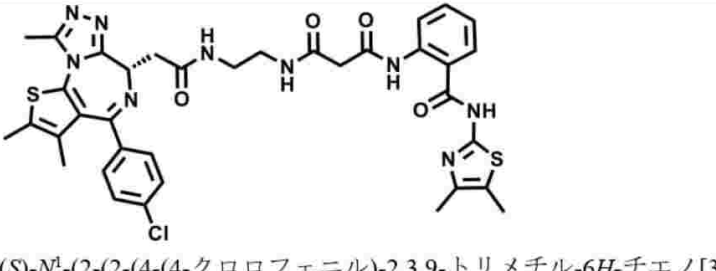
【 0 4 8 2 】

【表 4 - 5 7】

CPD-235	 <p>(S)-2-(7-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)ヘプタンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	10
CPD-236	 <p>(S)-2-(3-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	20
CPD-237	 <p>(S)-2-(3-(2-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	30
CPD-238	 <p>(S)-2-(1-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-2-オキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザペンタデカン-15-アミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	40

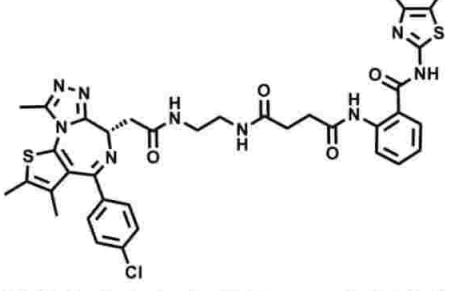
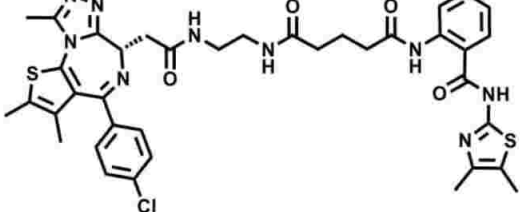
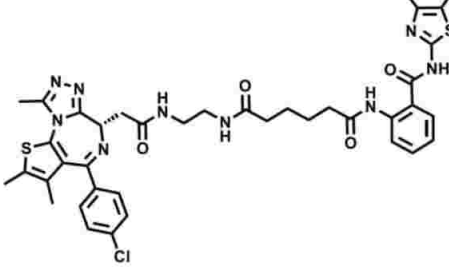
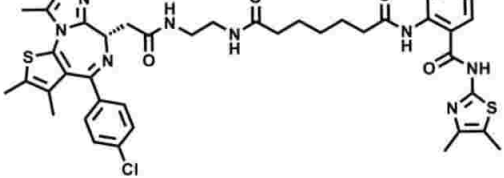
【 0 4 8 3 】

【表 4 - 5 8】

CPD-239	 <p>(S)-2-(1-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-2-オキシ-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザオクタデカン-18-アミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	10
CPD-240	 <p>(S)-2-(1-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-2-オキシ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザヘンアイコサン-21-アミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	20
CPD-241	 <p>(S)-2-(1-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-2-オキシ-6,9,12,15,18,21-ヘキサオキサ-3-アザテトラコサン-24-アミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	30
CPD-242	 <p>(S)-N¹-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)-N³-(2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)マロンアミド</p>	40

【 0 4 8 4 】

【表 4 - 5 9】

CPD-243	 <p>(S)-N¹-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)-N⁴-(2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)スクシンアミド</p>
CPD-244	 <p>(S)-N¹-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)-N⁵-(2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)グルタルアミド</p>
CPD-245	 <p>(S)-N¹-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)-N⁶-(2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アジボアミド</p>
CPD-246	 <p>(S)-N¹-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)-N⁷-(2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)ヘプタンジアミド</p>

【 0 4 8 5 】

10

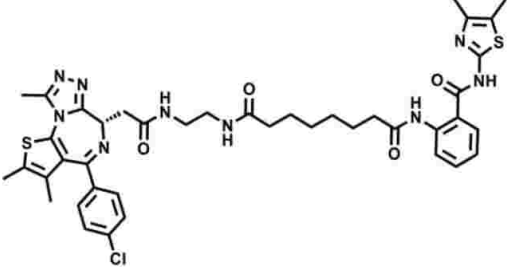
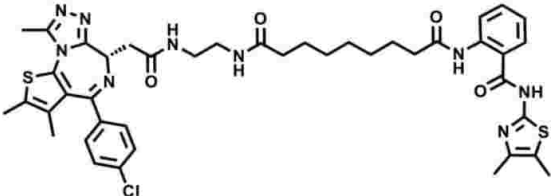
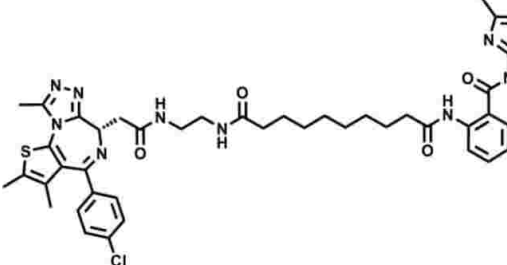
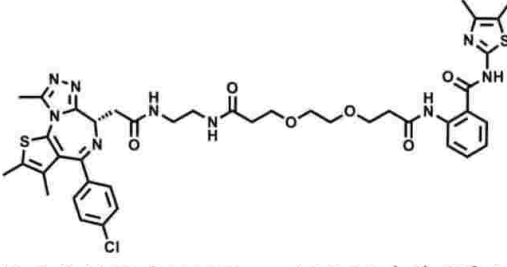
20

30

40

50

【表 4 - 6 0】

CPD-247	 <p>(S)-N¹-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6<i>H</i>-チエノ[3,2-<i>f</i>][1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)-N⁸-(2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)オクタンジアミド</p>
CPD-248	 <p>(S)-N¹-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6<i>H</i>-チエノ[3,2-<i>f</i>][1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)-N⁹-(2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)ノナンジアミド</p>
CPD-249	 <p>(S)-N¹-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6<i>H</i>-チエノ[3,2-<i>f</i>][1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)-N¹⁰-(2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)デカンジアミド</p>
CPD-250	 <p>(S)-2-(1-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6<i>H</i>-チエノ[3,2-<i>f</i>][1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>][1,4]ジアゼピン-6-イル)-2,7-ジオキソ-10,13-ジオキサ-3,6-ジアザヘキサデカン-16-アミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>

10

20

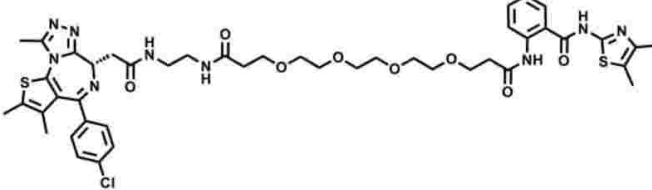
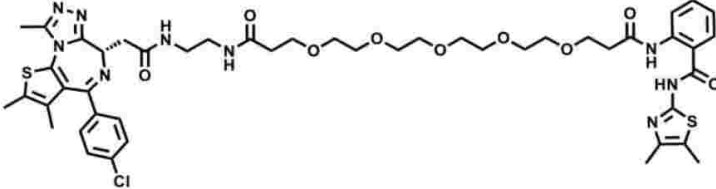
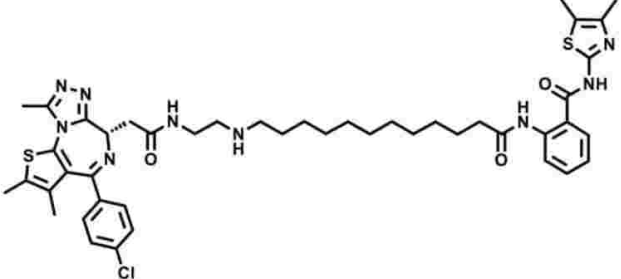
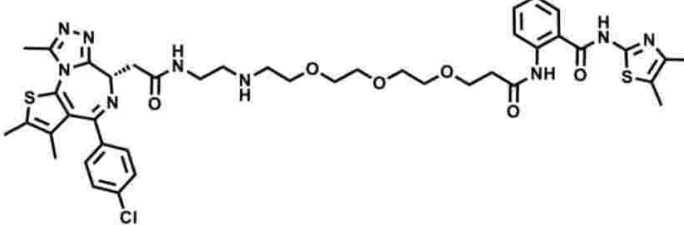
30

40

【 0 4 8 6 】

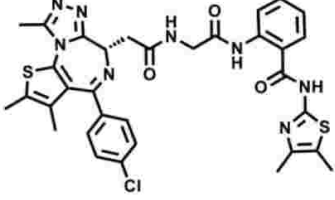
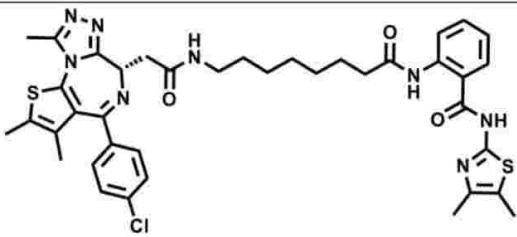
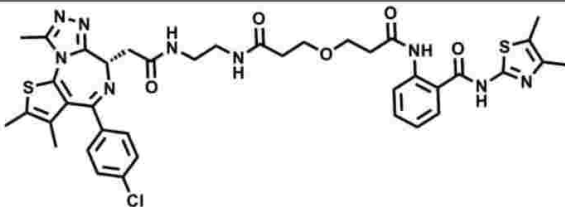
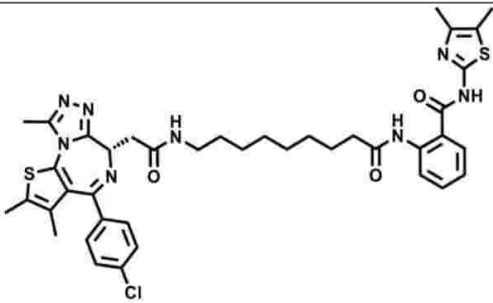
50

【表 4 - 6 1】

CPD-251	 <p>(S)-N¹-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)-N¹⁶-(2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)-4,7,10,13-テトラオキサヘキサデカンジアミド</p>	10
CPD-252	 <p>(S)-N¹-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)-N¹⁹-(2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)-4,7,10,13,16-ペンタオキサノナデカンジアミド</p>	20
CPD-253	 <p>(S)-2-(12-((2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)アミノ)ドデカンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	30
CPD-254	 <p>(S)-2-(1-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-2-オキソ-9,12,15-トリオキサ-3,6-ジアザオクタデカン-18-アミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	40

【 0 4 8 7 】

【表 4 - 6 2】

CPD-255	 <p>(S)-2-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6<i>H</i>-チエノ[3,2-<i>f</i>][1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)アセトアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-256	 <p>(S)-2-(8-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6<i>H</i>-チエノ[3,2-<i>f</i>][1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)オクタンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-257	 <p>(S)-2-(3-(3-((2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6<i>H</i>-チエノ[3,2-<i>f</i>][1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-258	 <p>(S)-2-(9-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6<i>H</i>-チエノ[3,2-<i>f</i>][1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)ノナンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>

【 0 4 8 8 】

10

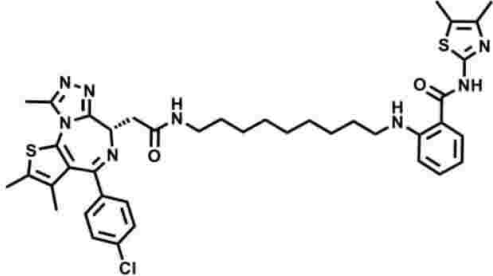
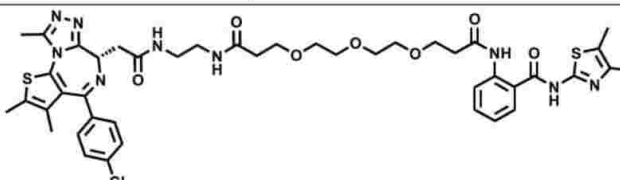
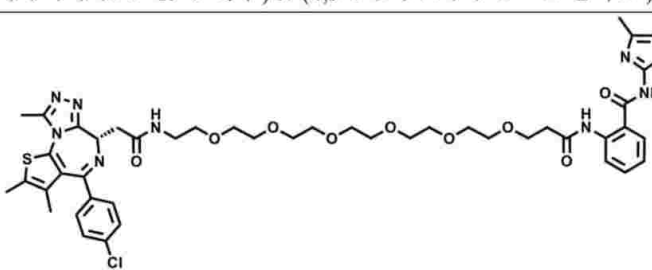
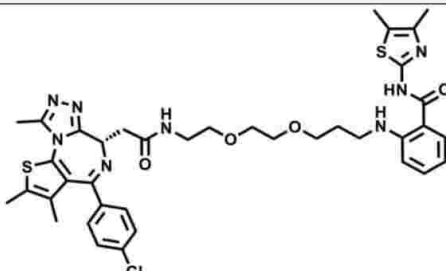
20

30

40

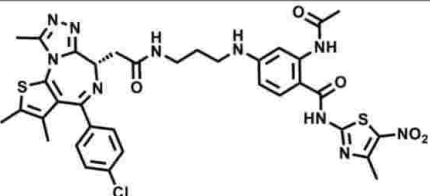
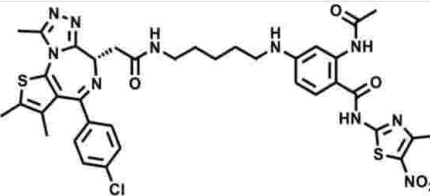
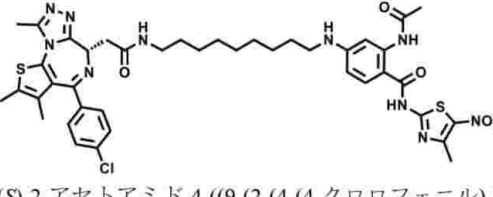
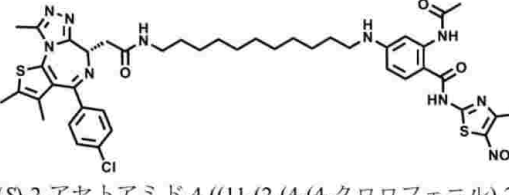
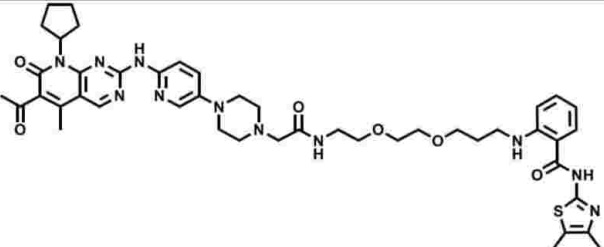
50

【表 4 - 6 3】

CPD-259	 <p>(S)-2-((9-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6<i>H</i>-チエノ[3,2-<i>f</i>][1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)ノニル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	10
CPD-260	 <p>(S)-2-(1-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6<i>H</i>-チエノ[3,2-<i>f</i>][1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>][1,4]ジアゼピン-6-イル)-2,7-ジオキソ-10,13,16-トリオキサ-3,6-ジアザノナデカン-19-アミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	20
CPD-261	 <p>(S)-2-(1-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6<i>H</i>-チエノ[3,2-<i>f</i>][1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>][1,4]ジアゼピン-6-イル)-2-オキソ-6,9,12,15,18,21-ヘキサオキサ-3-アザテトラコサン-24-アミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	30
CPD-262	 <p>(S)-2-((3-(2-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6<i>H</i>-チエノ[3,2-<i>f</i>][1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロピル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	40

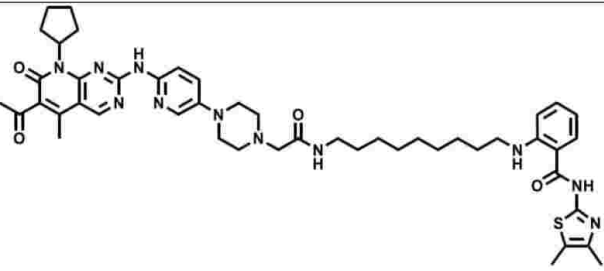
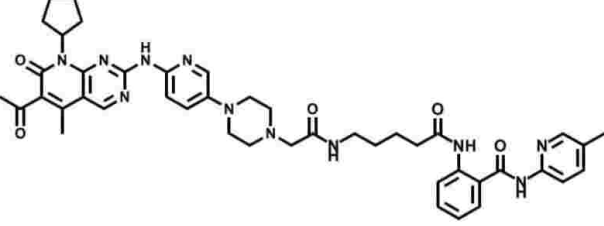
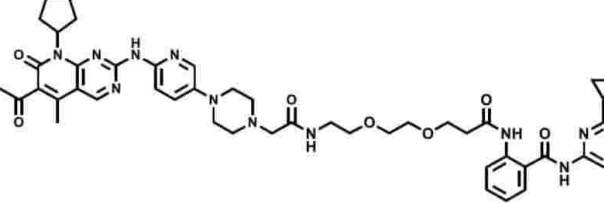
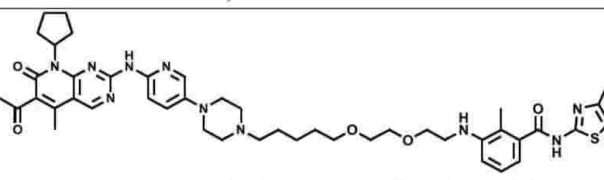
【 0 4 8 9 】

【表 4 - 6 4】

CPD-263	 <p>(S)-2-アセトアミド-4-((3-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)プロピル)アミノ)-N-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	10
CPD-264	 <p>(S)-2-アセトアミド-4-((5-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-N-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	20
CPD-265	 <p>(S)-2-アセトアミド-4-((9-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)ノニル)アミノ)-N-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	30
CPD-266	 <p>(S)-2-アセトアミド-4-((11-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)ウンデシル)アミノ)-N-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	40
CPD-267	 <p>2-((3-(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</p>	

【 0 4 9 0 】

【表 4 - 6 5】

	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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロピル)アミノ)- <i>N</i> -(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド
CPD-268	 <p>2-((9-(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)アセトアミド)ノニル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-269	 <p>2-(5-(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)アセトアミド)ペンタンアミド)-<i>N</i>-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-270	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(6-シクロプロピル-5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-271	 <p>3-((2-(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-<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)ペンチル)オキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド</p>

【 0 4 9 1】

10

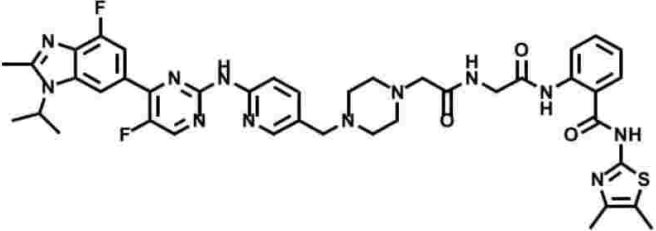
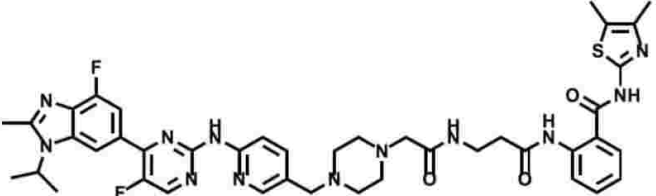
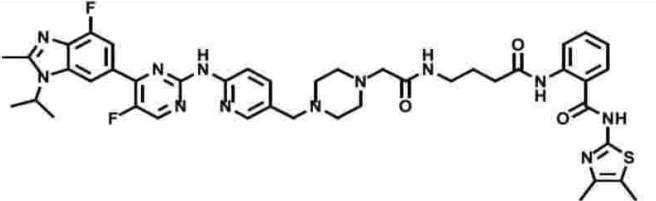
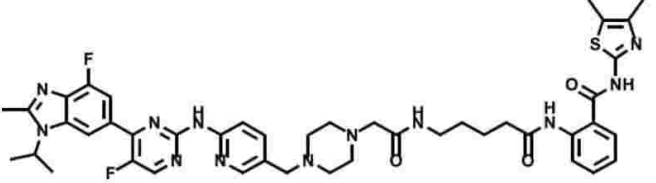
20

30

40

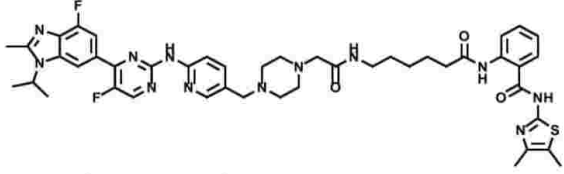
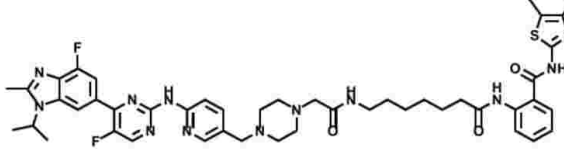
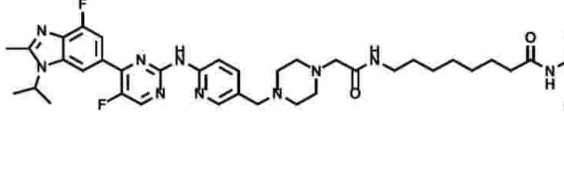
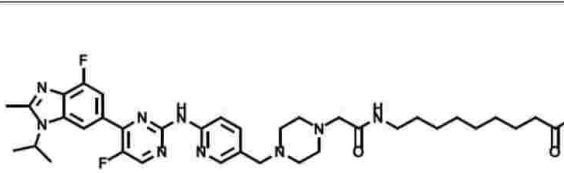
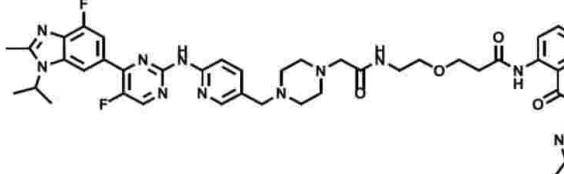
50

【表 4 - 6 6】

CPD-272	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(2-(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[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)アセトアミド)アセトアミド)ベンズアミド</p>	10
CPD-273	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(3-(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[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)アセトアミド)プロパンアミド)ベンズアミド</p>	20
CPD-274	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(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[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)アセトアミド)ブタンアミド)ベンズアミド</p>	30
CPD-275	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(5-(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[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)アセトアミド)ペンタンアミド)ベンズアミド</p>	40

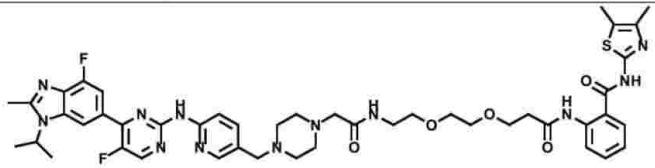
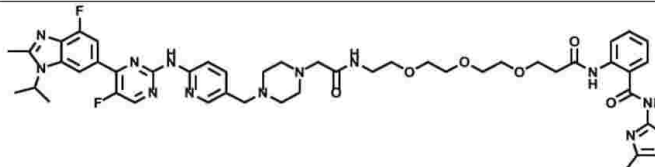
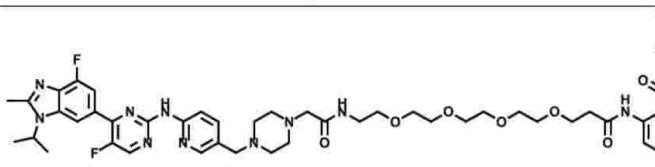
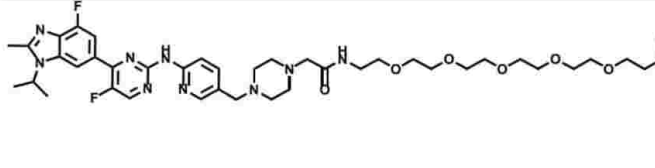
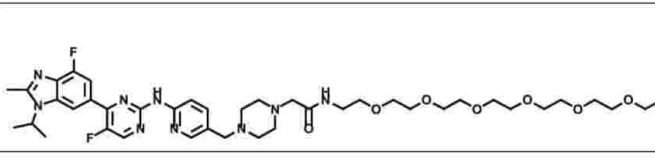
【 0 4 9 2 】

【表 4 - 6 7】

CPD-276	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(6-(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)アセトアミド)ヘキサンアミド)ベンズアミド</p>	10
CPD-277	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(7-(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)アセトアミド)ヘプタンアミド)ベンズアミド</p>	20
CPD-278	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(8-(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)アセトアミド)オクタンアミド)ベンズアミド</p>	30
CPD-279	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(9-(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)アセトアミド)ノナンアミド)ベンズアミド</p>	40
CPD-280	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(3-(2-(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)アセトアミド)オキシプロピル)アセトアミド)ベンズアミド</p>	

【 0 4 9 3 】

【表 4 - 6 8】

	-1-イソプロピル-2-メチル-1 <i>H</i> -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)アセトアミド)エトキシ)プロパンアミド)ベンズアミド
CPD-281	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(3-(2-(2-(4-((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[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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)ベンズアミド</p>
CPD-282	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(1-(4-((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[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-6,9,12-トリオキサ-3-アザペンタデカン-15-アミド)ベンズアミド</p>
CPD-283	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(1-(4-((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[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-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザオクタデカン-18-アミド)ベンズアミド</p>
CPD-284	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(1-(4-((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[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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザヘンアイコサン-21-アミド)ベンズアミド</p>
CPD-285	

10

20

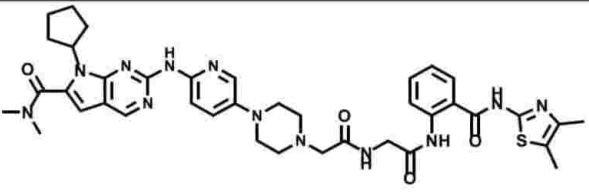
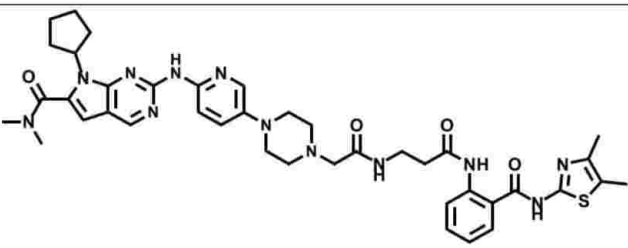
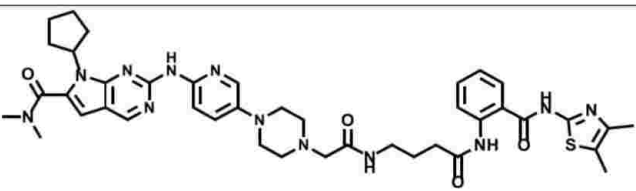
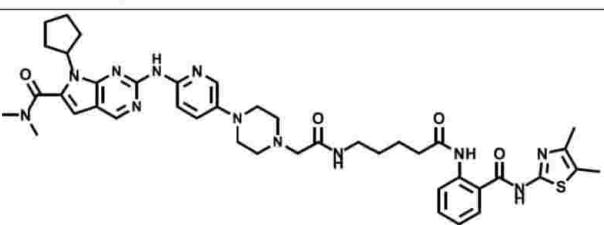
30

40

【 0 4 9 4 】

50

【表 4 - 6 9】

	<i>N</i> -(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(1-(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-6,9,12,15,18,21-ヘキサオキサ-3-アザテトラコサン-24-アミド)ベンズアミド
CPD-286	 <p>7-シクロペンチル-2-((5-(4-(2-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-オキソエチル)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</p>
CPD-287	 <p>7-シクロペンチル-2-((5-(4-(2-((3-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-2-オキソエチル)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</p>
CPD-288	 <p>7-シクロペンチル-2-((5-(4-(2-((4-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソブチル)アミノ)-2-オキソエチル)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</p>
CPD-289	 <p>7-シクロペンチル-2-((5-(4-(2-((5-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-5-オキソペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-</p>

【 0 4 9 5 】

10

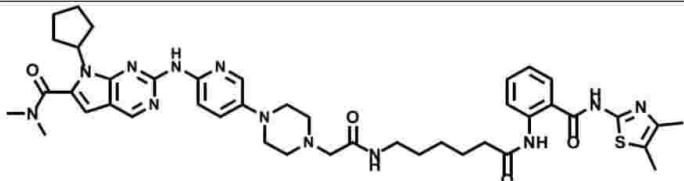
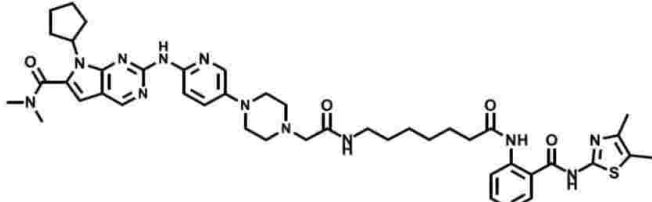
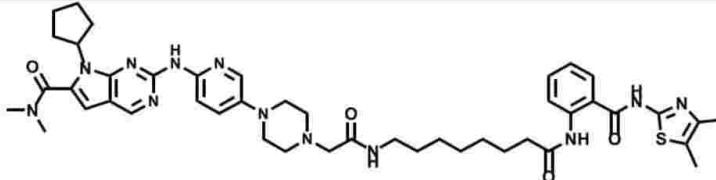
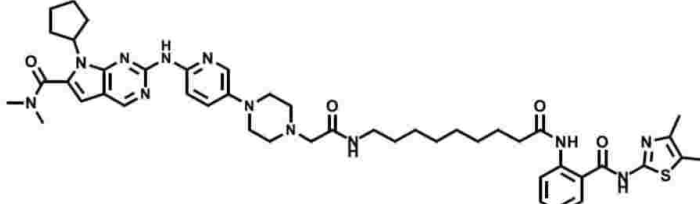
20

30

40

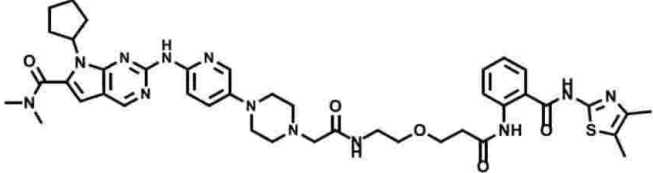
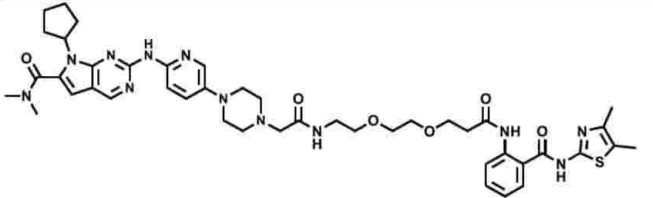
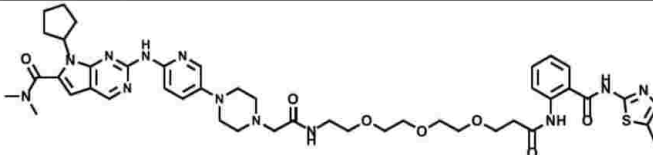
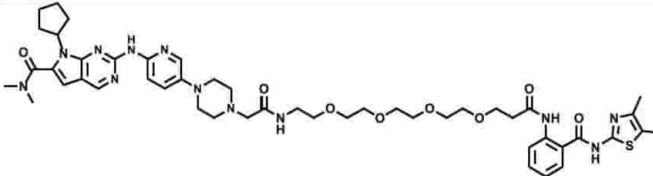
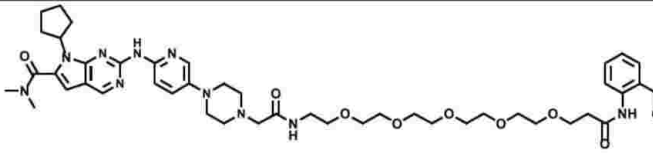
50

【表 4 - 7 0】

	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
CPD-290	 <p>7-シクロペンチル-2-((5-(4-(2-((6-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-6-オキソヘキシル)アミノ)-2-オキソエチル)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</p>
CPD-291	 <p>7-シクロペンチル-2-((5-(4-(2-((7-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-7-オキソヘプチル)アミノ)-2-オキソエチル)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</p>
CPD-292	 <p>7-シクロペンチル-2-((5-(4-(2-((8-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-8-オキソオクチル)アミノ)-2-オキソエチル)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</p>
CPD-293	 <p>7-シクロペンチル-2-((5-(4-(2-((9-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-9-オキソノニル)アミノ)-2-オキソエチル)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</p>

【 0 4 9 6 】

【表 4 - 7 1】

CPD-294	 <p>7-シクロペンチル-2-((5-(4-(2-((2-(3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)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>
CPD-295	 <p>7-シクロペンチル-2-((5-(4-(2-((2-(2-(3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-オキソエチル)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>
CPD-296	 <p>7-シクロペンチル-2-((5-(4-(15-((2-(3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-2,15-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザペンタデシル)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</p>
CPD-297	 <p>7-シクロペンチル-2-((5-(4-(18-((2-(3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-2,18-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザオクタデシル)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</p>
CPD-298	 <p>7-シクロペンチル-2-((5-(4-(21-((2-(3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイ</p>

10

20

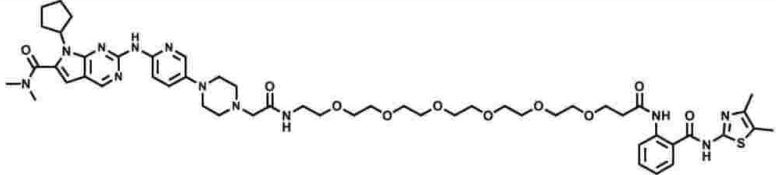
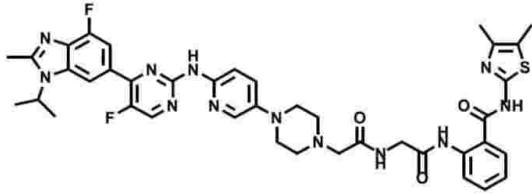
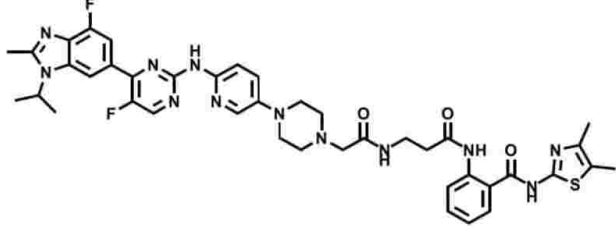
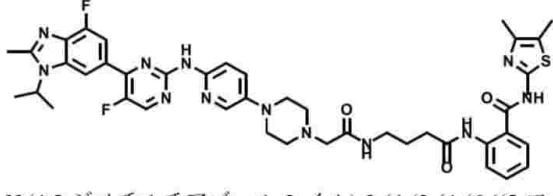
30

40

【 0 4 9 7 】

50

【表 4 - 7 2】

	ル)フェニル)アミノ)-2,21-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザヘンアイ コシル)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
CPD-299	 <p>7-シクロペンチル-2-((5-(4-(24-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-2,24-ジオキソ-6,9,12,15,18,21-ヘキサオキサ-3-アザテトラ コシル)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</p>
CPD-300	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(2-(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)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)アセトアミド)ベン ズアミド</p>
CPD-301	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(3-(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)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)プロパンアミド)ベン ズアミド</p>
CPD-302	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(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)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ブタンアミド)ベン ズアミド</p>

【 0 4 9 8 】

10

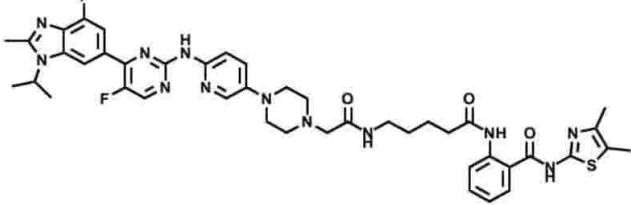
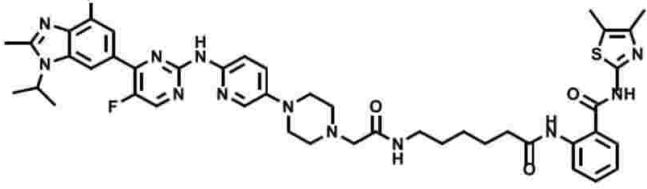
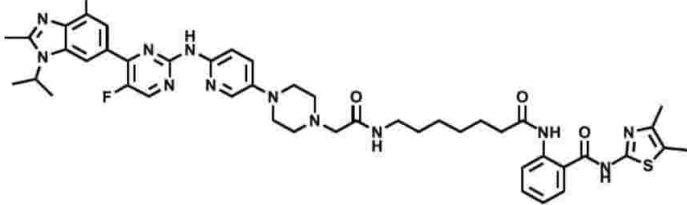
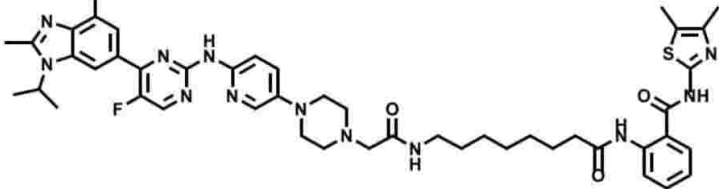
20

30

40

50

【表 4 - 7 3】

CPD-303	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(5-(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[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)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ペンタンアミド)ベンズアミド</p>
CPD-304	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(6-(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[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)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘキサンアミド)ベンズアミド</p>
CPD-305	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(7-(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[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)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘプタンアミド)ベンズアミド</p>
CPD-306	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(8-(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[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)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)オクタンアミド)ベンズアミド</p>

【 0 4 9 9 】

10

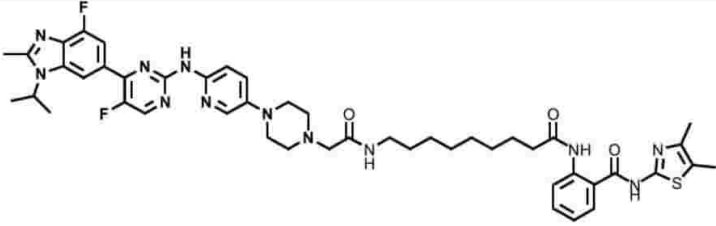
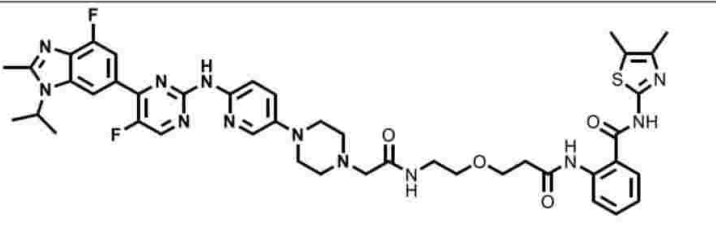
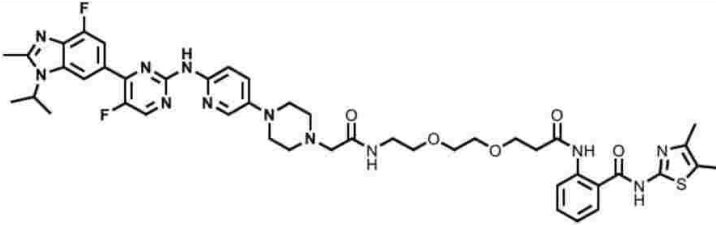
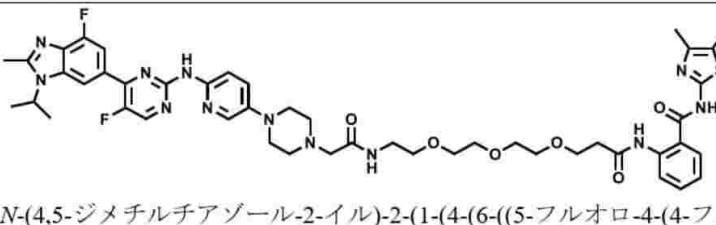
20

30

40

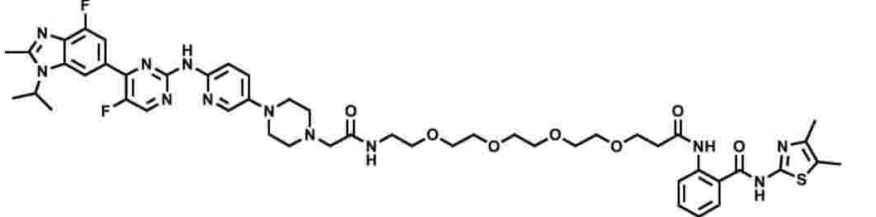
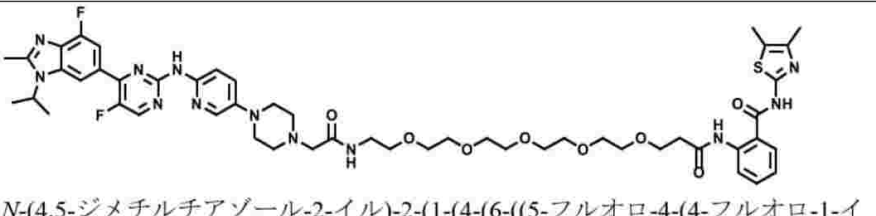
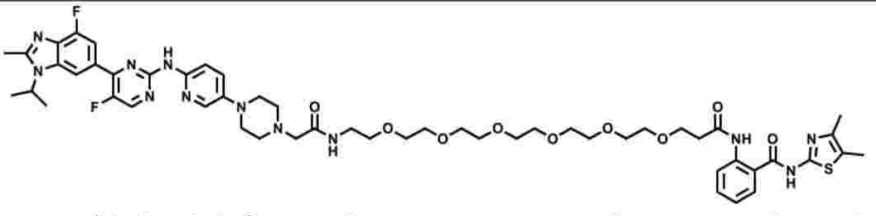
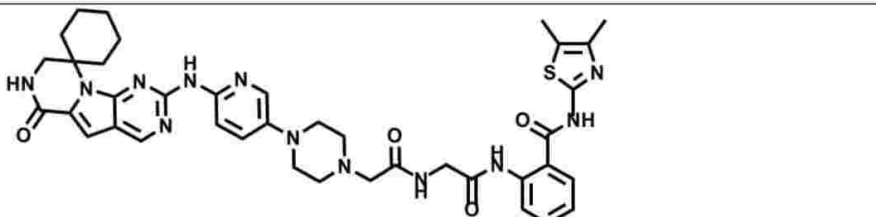
50

【表 4 - 7 4】

CPD-307	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(9-(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)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ノナンアミド)ベンズアミド</p>	10
CPD-308	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(3-(2-(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)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)プロパンアミド)ベンズアミド</p>	20
CPD-309	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(3-(2-(2-(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)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)ベンズアミド</p>	30
CPD-310	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(1-(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)ピペラジン-1-イル)-2-オキシノ-6,9,12-トリオキサ-3-アザペンタデカン-15-アミド)ベンズアミド</p>	40

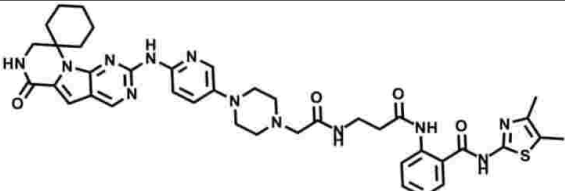
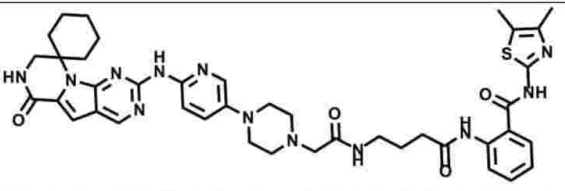
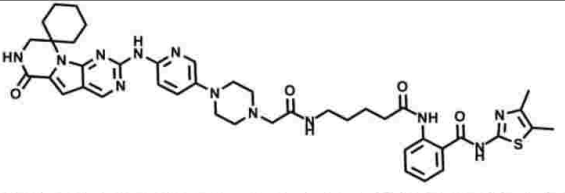
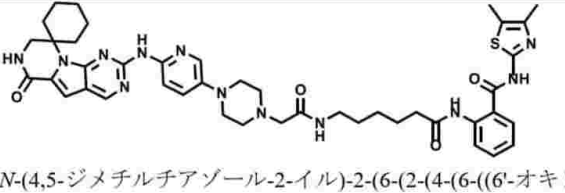
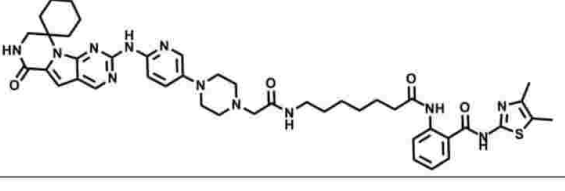
【 0 5 0 0 】

【表 4 - 7 5】

CPD-311	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(1-(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)ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザオクタデカン-18-アミド)ベンズアミド</p>	10
CPD-312	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(1-(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)ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザヘンアイコサン-21-アミド)ベンズアミド</p>	20
CPD-313	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(1-(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)ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-6,9,12,15,18,21-ヘキサオキサ-3-アザテトラコサン-24-アミド)ベンズアミド</p>	30
CPD-314	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(2-(2-(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)アセトアミド)アセトアミド)ベンズアミド</p>	40

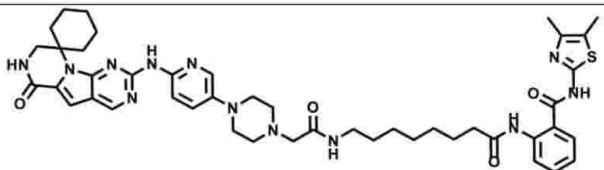
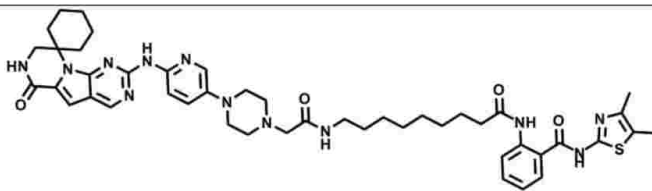
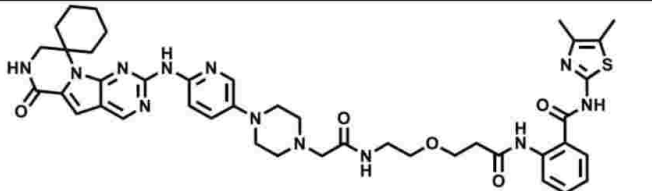
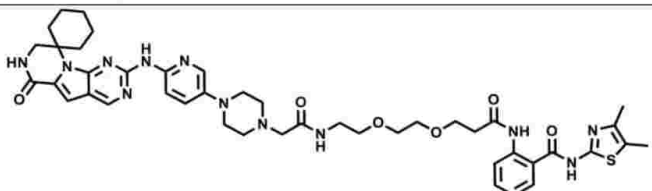
【 0 5 0 1 】

【表 4 - 7 6】

CPD-315	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(3-(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)アセトアミド)プロパンアミド)ベンズアミド</p>	10
CPD-316	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(4-(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)アセトアミド)ブタンアミド)ベンズアミド</p>	20
CPD-317	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(5-(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)アセトアミド)ペンタンアミド)ベンズアミド</p>	30
CPD-318	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(6-(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)アセトアミド)ヘキサンアミド)ベンズアミド</p>	40
CPD-319		

【 0 5 0 2 】

【表 4 - 7 7】

	<i>N</i> -(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(7-(2-(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)アセトアミド)ヘプタンアミド)ベンズアミド
CPD-320	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(8-(2-(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)アセトアミド)オクタンアミド)ベンズアミド</p>
CPD-321	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(9-(2-(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)アセトアミド)ノナンアミド)ベンズアミド</p>
CPD-322	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(3-(2-(2-(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)アセトアミド)エトキシ)プロパンアミド)ベンズアミド</p>
CPD-323	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(3-(2-(2-(2-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)ベンズアミド</p>

10

20

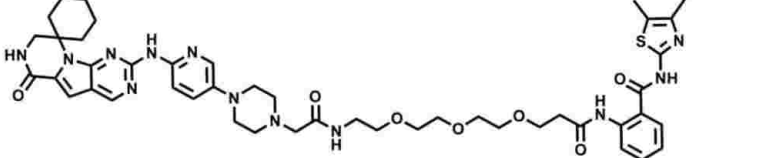
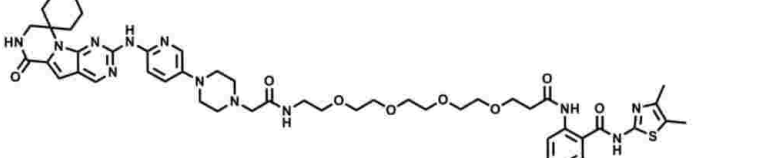
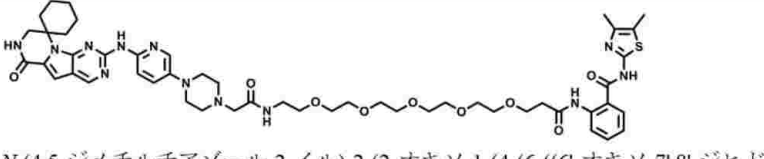
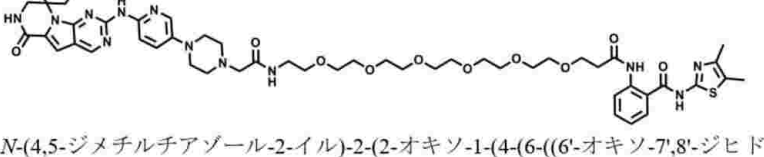
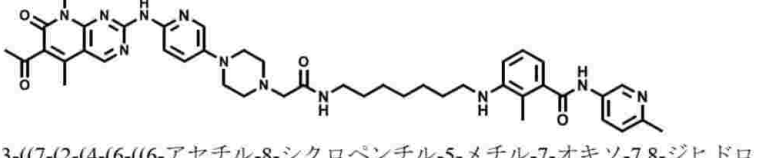
30

40

【 0 5 0 3 】

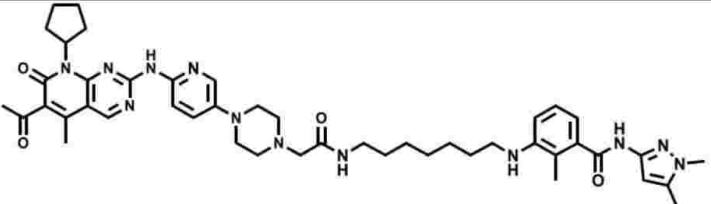
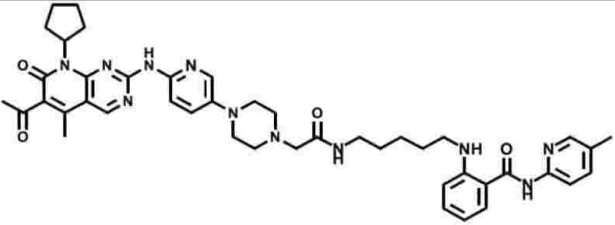
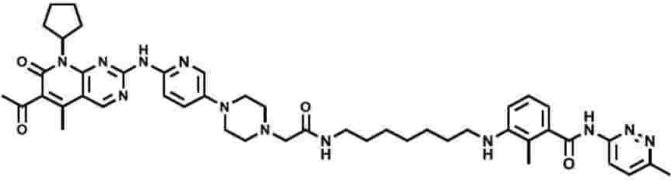
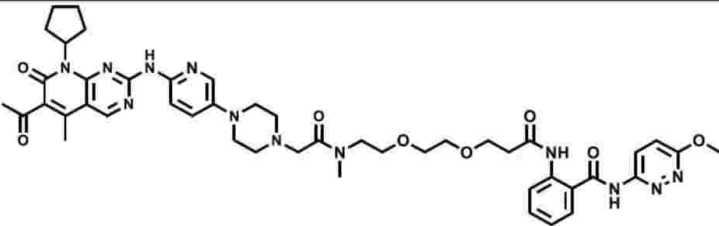
50

【表 4 - 7 8】

CPD-324	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(2-オキソ-1-(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)-6,9,12-トリオキサ-3-アザペンタデカン-15-アミド)ベンズアミド</p>	10
CPD-325	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(2-オキソ-1-(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)-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザオクタデカン-18-アミド)ベンズアミド</p>	20
CPD-326	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(2-オキソ-1-(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)-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザヘンアイコサン-21-アミド)ベンズアミド</p>	30
CPD-327	 <p><i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(2-オキソ-1-(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)-6,9,12,15,18,21-ヘキサオキサ-3-アザテトラコサン-24-アミド)ベンズアミド</p>	40
CPD-328	 <p>3-((7-(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)ア</p>	

【 0 5 0 4】

【表 4 - 7 9】

	セトアミド)ヘプチル)アミノ)-2-メチル-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミド
CPD-329	 <p>3-((7-(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)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-N-(1,5-ジメチル-1<i>H</i>-ピラゾール-3-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-330	 <p>2-((5-(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)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-331	 <p>3-((7-(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)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-2-メチル-N-(6-メチルピリダジン-3-イル)ベンズアミド</p>
CPD-332	 <p>2-(3-(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)-N-メチルアセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド</p>

【 0 5 0 5 】

10

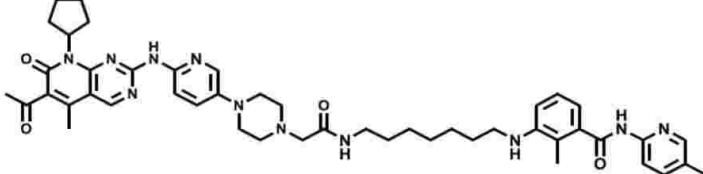
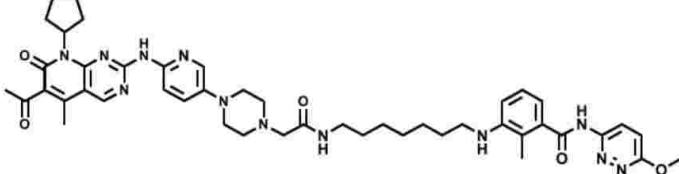
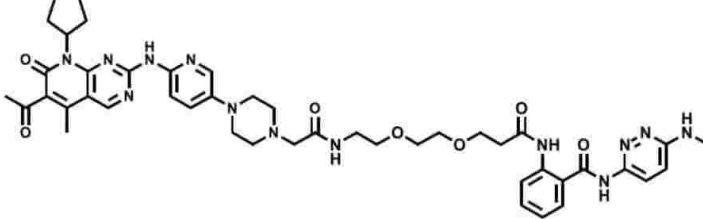
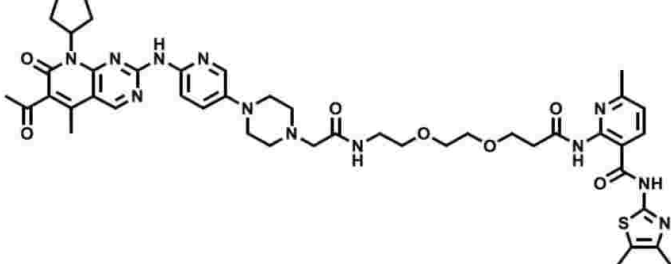
20

30

40

50

【表 4 - 8 0】

CPD-333	 <p>3-((7-(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)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-2-メチル-<i>N</i>-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-334	 <p>3-((7-(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)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-<i>N</i>-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-335	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(6-(メチルアミノ)ピリダジン-3-イル)ベンズアミド</p>
CPD-336	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-6-メチルニコチンアミド</p>

【 0 5 0 6 】

10

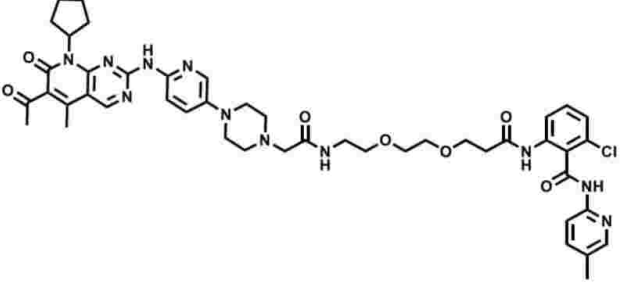
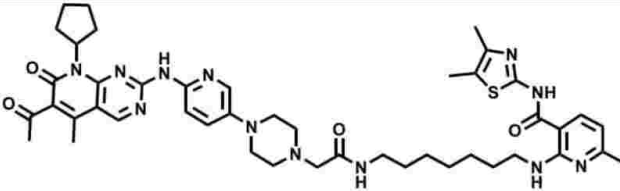
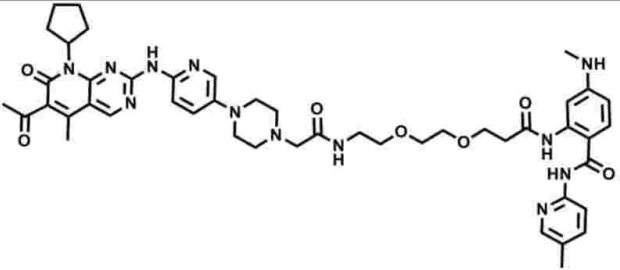
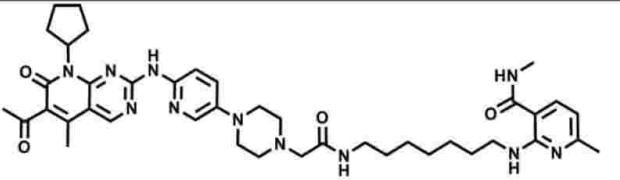
20

30

40

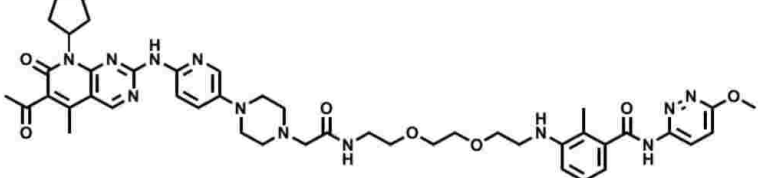
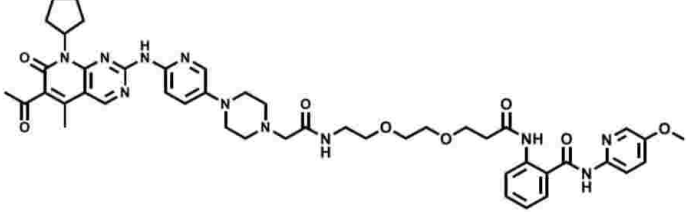
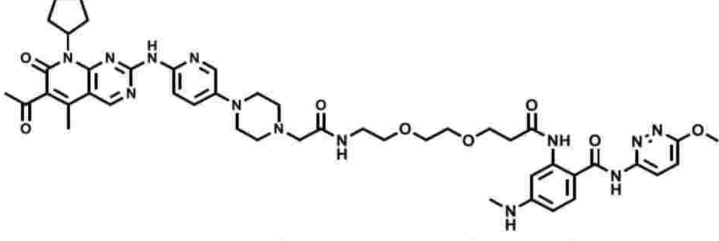
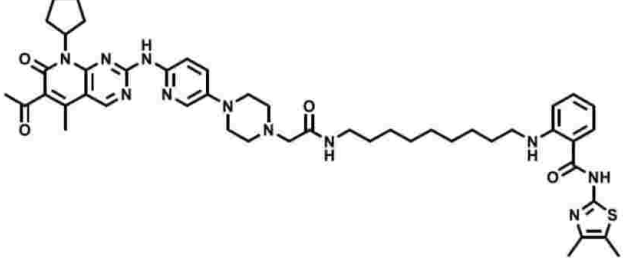
50

【表 4 - 8 1】

CPD-337	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-6-クロロ-<i>N</i>-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド</p>	10
CPD-338	 <p>2-((7-(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)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-6-メチルニコチンアミド</p>	20
CPD-339	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-4-(メチルアミノ)-<i>N</i>-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド</p>	30
CPD-340	 <p>2-((7-(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)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-<i>N</i>,6-ジメチルニコチンアミド</p>	40

【 0 5 0 7 】

【表 4 - 8 2】

CPD-341	 <p>3-((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-<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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-<i>N</i>-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド</p>
CPD-342	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(5-メトキシピリジン-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-343	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-4-(メチルアミノ)ベンズアミド</p>
CPD-344	 <p>2-((9-(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)アセトアミド)ノニル)アミノ)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>

【 0 5 0 8 】

10

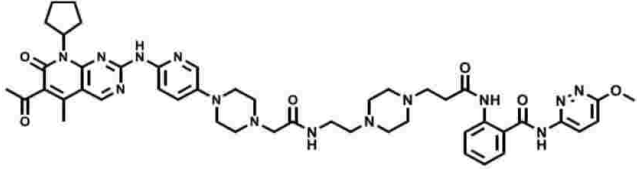
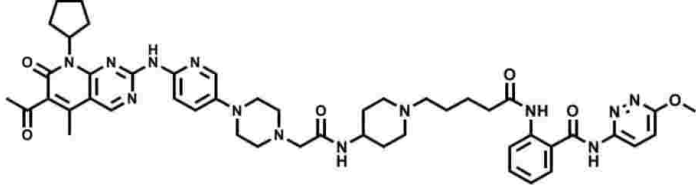
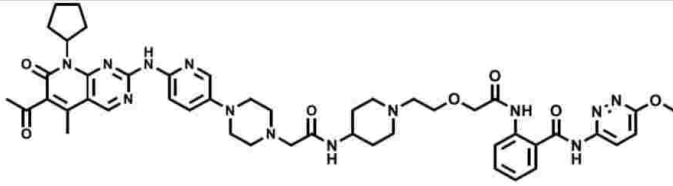
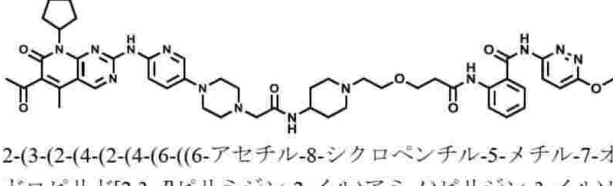
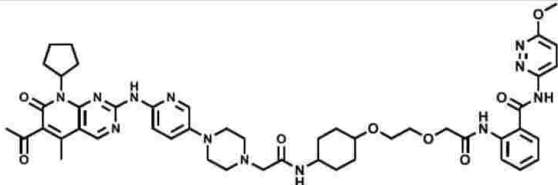
20

30

40

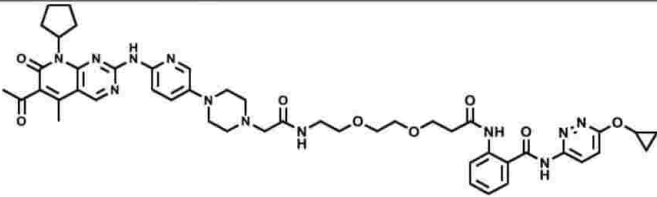
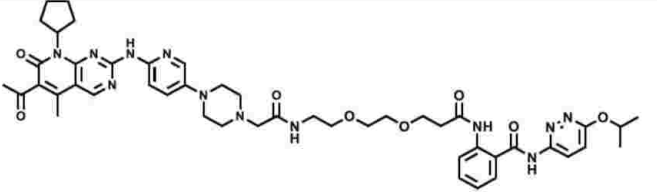
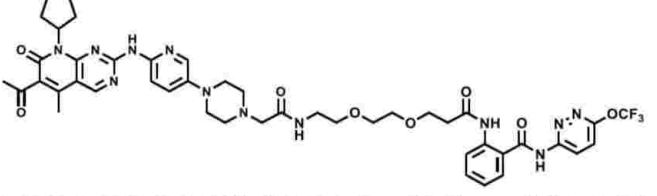
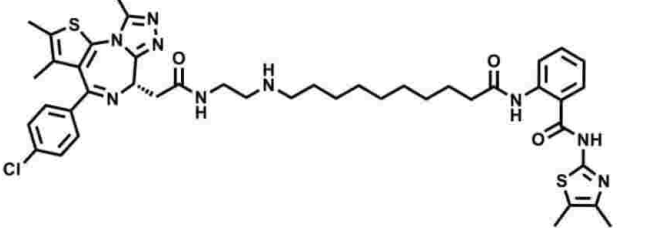
50

【表 4 - 8 3】

CPD-345	 <p>2-(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-<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)アセトアミド)エチル)ピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-<i>N</i>-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド</p>	10
CPD-346	 <p>2-(5-(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)アセトアミド)ビペリジン-1-イル)ペンタンアミド)-<i>N</i>-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド</p>	20
CPD-347	 <p>2-(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)アセトアミド)ビペリジン-1-イル)エトキシ)アセトアミド)-<i>N</i>-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド</p>	30
CPD-348	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)ビペリジン-1-イル)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド</p>	40
CPD-349	 <p>2-(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</p>	

【 0 5 0 9 】

【表 4 - 8 4】

	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)アセトアミド)シクロヘキシル)オキシ)エトキシ)アセトアミド)- <i>N</i> -(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド
CPD-350	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(6-シクロプロポキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド</p>
CPD-351	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(6-イソプロポキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド</p>
CPD-352	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(6-(トリフルオロメトキシ)ピリダジン-3-イル)ベンズアミド</p>
CPD-353	 <p>(<i>S</i>)-2-(10-((2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6<i>H</i>-チエノ[3,2-<i>f</i>][1,2,4]トリアゾロ[4,3-<i>a</i>][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)アミノ)デカンアミド)-<i>N</i>-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>

【 0 5 1 0 】

10

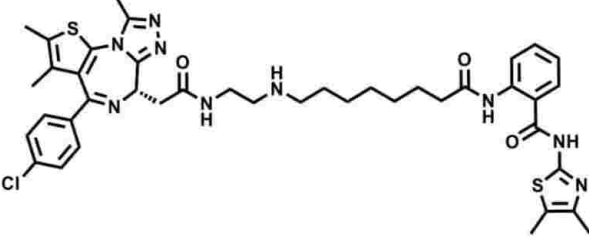
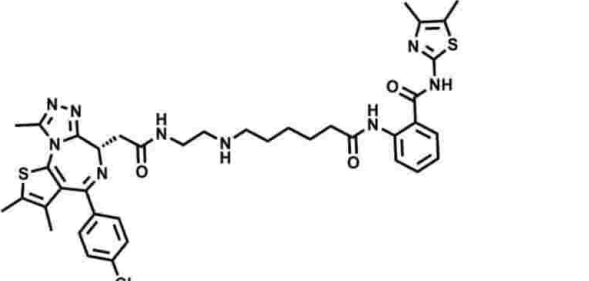
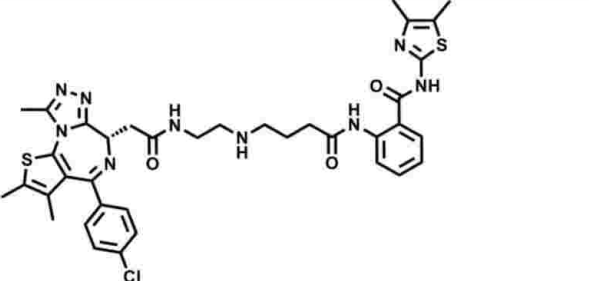
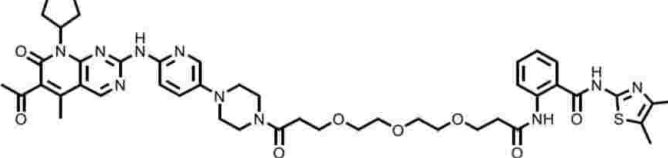
20

30

40

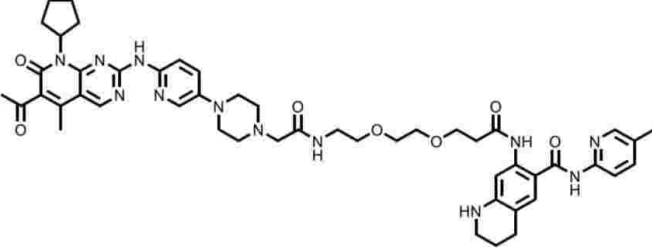
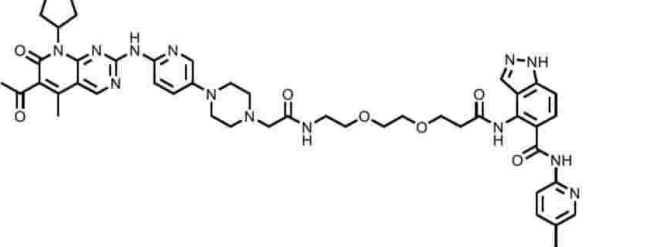
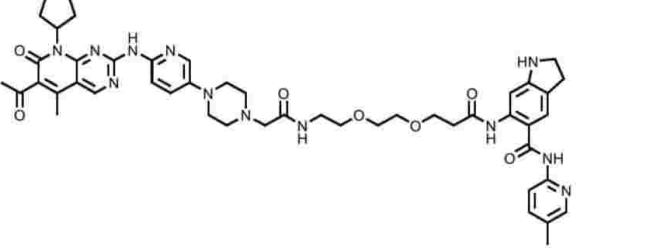
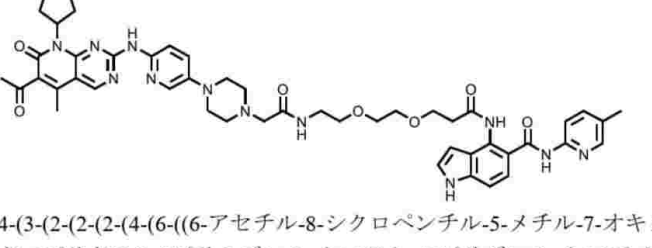
50

【表 4 - 8 5】

CPD-354	 <p>(S)-2-(8-((2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)アミノ)オクタンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	10
CPD-355	 <p>(S)-2-(6-((2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)アミノ)ヘキサンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	20
CPD-356	 <p>(S)-2-(4-((2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)アミノ)ブタンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	30
CPD-357	 <p>2-(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)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>	40

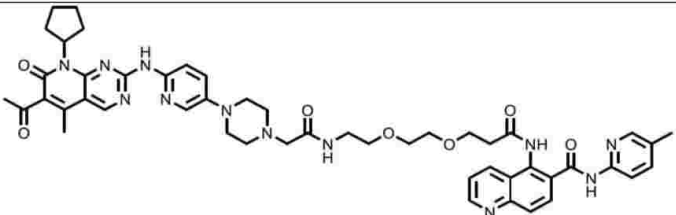
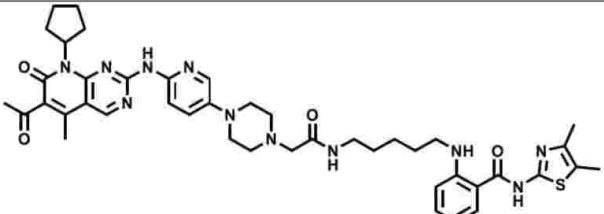
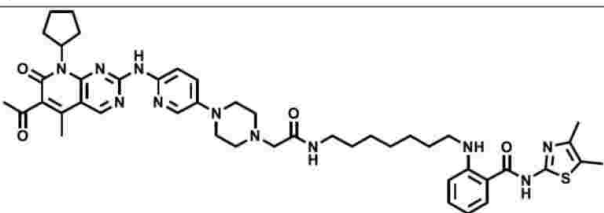
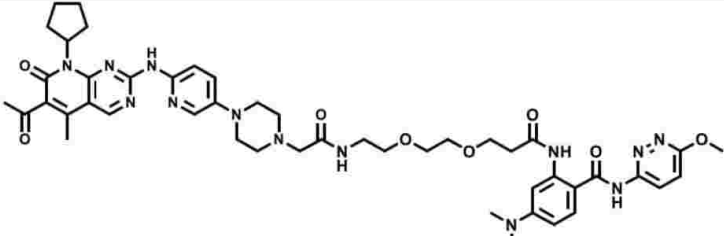
【 0 5 1 1 】

【表 4 - 8 6】

CPD-358	 <p>7-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(5-メチルピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルボキサミド</p>	10
CPD-359	 <p>4-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(5-メチルピリジン-2-イル)-1<i>H</i>-インダゾール-5-カルボキサミド</p>	20
CPD-360	 <p>6-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-<i>N</i>-(5-メチルピリジン-2-イル)インドリン-5-カルボキサミド</p>	30
CPD-361	 <p>4-(3-(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</p>	40

【 0 5 1 2 】

【表 4 - 8 7】

	ル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)-1 <i>H</i> -インドール-5-カルボキサミド
CPD-362	 <p>5-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)キノリン-6-カルボキサミド</p>
CPD-363	 <p>2-((5-(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)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-364	 <p>2-((7-(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)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-365	 <p>2-(3-(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</p>

【 0 5 1 3 】

10

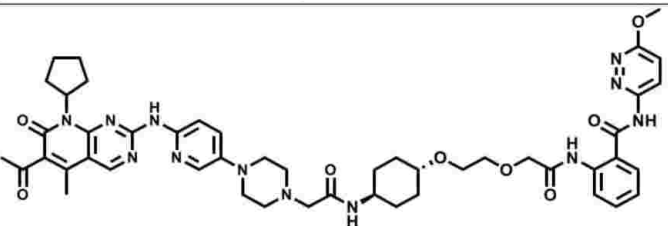
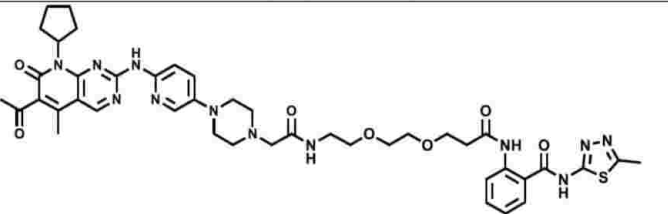
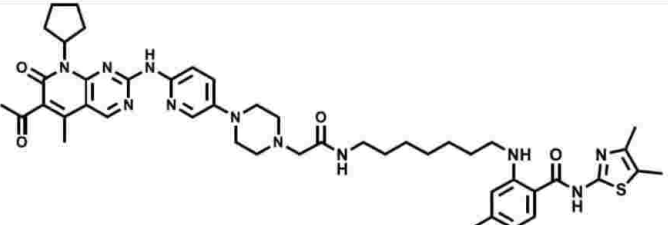
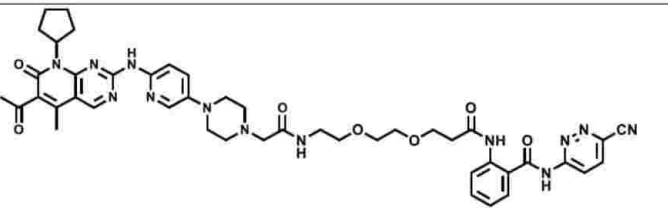
20

30

40

50

【表 4 - 8 8】

	ル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド
CPD-366	 <p>2-(2-(2-((トランス-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)アセトアミド)シクロヘキシル)オキシ)エトキシ)アセトアミド)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド</p>
CPD-367	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチル-1,3,4-チアゾール-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-368	 <p>2-((7-(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)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-4-メチルベンズアミド</p>
CPD-369	 <p>2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-シアノピリダジン-</p>

【 0 5 1 4 】

10

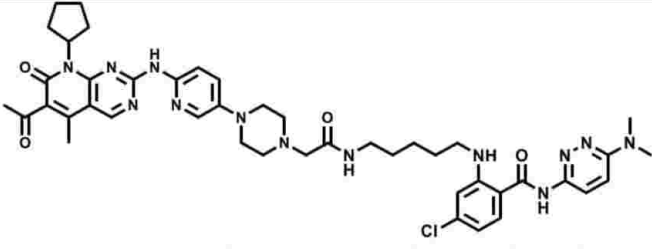
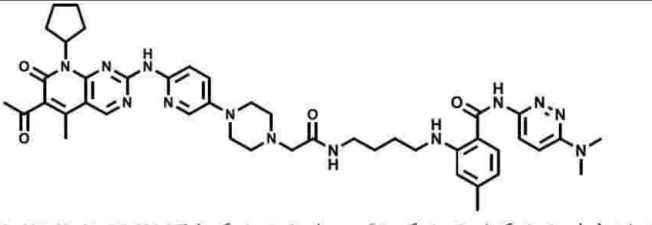
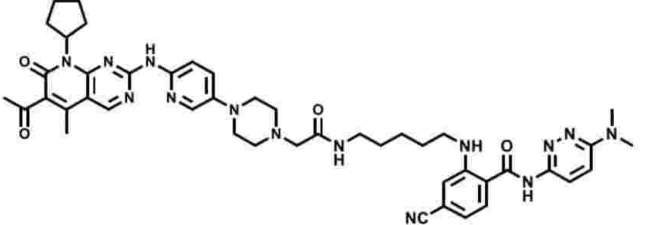
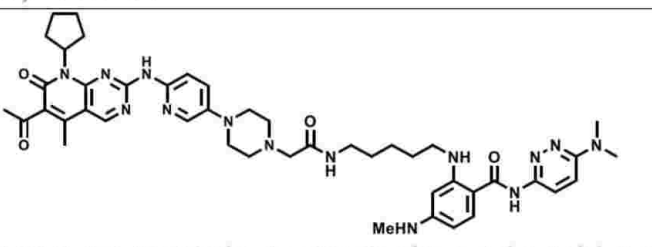
20

30

40

50

【表 4 - 9 0】

	チルベンズアミド
CPD-374	 <p>2-((5-(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)アセトアミド)ベンチル)アミノ)-4-クロロ-<i>N</i>-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)ベンズアミド</p>
CPD-375	 <p>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)アセトアミド)プチル)アミノ)-<i>N</i>-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)-4-メチルベンズアミド</p>
CPD-376	 <p>2-((5-(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)アセトアミド)ベンチル)アミノ)-4-シアノ-<i>N</i>-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)ベンズアミド</p>
CPD-377	 <p>2-((5-(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)アセトアミド)ベンチル)アミノ)-<i>N</i>-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)-4-(メ</p>

【 0 5 1 6 】

10

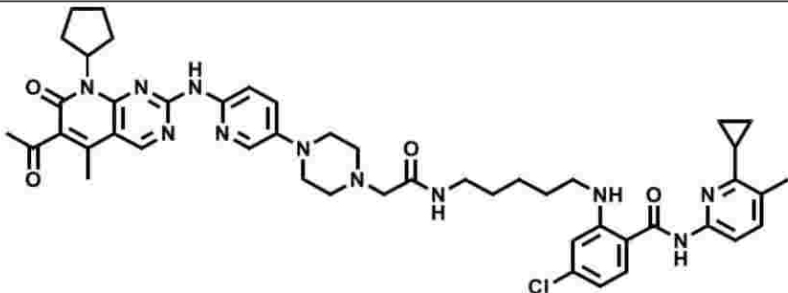
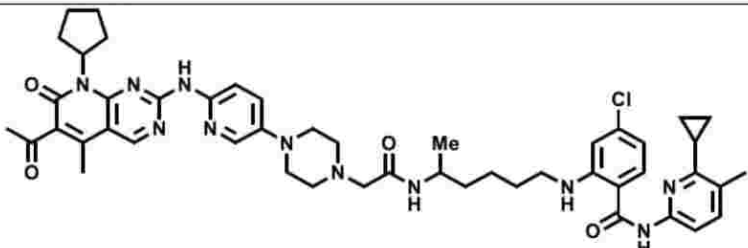
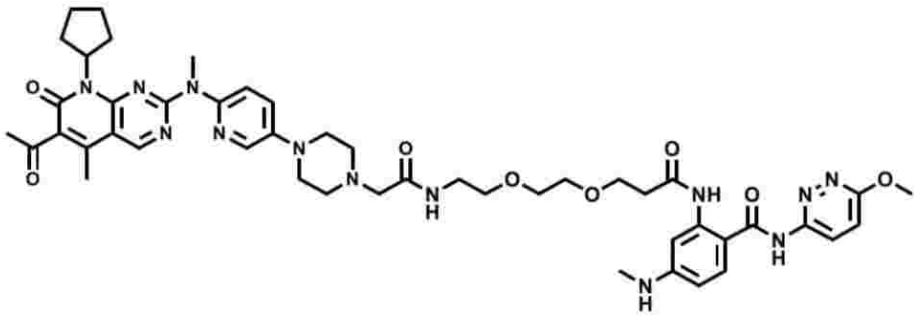
20

30

40

50

【表 4 - 9 1】

	チルアミノ)ベンズアミド
CPD-378	 <p>2-((5-(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)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-4-クロロ-<i>N</i>-(6-シクロプロピル-5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-379	 <p>2-((5-(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)アセトアミド)ヘキシル)アミノ)-4-クロロ-<i>N</i>-(6-シクロプロピル-5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド</p>
CPD-380	 <p>3-((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-<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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-<i>N</i>-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド</p>

【0517】

一部の実施形態では、式（I）のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、DDB1結合部分によってDDB1タンパク質に結合する。一部の実施形態では、式（I）のヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、DDB1結合部分を介してDDB1タンパク質に結合される。一部の実施形態では、ヘテロ二官能性化合物またはDDB1結合部分は、DDB1機能を阻害しない。例えば、DDB1結合部分に対するDDB1の結合は、一部の実施形態では、DDB1と、キュリン4Aやキュリン4Bなどのキュリンタンパク質との会合を防止も低減もしない場合がある。一部の実施形態では、DDB1結合部分は、小分子である。

【0518】

修飾または操作されたタンパク質

本明細書中の一部の実施形態では、*in vivo*修飾タンパク質などの修飾タンパク質が開示される。一部の実施形態では、*in vivo*修飾タンパク質は、DNA損傷結合タンパク質1 (DD B 1) タンパク質を含む。一部の実施形態では、DD B 1タンパク質は、リガンドに結合される。一部の実施形態では、リガンドは、DD B 1リガンドである。一部の実施形態では、DD B 1タンパク質は、リガンドに直接結合される。一部の実施形態では、DD B 1タンパク質とリガンドとの間での結合は、非共有結合である。一部の実施形態では、DD B 1タンパク質とリガンドとの間での結合は、共有結合である。リガンドは、本明細書に記載されるいずれかのリガンドであってもよい。一部の実施形態では、リガンドは、本明細書に開示される化合物、またはその塩もしくはバリエーションを含む。一部の実施形態では、リガンドは、本明細書に記載のDD B 1結合部分などのDD B 1結合部分を含む。一部の実施形態では、DD B 1リガンドは、リンカーにより本明細書に記載の標的タンパク質結合部分に共有結合的に接続されるDD B 1結合部分を含むヘテロ二官能性化合物である。一部の実施形態では、DD B 1タンパク質は、対象に投与されたリガンドに結合されることによって*in vivo*で修飾される。

10

【0519】

修飾タンパク質は、操作されたタンパク質を含み得る。本明細書中の一部の実施形態では、*in vivo*操作されたDD B 1タンパク質などの操作されたDD B 1タンパク質が開示される。操作されたDD B 1タンパク質は、リガンドに結合され得る。操作されたDD B 1タンパク質は、*in vivo*でリガンドに結合され得る。例えば、リガンドは対象に投与されると、*in vivo*でDD B 1タンパク質または操作されたDD B 1タンパク質に結合し得る。

20

【0520】

本明細書中の一部の実施形態では、*in vivo*修飾タンパク質が開示される。一部の実施形態では、*in vivo*修飾タンパク質は、DD B 1結合部分を含むリガンドに直接結合されたDD B 1タンパク質を含む。一部の実施形態では、*in vivo*修飾タンパク質は、リガンド、すなわちDD B 1結合部分を含むリガンドに直接結合されたDD B 1タンパク質を含む。一部の実施形態では、*in vivo*修飾タンパク質は、ヘテロ二官能性化合物、すなわちリンカーによって標的タンパク質結合部分に共有結合的に接続されたDD B 1結合部分を含むヘテロ二官能性化合物に直接結合されたDD B 1タンパク質を含む。

30

【0521】

本明細書中の一部の実施形態では、*in vivo*修飾タンパク質が開示される。一部の実施形態では、リガンドは、DD B 1結合部分を含む。一部の実施形態では、リガンドは、リンカーを含む。一部の実施形態では、リガンドは、標的タンパク質結合部分を含む。一部の実施形態では、DD B 1結合部分は、リンカーに共有結合的に接続される。一部の実施形態では、リンカーは、さらに標的タンパク質結合部分に接続される。一部の実施形態では、DD B 1結合部分は、リンカーにより標的タンパク質結合部分に共有結合的に接続される。一部の実施形態では、DD B 1結合部分は、リンカーなしで標的タンパク質結合部分に共有結合的に接続される。一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、本明細書に記載の標的タンパク質などの標的タンパク質に結合する。一部の実施形態では、リガンドは、本明細書に記載の化合物を含む。例えばリガンドは、本明細書に開示されるDD B 1結合部分を含むか、本明細書に開示されるリンカーを含むか、または本明細書に開示される標的タンパク質結合部分を含み得る。一部の実施形態では、リンカーは、結合である。一部の実施形態では、リンカーは、単なる結合ではない。一部の実施形態では、リガンドは、小分子である。一部の実施形態では、リガンドは、リンカーにより標的タンパク質結合部分に共有結合的に接続されるDD B 1結合部分を含むヘテロ二官能性化合物である。

40

【0522】

50

本明細書中の一部の実施形態では、*in vivo*修飾タンパク質が開示される。一部の
実施形態では、DDB1結合部分は、DDB1タンパク質上の結合領域に結合される。
一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、ベータプロペラドメインを含
む。一部の実施形態では、ベータプロペラドメインは、ベータプロペラC (BPC)ドメ
インを含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、BPCドメイン
を含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、BPCドメインの上
面を含む。本明細書中の一部の実施形態では、*in vivo*修飾タンパク質が開示され
る。一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、次のDDB1残基：AR
G327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、
GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS72
3、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER
815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、S
ER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953
、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1
003、ASN1005、VAL1006、またはVAL1033のうち1つまたは複数
を含む。一部の実施形態では、次のDDB1残基：ARG327、LEU328、PRO
358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、P
HE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740
、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL8
36、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LE
U912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、
ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL
1006、またはVAL1033のうち1つまたは複数は、DDB1タンパク質とリガン
ドとの間での非共有結合に関与する。*in vivo*操作されたDDB1タンパク質は、
前述の残基のうちいずれかにリガンドに結合されたDDB1タンパク質を含み得る。

10

20

30

40

50

【0523】

本明細書中の一部の実施形態では、*in vivo*修飾タンパク質が開示される。一部の
実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、DDB1タンパク質のARG32
7を含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、DDB1タンパク
質のLEU328を含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、D
DB1タンパク質のPRO358を含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の
結合領域は、DDB1タンパク質のILE359を含む。一部の実施形態では、DDB1
タンパク質上の結合領域は、DDB1タンパク質のVAL360を含む。一部の実施形態
では、DDB1タンパク質上の結合領域は、DDB1タンパク質のASP361を含む。
一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、DDB1タンパク質のGLY
380を含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、DDB1タン
パク質のALA381を含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は
、DDB1タンパク質のPHE382を含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質
上の結合領域は、DDB1タンパク質のSER720を含む。一部の実施形態では、D
DB1タンパク質上の結合領域は、DDB1タンパク質のARG722を含む。一部の実施
形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、DDB1タンパク質のLYS723を含
む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、DDB1タンパク質のS
ER738を含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、DDB1
タンパク質のILE740を含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領
域は、DDB1タンパク質のGLU787を含む。一部の実施形態では、DDB1タンパ
ク質上の結合領域は、DDB1タンパク質のTYR812を含む。一部の実施形態では、
DDB1タンパク質上の結合領域は、DDB1タンパク質のLEU814を含む。一部の
実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、DDB1タンパク質のSER815
を含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、DDB1タンパク質
のALA834を含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、D

B 1 タンパク質の V A L 8 3 6 を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質上の結合領域は、D D B 1 タンパク質の A L A 8 4 1 を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質上の結合領域は、D D B 1 タンパク質の A L A 8 6 9 を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質上の結合領域は、D D B 1 タンパク質の T Y R 8 7 1 を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質上の結合領域は、D D B 1 タンパク質の S E R 8 7 2 を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質上の結合領域は、D D B 1 タンパク質の M E T 9 1 0 を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質上の結合領域は、D D B 1 タンパク質の L E U 9 1 2 を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質上の結合領域は、D D B 1 タンパク質の T Y R 9 1 3 を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質上の結合領域は、D D B 1 タンパク質の L E U 9 2 6 を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質上の結合領域は、D D B 1 タンパク質の T R P 9 5 3 を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質上の結合領域は、D D B 1 タンパク質の S E R 9 5 5 を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質上の結合領域は、D D B 1 タンパク質の A L A 9 5 6 を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質上の結合領域は、D D B 1 タンパク質の A S N 9 7 0 を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質上の結合領域は、D D B 1 タンパク質の A L A 9 7 1 を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質上の結合領域は、D D B 1 タンパク質の P H E 9 7 2 を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質上の結合領域は、D D B 1 タンパク質の P H E 1 0 0 3 を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質上の結合領域は、D D B 1 タンパク質の A S N 1 0 0 5 を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質上の結合領域は、D D B 1 タンパク質の V A L 1 0 0 6 を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質上の結合領域は、D D B 1 タンパク質の V A L 1 0 3 3 を含む。

10

20

30

40

50

【0524】

一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質とリガンドとの間での結合は、塩橋、クーロン力の相互作用、水素結合、立体電子相互作用、および分散接触のうち1または複数を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質とリガンドとの間での結合は、塩橋を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質とリガンドとの間での結合は、クーロン力の相互作用を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質とリガンドとの間での結合は、1つまたは複数の水素結合を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質とリガンドとの間での結合は、立体電子相互作用を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質とリガンドとの間での結合は、分散接触を含む。

【0525】

一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質は、中心空洞を含む B P C ドメインを含む。一部の実施形態では、リガンドは、B P C ドメインの中心空洞内で D D B 1 タンパク質に結合する。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質は、W D 4 0 - モチーフ (m o t i f f) を含む。一部の実施形態では、W D 4 0 - モチーフは、中心を含む。一部の実施形態では、リガンドは、W D 4 0 - モチーフの中心の方に固着される。一部の実施形態では、リガンドは、塩橋によって W D 4 0 - モチーフの中心の方に固着される。一部の実施形態では、リガンドは、ニトロ基を含む。一部の実施形態では、塩橋は、D D B 1 タンパク質のアミノ酸の第一級アミンとリガンドのニトロ基との間にある。一部の実施形態では、塩橋は、D D B 1 タンパク質のリシン (例えば、L Y S 7 2 3) の第一級アミンとリガンドのニトロ基との間にある。

【0526】

一部の実施形態では、リガンドは、クーロン力の相互作用によって W D 4 0 - モチーフの中心の方に固着される。一部の実施形態では、リガンドは、電子が不十分な窒素を含む。一部の実施形態では、ニトロ基は、電子が不十分な窒素を含む。一部の実施形態では、クーロン力の相互作用は、電子が不十分な窒素と付近にある水の孤立電子対との間にある。一部の実施形態では、付近にある水は、D D B 1 タンパク質の1つまたは複数のアミノ酸の骨格カルボニル酸素原子間に順序付けられる。一部の実施形態では、付近にある水は、D D B 1 タンパク質のアルギニン (例えば、A R G 7 2 2) の骨格カルボニル酸素原子

間に順序付けられる。一部の実施形態では、付近にある水は、DDB1タンパク質のバリリン（例えば、VAL360）の骨格カルボニル酸素原子間に順序付けられる。一部の実施形態では、付近にある水は、LYS723などのリシンの第一級アミン間に順序付けられる。一部の実施形態では、付近にある水は、アルギニンの骨格カルボニル酸素原子、バリリンの骨格カルボニル酸素原子、および／またはリシンの第一級アミンの間に順序付けられる。一部の実施形態では、付近にある水は、ARG722およびVAL360の骨格カルボニル酸素原子のほか、LYS723の第一級アミンの間にも順序付けられる。一部の実施形態では、リガンドは、クーロン力の相互作用および塩橋によってWD40モチーフの中心の方に固着される。

【0527】

一部の実施形態では、リガンドは、チアゾールを含む。一部の実施形態では、リガンドは、アミドを含む。一部の実施形態では、リガンドは、アセテートを含む。一部の実施形態では、リガンドは、1つまたは複数の π 面（ π -faces）を含む。一部の実施形態では、リガンドは、チアゾールの π 面を含む。一部の実施形態では、リガンドは、アミドの π 面を含む。一部の実施形態では、チアゾールおよびアミドの π 面は、アミノ酸側鎖上にある。一部の実施形態では、チアゾールおよびアミドの π 面は、バリリン（例えば、VAL360）側鎖上にある。一部の実施形態では、アミドは、DDB1タンパク質のアミノ酸の側鎖とともに分子間水素結合を形成する。一部の実施形態では、アミドは、DDB1タンパク質のアスパラギン（例えば、ASN1005）の側鎖とともに水素結合を形成する。一部の実施形態では、アミドは、アセテートとともに分子内水素結合を形成する。一部の実施形態では、アミドは、アスパラギンの側鎖とともに分子間水素結合を、およびアセテートとともに分子内水素結合を形成する。一部の実施形態では、リガンドは、硫黄を含むチオフエンを含む。一部の実施形態では、チオフエンの硫黄は、DDB1タンパク質のアミノ酸側鎖との立体電子相互作用によって幾何学的に安定させられる。一部の実施形態では、チオフエンの硫黄は、アスパラギン（例えば、ASN1005）の側鎖との立体電子相互作用によって幾何学的に安定させられる。一部の実施形態では、アセテートは、順序付けられた水との分散接触を形成するメチル基を含む。一部の実施形態では、アセテートは、DDB1タンパク質のアミノ酸側鎖との分散接触を形成するメチル基を含む。一部の実施形態では、アセテートは、DDB1タンパク質のアルギニン（例えば、ARG722）側鎖との分散接触を形成するメチル基を含む。一部の実施形態では、アセテートは、DDB1タンパク質のアルギニン側鎖および順序付けられた水との分散接触を形成するメチル基を含む。一部の実施形態では、リガンドは、ベンゼン環を含む。一部の実施形態では、ベンゼン環は、DDB1タンパク質のアミノ酸側鎖との分散接触を形成する。一部の実施形態では、ベンゼン環は、DDB1タンパク質のアラニン（例えば、ALA381）側鎖との分散接触を形成する。一部の実施形態では、ベンゼン環は、DDB1タンパク質のロイシン（例えば、LEU328）側鎖との分散接触を形成する。一部の実施形態では、ベンゼン環は、DDB1タンパク質のプロリン（例えば、PRO358）側鎖との分散接触を形成する。一部の実施形態では、ベンゼン環は、DDB1タンパク質のバリリン（例えば、VAL1033）側鎖との分散接触を形成する。一部の実施形態では、ベンゼン環は、DDB1タンパク質のアラニン、ロイシン、プロリン、およびバリリンの側鎖との分散接触を形成する。一部の実施形態では、ベンゼン環は、DDB1タンパク質のALA381、LEU328、PRO358、およびVAL1033の側鎖との分散接触を形成する。

【0528】

本明細書中の一部の実施形態では、in vivo修飾タンパク質が開示される。一部の実施形態では、DDB1タンパク質とリガンドとの間での結合は、100 μ M未満の平衡解離定数（Kd）、90 μ M未満のKd、80 μ M未満のKd、70 μ M未満のKd、60 μ M未満のKd、50 μ M未満のKd、45 μ M未満のKd、40 μ M未満のKd、35 μ M未満のKd、30 μ M未満のKd、25 μ M未満のKd、20 μ M未満のKd、15 μ M未満のKd、14 μ M未満のKd、13 μ M未満のKd、12 μ M未満のKd、

11 μM 未満の K_d 、10 μM 未満の K_d 、9 μM 未満の K_d 、8 μM 未満の K_d 、7 μM 未満の K_d 、6 μM 未満の K_d 、5 μM 未満の K_d 、4 μM 未満の K_d 、3 μM 未満の K_d 、2 μM 未満の K_d 、または1 μM 未満の K_d を有する結合親和性を含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質とリガンドとの間での結合は、20 μM 未満の K_d 、200～1000 μM の K_d 、または1000 μM 超の K_d を有する結合親和性を含む。in vivo操作されたDDB1タンパク質は、前述の結合親和性のうちいずれかを有するリガンドに結合されたDDB1タンパク質を含み得る。

【0529】

本明細書中の一部の実施形態では、in vivo修飾タンパク質が開示される。一部の実施形態では、DDB1結合部分とDDB1タンパク質との間での結合は、非共有結合である。結合は、非共有結合を含み得る。結合は、1より多くの非共有結合を含み得る。非共有結合の一部の非限定的な例として、塩橋、クーロン力の相互作用、水素結合、立体電子相互作用、または分散接触が挙げられる。結合は、非共有結合の組合せを含み得る。一部の実施形態では、DDB1結合部分とDDB1タンパク質との間での結合は、共有結合である。

10

【0530】

リガンドータンパク質複合体

本明細書中の一部の実施形態では、リガンドータンパク質複合体が開示される。一部の実施形態では、リガンドータンパク質複合体は、リガンドーDNA損傷結合タンパク質1 (DDB1) 複合体を含む。一部の実施形態では、リガンドーDDB1複合体は、DDB1タンパク質をリガンドに結合させることによって形成される。一部の実施形態では、リガンドは、DDB1リガンドである。一部の実施形態では、結合は、DDB1タンパク質とリガンドとの間で直接行われる。一部の実施形態では、DDB1タンパク質は、リガンドに直接結合される。一部の実施形態では、結合は、非共有結合である。一部の実施形態では、結合は、共有結合である。一部の実施形態では、DDB1は、リガンドに直接結合される。一部の実施形態では、リガンドは、本明細書に開示される化合物、またはその塩もしくはバリエーションを含む。リガンドは、本明細書に記載されるいずれかのリガンドであってもよい。一部の実施形態では、リガンドは、本明細書に記載のDDB1結合部分などのDDB1結合部分を含む。一部の実施形態では、DDB1リガンドは、リンカーにより本明細書に記載の標的タンパク質結合部分に共有結合的に接続されるDDB1結合部分を含むヘテロ二官能性化合物である。

20

30

【0531】

本明細書中の一部の実施形態では、リガンドータンパク質複合体が開示される。一部の実施形態では、リガンドーDDB1複合体は、DDB1タンパク質をリガンド、すなわちDDB1結合部分を含むリガンドに非共有結合的に直接結合させることによって形成される。一部の実施形態では、リガンドーDDB1複合体は、DDB1タンパク質をリガンド、DDB1結合部分を含むリガンドに共有結合的に直接結合させることによって形成される。一部の実施形態では、リガンドーDDB1複合体は、ヘテロ二官能性化合物、すなわちリンカーによって標的タンパク質結合部分に共有結合的に接続されたDDB1結合部分を含むヘテロ二官能性化合物に、非共有結合的に直接結合させることによって形成される。一部の実施形態では、リガンドーDDB1複合体は、ヘテロ二官能性化合物、すなわちリンカーによって標的タンパク質結合部分に共有結合的に接続されたDDB1結合部分を含むヘテロ二官能性化合物に、共有結合的に直接結合させることによって形成される。

40

【0532】

本明細書中の一部の実施形態では、リガンドータンパク質複合体が開示される。一部の実施形態では、リガンドは、DDB1結合部分を含む。一部の実施形態では、リガンドは、リンカーを含む。一部の実施形態では、リガンドは、標的タンパク質結合部分を含む。一部の実施形態では、DDB1結合部分は、リンカーに共有結合的に接続される。一部の実施形態では、リンカーは、さらに標的タンパク質結合部分に接続される。一部の実施形態では、DDB1結合部分は、リンカーにより標的タンパク質結合部分に共有結合的に接

50

続される。一部の実施形態では、DDB1結合部分は、リンカーなしで標的タンパク質結合部分に共有結合的に接続される。一部の実施形態では、標的タンパク質結合部分は、本明細書に記載の標的タンパク質などの標的タンパク質に結合する。一部の実施形態では、リガンドは、本明細書に記載の化合物を含む。例えばリガンドは、本明細書に開示されるDDB1結合部分を含むか、本明細書に開示されるリンカーを含むか、または本明細書に開示される標的タンパク質結合部分を含み得る。一部の実施形態では、リガンドは、小分子である。一部の実施形態では、リガンドは、リンカーにより標的タンパク質結合部分に共有結合的に接続されるDDB1結合部分を含むヘテロ二官能性化合物である。

【0533】

本明細書中の一部の実施形態では、リガンドータンパク質複合体が開示される。一部の実施形態では、DDB1結合部分は、DDB1タンパク質上の結合領域に結合される。一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、ベータプロペラドメインを含む。一部の実施形態では、ベータプロペラドメインは、ベータプロペラC（BPC）ドメインを含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、BPCドメインを含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、BPCドメインの上面を含む。

10

【0534】

本明細書中の一部の実施形態では、リガンドータンパク質複合体が開示される。一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、次のDDB1残基：ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006、またはVAL1033のうち1つまたは複数を含む。一部の実施形態では、次のDDB1残基：ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006、またはVAL1033のうち1つまたは複数は、DDB1タンパク質とリガンドとの間での非共有結合に関与する。一部の実施形態では、DDB1タンパク質上の結合領域は、「修飾タンパク質」という表題のセクションなど、本明細書に記載されるアミノ酸残基を含む。

20

30

【0535】

一部の実施形態では、DDB1タンパク質とリガンドとの間での結合は、塩橋、クーロン力の相互作用、水素結合、立体電子相互作用、および分散接触のうち1または複数を含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質とリガンドとの間での結合は、塩橋を含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質とリガンドとの間での結合は、クーロン力の相互作用を含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質とリガンドとの間での結合は、1つまたは複数の水素結合を含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質とリガンドとの間での結合は、立体電子相互作用を含む。一部の実施形態では、DDB1タンパク質とリガンドとの間での結合は、分散接触を含む。

40

【0536】

一部の実施形態では、DDB1タンパク質は、中心空洞を含むBPCドメインを含む。一部の実施形態では、リガンドは、BPCドメインの中心空洞内でDDB1タンパク質に結合する。一部の実施形態では、DDB1タンパク質は、WD40モチーフを含む。一

50

部の実施形態では、WD 40-モチーフは、中心を含む。一部の実施形態では、リガンドは、WD 40-モチーフの中心の方に固着される。一部の実施形態では、リガンドは、塩橋によってWD 40-モチーフの中心の方に固着される。一部の実施形態では、リガンドは、ニトロ基を含む。一部の実施形態では、塩橋は、DDB1タンパク質のアミノ酸の第一級アミンとリガンドのニトロ基との間にある。一部の実施形態では、塩橋は、DDB1タンパク質のリシン（例えば、LYS723）の第一級アミンとリガンドのニトロ基との間にある。

【0537】

一部の実施形態では、リガンドは、クーロン力の相互作用によってWD 40-モチーフの中心の方に固着される。一部の実施形態では、リガンドは、電子が不十分な窒素を含む。一部の実施形態では、ニトロ基は、電子が不十分な窒素を含む。一部の実施形態では、クーロン力の相互作用は、電子が不十分な窒素と付近にある水の孤立電子対との間にある。一部の実施形態では、付近にある水は、DDB1タンパク質の1つまたは複数のアミノ酸の骨格カルボニル酸素原子間に順序付けられる。一部の実施形態では、付近にある水は、DDB1タンパク質のアルギニン（例えば、ARG722）の骨格カルボニル酸素原子間に順序付けられる。一部の実施形態では、付近にある水は、DDB1タンパク質のバリン（例えば、VAL360）の骨格カルボニル酸素原子間に順序付けられる。一部の実施形態では、付近にある水は、LYS723などのリシンの第一級アミン間に順序付けられる。一部の実施形態では、付近にある水は、アルギニンの骨格カルボニル酸素原子、バリンの骨格カルボニル酸素原子、および／またはリシンの第一級アミンの間に順序付けられる。一部の実施形態では、付近にある水は、ARG722およびVAL360の骨格カルボニル酸素原子のほか、LYS723の第一級アミンの間にも順序付けられる。一部の実施形態では、リガンドは、クーロン力の相互作用および塩橋によってWD 40-モチーフの中心の方に固着される。

【0538】

一部の実施形態では、リガンドは、チアゾールを含む。一部の実施形態では、リガンドは、アミドを含む。一部の実施形態では、リガンドは、アセテートを含む。一部の実施形態では、リガンドは、1つまたは複数のpi面を含む。一部の実施形態では、リガンドは、チアゾールのpi面を含む。一部の実施形態では、リガンドは、アミドのpi面を含む。一部の実施形態では、チアゾールおよびアミドのpi面は、アミノ酸側鎖上にある。一部の実施形態では、チアゾールおよびアミドのpi面は、バリン（例えば、VAL360）側鎖上にある。一部の実施形態では、アミドは、DDB1タンパク質のアミノ酸の側鎖とともに分子間水素結合を形成する。一部の実施形態では、アミドは、DDB1タンパク質のアスパラギン（例えば、ASN1005）の側鎖とともに水素結合を形成する。一部の実施形態では、アミドは、アセテートとともに分子内水素結合を形成する。一部の実施形態では、アミドは、アスパラギンの側鎖とともに分子間水素結合を、およびアセテートとともに分子内水素結合を形成する。一部の実施形態では、リガンドは、硫黄を含むチオフエンを含む。一部の実施形態では、チオフエンの硫黄は、DDB1タンパク質のアミノ酸側鎖との立体電子相互作用によって幾何学的に安定させられる。一部の実施形態では、チオフエンの硫黄は、アスパラギン（例えば、ASN1005）の側鎖との立体電子相互作用によって幾何学的に安定させられる。一部の実施形態では、アセテートは、順序付けられた水との分散接触を形成するメチル基を含む。一部の実施形態では、アセテートは、DDB1タンパク質のアミノ酸側鎖との分散接触を形成するメチル基を含む。一部の実施形態では、アセテートは、DDB1タンパク質のアルギニン（例えば、ARG722）側鎖との分散接触を形成するメチル基を含む。一部の実施形態では、アセテートは、DDB1タンパク質のアルギニン側鎖および順序付けられた水との分散接触を形成するメチル基を含む。一部の実施形態では、リガンドは、ベンゼン環を含む。一部の実施形態では、ベンゼン環は、DDB1タンパク質のアミノ酸側鎖との分散接触を形成する。一部の実施形態では、ベンゼン環は、DDB1タンパク質のアラニン（例えば、ALA381）側鎖との分散接触を形成する。一部の実施形態では、ベンゼン環は、DDB1タンパク質のロイ

10

20

30

40

50

シン（例えば、L E U 3 2 8）側鎖との分散接触を形成する。一部の実施形態では、ベンゼン環は、D D B 1 タンパク質のプロリン（例えば、P R O 3 5 8）側鎖との分散接触を形成する。一部の実施形態では、ベンゼン環は、D D B 1 タンパク質のバリン（例えば、V A L 1 0 3 3）側鎖との分散接触を形成する。一部の実施形態では、ベンゼン環は、D D B 1 タンパク質のアラニン、ロイシン、プロリン、およびバリンの側鎖との分散接触を形成する。一部の実施形態では、ベンゼン環は、D D B 1 タンパク質のA L A 3 8 1、L E U 3 2 8、P R O 3 5 8、およびV A L 1 0 3 3の側鎖との分散接触を形成する。

【0539】

本明細書中の一部の実施形態では、リガンドータンパク質複合体が開示される。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質とリガンドとの間での結合は、100 μ M未満の平衡解離定数（K_d）、90 μ M未満のK_d、80 μ M未満のK_d、70 μ M未満のK_d、60 μ M未満のK_d、50 μ M未満のK_d、45 μ M未満のK_d、40 μ M未満のK_d、35 μ M未満のK_d、30 μ M未満のK_d、25 μ M未満のK_d、20 μ M未満のK_d、15 μ M未満のK_d、14 μ M未満のK_d、13 μ M未満のK_d、12 μ M未満のK_d、11 μ M未満のK_d、10 μ M未満のK_d、9 μ M未満のK_d、8 μ M未満のK_d、7 μ M未満のK_d、6 μ M未満のK_d、5 μ M未満のK_d、4 μ M未満のK_d、3 μ M未満のK_d、2 μ M未満のK_d、または1 μ M未満のK_dを有する結合親和性を含む。一部の実施形態では、D D B 1 タンパク質とリガンドとの間での結合は、20 μ M未満のK_d、20 ~ 100 μ MのK_d、または100 μ M超のK_dを有する結合親和性を含む。

【0540】

本明細書中の一部の実施形態では、リガンドータンパク質複合体が開示される。一部の実施形態では、D D B 1 結合部分とD D B 1 タンパク質との間での結合は、非共有結合である。一部の実施形態では、D D B 1 結合部分とD D B 1 タンパク質との間での結合は、共有結合である。

【0541】

本明細書中の一部の実施形態では、リガンドータンパク質複合体が開示される。一実施形態では、複合体は、i n v i v oで形成される。一実施形態では、複合体は、i n v i t r oで形成される。

【0542】

I V . 処置方法および医薬組成物

本明細書中の一部の実施形態では、処置方法などの方法に使用するためのヘテロ二官能性化合物（例えば、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物）が開示される。一部の実施形態は、タンパク質または標的タンパク質（例えば、サイクリンまたはサイクリン依存性キナーゼ）を分解、阻害、または調節する方法に使用するためのヘテロ二官能性化合物を含む。一部の実施形態は、標的タンパク質（例えば、サイクリンまたはサイクリン依存性キナーゼ（C D K））によって媒介される疾患または障害、具体的に癌を処置する方法に使用するためのヘテロ二官能性化合物を含む。

【0543】

特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、対象を処置するために使用される。特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、標的タンパク質を分解するために使用される。一部の実施形態は、本明細書に記載の化合物を対象に投与することを含む。一部の実施形態は、本明細書に記載のヘテロ二官能性化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む。一部の実施形態は、対象への投与のために本明細書に記載のヘテロ二官能性化合物または医薬組成物を提供することを含む。

【0544】

本明細書中の一態様では、異常細胞増殖（例えば、癌）の処置を必要とする対象における異常細胞増殖を処置するための方法であって、本明細書に記載されるヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を治療有効量で対象に投与する工程を含む方法が提供される。ヘテロ二官能性化合物は、単剤として、または他の治療剤、具体的に疾患もしくは障害に適切な標準治療剤と組み合わせて投与されてもよい。

【0545】

本明細書中の別の態様では、異常細胞増殖（例えば、癌）の処置に使用するための、本明細書に記載されるヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。本明細書中の別の態様では、異常細胞増殖（例えば、癌）の処置における、本明細書に記載されるヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。本明細書中の別の態様では、異常細胞増殖（例えば、癌）の処置のための薬剤の製造に使用するための、本明細書に記載されるヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0546】

本明細書中の別の態様では、サイクリンDにより媒介される障害、具体的に癌の処置を必要とする対象における先述の障害を処置するための方法であって、本明細書に記載されるヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を治療有効量で対象に投与する工程を含む方法が提供される。

10

【0547】

本明細書中の一部の実施形態では、癌の処置を必要とする対象の癌を処置するための方法であって、本明細書に記載されるヘテロ二官能性化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を治療有効量で対象に投与する工程を含む方法が提供される。

【0548】

本明細書中の方法および使用のそれぞれの一部の実施形態では、癌は、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、子宮内膜癌、子宮癌、前立腺癌、肺癌（NSCLC、SCLC、扁平上皮癌、または腺癌を含む）、食道癌、頭頸部癌、大腸癌、腎臓癌（RCCを含む）、肝臓癌（HCCを含む）、膵臓癌、胃（すなわち、胃（gastric））癌、甲状腺癌、および黒色腫からなる群から選択される。

20

【0549】

一部の実施形態では、処置のための方法は、式（I）のヘテロ二官能性化合物を、それを必要とする対象に有効量で投与する工程を含み、標的タンパク質結合部分は、CDK、好ましくはCDK4および／またはCDK6に結合する。一部のそのような実施形態では、ヘテロ二官能性化合物は、式（A）、（A1）、（A2）、（A3）、または（A4）の構造を含む。好ましい実施形態では、ヘテロ二官能性化合物は、式（A-67）、（A-70）、（A-71）、または（A72）の構造を含む。

30

【0550】

本明細書中の方法および使用のそれぞれの一部の実施形態では、癌は、サイクリンD媒介型の癌である癌である。一部のそのような実施形態では、癌は、サイクリンD（CCND）、CDK4、および／またはCDK6の増幅または過剰発現を特徴とする。一部のそのような実施形態では、癌は、サイクリンD（CCND）の増幅または過剰発現を特徴とする。一部の実施形態では、癌は、CDK4の増幅または過剰発現を特徴とする。一部の実施形態では、癌は、CDK6の増幅または過剰発現を特徴とする。一部の実施形態では、癌は、CCNDとCDK4両方の増幅または過剰発現を特徴とする。

【0551】

本明細書中の方法および使用のそれぞれの一部の実施形態では、癌は、CDK4および／もしくはCDK6阻害剤による処置、または内分泌療法に対する一次耐性または獲得耐性を特徴とする。一部の実施形態では、癌は、そのような一次耐性または獲得耐性を実証する乳癌である。一部のそのような実施形態では、乳癌は、進行性または転移性乳癌である。一部の実施形態では、乳癌は、ホルモン受容体陽性（HR+）でHER2陰性の乳癌である。一部の実施形態では、乳癌は、HR+でHER2陰性の進行性または転移性乳癌である。一部のそのような実施形態では、乳癌は、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）である。一部の実施形態では、対象の癌は、CDK4／6阻害剤による事前処置および／または内分泌療法において進行する。一部の実施形態では、対象の癌は、CDK4／6阻害剤による処置および／または内分泌療法に対する一次耐性または獲得耐性を実証する。

40

【0552】

50

本明細書中の方法および使用の一部の実施形態では、ヘテロ二官能性化合物は、第1選択療法として投与される。他の実施形態では、ヘテロ二官能性化合物は、第2（またはそれよりも後）選択療法として投与される。一部の実施形態では、ヘテロ二官能性化合物は、内分泌治療薬および／またはCDK4／6阻害剤による処置後に第2（またはそれよりも後）選択療法として投与される。一部の実施形態では、ヘテロ二官能性化合物は、内分泌治療薬、例えばアロマターゼ阻害剤、SERM、またはSERDによる処置後に第2（またはそれよりも後）選択療法として投与される。一部の実施形態では、ヘテロ二官能性化合物は、CDK4／6阻害剤による処置後に第2（またはそれよりも後）選択療法として投与される。一部の実施形態では、ヘテロ二官能性化合物は、例えばタキサンまたは白金薬剤を含む1つまたは複数の化学療法レジメンによる処置後に第2（またはそれよりも後）選択療法として投与される。

10

【0553】

有効な投与量は、1回または複数回の投与で投与することができる。本発明の目的において、薬物、化合物、または医薬組成物の有効な投与量は、予防的または治療的な処置を直接または間接的に達成するのに十分な量である。臨床的な観点から理解されるように、薬物、化合物、または医薬組成物の有効な投与量は、別の薬物、化合物、または医薬組成物と組み合わせて達成されても達成されなくてもよい。

【0554】

本明細書中の化合物、組成物、方法、および使用の頻繁な実施形態では、本方法および使用により、次の効果：（1）癌細胞増殖の阻害、（2）癌細胞侵入の阻害、（3）癌細胞のアポトーシスの誘導、（4）癌細胞転移の阻害、または（5）血管形成の阻害のうち1つまたは複数をもたらされる。

20

【0555】

一部の実施形態では、本明細書に開示される修飾タンパク質は、対象へのヘテロ二官能性化合物または医薬組成物の投与後に*in vivo*で形成される。一部の実施形態では、リガンドタンパク質複合体は、対象へのヘテロ二官能性化合物または医薬組成物の投与によって形成される。

【0556】

特定の実施形態では、本明細書に記載されるヘテロ二官能性化合物は、純粋な化学物質として投与される。他の実施形態では、本明細書に記載のヘテロ二官能性化合物は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))に記載されるように、選択した投与経路および標準薬務に基づき選択される、薬学的に好適または許容可能な担体（本明細書では、薬学的に好適（もしくは許容可能）な賦形剤、生理的に好適（もしくは許容可能）な賦形剤、または生理的に好適（もしくは許容可能）な担体とも称される）と組み合わせられる。一実施形態は、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。

30

【0557】

本明細書には、本明細書に記載の少なくとも1つのヘテロ二官能性化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくはN-オキシドを1つまたは複数の薬学的に許容可能な担体とともに含む、医薬組成物が提供される。担体（または賦形剤）は、組成物の他の成分と適合可能であるとともに組成物のレシピエント（すなわち、対象または患者）に有害でない場合に、許容可能または好適である。一部の実施形態では、賦形剤は、緩衝液または溶液を含む。

40

【0558】

特定の実施形態では、本明細書に記載のヘテロ二官能性化合物は、例えば合成方法の工程のうち1つまたは複数において生じる未反応の中間体や合成副産物などの他の有機小分子を約5%未満、好ましくは約1%未満、またはより好ましくは約0.1%未満しか含まないという点で、実質的に純粋である。

50

【0559】

一部の実施形態は、本明細書に記載のリガンドなどの化合物の使用、リガンド-DDB1複合体の使用、または*in vivo*修飾DDB1タンパク質の使用を含む。本使用は、抗ウイルス薬としての使用を含み得る。本使用は、分子のりとしての使用を含み得る。本使用は、標的とされたタンパク質分解剤としての使用を含み得る。一部の実施形態では、本使用は、対象への化合物の投与を含む。一部の実施形態では、本使用は、試料と化合物との接触を含む。

【0560】

本明細書中の一部の実施形態では、対象における標的タンパク質を分解するための方法が提供される。一部の実施形態は、本明細書に記載のリガンドを対象に投与することを含む。一部の実施形態は、リンカーによって標的タンパク質結合部分に共有結合的に接続されたDNA損傷結合タンパク質1 (DDB1) 結合部分を含むリガンドを、対象に投与することを含む。一部の実施形態では、対象は、リガンドの投与を必要とするか、またはリガンドによる処置を必要とする対象である。一部の実施形態は、本明細書に記載の化合物（例えば、ヘテロ二官能性化合物）を、それを必要とする対象に治療有効量で投与する工程を含む、標的タンパク質を調節する方法を含む。一部の実施形態では、標的タンパク質は、基線測定と比して対象において減少する。本明細書に記載のヘテロ二官能性化合物を対象に投与した後、標的タンパク質の測定値は、対象からの第1の組織試料または流体試料中の基線標的タンパク質測定値と比して、対象からの組織試料または流体試料中で減少し得る。一部の実施形態は、投与後のCDKの減少を測定することを含む。

【0561】

一部の実施形態は、本明細書に記載の化合物（例えば、ヘテロ二官能性化合物）を、それを必要とする対象に治療有効量で投与する工程を含む、アポトーシスを活性化させる方法を含む。一部の実施形態は、カスパーゼ3などのカスパーゼを活性化させることを含む。

【0562】

一部の実施形態は、標的タンパク質の基線測定値を得ることを含む。基線測定値は、本明細書に記載の化合物を対象に投与する前に得た第1の試料中で得られてもよい。第1の試料は、流体試料を含み得る。第1の試料は、組織試料を含み得る。基線測定値は、対象から直接得てもよい。基線測定値は、濃度を含んでもよい。基線測定値は、例えば、試料重量、試料体積、総試料タンパク質測定値、またはハウスキーピングタンパク質測定値に正規化されてもよい。

【0563】

一部の実施形態は、標的タンパク質の測定値を得ることを含む。測定値は、本明細書に記載の化合物を対象に投与した後に得た第2の試料中で得られてもよい。測定値は、本明細書に記載の化合物を対象に投与する最中に得た第2の試料中で得られてもよい。第2の試料は、流体試料を含み得る。第2の試料は、組織試料を含み得る。測定値は、対象から直接得てもよい。測定値は、例えば、試料重量、試料体積、総試料タンパク質測定値、またはハウスキーピングタンパク質測定値に正規化されてもよい。

【0564】

標的タンパク質の測定または基線測定は、当該技術分野で公知のいずれかの方法を含み得る。例えば、測定または基線測定は、イムノアッセイ、比色測定法、ラテラルフローアッセイ、蛍光アッセイ、プロテオミクスアッセイ、または細胞ベースの分析などのアッセイを使用して得られてもよい。イムノアッセイは、ウェスタンブロットやドットブロットなどのイムノブロット、酵素結合免疫吸着検定法、または免疫染色を含み得る。プロテオミクスアッセイは、質量分析を含み得る。測定または基線測定は、フローサイトメトリーを使用して得られてもよい。測定または基線測定は、クロマトグラフィー、例えば、高速液体クロマトグラフィーを使用して得られてもよい。

【0565】

標的タンパク質は、本明細書中に含まれるいずれかの標的タンパク質のほか、指定され

ていない他の標的タンパク質であるか、またはそれを含み得る。一部の実施形態は、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）を分解する方法を含む。いくつかの実施形態は、CDKを含む標的タンパク質を分解する方法を含む。そのようなサイクリン依存性キナーゼの一部の例には、CDK 4 または CDK 6 が挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態は、本明細書に記載の化合物（例えば、ヘテロ二官能性化合物）を、それを必要とする対象に治療有効量で投与する工程を含む、CDKを調節する方法を含む。一部の実施形態では、CDKは、基線測定値と比して対象において減少する。一部の実施形態は、投与後のCDKの減少を測定することを含む。

【0566】

一部の実施形態は、サイクリンを分解する方法を含む。一部の実施形態は、サイクリンを含む標的タンパク質を分解する方法を含む。そのようなサイクリンの一部の例として、サイクリンD1、サイクリンD2、サイクリンD3などのサイクリンD、またはサイクリンEが挙げられる。一部の実施形態は、本明細書に記載の化合物（例えば、ヘテロ二官能性化合物）を、それを必要とする対象に治療有効量で投与する工程を含む、サイクリンを調節する方法を含む。一部の実施形態は、本明細書に記載の化合物（例えば、ヘテロ二官能性化合物）を、それを必要とする対象に治療有効量で投与する工程を含む、サイクリンDを調節する方法を含む。一部の実施形態では、サイクリンは、基線測定値と比して対象において減少する。一部の実施形態は、投与後のサイクリンの減少を測定することを含む。

10

【0567】

一部の実施形態は、転写因子を分解する方法を含む。転写因子の非限定的な例には、CBPおよびP300が挙げられる。一部の実施形態は、CBPまたはP300を含む標的タンパク質を分解する方法を含む。一部の実施形態は、CBPを含む標的タンパク質を分解する方法を含む。一部の実施形態は、P300を含む標的タンパク質を分解する方法を含む。一部の実施形態は、本明細書に記載の化合物（例えば、ヘテロ二官能性化合物）を、それを必要とする対象に治療有効量で投与する工程を含む、転写因子を調節する方法を含む。一部の実施形態では、転写因子は、基線測定値と比して対象において減少する。一部の実施形態は、投与後の転写因子の減少を測定することを含む。標的タンパク質のさらなる例は、本明細書中に含まれる。

20

【0568】

対象の例として、脊椎動物、動物、哺乳動物、イヌ、ネコ、ウシ、げっ歯類、マウス、ラット、霊長類、サル、およびヒトが挙げられる。一部の実施形態では、対象は哺乳動物である。一部の実施形態では、対象はヒトである。

30

【0569】

一部の実施形態では、対象へのリガンドの投与は、標的タンパク質を分解する十分な有効量のリガンドを投与することを含む。一部の実施形態では、対象へのリガンドの投与後、標的タンパク質はユビキチン化して、ユビキチン化標的タンパク質を形成する。一部の実施形態では、投与は、静脈内である。一部の実施形態では、投与は、注射を含む。一部の実施形態では、投与は、皮膚投与を含む。一部の実施形態では、投与は、皮下投与を含む。一部の実施形態では、投与は、腹腔内投与を含む。一部の実施形態では、投与は、経口投与を含む。一部の実施形態では、投与経路は、静脈内、経口、皮下、腹腔内、経眼、眼内、筋肉内、間質内、動脈内、頭蓋内、脳室内、滑液内、経上皮、経皮、吸入、眼科、舌下、頬側、局所、皮膚、直腸、経鼻、吹送、または噴霧化である。一部の実施形態では、投与は、筋肉内である。一部の実施形態では、投与は、髄腔内である。一部の実施形態では、投与は、皮下である。一部の実施形態では、投与は、経口である。一部の実施形態では、投与は、舌下である。一部の実施形態では、投与は、頬側である。一部の実施形態では、投与は、直腸である。一部の実施形態では、投与は、腔内である。一部の実施形態では、投与は、経眼である。一部の実施形態では、投与は、経耳である。一部の実施形態では、投与は、経鼻である。一部の実施形態では、投与は、吸入である。一部の実施形態では、投与は、噴霧化である。一部の実施形態では、投与は、皮膚である。一部の実施形

40

50

態では、投与は、局所である。一部の実施形態では、投与は、経皮である。一部の実施形態では、投与は、全身である。

【0570】

本明細書中の一部の実施形態では、試料中の標的タンパク質を分解するための方法が提供される。一部の実施形態は、標的タンパク質と本明細書に記載のリガンドとを接触させることを含む。一部の実施形態は、標的タンパク質と、リンカーによって標的タンパク質結合部分に共有結合的に接続されたDNA損傷結合タンパク質1（DDB1）結合部分を含むリガンドとを接触させることを含む。

【0571】

一部の実施形態では、試料は生体試料である。一部の実施形態では、生体試料は、組織、細胞、または体液を含む。一部の実施形態では、接触は、*in vitro*で行われる。一部の実施形態では、接触は、*in vivo*で行われる。一部の実施形態では、標的タンパク質は、リガンドとの接触後にユビキチン化して、ユビキチン化標的タンパク質を形成する。

【0572】

一部の実施形態では、投与または接触の後、ユビキチン化標的タンパク質は分解される。一部の実施形態では、ユビキチン化標的タンパク質は、分解される。一部の実施形態では、標的タンパク質の分解は、標的タンパク質に特異的である。一部の実施形態では、標的タンパク質は、プロテアソーム分解を含む。一部の実施形態では、標的タンパク質は、プロテアソームによって分解される。

【0573】

一部の実施形態では、投与または接触の後、リガンドはDDB1タンパク質に結合して、リガンド-DDB1複合体を形成する。一部の実施形態では、リガンドは、リガンドのDDB1結合部分によってDDB1タンパク質に直接結合する。一部の実施形態では、DDB1結合部分とDDB1タンパク質との間での結合は、非共有結合である。一部の実施形態では、DDB1結合部分とDDB1タンパク質との間での結合は、共有結合である。一部の実施形態では、標的タンパク質は、DDB1タンパク質を含むユビキチンE3リガーゼ複合体によってユビキチン化される。一部の実施形態では、リガンド（例えば、DDB1リガンド）は、DDB1結合部分を介して標的タンパク質にユビキチンE3リガーゼ複合体を補充する。一部の実施形態では、リガンドは、小分子である。一部の実施形態では、リガンドは、標的化されたタンパク質分解剤を含む。一部の実施形態では、リガンドは、合成物である。一部の実施形態では、リガンドは、本明細書に記載のリガンドを含む。

【0574】

本明細書に記載の方法を用いて分解される標的タンパク質は、本明細書に記載のいずれかの標的タンパク質であるか、またはそれを含み得る。一部の実施形態では、標的タンパク質は、転写因子、CBP、p300、キナーゼ、受容体、TRK、TrkA、TrkB、TrkC、サイクリン依存性キナーゼ、CDK4、CDK6、B7.1、B7、TNFR1、TNFR2、NADPHオキシダーゼ、アポトーシス経路のパートナ、Bcl2、BclL、Bax、C5a受容体、HMG-CoAレダクターゼ、PDE V型ホスホジエステラーゼ、PDE IV型ホスホジエステラーゼタイプ4、PDE、I、PDE II、PDE III、スクアレンシクラーゼ阻害剤、CXCR1、CXCR2、一酸化窒素合成酵素、シクロオキシゲナーゼ1、シクロオキシゲナーゼ2、受容体、5HT受容体、ドーパミン受容体、Gタンパク質、Gq、ヒスタミン受容体、5-リポキシゲナーゼ、トリプターゼ、セリンプロテアーゼ、チミジル酸シンターゼ、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、GAPDH、トリパノソーマタンパク質、グリコーゲンホスホリラーゼ、炭酸脱水酵素、ケモカイン受容体、JAK、STAT、RXR、RAR、HIV 1プロテアーゼ、HIV 1インテグラーゼ、インフルエンザ、ノイラミニダーゼ、B型肝炎逆転写酵素、ナトリウムチャンネル、多剤耐性、タンパク質P-糖タンパク質、MRP、チロシンキナーゼ、CD23、CD124、チロシンキナーゼp56 lck、CD4、CD5、IL-2

10

20

30

40

50

受容体、IL-1受容体、TNF- α 受容体、ICAM1、Ca²⁺チャネル、VCAM、インテグリン、VLA-4インテグリン、セレクチン、CD40、CD40L、ニューロキニン、ニューロキニン受容体、イノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ、p38 MAPキナーゼ、Ras、Raf、Mek、Erk、インターロイキン-1転換酵素、カスパーゼ、HCV、NS3プロテアーゼ、HCV NS3 RNAヘリカーゼ、グリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ、ライノウイルス3Cプロテアーゼ、単純疱疹ウイルス-1、プロテアーゼ、サイトメガロウィルスプロテアーゼ、ポリADPリボースポリメラーゼ、血管内皮細胞増殖因子、オキシトシン受容体、ミクロソーム輸送タンパク質阻害剤、胆汁酸輸送阻害剤、5- α レダクターゼ阻害剤、アンジオテンシンII、グリシン受容体、ノルアドレナリン再取り込み受容体、エンドセリン受容体、神経ペプチドY、神経ペプチドY受容体、エストロゲン受容体、アンドロゲン受容体、アデノシン受容体、アデノシンキナーゼ、AMPデアミナーゼ、プリン作動性受容体、P2Y1、P2Y2、P2Y4、P2Y6、P2X1-7、ファルネシルトランスフェラーゼ、ゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ、NGF受容体、ベータアミロイド、チロシンキナーゼFlk-1、IKK、ビトロネクチン受容体、インテグリン受容体、Her2/neu、テロメラーゼ阻害、サイトゾルホスホリパーゼA2、EGF受容体チロシンキナーゼ、エクジソン20-モノオキシゲナーゼ、GABA作動性塩素チャネルのイオンチャネル、アセチルコリンエステラーゼ、電位感受性ナトリウムチャネルタンパク質、カルシウム放出チャネル、塩素チャネル、アセチルCoAカルボキシラーゼ、アデニロコハク酸シンターゼ、プロトボルフィリンオキシダーゼ、またはエノイルピルビニルシキメート-ホスフェートシンターゼのうち、いずれか1つを含む。一部の実施形態は、本明細書に開示される標的タンパク質のうちいずれか2つ以上の組合せなどの多数の標的タンパク質を含む。

10

20

【0575】

本明細書に記載のヘテロ二官能性化合物（DDB1結合部分を含む化合物など）は、1）抗ウイルス薬としての、2）DDB1タンパク質レベルモジュレータ（例えば、DDB1タンパク質レベルを上昇または減少させる）としての、3）DDB1機能モジュレータ（例えば、DDB1を活性化または阻害する）としての、4）分子のり（例えば、DDB1と標的タンパク質などの第2のタンパク質との間のタンパク質間相互作用を増加させる）としての、5）分子のり機能を介して（例えば、標的化されたタンパク質分解剤として機能することにより）第2のタンパク質の活性またはタンパク質レベルに影響を及ぼすための、6）分子のり機能を介して第2のタンパク質のタンパク質レベルを低下させるための、7）分子のり機能を介して第2のタンパク質のタンパク質レベルを上昇させるための、8）分子のり機能を介して第2のタンパク質の活性を低下させるための、あるいは9）分子のり機能を介して第2のタンパク質の活性を増加させるための使用を含むがこれらに限定されない、いくつかの目的に有用であり得る。

30

【0576】

一部の実施形態では、本明細書に記載のヘテロ二官能性化合物は、DDB1に対する結合を1つまたは複数のウイルスタンパク質またはウイルス由来ペプチドと競合し得る。一部の実施形態では、ヘテロ二官能性化合物は、DDB1上でウイルスタンパク質またはウイルス由来ペプチドと同じ結合部位に競合的に結合する。そのような競合的結合は、競合結合アッセイにより測定することができ、かつ、ヘテロ二官能性化合物のDDB1結合部位を含む残基を識別し特徴解析するために使用することができる。

40

【0577】

本明細書に記載のヘテロ二官能性化合物は、疾患または障害を処置するのに有用であり得る。例えば、化合物は、疾患または障害を有する対象に投与され得る。投与は、対象の疾患または障害の重症度を基線測定値よりも低下させ得る。化合物は、疾患または障害に関与する標的タンパク質に結合し、標的タンパク質の阻害または分解をもたらす得る。化合物はヘテロ二官能性化合物の場合があり、かつDDB1結合部分および標的タンパク質結合部分を含む場合があり、このとき標的タンパク質は疾患または障害に関与する。標的タンパク質は、疾患または障害を悪化させる場合がある。標的タンパク質は、疾患または

50

障害の障害を防止または減少させ得る。

【0578】

一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、抗菌薬として使用される。例えば、化合物は、微生物感染症を有する対象に投与され得る。投与は、対象の微生物感染症の重症度を基線測定値よりも低下させ得る。化合物は、微生物感染症に関与する標的タンパク質に結合し、標的タンパク質の障害または分解をもたらし得る。微生物感染症は、ウイルス感染症を含み得る。微生物感染症は、細菌感染症を含み得る。化合物はヘテロ二官能性化合物の場合があり、かつDDB1結合部分および標的タンパク質結合部分を含む場合があり、このとき標的タンパク質は微生物タンパク質である。微生物タンパク質は、ウイルスタンパク質を含み得る。微生物タンパク質は、細菌タンパク質を含み得る。標的タンパク質は、微生物感染症を悪化させる非微生物タンパク質であり得る。標的タンパク質は、微生物感染症の障害を防止または減少させる非微生物タンパク質であり得る。一部の実施形態では、化合物は、対象の細胞に侵入し、その標的タンパク質結合部分を介して細胞の微生物タンパク質に結合し、そのDDB1結合部分を介してDDB1に結合し、微生物タンパク質のユビキチン媒介型分解を誘導する。そのような作用は、細胞を感染させるかその中に存在する細菌またはウイルスなどの微生物に対して有用であり得る。

10

【0579】

本明細書に記載の化合物は、DDB1タンパク質レベルを調節するのに有用であり得る。例えば、化合物は、DDB1タンパク質レベルを上昇または低下させるために使用され得る。一部の実施形態では、本明細書に記載のDDB1結合部分を含む化合物は、DDB1タンパク質レベルを上昇させるために使用される。例えば、化合物はDDB1に結合し、その分解を防止し得る。一部の実施形態では、本明細書に記載のDDB1結合部分を含む化合物は、DDB1タンパク質レベルを低下させるために使用される。例えば、化合物はDDB1に結合し、その分解を増加させ得る。化合物はヘテロ二官能性化合物であり、かつ、DDB1タンパク質の分解を増加させるかDDB1タンパク質の分解を減少させる第2の部分に（直接またはリンカーによって）連結されたDDB1結合部分を含み得る。第2の部分は、標的タンパク質に結合することによってこれを遂行し得る。一部のそのような実施形態では、標的タンパク質は、DDB1タンパク質の分解を増強するE3ユビキチンリガーゼタンパク質を含み得る。一部の実施形態では、ヘテロ二官能性化合物は、DDB1結合部分を含むか、またはそれからなる。一部の実施形態では、ヘテロ二官能性化合物は、式(I)の構造、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物、表4で提供される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含むか、またはそれからなる。一部の実施形態では、ヘテロ二官能性化合物は、対象のDDB1タンパク質レベルを上昇させるために対象に投与される。投与は、対象のDDB1活性を基線測定値よりも上昇させ得る。一部の実施形態では、ヘテロ二官能性化合物は、対象のDDB1タンパク質レベルを低下させるために対象に投与される。投与は、対象のDDB1活性を基線測定値よりも低下させ得る。

20

30

【0580】

本明細書に記載のヘテロ二官能性化合物は、DDB1機能を調節するのに有用であり得る。例えば、化合物は、DDB1を活性化または阻害するために使用され得る。一部の実施形態では、本明細書に記載のDDB1結合部分を含む化合物は、DDB1活性を上昇させるために使用される。例えば、化合物はDDB1に結合し、DDB1を活性化させ得る。化合物は、DDB1をアロステリックに活性化させ得る。化合物は、DDB1上のタンパク結合部位に結合することによってDDB1を活性化させ得る。一部の実施形態では、本明細書に記載のDDB1結合部分を含むヘテロ二官能性化合物は、DDB1活性を低下させるために使用される。例えば、化合物はDDB1に結合し、DDB1を阻害し得る。化合物は、DDB1をアロステリックに阻害し得る。化合物は、DDB1の活性部位に結合することによってDDB1を阻害し得る。化合物は、DDB1上のタンパク結合部位に結合することによってDDB1を阻害し得る。化合物はヘテロ二官能性化合物であり、かつ、DDB1タンパク質の活性を上昇させるかDDB1タンパク質の活性を低下させ

40

50

る第2の部分に（直接またはリンカーによって）連結されたDDB1結合部分を含み得る。第2の部分は、標的タンパク質に結合することによってこれを遂行し得る。一部の実施形態では、化合物は、対象のDDB1活性を上昇させるために対象に投与される。投与は、対象のDDB1活性を基線測定値よりも上昇させ得る。一部の実施形態では、化合物は、対象のDDB1活性を低下させるために対象に投与される。投与は、対象のDDB1活性を基線測定値よりも低下させ得る。

【0581】

本明細書に記載のヘテロ二官能性化合物は、分子のりとして有用であり得る。例えば、化合物は多数の分子に結合し、それらをまとめて保持し得る。一部の実施形態では、分子のりは、DDB1および標的タンパク質に結合する。化合物は、DDB1結合部分および標的タンパク質結合部分を含むヘテロ二官能性化合物としてこれを遂行し得る。化合物は、DDB1と標的タンパク質との間のタンパク質間相互作用を増加させ得る。化合物は、標的タンパク質の活性または量を調節するために分子のりとして機能し得る。化合物は、分子のりとして標的タンパク質の量を減少させ得る。化合物は、分子のりとして標的タンパク質の量を増加させ得る。化合物は、分子のりとして標的タンパク質の活性を低下させ得る。化合物は、分子のりとして標的タンパク質の活性を上昇させ得る。

【0582】

本明細書中の一部の実施形態では、細胞中の標的タンパク質を分解するための方法が開示される。本方法は、標的タンパク質と相互作用する中間タンパク質（例えば、第1のタンパク質）の直接結合によって標的タンパク質を分解する工程を含み得る。これは、架橋分解と称されることもある。一部の実施形態は、細胞に結合分子を投与することを含む。結合分子は、本明細書に開示されるリガンドまたは化合物を含み得る。リガンドは、ヘテロ二官能性化合物であり得る。結合分子は、標的タンパク質と相互作用する第1のタンパク質に結合し得る。標的タンパク質は、第1のタンパク質の前に分解され得る。一部の実施形態では、第1のタンパク質は、分解されない。一部の実施形態は、標的タンパク質と相互作用する第1のタンパク質に結合する結合分子を対象に投与することで、標的タンパク質を分解することを含み、標的タンパク質は第1のタンパク質の前に分解されるか、または第1のタンパク質は分解されない。一部の実施形態は、細胞中の標的タンパク質を測定することを含む。一部の実施形態は、細胞中の第1のタンパク質を測定することを含む。一部の実施形態では、標的タンパク質と第1のタンパク質との相互作用は、結合である。一部の実施形態では、標的タンパク質と第1のタンパク質との相互作用は、二量体化である。標的タンパク質は、本明細書に記載の標的タンパク質を含み得る。第1のタンパク質は、本明細書に記載の別の標的タンパク質を含み得る。一部の実施形態では、標的タンパク質は、サイクリンを含む。一部の実施形態では、標的タンパク質は、サイクリンDを含む。一部の実施形態では、サイクリンDは、サイクリンD1、サイクリンD2、またはサイクリンD3を含む。サイクリンDは、サイクリンD1を含み得る。サイクリンDは、サイクリンD2を含み得る。サイクリンDは、サイクリンD3を含み得る。一部の実施形態では、第1のタンパク質は、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）を含む。CDKは、CDK4を含み得る。CDKは、CDK6を含み得る。一部の実施形態では、第1のタンパク質は、CDK4またはCDK6を含む。一部の実施形態では、結合分子は、細胞の生存度を低下させる。一部の実施形態では、細胞は真核細胞である。一部の実施形態では、細胞は哺乳動物細胞である。一部の実施形態では、細胞はヒト細胞である。一部の実施形態では、細胞は癌細胞である。一部の実施形態では、細胞に結合分子を投与することは、細胞を含む対象に結合分子を投与することを含む。一部の実施形態では、結合分子は、標的タンパク質をユビキチン化するユビキチンE3リガーゼを補充する。一部の実施形態では、E3ユビキチンリガーゼは、DNA損傷結合タンパク質1（DDB1）を含む。一部の実施形態では、結合分子は、リンカーにより第1のタンパク質結合部分に共有結合的に接続されるE3ユビキチンリガーゼ結合部分を含むヘテロ二官能性化合物を含む。第1のタンパク質結合部分は、本明細書に開示される標的タンパク質結合部分を含み得る。一部の実施形態では、結合分子は、本明細書に開示される構造を含む。

10

20

30

40

50

【0583】

本明細書中の一部の実施形態では、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）に結合する結合分子を細胞に投与することによって、CDKと相互作用するサイクリンを分解する工程を含む、方法（例えば、架橋分解方法）が開示される。一部の実施形態では、サイクリンはCDKの前に分解されるか、またはCDKは分解されない。一部の実施形態では、サイクリンはCDKの前に分解される。一部の実施形態では、CDKは分解されない。

【0584】

一部の実施形態では、式（I）の化合物は、CDK4と比して選択的にサイクリンDを分解する。一部のそのような実施形態では、CDK4は、サイクリンDよりもゆっくり分解される。一部のそのような実施形態では、CDK4は、サイクリンDよりも少ない程度に分解される。一部の実施形態では、式（I）の化合物はサイクリンDを分解するが、CDK4は分解されない。

10

【0585】

一部の実施形態は、細胞中のサイクリンを測定することを含む。一部の実施形態は、細胞中のCDKを測定することを含む。一部の実施形態では、サイクリンとCDKとの相互作用は、結合または二量体化を含む。相互作用は、結合を含み得る。相互作用は、二量体化を含み得る。一部の実施形態では、サイクリンは、サイクリンDを含む。一部の実施形態では、サイクリンDは、サイクリンD1、サイクリンD2、またはサイクリンD3を含む。サイクリンDは、サイクリンD1を含み得る。サイクリンDは、サイクリンD2を含み得る。サイクリンDは、サイクリンD3を含み得る。一部の実施形態では、CDKは、CDK4またはCDK6を含む。CDKは、CDK4を含み得る。CDKは、CDK6を含み得る。一部の実施形態では、結合分子は、細胞の生存度を低下させる。一部の実施形態では、細胞は真核細胞である。一部の実施形態では、細胞は哺乳動物細胞である。一部の実施形態では、細胞はヒト細胞である。一部の実施形態では、細胞は癌細胞である。一部の実施形態では、細胞に結合分子を投与することは、細胞を含む対象に結合分子を投与することを含む。一部の実施形態では、結合分子は、サイクリンをユビキチン化するユビキチンE3リガーゼを補充する。一部の実施形態では、E3ユビキチンリガーゼは、DNA損傷結合タンパク質1（DDB1）を含む。一部の実施形態では、結合分子は、リンカーによりCDK結合部分に共有結合的に接続されるE3ユビキチンリガーゼ結合部分を含むヘテロ二官能性化合物を含む。一部の実施形態では、E3ユビキチンリガーゼ結合部分は、本明細書に開示される化学構造を含む。一部の実施形態では、CDK結合部分は、本明細書に開示される標的タンパク質結合部分を含む。一部の実施形態では、結合分子は、本明細書に開示されるリガンドを含む。

20

30

【0586】

化合物の調製

本明細書中に記載の化学反応に使用される化合物は、市販の化学物質および／または化学文献に記載される化合物から開始して、当業者に既知の有機合成技法に従い作製される。「市販の化学物質」は、Acros Organics（ペンシルバニア州ピッツバーグ）、Aldrich Chemical（ウィスコンシン州ミルウォーキー、Sigma ChemicalおよびFlukaを含む）、Apin Chemicals Ltd.（英国ミルトンパーク）、Avocado Research（英国ランカーシャー）、BDH Inc.（カナダトロント）、Bionet（英国コーンウォール）、Chemservice Inc.（ペンシルバニア州ウェストチェスター）、Crescent Chemical Co.（ニューヨーク州ホーボーグ）、Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company（ニューヨーク州ロチェスター）、Fisher Scientific Co.（ペンシルバニア州ピッツバーグ）、Fisons Chemicals（英国レスターシャー）、Frontier Scientific（ユタ州ローガン）、ICN Biomedicals, Inc.（カリフォルニア州コスタメサ）、Key Organics（英国コーンウォール）、Lancaster Synthesis（ニューハンプシャー州ウィ

40

50

ンダム)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (英国コーンウォール)、Parish Chemical Co. (ユタ州オレム)、Pfaltz & Bauer, Inc. (コネチカット州ウォーターベリー)、Polyorganix (テキサス州ヒューストン)、Pierce Chemical Co. (イリノイ州ロックフォード)、Riedel de Haen AG (ドイツハノーファー)、Spectrum Quality Product, Inc. (ニュージャージー州ニューブランズウィック)、TCI America (オレゴン州ポートランド)、Trans World Chemicals, Inc. (メリーランド州ロックビル)、およびWako Chemicals USA, Inc. (バージニア州リッチモンド)を含む標準の商用供給源から入手される。

10

【0587】

本明細書に記載の化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述するか、その調製を記述する記事に対する言及を提供する好適な参考文献および論文として、例えば、「Synthetic Organic Chemistry」, John Wiley & Sons, Inc., New York、S. R. Sandlerらによる「Organic Functional Group Preparations」, 第2版, Academic Press, New York, 1983、H. O. Houseによる「Modern Synthetic Reactions」, 第2版, W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif 1972、T. L. Gilchristによる「Heterocyclic Chemistry」, 第2版, John Wiley & Sons, New York, 1992、J. Marchによる「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure」, 第4版, Wiley-Interscience, New York, 1992が挙げられる。本明細書に記載の化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述するか、その調製を記述する記事に対する言及を提供する追加の好適な参考文献および論文として、例えば、Fuhrhop, J. およびPenzlin G. による「Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials」, 第2版, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5、Hoffman, R. V. による「Organic Chemistry, An Intermediate Text」(1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5、Larock, R. C. による「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」第2版(1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4、March, J. による「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure」第4版(1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2、Otera, J. (編) による「Modern Carbonyl Chemistry」(2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1、Patai, S. による「Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups」(1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9、Solomon, T. W. G. による「Organic Chemistry」第7版(2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0、Stowell, J. C. による「Intermediate Organic Chemistry」第2版(1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2、「Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia」(1999) John Wiley &

20

30

40

50

Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes, 「Organic Reactions」 (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes, および「Chemistry of Functional Groups」 John Wiley & Sons, in 73 volumes が挙げられる。

【0588】

代替的に、特定および類似の反応物は、大半の公立図書館や大学図書館のほか、オンラインデータベースを通じて利用可能な米国化学学会の Chemical Abstract Service により調製される公知の化学物質および反応物の指標により識別することができる（詳細については、ワシントンDCの米国化学学会へ問合せをされたい）。公知ではあるがカタログ内で市販されていない化学物質は、特別な化学物質合成施設により任意選択で調製され、そこでは標準の化学物質供給施設の多く（例えば上記に列記したもの）が、特別な合成サービスを提供している。本明細書に記載される化合物の医薬塩の調製と選択に関しては、P. H. Stahl & C. G. Wermuth による「Handbook of Pharmaceutical Salts」, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich 2002を参照されたい。本明細書に記載の化合物は、実施例のセクションに記載されるように、有機合成の分野における一般法を使用して調製される。本明細書に記載の化合物を生成するために代替的な合成法も使用される。一部の実施形態は、本明細書に開示されるヘテロ二官能性化合物を作製する方法を含む。

10

20

【0589】

ヘテロ二官能性化合物の例の特徴解析

本明細書には、サイクリンD、P300/CBP、またはBRD4のタンパク質レベルを調節するヘテロ二官能性化合物が開示される。これらの化合物は、3つの部分、ddb1リガンド、リンカー、およびCDK4/6、P300/CBP、またはBRD4結合剤を組み込むことによって設計かつ合成される。

【0590】

ddb1リガンドに対するリンカーおよび標的結合剤の追加が、ddb1 E3リガーゼに対する結合に影響を及ぼしたかどうかを判断するために、ddb1に対するヘテロ二官能性化合物の結合親和性を、表面プラズモン共鳴（SPR）アッセイを使用して評価した。精製されたddb1 ΔBPBタンパク質をCM5センサチップ上に固定し、一定の用量範囲の化合物溶液を複数回サイクルの動力学的形式で注入した。データを定常状態モデルに適合し、等価な解離定数（K_d）を得た。図1A～図1Bに図示されるように、例示的なヘテロ二官能性化合物、すなわちCPD-004およびCPD-031は濃度依存的にddb1に結合され、それらの結合親和性（K_d）は、それぞれ9.4 μMおよび5.7 μMであった（図1A～図1B）。表5に例示されるように、追加の例示的なヘテロ二官能性化合物は、20 μM未満の結合親和性（K_d）を示した。

30

【0591】

特異的で例示的なヘテロ二官能性化合物を、Calu-1、BT-549、および他の細胞に対して特徴解析した。サイクリンD1～3およびCDK4/6タンパク質を発現する細胞を、指定濃度の本明細書に開示されるヘテロ二官能性化合物により16時間処置した。細胞を収集して溶解し、サイクリンD1、サイクリンD2、サイクリンD3、CDK4、CDK6、またはリン酸化Rbタンパク質に特異的な抗体を用いたイムノブロットイングに供した。チューブリンまたはGAPDHはローディング対照として使用した。DM SO処置は陰性対照として使用した。表6Aおよび表6Bに例示されるように、指定濃度の様々なヘテロ二官能性化合物による16時間の処置後、サイクリンD1、およびCalu-1細胞中のCDK4タンパク質レベルは大幅に低下した。

40

【0592】

CPD-002、CPD-004、およびCPD-031によって例証されるヘテロ二官能性化合物は、濃度依存的にサイクリンD1、サイクリンD2、およびサイクリンD3

50

のタンパク質レベルを低減するのに特に有効であることが分かった（図 2 A～図 2 B および図 3、CPD-002 では DC_{50} は 50 nM 未満、CPD-031 では DC_{50} は 20 nM 未満）。パルボシクリブ、すなわち CDK4/6 阻害剤では、サイクリン D および CDK4/6 のタンパク質レベルに顕著な効果は認められなかった（図 2 A～図 2 B）。ヘテロ二官能性化合物はまた、下流の Rb リン酸化を阻害して、Calu-1 細胞中で濃度依存的にカスパーゼ-3（細胞アポトーシスマーカー）の開裂を誘導した（図 2 A～図 2 B）。時間的経過の試験では、Calu-1 細胞を指定期間にわたり 500 nM CPD-002 または 100 nM CPD-031 で処置してから、イムノブロットングを行った（図 4 A～図 4 B）。サイクリン D タンパク質の顕著な分解を CPD-002 による処置後 0.5 時間以内に観察し、完全なタンパク質分解を 2 時間以内に達成したが、CDK4 および CDK6 の分解は相当遅く生じた（図 4 A）。興味深いことに、CPD-031 では、サイクリン D3 の分解がサイクリン D1 および D2 の分解と比較して遅いことが認められた（図 4 B）。

10

【0593】

ヘテロ二官能性化合物を媒介とする分解は、ユビキチン-プロテアソーム系およびキュリン E3 リガーゼに依拠していた。プロテアソーム阻害剤 MG-132、キュリン E3 リガーゼ阻害剤 MLN4924、またはユビキチン活性化酵素（UAE）阻害剤 TAK-243 による Calu-1 細胞の事前処置により、CPD-002 または CPD-031 のサイクリン D ダウンレギュレーション作用は完全に消失した（図 5 A～図 5 B）。さらに、DDB1 E3 リガーゼは、分解剤誘導型のサイクリン D ダウンレギュレーションに重要であった。CRISPR-Cas9 技術を用いた DDB1 の枯渇により、CPD-031 によって誘導されたサイクリン D 分解は弱化した（図 5 C）。まとめると、これらの所見から、DDB1、キュリン E3 リガーゼ、およびプロテアソームによって媒介される機構を介して、これらのヘテロ二官能性化合物はサイクリン D タンパク質をダウンレギュレートしたことが実証された。

20

【0594】

ヘテロ二官能性化合物を媒介とする分解が CDK4-サイクリン D 複合体に対する結合によるものであることを検証するべく、本発明者らは、3 つの陰性対照化合物として、CPD-042、CPD-049、および CPD-380 を設計し、これらはそれぞれ CPD-002、CPD-031、および CPD-343 に由来する。これら 3 つの対照化合物は、それらの対応する活性なヘテロ二官能性化合物と同じ DDB1 リガンドおよびリンカーを有しているが、ウォーヘッド（warhead）は CDK4 に対する対照化合物の結合を損なうように修飾される。図 6 A～図 6 D および図 10 に図示されるように、対応する活性なヘテロ二官能性化合物と比較すると陰性対照化合物は、相当弱い分解力価（CPD-042 で 10 倍超の減少、CPD-049 で 100 倍超の減少、CPD-380 で 15 倍超の減少）、および細胞抗増殖活性（CPD-042 で 20 倍超の減少、CPD-049 で 100 倍超の減少、CPD-380 で 20 倍超の減少）を示した。これらの結果より、ヘテロ二官能性化合物を媒介としたサイクリン D および CDK4/6 の分解は CDK4 に対する直接結合によるものであることを確認する。しかし、CDK4 に対する結合は、サイクリン D の分解には十分でない。2 つのセレブロン（CRBN）補充参照ヘテロ二官能性化合物、CP-10（Su, J Med Chem, 2019、CAS No. : 2366268-80-4）、および BSJ-03-123（Brand, Cell Chem Biol, 2019、CAS No. : 2361493-16-3）を、Calu-1 細胞に対して分析した。報告されたデータと一致して、これら 2 つの参照ヘテロ二官能性化合物は CDK4 および CDK6 のタンパク質レベルを大幅に低下させたが、サイクリン D1 のタンパク質レベルに影響を及ぼすことも（図 11 A）、Calu-1 細胞増殖を抑えることも（図 11 B）しなかった。

30

40

【0595】

癌細胞増殖の阻害における FDA 承認の CDK4/6 薬物よりも本発明者らのサイクリン D 分解剤が優れていることを実証するべく、Calu-1、NCI-H522、BT-

50

549、Hs578T、MIA PaCa-2、または他の細胞を96-ウェルプレートに蒔き、処置の3日後に9点の系列希釈に従い、CDK4/6阻害剤パルボシクリブ、リボシクリブ、もしくはアベマシクリブ、またはヘテロ二官能性化合物CPD-002、CPD-031、CPD-043、またはCPD-044により処置した。図7および表7に例示されるように、CPD-002、CPD-031は、多数の癌細胞株の阻害においてパルボシクリブ、リボシクリブ、およびアベマシクリブよりも大幅に強力である。

【0596】

さらに、Annexin V/7-AADで染色されたT47D細胞のフローサイトメトリー分析により、本発明者らのサイクリンD分解剤はCDK4/6阻害剤と異なるMOA（作用機序）によって腫瘍細胞増殖を阻害したことが実証された。ER⁺乳癌T47D細胞を、DMSO、パルボシクリブ、ヘテロ二官能性化合物CPD-343、または陰性対照化合物CPD-380を用いて、図10Aおよび図13で判定されたIC₅₀およびIC₉₀の濃度に近似する用量で6日間処置した。細胞をトリプシン処理によって採取し、Annexin Vのアポトーシス検出キットを用いて染色を行った。早期のアポトーシス（Annexin V+7-AAD⁻、右下四分円）、後期のアポトーシス（Annexin V+7-AAD⁺、右上四分円）、および壊死細胞（Annexin V-7-AAD⁺、左上四分円）の百分率は、ドットプロットで示す。図12に例示されるように、ヘテロ二官能性化合物CPD-343は、IC₅₀およびIC₉₀の濃度両方に近似する用量でT47D細胞に細胞アポトーシスを生じさせることが分かったが（Annexin V+集団、10nMで26.9%、200nMで52.6%）、CDK4/6阻害剤パルボシクリブ（「palbo」）または陰性対照化合物CPD-380は、DMSOで処置した細胞と比較して、最大1μMの濃度でも細胞アポトーシスに対する影響がかなり少なかった（palbo: 100nMで15.9%、1μMで26.1%、CPD-380: 10nMで7.1%、200nMで28.6%）。さらに本発明者らは、1μMパルボシクリブ（IC₉₀より上）による長期間の処置後に獲得耐性を有する1つのER⁺乳癌T47Dモデルを開発した。細胞は、親細胞と同じ割合でpalboが存在する状態で成長する場合に耐性を有するとみなされた。Palbo耐性を、CellTiter-Lumi細胞生存率アッセイによって判定した。ヘテロ二官能性化合物CPD-343は、親細胞と比較してT47D palbo耐性を持つモデルに対し依然として有効であることが分かった（図13）。

【0597】

まとめると、これらの結果より、サイクリンDタンパク質の分解は、乳癌の域を越えて多数の癌種を治療上の標的とし、CDK4/6阻害剤よりも強力な能力を実証できることが認められた。

【0598】

追加の例示的なヘテロ二官能性化合物を、P300/CBPまたはBRD4いずれかのタンパク質レベルを調節するように設計し、複数の細胞株に対し特徴解析した。図8に図示されるように、ヘテロ二官能性化合物CPD-191は、LNCaP、Calu-1、NCI-H1703、またはMM.1R細胞株（DC₅₀は10nM未満）において濃度依存的にP300およびCBPのタンパク質レベルを大幅に低下させた。さらに、特異的なヘテロ二官能性化合物CPD-253は、Daudi、SU-DHL-4、またはMDA-MB-231細胞株においてBRD4のタンパク質レベルを劇的に低下させることが分かった（図9）。まとめると、異なる標的リガンドによりコンジュゲートするddb1リガンドは、サイクリンD、CDK4/6、P300/CBP、およびBRD4の細胞標的タンパク質レベルを調節する場合がある。このデータは、標的とされたタンパク質の分解技術におけるddb1リガンドの広範な有用性を示す。

【実施例】

【0599】

以下の実施例は、本明細書で開示される事例の原理および実施を当業者により明確に例示するために明記され、特許請求されるあらゆる事例の範囲を限定するものと解釈される

べきではない。別段の定めのない限り、すべての部分および百分率は、重量単位である。

【0600】

一般的な化学方法

【0601】

すべての化学製品および試薬は、商用供給業者から購入し、さらなる精製を行うことなく使用した。Waters LC-MS AcQuity H UPLC分類システムを使用して、すべての化合物に関するLCMSスペクトルを獲得した。Waters LC-MS AcQuity H UPLC分類システムは、ポンプ(Quaternary Solvent Manager)に加え、デガッサ、オートサンプラ(FTN)、カラムオープン(別段の定めのない限り、40℃)、フォトダイオードアレイPDA検出器を備える。クロマトグラフィーは、AcQuity UPLC BEH C18(1.7 μm、2.1×50mm)上、溶媒Aとして0.1%ギ酸を含有する水、および溶媒Bとして0.1%のギ酸を含有するアセトニトリルを用いて、0.6mL/分の流速で行った。カラムからの流れをMS分光計に分割した。MS検出器はエレクトロスプレーイオン化ソースとともに構成した。窒素をネブライザガスとして使用した。データの獲得は、Masslynxデータシステムを用いて行った。核磁気共鳴スペクトルをBruker Avance III 400分光計に記録した。化学シフトをパーツ・パー・ミリオン(ppm)で表し、δ値(化学シフトδ)として報告した。結合定数は、ヘルツ単位で報告する(J値、Hz; 統合および分割パターン: この場合、s=一重項、d=二重項、t=三重項、q=四重項、brs=広域一重項、m=多重項である)。中間体または最終生成物の精製は、UV検出器を254nmまたは220nmに設定したAgilent Prep 1260シリーズ上で行った。試料を注入し、室温でPhenomenex Luna C18カラム(5 μm、30×75mm)上に乗せた。流速は40mL/分であった。溶媒Aとして0.1%TFAを含有するH₂O中の10%または50%MeOH、および溶媒Bとして100%MeOHとともに、線形勾配を使用した。代替的に、生成物は、UV検出器を254nm、220nm、または280nmに設定したCombiflash(登録商標)NextGen 300システム上で精製した。流速は40mL/分であった。溶媒Aとして0.05%TFAを含有するH₂O、および溶媒Bとして0.05%TFAを含有する100%MeOHとともに、線形勾配を使用した。上述のLCMS法を使用すると、化合物はすべて95%超の純度を示した。

【0602】

以下は、リガンドの非限定的な合成例である。

【0603】

実施例001. 4-((2, 2-ジメチル-4-オキソ-3, 8, 11, 14, 17, 20-ヘキサオキサ-5-アザドコサン-22-イル) アミノ) -2-メチル安息香酸(BL1-1)

【0604】

10

20

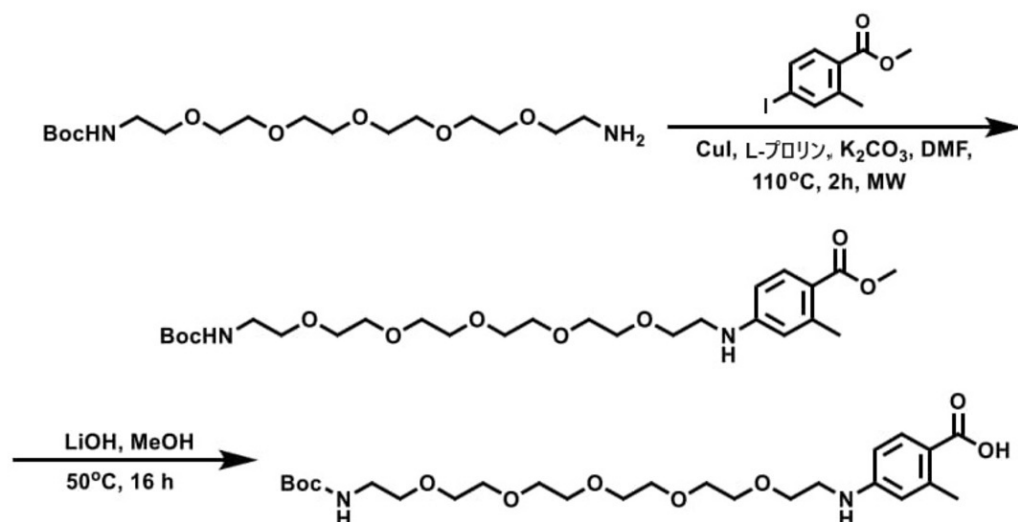
30

40

50

【化 80】

スキーム 1



10

【0605】

工程 1. メチル 4-((2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11,14,17,20-ヘキサオキサ-5-アザドコサン-22-イル)アミノ)-2-メチルベンゾエートの合成

20

【0606】

tert-ブチル(17-アミノ-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル)カルバメート(2.00g、5.26mmol)、L-プロリン(605mg、5.26mmol)、 K_2CO_3 (1.45g、10.5mmol)、CuI(1.00g、5.26mmol)、およびメチル 4-ヨード-2-メチルベンゾエート(1.74g、6.31mmol)の DMF(20mL)溶液を、アルゴン雰囲気でのマイクロウェーブ照射下、110°Cで2時間攪拌した。室温に降温した後、混合物を水(100mL)で希釈し、EtOAc(100mLで2回)で抽出した。合わせた有機相をブライン(100mLで2回)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=5:1)によって精製することで、所望の生成物(1.20g、43%の収率)を無色の油状物として得た。MS(ESI)m/z=529.2[M+H]⁺。

30

【0607】

工程 2. 4-((2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11,14,17,20-ヘキサオキサ-5-アザドコサン-22-イル)アミノ)-2-メチル安息香酸の合成

【0608】

MeOH(10mL)およびH₂O(1mL)中のメチル 4-((2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11,14,17,20-ヘキサオキサ-5-アザドコサン-22-イル)アミノ)-2-メチルベンゾエート(1.20g、2.27mmol)とLiOH・H₂O(477mg、11.4mmol)との溶液を50°Cで16時間攪拌した。室温に降温した後、混合物水(50mL)で希釈し、1N HClでpHを4に調整した。混合物をEtOAc(50mLで2回)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50mLで2回)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、粗製の表題化合物(1.05g、90%の収率)を茶色の油状物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.77(s, 1H), 7.66(d, J=8.4Hz, 1H), 6.74(t, J=5.2Hz, 1H), 6.43-6.41(m, 2H), 6.25(t, J=5.6Hz, 1H), 3.56-3.48(m, 18H), 3.36(t, J=6.0Hz, 2H), 3.23(q, J=5.6Hz, 2H), 3.05

40

50

(q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。MS (ESI) m/z = 515.3 [M+H]⁺。

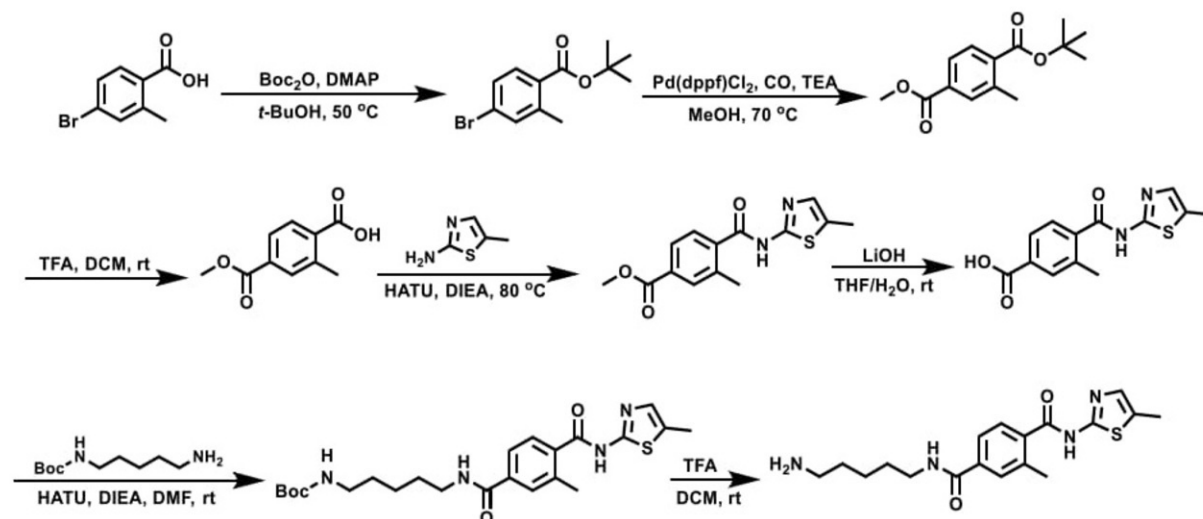
【0609】

実施例002. N⁴-(5-アミノペンチル)-2-メチル-N¹-(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド (BL1-2)

【0610】

【化81】

スキーム2



10

20

【0611】

工程1. tert-ブチル 4-ブロモ-2-メチルベンゾエートの合成

【0612】

4-ブロモ-2-メチル安息香酸 (10 g、46.5 mmol)、DMAP (567 mg、4.65 mmol)、および Boc₂O (15.2 g、69.8 mmol) の t-BuOH (100 mL) 溶液を、50℃で一晩攪拌した。室温に降温した後、混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10:1) によって精製することで、表題化合物 (8.0 g、64%の収率) を無色の油状物として得た。

30

【0613】

工程2. 1-(tert-ブチル) 4-メチル 2-メチルテレフタレート の合成

【0614】

tert-ブチル 4-ブロモ-2-メチルベンゾエート (8.00 g、29.5 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (2.16 g、2.95 mmol)、および TEA (5.96 g、59.0 mmol) の MeOH (80 mL) 溶液を、一酸化炭素雰囲気 (15 psi) 下、70℃で一晩加熱した。室温に降温した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、ブライン (30 mL で2回) で洗浄した。有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10:1) によって精製することで、所望の生成物 (6.0 g、81%の収率) を無色の油状物として得た。

40

【0615】

工程3. 4-(メトキシカルボニル)-2-メチル安息香酸の合成

【0616】

DCM (20 mL) および TFA (20 mL) 中の 1-(tert-ブチル) 4-メチル 2-メチルテレフタレート (6.00 g、24.0 mmol) の溶液を、室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、凍結乾燥することで、表題化合物 (4.20 g、90%の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 193.0 [M-H]⁻

50

—。

【0617】

工程4. メチル3-メチル-4-((5-メチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)ベンゾエートの合成

【0618】

4-(メトキシカルボニル)-2-メチル安息香酸(4.20g、21.6mmol)、5-メチルチアゾール-2-アミン(3.69g、32.4mmol)、HATU(12.3g、32.4mmol)、およびDIEA(8.36g、64.8mmol)のDMF(50mL)溶液を、80℃で2時間攪拌した。室温に降温した後、混合物を水(200mL)で希釈し、1N HClで酸性化してpH=5とした。混合物を濾過し、濾過ケーキをMeOH(100mL)で洗浄した。固形物を高真空下で乾燥させることで、表題化合物(3.00g、48%の収率)を淡黄色固形物として得た。MS(ESI)m/z=291.1[M+H]⁺。

10

【0619】

工程5. 3-メチル-4-((5-メチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)安息香酸の合成

【0620】

THF(50mL)およびH₂O(20mL)中のメチル3-メチル-4-((5-メチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)ベンゾエート(3.00g、10.3mmol)とLiOH·H₂O(2.16g、51.5mmol)との溶液を、室温で一晩攪拌した。混合物を真空下で濃縮することで、THFを除去した。残渣を水(100mL)で希釈し、1N HClで酸性化してpH=2とした。混合物を濾過し、濾過ケーキを凍結乾燥することで、表題化合物(2.50g、88%の収率)を白色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.8(b r s, 2H), 7.87(s, 1H), 7.83(dd, J=8.0, 0.8Hz, 1H), 7.61(d, J=8.0Hz, 1H), 7.20(d, J=1.2Hz, 1H), 2.42(s, 3H), 2.38(s, 3H)。MS(ESI)m/z=277.0[M+H]⁺。

20

【0621】

工程6. tert-ブチル(5-(3-メチル-4-((5-メチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)ベンズアミド)ペンチル)カルバメートの合成

30

【0622】

3-メチル-4-((5-メチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)安息香酸(200mg、0.725mmol)、tert-ブチル(5-アミノペンチル)カルバメート(184mg、0.906mmol)、HATU(413mg、1.09mmol)、およびDIEA(280mg、2.18mmol)のDMF(8mL)溶液を、室温で一晩攪拌した。混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(50mLで3回)で抽出した。合わせた有機相をブライン(100mLで2回)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製することで、表題化合物(150mg、45%の収率)を黄色の油状物として得た。MS(ESI)m/z=461.2[M+H]⁺。

40

【0623】

工程7. N⁴-(5-アミノペンチル)-2-メチル-N¹-(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミドの合成

【0624】

DCM(5mL)およびTFA(2mL)中のtert-ブチル(5-(3-メチル-4-((5-メチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)ベンズアミド)ペンチル)カルバメート(150mg、0.326mmol)の溶液を、室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、凍結乾燥することで、表題化合物(130mg、TFA塩、84%の収率)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.39(b r s, 1H), 8.54(t, J=5.2Hz, 1H), 7.76-7.67(m,

50

4 H), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H), 3.29–3.25 (m, 2 H), 2.81–2.77 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.59–1.53 (m, 4 H), 1.37–1.33 (m, 2 H)。MS (ESI) $m/z=361.2$ [M+H]⁺。

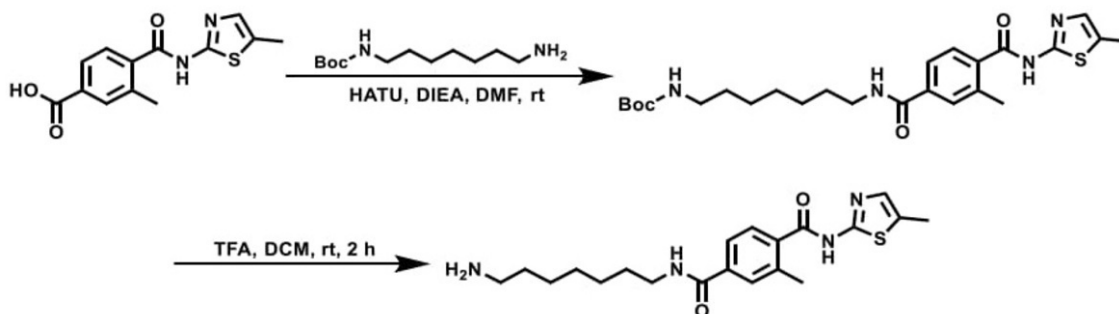
【0625】

実施例003. N⁴-(7-アミノヘプチル)-2-メチル-N¹-(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド (BL1-3)

【0626】

【化82】

スキーム3



10

20

【0627】

BL1-3を、BL1-2の調製における標準手順に従い合成した(120 mg、2工程にわたり36%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.39 (brs, 1 H), 8.54 (t, $J=5.2$ Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.71–7.70 (m, 1 H), 7.65–7.56 (m, 3 H), 7.20 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H), 3.27–3.24 (m, 2 H), 2.79–2.74 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.54–1.51 (m, 4 H), 1.31–1.28 (m, 6 H)。MS (ESI) $m/z=389.1$ [M+H]⁺。

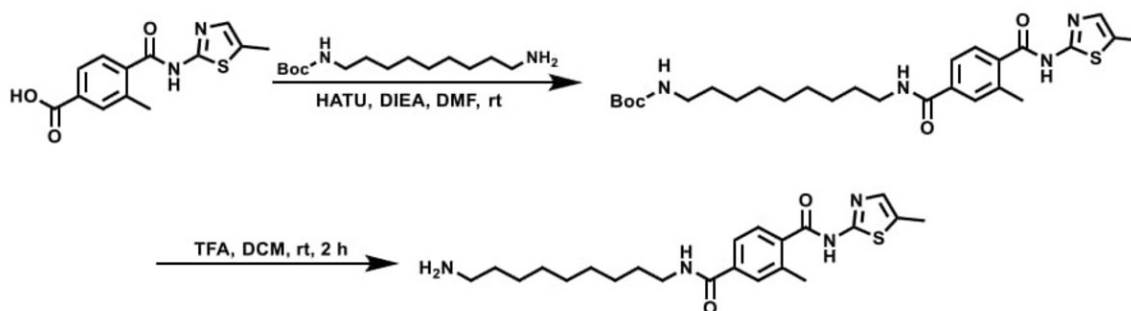
【0628】

実施例004. N⁴-(9-アミノノニル)-2-メチル-N¹-(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド (BL1-4)

【0629】

【化83】

スキーム4



30

40

【0630】

BL1-4を、BL1-2の調製における標準手順に従い合成した(150 mg、2工程にわたり41%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (brs, 1 H), 8.53 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.72–7.70 (m, 1 H), 7.64–7.58 (m, 3 H), 7.20 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H), 3.28–3.23 (m, 2 H), 2.79–2.74 (m,

50

2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.52–1.49 (m, 4 H), 1.28–1.22 (m, 10 H)。MS (ESI) $m/z = 417.2$ [M+H]⁺。

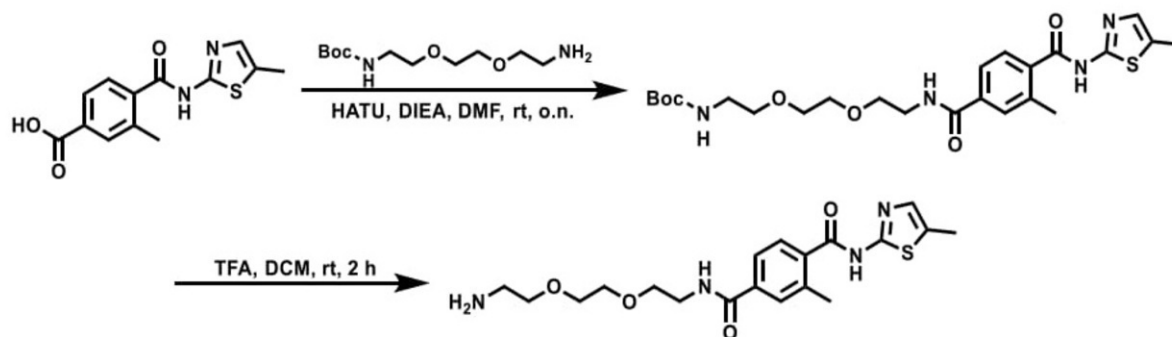
【0631】

実施例005. N⁴-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)-2-メチル-N¹-(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド (BL1-5)

【0632】

【化84】

スキーム5



10

20

【0633】

BL1-5を、BL1-2の調製における標準手順に従い合成した(65 mg、2工程にわたり23%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.44 (brs, 1 H), 8.63 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 7.79–7.72 (m, 4 H), 7.60 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.21 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 3.60–3.56 (m, 8 H), 3.46–3.42 (m, 2 H), 2.98–2.95 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H)。MS (ESI) $m/z = 407.2$ [M+H]⁺。

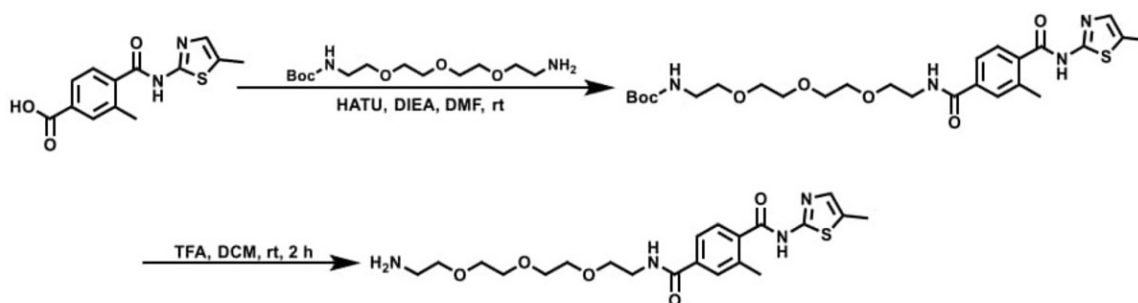
【0634】

実施例006. N⁴-(2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-2-メチル-N¹-(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド (BL1-6)

【0635】

【化85】

スキーム6



40

【0636】

BL1-6を、BL1-2の調製における標準手順に従い合成した(140 mg、2工程にわたり34%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (brs, 1 H), 8.62 (t, J=5.2 Hz, 1 H), 7.70–7.68 (m, 4 H), 7.60 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=1.2 Hz, 1

50

H), 3.59–3.54 (m, 12 H), 3.46–3.43 (m, 2 H), 2.99–2.95 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H)。MS (ESI) $m/z = 451.3 [M+H]^+$ 。

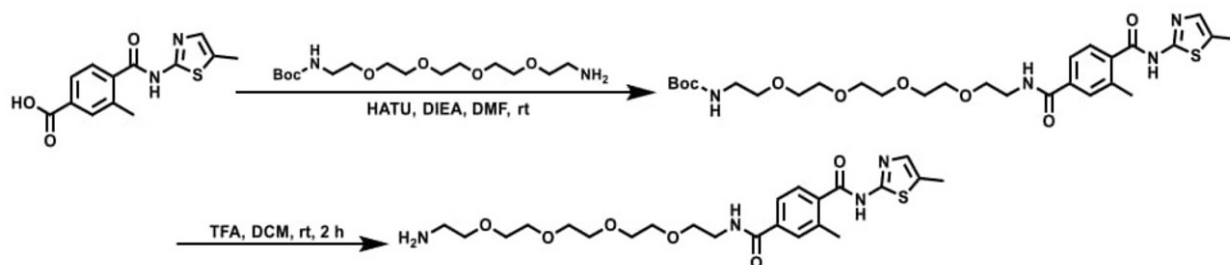
【0637】

実施例007. N⁴-(14-アミノ-3, 6, 9, 12-テトラオキサテトラデシル)-2-メチル-N¹-(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド (BL1-7)

【0638】

【化86】

スキーム7



10

【0639】

BL1-7を、BL1-2の調製における標準手順に従い合成した (91 mg、2工程にわたり21%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.39 (brs, 1 H), 8.61 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 7.77–7.61 (m, 4 H), 7.60 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 3.60–3.52 (m, 16 H), 3.45–3.41 (m, 2 H), 2.99–2.96 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H)。MS (ESI) $m/z = 495.2 [M+H]^+$ 。

20

【0640】

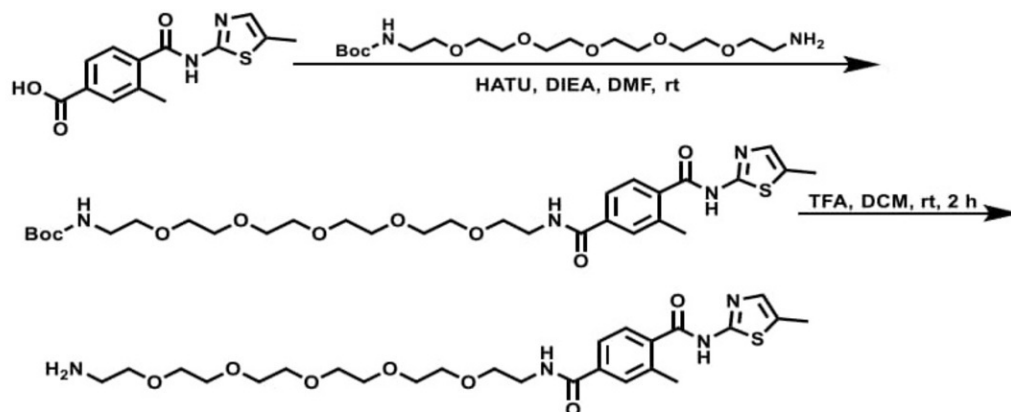
実施例008. N⁴-(17-アミノ-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサヘプタデシル)-2-メチル-N¹-(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド (BL1-8)

30

【0641】

【化87】

スキーム8



40

【0642】

BL1-8を、BL1-2の調製における標準手順に従い合成した (240 mg、2工

50

程にわたり 51% の収率)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.4 (brs, 1H), 8.62 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.78–7.72 (m, 4H), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.60–3.50 (m, 20H), 3.46–3.41 (m, 2H), 2.99–2.95 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。MS (ESI) $m/z=539.3$ [$M+H$] $^+$ 。

【0643】

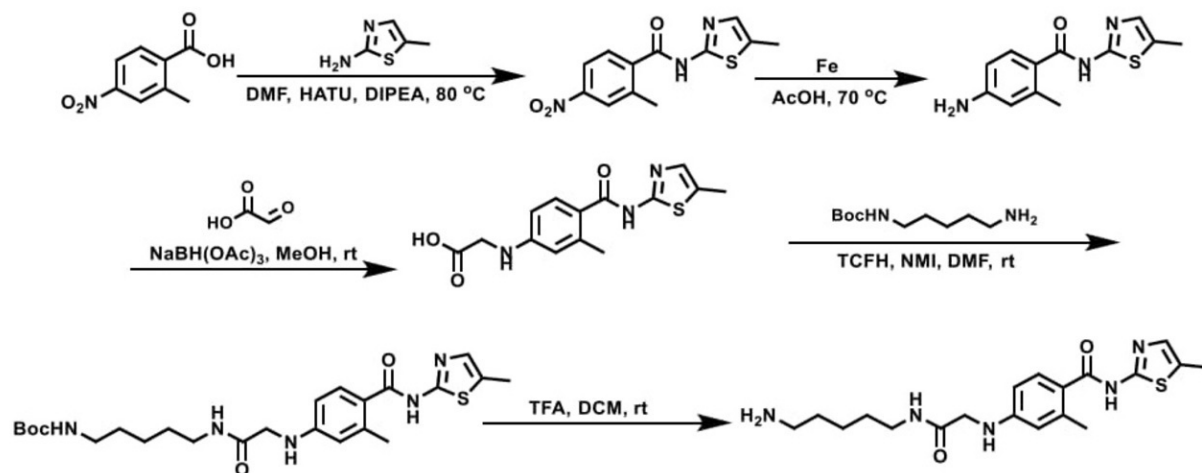
実施例 009. 4-((2-((5-アミノペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-9)

10

【0644】

【化88】

スキーム 9



20

【0645】

工程 1. 2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)-4-ニトロベンズアミドの合成

30

【0646】

2-メチル-4-ニトロ安息香酸 (5.00 g、27.6 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に、5-メチルチアゾール-2-アミン (3.20 g、28.0 mmol)、HATU (11.4 g、30.0 mmol)、および DIPEA (7.74 g、60.0 mmol) を添加した。反応混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。室温に降温した後、溶液を氷水 (500 mL) に注ぎ入れた。固形物を濾過により収集し、 H_2O で洗浄し、真空乾燥させることで、表題化合物 (7.0 g、92% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) $m/z=278.0$ [$M+H$] $^+$ 。

【0647】

工程 2. 4-アミノ-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成

40

【0648】

2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)-4-ニトロベンズアミド (7.00 g、25.2 mmol) の AcOH (50 mL) 溶液に、鉄粉末 (11.2 g、200 mmol) を添加した。70 °C で 2 時間攪拌した後、反応混合物を H_2O (20 mL) で希釈し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を NaHCO_3 水溶液で $\text{pH}=6$ に調整した。固形物を濾過により集め、 H_2O で洗浄し、真空乾燥させることで、表題化合物 (6.00 g、96% の収率) を黄色固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.17 (s, 1H), 7.38–7.36 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 2.36 (s, 6H)。M

50

S (ESI) $m/z = 248.0$ [M+H]⁺。

【0649】

工程3. (3-メチル-4-((5-メチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)グリシンの合成

【0650】

4-アミノ-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (2.5 g、7.20 mmol) の MeOH (50 mL) 溶液に、NaBH(OAc)₃ (3.04 g、14.4 mmol) および 2-オキソ酢酸 (50%、2 mL) を添加した。室温で一晩攪拌した後、固形物を濾過により収集し、MeOHで洗浄し、真空乾燥させることで、表題化合物 (1.7 g、77%の収率) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.58 (brs, 1H), 11.86 (brs, 1H), 7.45-7.44 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.45-6.44 (m, 3H), 3.87 (s, 2H), 2.36 (s, 6H)。MS (ESI) $m/z = 306.0$ [M+H]⁺。

10

【0651】

工程4. tert-ブチル(5-(2-((3-メチル-4-((5-メチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)アセトアミド)ペンチル)カルバメートの合成

【0652】

(3-メチル-4-((5-メチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)グリシン (200 mg、0.656 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、N, N, N', N'-テトラメチルククロホルムアミジウムヘキサフルオロホスフェート (TCFH) (277 mg、0.984 mmol)、N-メチルイミダゾール (81 mg、0.984 mmol)、および tert-ブチル(5-アミノペンチル)カルバメート (74 mg、0.722 mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した後、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mLで3回) で抽出した。合わせた有機層を水とブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、表題化合物 (310 mg、粗製) を茶色の油状物として得た。

20

【0653】

工程5. 4-((2-((5-アミノペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成

30

【0654】

tert-ブチル(5-(2-((3-メチル-4-((5-メチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)アセトアミド)ペンチル)カルバメート (310 mg、粗製) の DCM (2 mL) 溶液に、TFA (1 mL) を添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌した後、濃縮し、分取HPLC (0.1% TFA) によって精製することで、表題化合物 (74.8 mg、TFA塩、2工程にわたり29%の収率) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.87 (brs, 1H), 7.96 (t, J=11.6 Hz, 1H), 7.75 (brs, 3H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.41-6.38 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.10-3.05 (m, 2H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.42-1.37 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 2H)。MS (ESI) $m/z = 390.2$ [M+H]⁺。

40

【0655】

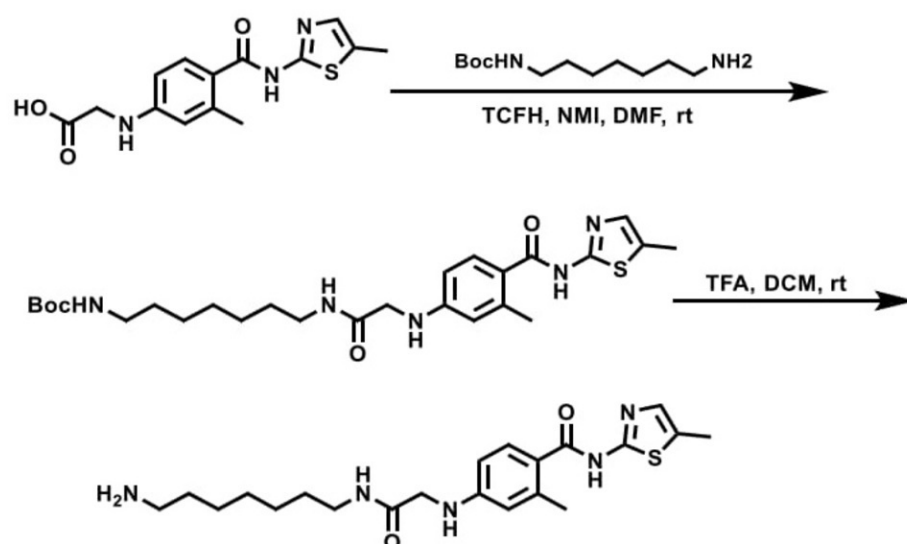
実施例010. 4-((2-((7-アミノヘプチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-10)

【0656】

50

【化 8 9】

スキーム 10



【 0 6 5 7 】

BL1-10を、BL1-9の調製における標準手順に従い合成した(130mg、2工程にわたり37%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.85 (brs, 1H), 7.90 (t, J=11.6 Hz, 1H), 7.61 (brs, 3H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.40-6.38 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.09-3.05 (m, 2H), 2.77-2.72 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.42-1.37 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 6H)。MS (ESI) m/z = 418.2 [M+H]⁺。

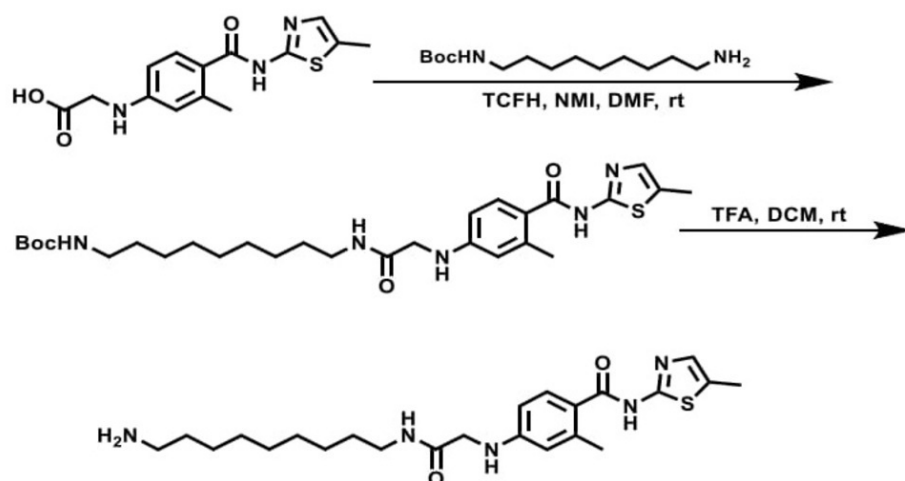
【 0 6 5 8 】

実施例 011. 4 - ((2 - ((9 - アミノノニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) アミノ) - 2 - メチル - N - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (B L 1 - 1)

【 0 6 5 9 】

【化 9 0】

スキーム 11



【 0 6 6 0 】

BL1-11を、BL1-9の調製における標準手順に従い合成した（48mg、2工程にわたり14%の収率）。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 11.85（brs，1H），7.88（t，J=11.6Hz，1H），7.63（brs，3H），7.44（d，J=8.4Hz，1H），7.14（d，J=1.2Hz，1H），6.40-6.38（m，2H），3.66（s，2H），3.09-3.05（m，2H），2.77-2.72（m，2H），2.36（s，3H），2.34（s，3H），1.53-1.47（m，2H），1.42-1.37（m，2H），1.36-1.24（m，10H）。MS（ESI）m/z=446.2 [M+H]⁺。

【0661】

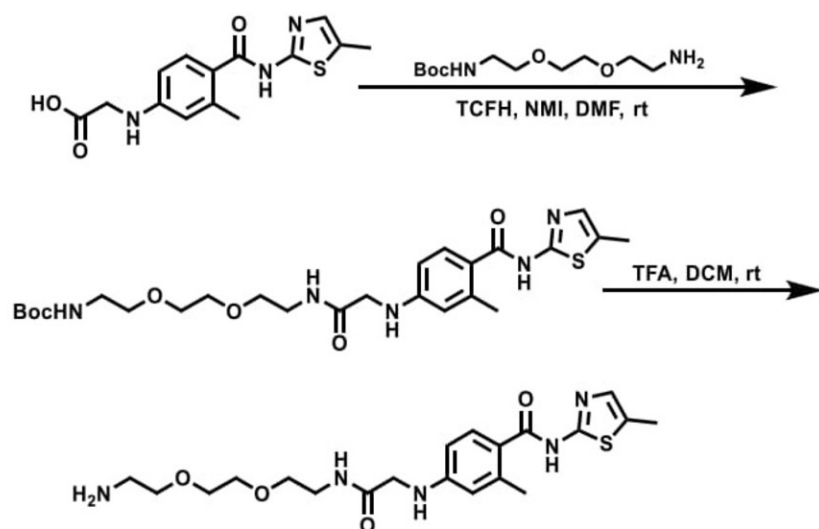
実施例012. 4-（（2-（（2-（2-（2-アミノエトキシ）エトキシ）エチル）アミノ）-2-オキソエチル）アミノ）-2-メチル-N-（5-メチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（BL1-12）

10

【0662】

【化91】

スキーム 12



20

30

【0663】

BL1-12を、BL1-9の調製における標準手順に従い合成した（168mg、2工程にわたり59%の収率）。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 11.86（brs，1H），7.95（t，J=5.6Hz，1H），7.77（brs，3H），7.44（d，J=8.4Hz，1H），7.14（s，1H），6.41-6.37（m，2H），3.69（s，2H），3.58-3.52（m，6H），3.42-3.39（m，2H），3.27-3.22（m，2H），2.98-2.96（m，2H），2.36（s，3H），2.34（s，3H）。MS（ESI）m/z=480.2 [M+H]⁺。

40

【0664】

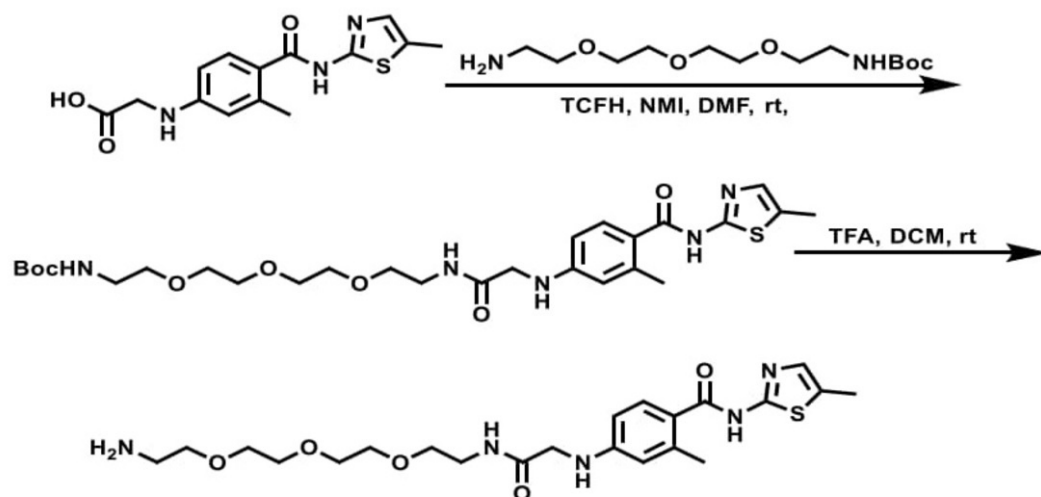
実施例013. 4-（（14-アミノ-2-オキソ-6，9，12-トリオキサ-3-アザテトラデシル）アミノ）-2-メチル-N-（5-メチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（BL1-13）

【0665】

50

【化 9 2】

スキーム 13



10

【0666】

BL1-13を、BL1-9の調製における標準手順に従い合成した（130mg、2工程にわたり44%の収率）。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 11.86（br s，1H），7.95（t，J=5.6Hz，1H），7.77（br s，3H），7.44（d，J=8.4Hz，1H），7.14（s，1H），6.41-6.37（m，2H），3.69（s，2H），3.58-3.52（m，6H），3.49（s，4H），3.42-3.39（m，2H），3.27-3.22（m，2H），2.98-2.96（m，2H），2.36（s，3H），2.34（s，3H）。MS（ESI）m/z=480.2 [M+H]⁺。

20

【0667】

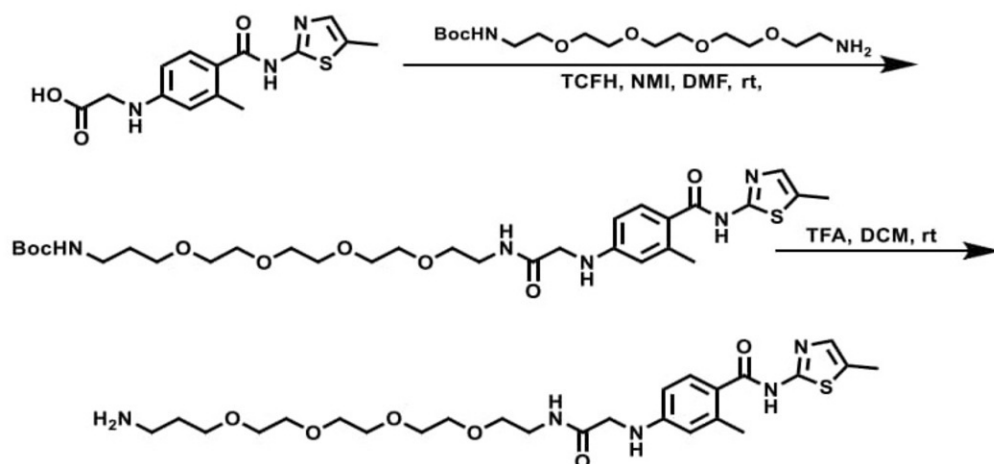
実施例014.4-（（18-アミノ-2-オキソ-6，9，12，15-テトラオキサ-3-アザオクタデシル）アミノ）-2-メチル-N-（5-メチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（BL1-14）

30

【0668】

【化 9 3】

スキーム 14



40

【0669】

BL1-14を、BL1-9の調製における標準手順に従い合成した（320mg、2

50

工程にわたり55%の収率)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.88 (brs, 1H), 7.96 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.75 (brs, 3H), 7.46–7.44 (d, 1H), 7.14 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.42–6.38 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.59–3.48 (m, 14H), 3.42–3.39 (m, 2H), 3.27–3.22 (m, 2H), 2.99–2.95 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。MS (ESI) $m/z=524.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0670】

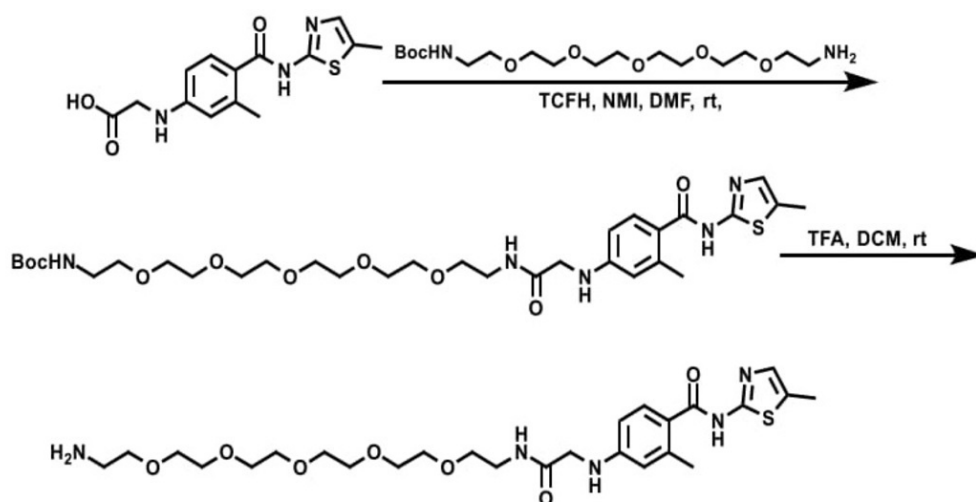
実施例015. 4-((20-アミノ-2-オキソ-6, 9, 12, 15, 18-ペンタオキサ-3-アザアイコシル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-15)

10

【0671】

【化94】

スキーム15



20

【0672】

BL1-15を、BL1-9の調製における標準手順に従い合成した(248 mg、2工程にわたり55%の収率)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.86 (brs, 1H), 7.95 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.75 (brs, 3H), 7.46–7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.42–6.38 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.59–3.48 (m, 18H), 3.42–3.39 (m, 2H), 3.26–3.22 (m, 2H), 2.99–2.95 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。MS (ESI) $m/z=568.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

【0673】

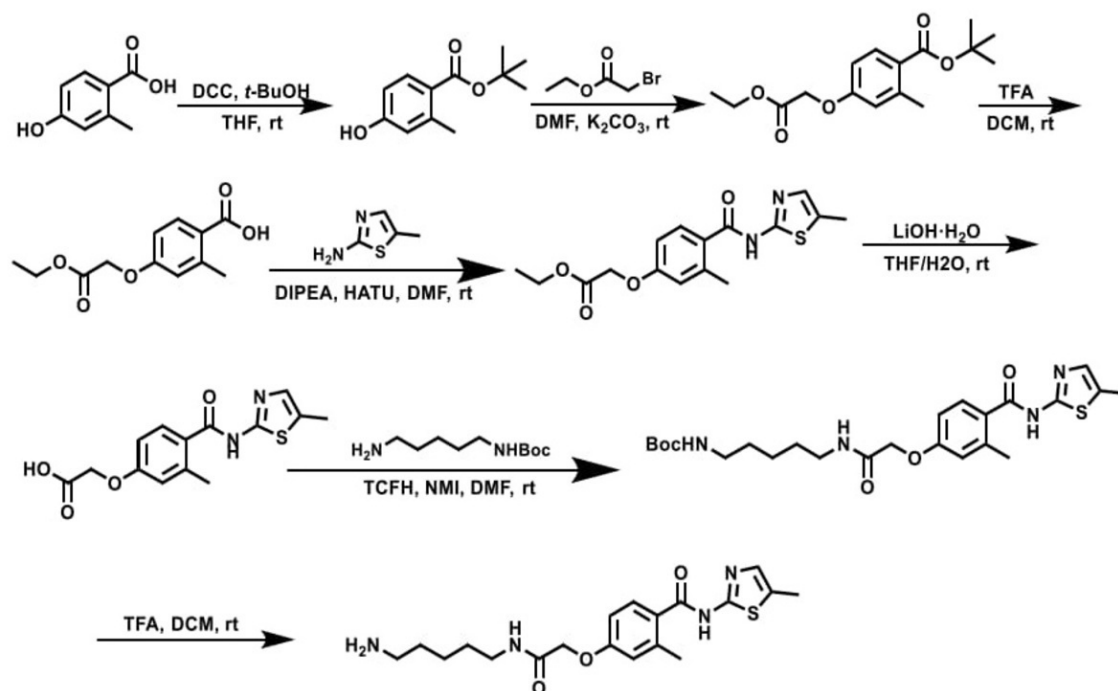
実施例016. 4-(2-((5-アミノペンチル)アミノ)-2-オキソエトキシ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-16)

40

【0674】

【化 9 5】

スキーム 16



10

20

【0675】

工程 1. tert-ブチル 4-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエートの合成

【0676】

THF (15 mL) および t-BuOH (15 mL) 中の 4-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸 (3.00 g、19.6 mmol) 溶液に、DCC (4.06 g、19.6 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。次いで混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 5 : 1) によって精製することで、表題化合物 (1.5 g、37% の収率) を黄色固形物として得た。

30

【0677】

工程 2. tert-ブチル 4-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)-2-メチルベンゾエートの合成

【0678】

tert-ブチル 4-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (1.50 g、7.20 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、エチル 2-ブロモアセテート (1.20 g、7.20 mmol) および K₂CO₃ (1.20 g、7.20 mmol) を添加した。反応混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。次いで溶液を水 (50 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (50 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 5 : 1) によって精製することで、表題化合物 (1.00 g、48% の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 295.1 [M+H]⁺。

40

【0679】

工程 3. 4-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)-2-メチル安息香酸の合成

【0680】

2-エトキシ-6-メチル安息香酸 (1.0 g、3.3 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、TFA (10 mL) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後真空中で濃縮することで、表題化合物 (950 mg、粗製) を黄色固形物として得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。MS (ESI) m/z = 239.1 [M

50

+ H]⁺。

【0681】

工程4. エチル2-(3-メチル-4-((5-メチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェノキシ)アセテートの合成

【0682】

4-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)-2-メチル安息香酸(950mg、粗製のDMF(10mL)溶液に、5-メチルチアゾール-2-アミン(910mg、8.00mmol)、HATU(1.52g、4.00mmol)、およびDIPEA(1.00g、8.00mmol)を添加した。反応混合物を25℃で16時間攪拌し、その後、水(50mL)に注ぎ入れ、EtOAc(50mLで3回)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製することで、表題化合物(800mg、62%の収率)を白色固形物として得た。MS(ESI)m/z=335.1[M+H]⁺。

10

【0683】

工程5. 2-(3-メチル-4-((5-メチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェノキシ)酢酸の合成

【0684】

THF(5mL)およびH₂O(5mL)中のエチル2-(3-メチル-4-((5-メチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェノキシ)アセテート(900mg、2.69mmol)の溶液に、LiOH·H₂O(220.09mg、5.39mmol)を添加した。反応混合物を25℃で16時間攪拌し、その後、真空下で濃縮し、1N HClで酸性化してpH=5とした。固形物を収集し、MeOHで洗浄し、真空乾燥することで、表題化合物(760mg、92%の収率)を茶色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.17(b r s, 1H), 7.52(d, J=8.4Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 6.88(s, 1H), 6.86-6.85(m, 1H), 4.72(s, 2H), 2.51(s, 3H), 2.37(s, 3H)。MS(ESI)m/z=307.2[M+H]⁺。

20

【0685】

工程6. tert-ブチル(5-(2-(3-メチル-4-((5-メチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェノキシ)アセトアミド)ペンチル)カルバメートの合成

30

【0686】

2-(3-メチル-4-((5-メチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェノキシ)酢酸(250mg、0.82mmol)、tert-ブチル(5-アミノペンチル)カルバメート(266.4mg、1.23mmol)、TCFH(229.6mg、0.82mmol)、およびN-メチルイミダゾール(100.8mg、1.23mmol)のDMF(10mL)溶液を、室温で16時間攪拌した。混合物をH₂O(50mL)で希釈し、EtOAc(50mLで3回)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50mLで3回)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、表題化合物を茶色固形物(260mg、粗製)として得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

40

【0687】

工程7. 4-(2-((5-アミノペンチル)アミノ)-2-オキソエトキシ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成

【0688】

tert-ブチル(7-(2-(3-メチル-4-((5-メチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェノキシ)アセトアミド)ヘプチル)カルバメート(250mg、粗製のDCM(10mL)溶液に、TFA(10mL)を添加した。混合物を室温で12時間攪拌し、その後、濃縮し、分取HPLCによって精製することで、表題化合物を茶色固形物(89.8mg、2工程にわたり18%の収率)として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.17(s, 1H), 8.13(t, J=5.6H

50

z, 1H), 7.73 (brs, 2H), 7.17 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.16–3.10 (m, 2H), 2.79–2.71 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.57–1.52 (m, 2H), 1.49–1.41 (m, 2H), 1.30–1.14 (m, 2H)。MS (ESI) m/z = 391.2 [M+H]⁺。

【0689】

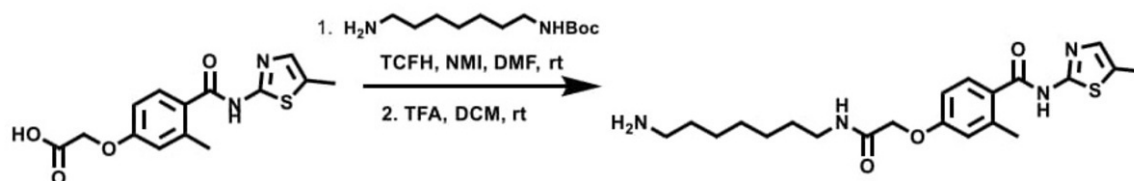
実施例017. 4-(2-((7-アミノヘプチル)アミノ)-2-オキソエトキシ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-17)

【0690】

10

【化96】

スキーム 17



【0691】

20

BL1-17を、BL1-16の調製における標準手順に従い合成した(26mg、2工程にわたり8%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.16 (brs, 1H), 8.10 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.60 (brs, 2H), 7.54 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.16–3.19 (m, 2H), 2.80–2.72 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.52–1.42 (m, 4H), 1.26–1.19 (m, 6H)。MS (ESI) m/z = 419.1 [M+H]⁺。

【0692】

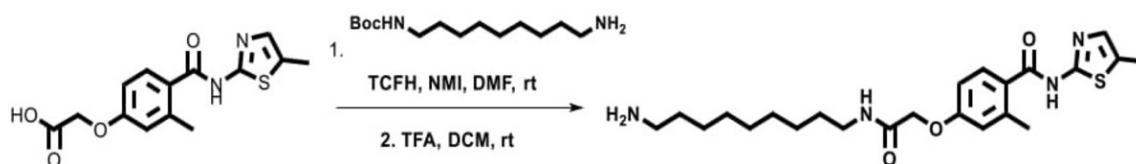
30

実施例018. 4-(2-((9-アミノノニル)アミノ)-2-オキソエトキシ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-18)

【0693】

【化97】

スキーム 18



40

【0694】

BL1-18を、BL1-16の調製における標準手順に従い合成した(90mg、2工程にわたり40%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.20 (brs, 1H), 8.10 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.71 (brs, 2H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.14–3.10 (m, 2H), 3.10–3.08 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.52–1.43 (m

50

, 4 H), 1.16–1.14 (m, 10 H)。MS (ESI) $m/z = 447.5$ [$M + H$]⁺。

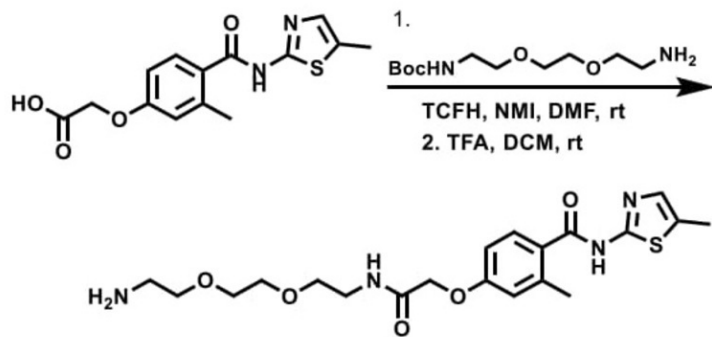
【0695】

実施例019. 4-(2-((2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-オキソエトキシ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-19)

【0696】

【化98】

スキーム 19



10

20

【0697】

BL1-19を、BL1-16の調製における標準手順に従い合成した(50 mg、2工程にわたり23%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.20 (brs, 1 H), 8.13 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 7.75 (brs, 2 H), 7.55 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 3.47–3.44 (m, 6 H), 3.38–3.36 (m, 2 H), 3.32–2.28 (m, 2 H), 3.30–2.96 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H)。MS (ESI) $m/z = 437.2$ [$M + H$]⁺。

30

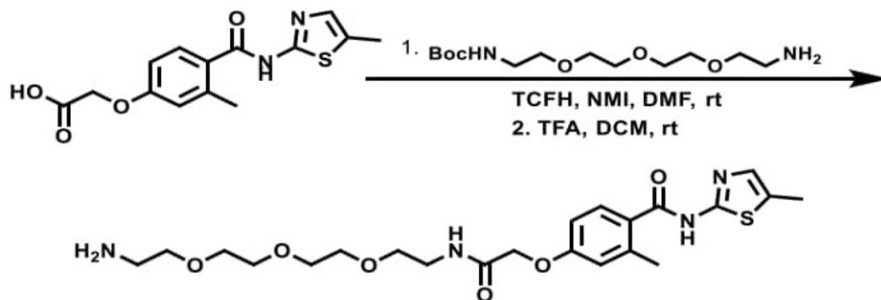
【0698】

実施例020. 4-(14-アミノ-2-オキソ-6, 9, 12-トリオキサ-3-アザテトラデシル)オキシ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-20)

【0699】

【化99】

スキーム 20



40

【0700】

BL1-20を、BL1-16の調製における標準手順に従い合成した(138 mg、2工程にわたり57%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12

50

. 18 (b r s, 1 H), 8.13 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H), 7.78 (b r s, 2 H), 7.56 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 6.85 (d d, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 3.59–3.55 (m, 10 H), 3.52–3.49 (m, 2 H), 3.32–2.29 (m, 2 H), 3.30–2.96 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H)。MS (ESI) $m/z=481.2$ [$M+H$]⁺。

【0701】

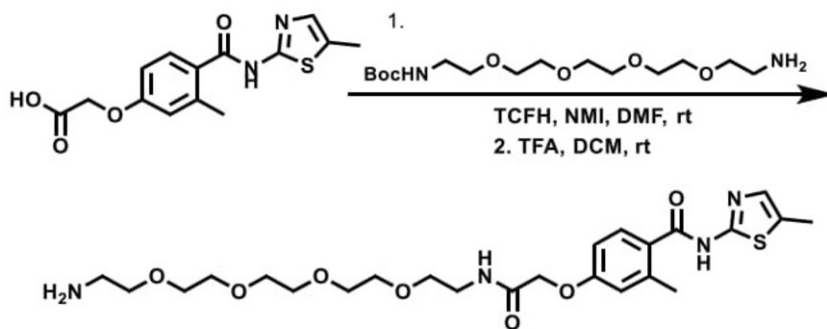
実施例021. 4-((17-アミノ-2-オキソ-6, 9, 12, 15-テトラオキサ-3-アザヘプタデシル)オキシ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-21)

10

【0702】

【化100】

スキーム 21



20

【0703】

BL1-21を、BL1-16の調製における標準手順に従い合成した(61mg、2工程にわたり28%の収率)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.21 (s, 1 H), 7.56 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.92 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 3.64–3.61 (m, 16 H), 3.48–3.46 (m, 2 H), 3.13–3.11 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H)。MS (ESI) $m/z=525.3$ [$M+H$]⁺。

30

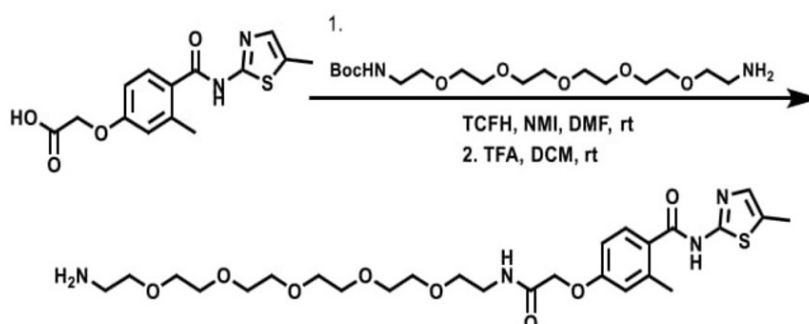
【0704】

実施例022. 4-((20-アミノ-2-オキソ-6, 9, 12, 15, 18-ペンタオキサ-3-アザアイコシル)オキシ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-22)

【0705】

【化101】

スキーム 22



40

50

【0706】

BL1-22を、BL1-16の調製における標準手順に従い合成した（98mg、2工程にわたり35%の収率）。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 12.20（br s，1H），8.13（t，J=6.0Hz，1H），7.75（br s，2H），7.55（d，J=8.4Hz，1H），7.18（d，J=1.2Hz，1H），6.90（d，J=2.4Hz，1H），6.85（dd，J=8.4，2.4Hz，1H），4.54（s，2H），3.47-3.44（m，16H），3.38-3.36（m，4H），3.32-2.28（m，2H），3.30-2.96（m，2H），2.40（s，3H），2.37（s，3H）。MS（ESI）m/z=569.3 [M+H]⁺。

10

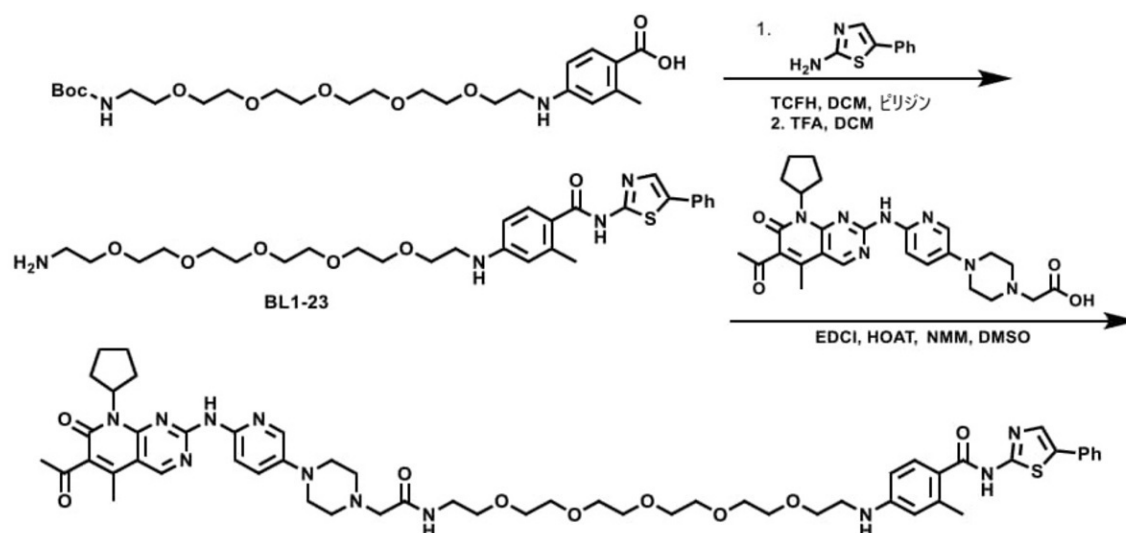
【0707】

実施例023. 4-（（1-（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-6，9，12，15，18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル）アミノ）-2-メチル-N-（5-フェニルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-001）

【0708】

【化102】

スキーム 23



20

30

【0709】

工程1. tert-ブチル（17-（（3-メチル-4-（（5-フェニルチアゾール-2-イル）カルバモイル）フェニル）アミノ）-3，6，9，12，15-ペンタオキサヘプタデシル）カルバメートの合成

【0710】

4-（（2，2-ジメチル-4-オキソ-3，8，11，14，17，20-ヘキサオキサ-5-アザドコサン-22-イル）アミノ）-2-メチル安息香酸（10mg、0.02mmol）のDCM（1mL）溶液に、TCFH（11mg、0.04mmol）のDCM（1mL）溶液を添加した。反応物を室温で30分間攪拌した後、上記混合物に5-フェニルチアゾール-2-アミン（3.5mg、0.02mmol）とピリジン（0.1mL）を添加した。反応混合物を室温でさらに16時間攪拌し、その後、DCM（5mL）で希釈し、1N HCl（5mL）とブライン（5mL）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。この残渣は、さらに精製することなく次の工程に直接使用した。MS（ESI）m/z=673.4 [M+H]⁺。

40

【0711】

50

工程 2. 4 - ((1 7 - アミノ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 - ペンタオキサヘプタデシル) アミノ) - 2 - メチル - N - (5 - フェニルチアゾール - 2 - イル) ベンズアミドの合成
【 0 7 1 2 】

TFA (1 mL) および DCM (1 mL) 中の tert - ブチル (1 7 - ((3 - メチル - 4 - ((5 - フェニルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) フェニル) アミノ) - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 - ペンタオキサヘプタデシル) カルバメート (1 0 mg 、 0 . 1 7 mmol) の溶液を、室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮することで、粗生成物を淡黄色の油状物として得た。この化合物はさらに精製することなく次の工程に直接使用した。MS (ESI) m / z = 5 7 3 . 4 [M + H] ⁺。

【 0 7 1 3 】

工程 3. 4 - ((1 - (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 - 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 - ペンタオキサ - 3 - アザアイコサン - 2 0 - イル) アミノ) - 2 - メチル - N - (5 - フェニルチアゾール - 2 - イル) ベンズアミドの合成

【 0 7 1 4 】

4 - ((1 7 - アミノ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 - ペンタオキサヘプタデシル) アミノ) - 2 - メチル - N - (5 - フェニルチアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (1 0 mg 、 0 . 0 2 mmol) 、 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) 酢酸 (1 0 mg 、 0 . 0 2 mmol) 、 EDCI (5 . 7 mg 、 0 . 0 3 mmol) 、 HOAt (4 . 1 mg 、 0 . 0 3 mmol) 、 および NMM (1 0 . 1 mg 、 0 . 1 0 mmol) の DMSO (2 mL) 溶液を、室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を逆相クロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物 (3 . 6 mg 、 3 工程にわたり 1 7 % の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m / z = 1 0 6 0 . 6 [M + H] ⁺。

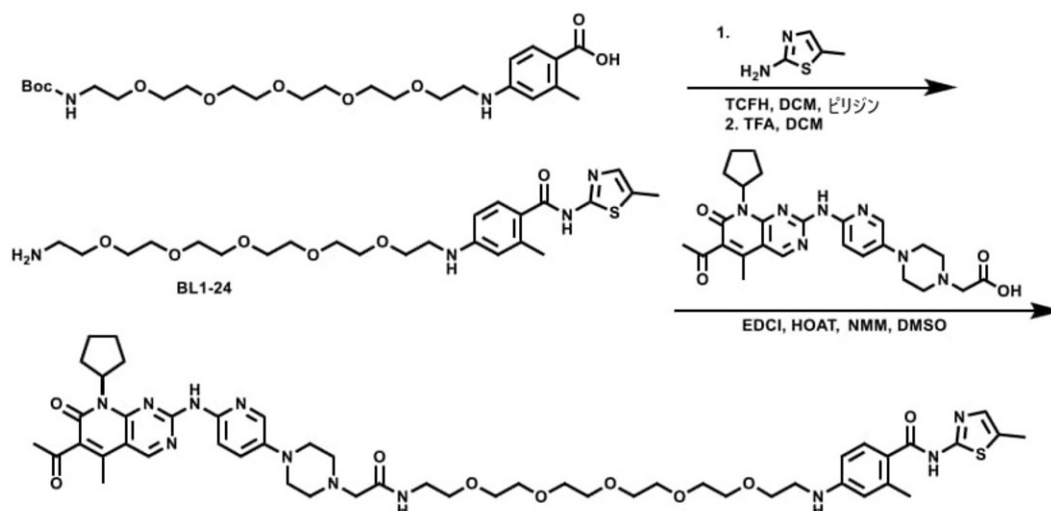
【 0 7 1 5 】

実施例 0 2 4 . 4 - ((1 - (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 - 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 - ペンタオキサ - 3 - アザアイコサン - 2 0 - イル) アミノ) - 2 - メチル - N - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (CPD - 0 0 2)

【 0 7 1 6 】

【 化 1 0 3 】

スキーム 24



10

20

30

40

50

【0717】

CPD-002を、CPD-001の調製における標準手順に従い合成した（3.3 mg、3工程にわたり17%の収率）。MS（ESI） $m/z = 998.5 [M+H]^+$ 。

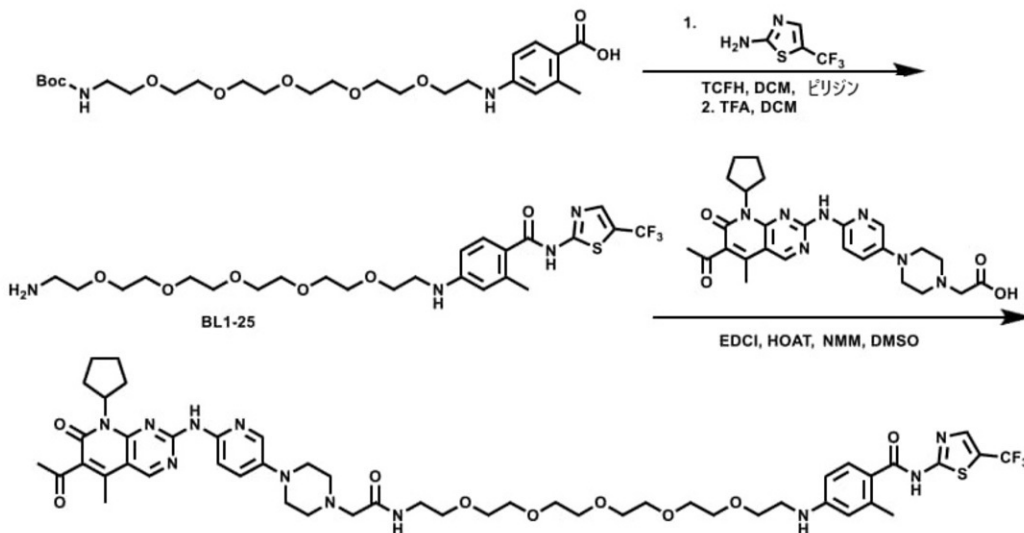
【0718】

実施例025. 4-（（1-（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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル）アミノ）-2-メチル-N-（5-（トリフルオロメチル）チアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-003）

【0719】

【化104】

スキーム 25



【0720】

CPD-003を、CPD-001の調製における標準手順に従い合成した（1.6 mg、3工程にわたり8%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1052.5 [M+H]^+$ 。

【0721】

実施例026. 4-（（1-（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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル）アミノ）-2-メチル-N-（チアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-004）

【0722】

10

20

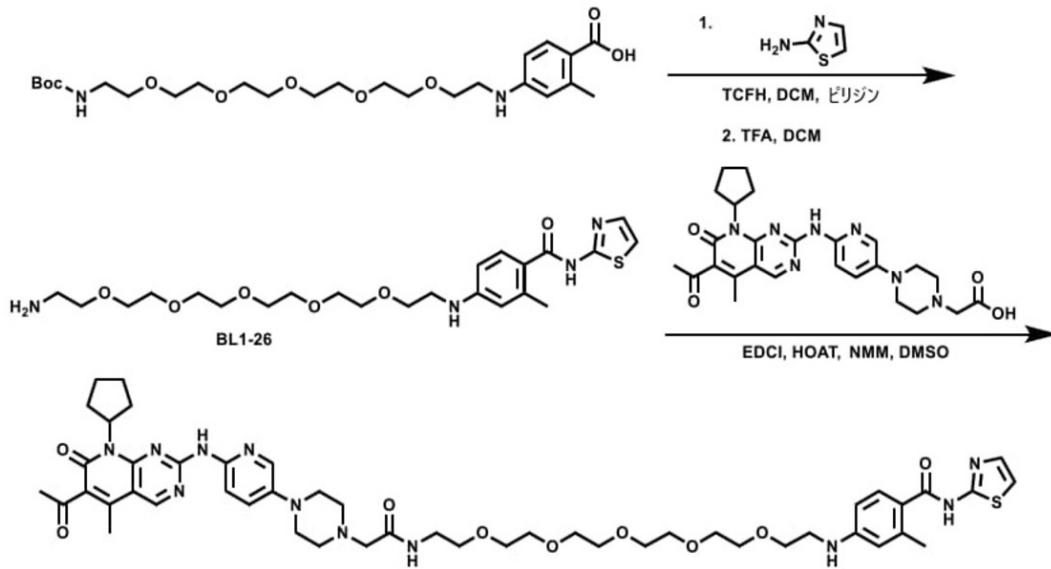
30

40

50

【化 1 0 5】

スキーム 26



10

【0 7 2 3】

CPD-004を、CPD-001の調製における標準手順に従い合成した（1.4 mg、3工程にわたり7%の収率）。MS（ESI） $m/z = 984.5 [M+H]^+$ 。

20

【0 7 2 4】

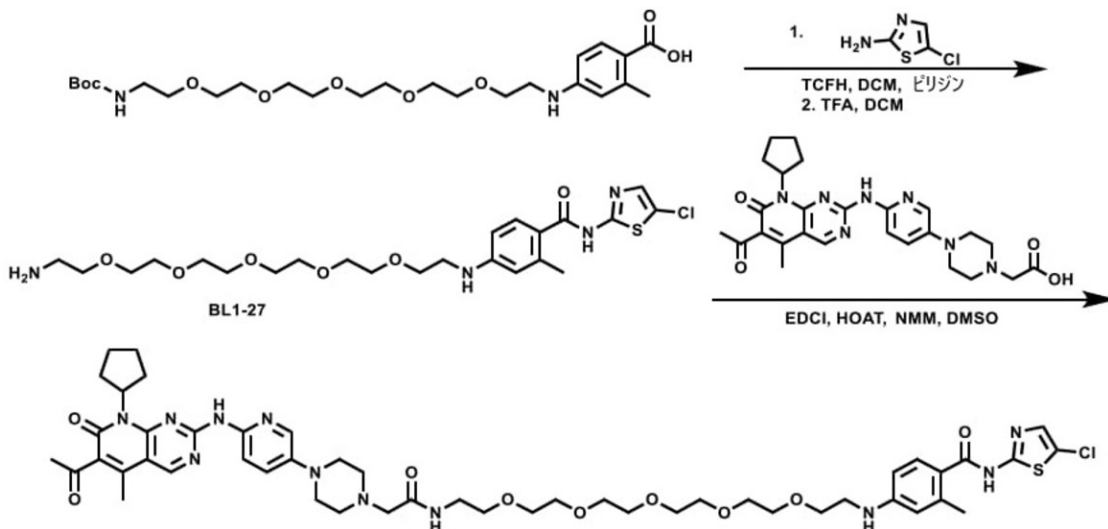
実施例027. 4-（（1-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）-2-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル）アミノ）-N-（5-クロロチアゾール-2-イル）-2-メチルベンズアミド（CPD-005）

【0 7 2 5】

【化 1 0 6】

30

スキーム 27



40

【0 7 2 6】

CPD-005を、CPD-001の調製における標準手順に従い合成した（2.4 mg、3工程にわたり7%の収率）。MS（ESI） $m/z = 984.5 [M+H]^+$ 。

50

g、3工程にわたり13%の収率)。MS (ESI) $m/z = 1018.5 [M+H]^+$ 。

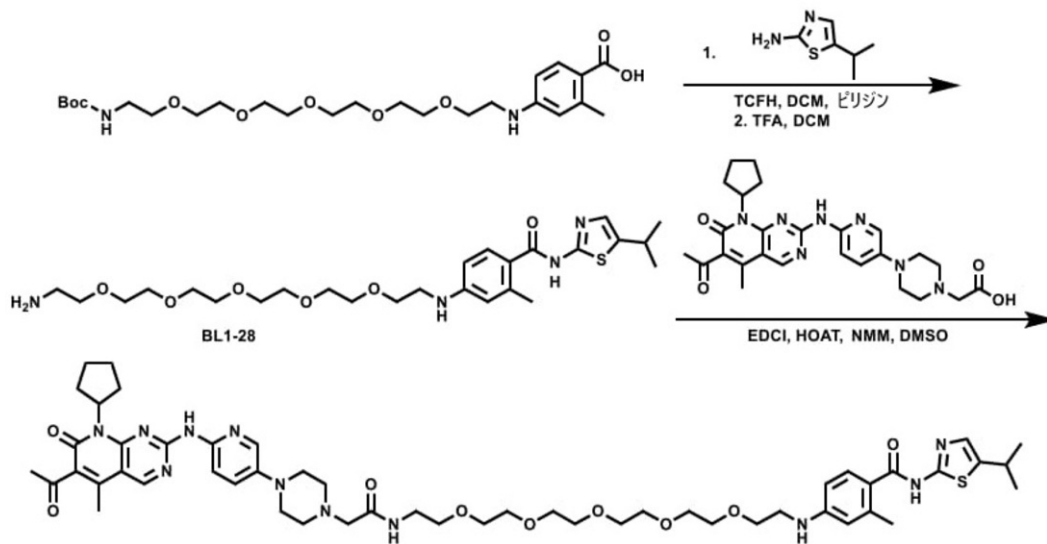
【0727】

実施例028. 4-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-N-(5-イソプロピルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-006)

【0728】

【化107】

スキーム 28



【0729】

CPD-006を、CPD-001の調製における標準手順に従い合成した(7.5 mg、3工程にわたり26%の収率)。MS (ESI) $m/z = 1026.6 [M+H]^+$ 。

【0730】

実施例029. 4-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-2-メチル-N-(4-フェニルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-007)

【0731】

10

20

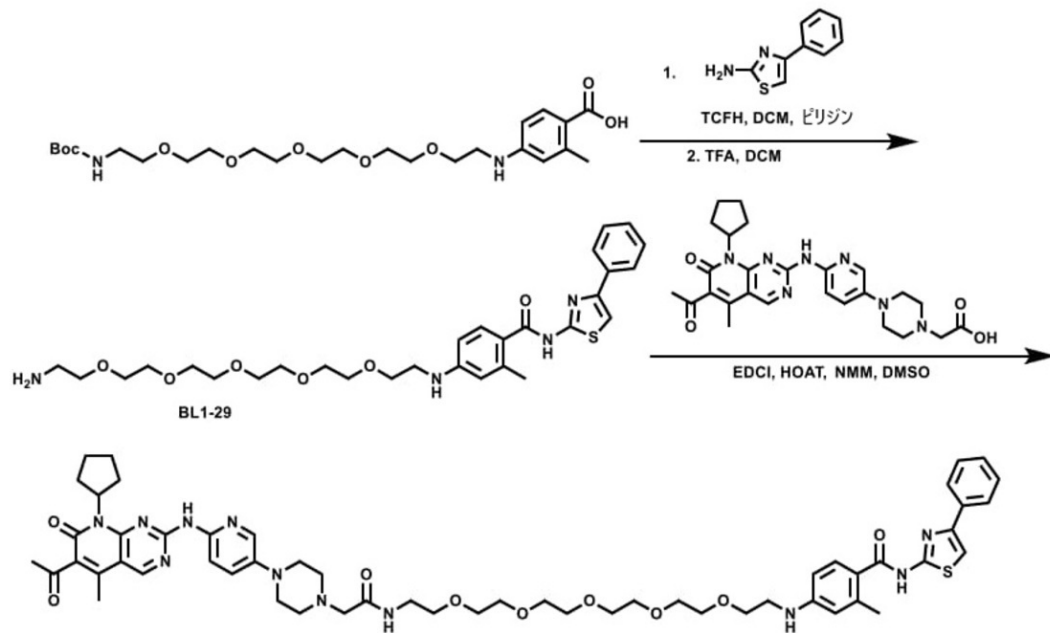
30

40

50

【化 1 0 8】

スキーム 29



10

20

【0 7 3 2】

CPD-007を、CPD-001の調製における標準手順に従い合成した（6.3 mg、3工程にわたり21%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1060.6$ [M+H]⁺。

【0 7 3 3】

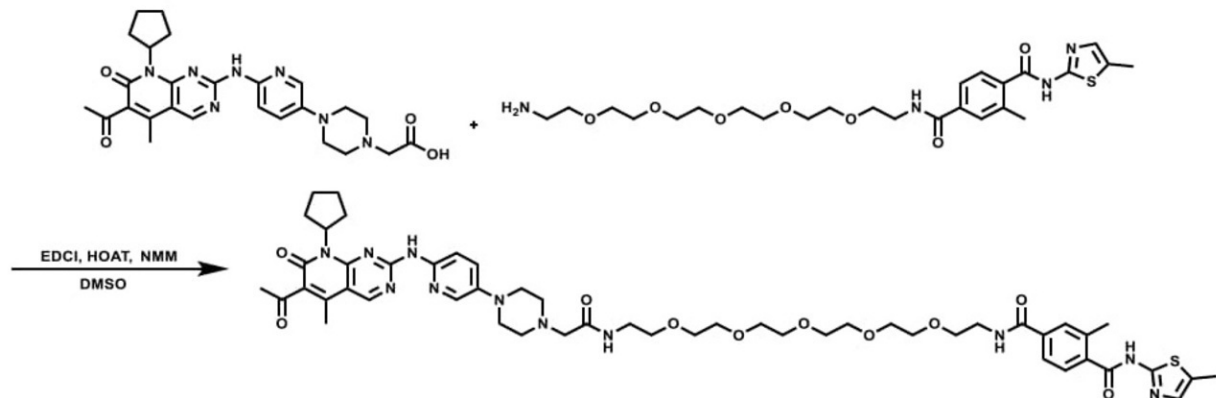
実施例030. N⁴-(1-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)-2-メチル-N¹-(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド（CPD-008）

30

【0 7 3 4】

【化 1 0 9】

スキーム 30



40

【0 7 3 5】

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-

50

イル) ピペラジン-1-イル) 酢酸 (5.0 mg、0.009 mmol)、N⁴-(17-アミノ-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサヘプタデシル)-2-メチル-N¹-(5-メチルチアゾール-2-イル) テレフタルアミド (5.8 mg、0.01 mmol)、EDCI (2.9 mg、0.015 mmol)、HOAt (2.1 mg、0.015 mmol)、および NMM (10.1 mg、0.10 mmol) の DMSO (2 mL) 溶液を、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (10 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物 (2.2 mg、23% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 1026.5 [M+H]⁺。

10

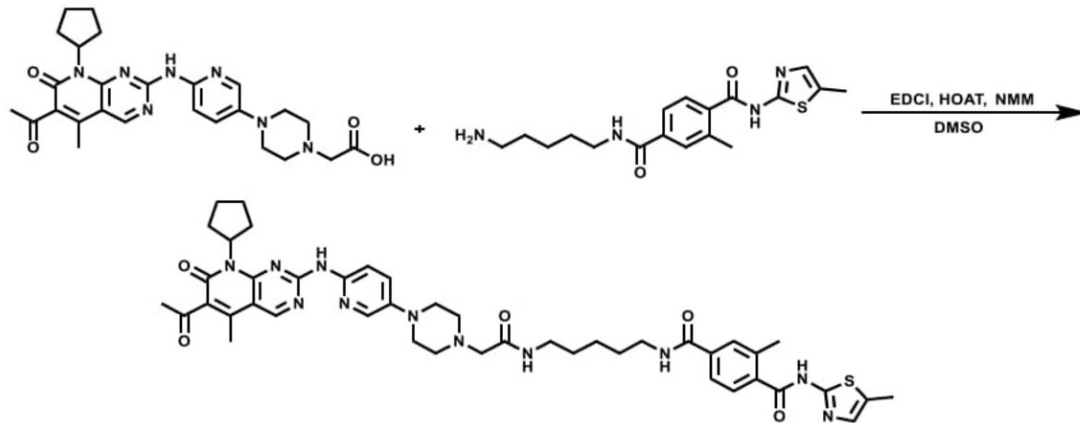
【0736】

実施例 031. N⁴-(5-(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)アセトアミド)ペンチル)-2-メチル-N¹-(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド (CPD-009)

【0737】

【化110】

スキーム 31



20

30

【0738】

CPD-009 を、CPD-008 の調製における標準手順に従い合成した (4.7 mg、56% の収率)。MS (ESI) m/z = 848.5 [M+H]⁺。

【0739】

実施例 032. N⁴-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)-2-メチル-N¹-(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド (CPD-010)

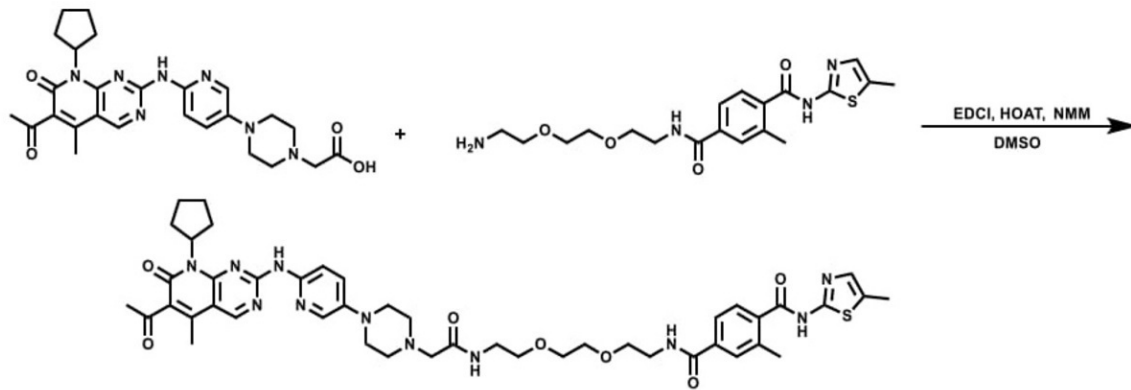
40

【0740】

50

【化 1 1 1】

スキーム 32



10

【0741】

CPD-010を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した（3.4 mg、39%の収率）。MS（ESI） $m/z = 894.4$ [M+H]⁺。

【0742】

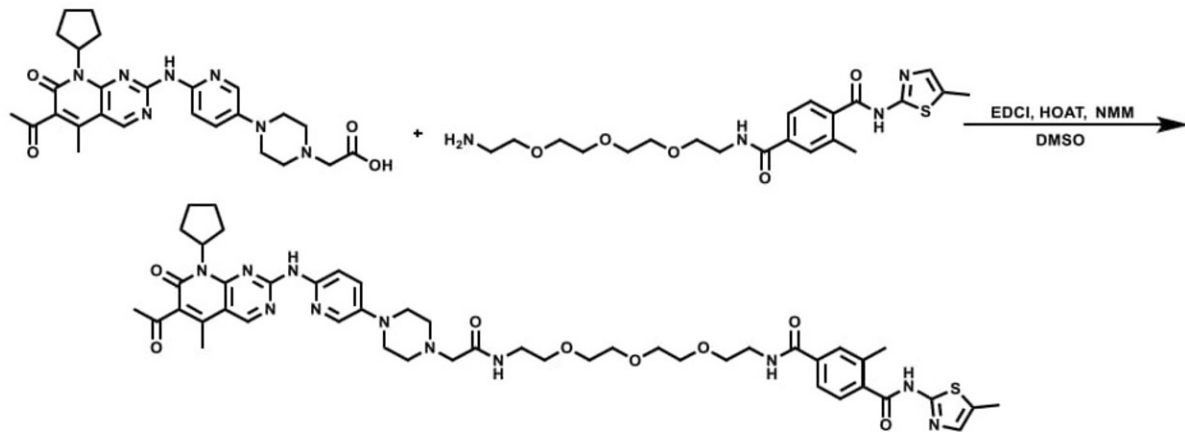
実施例033. N⁴ - (1 - (4 - (6 - (6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - 6, 9, 12 - トリオキサ - 3 - アザテトラデカン - 14 - イル) - 2 - メチル - N¹ - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) テレフタルアミド (CPD-011)

20

【0743】

【化 1 1 2】

スキーム 33



30

【0744】

CPD-011を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した（5.1 mg、55%の収率）。MS（ESI） $m/z = 938.5$ [M+H]⁺。

40

【0745】

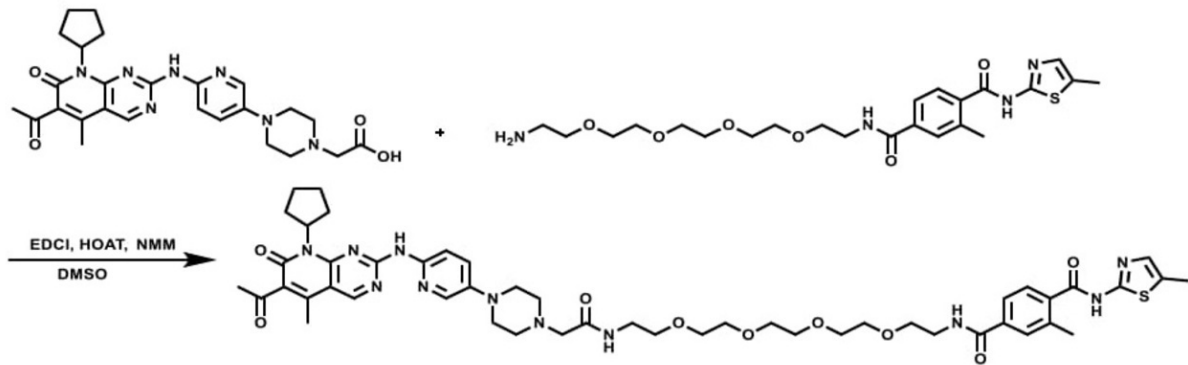
実施例034. N⁴ - (1 - (4 - (6 - (6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - 6, 9, 12, 15 - テトラオキサ - 3 - アザヘプタデカン - 17 - イル) - 2 - メチル - N¹ - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) テレフタルアミド (CPD-012)

【0746】

50

【化 1 1 3】

スキーム 34



10

【0 7 4 7】

CPD-012を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した（5.8 mg、60%の収率）。MS（ESI） $m/z = 982.5 [M+H]^+$ 。

【0 7 4 8】

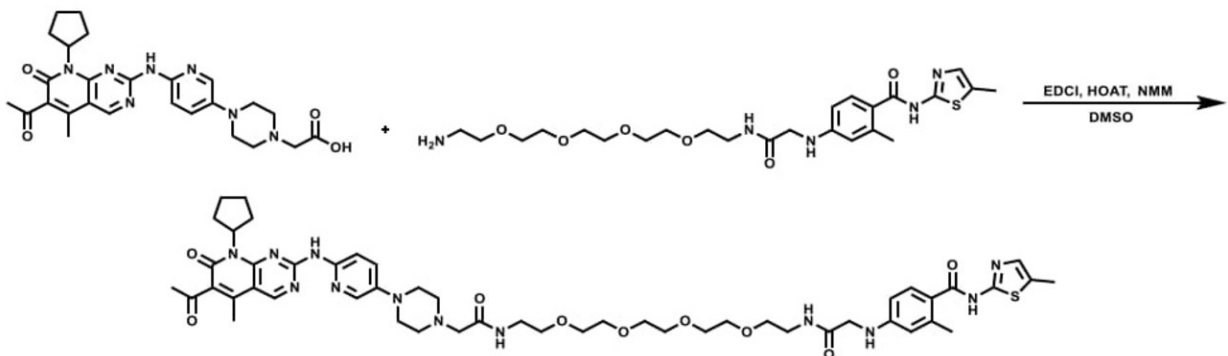
実施例 035. 4-((20-(4-(6-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2,19-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザアイコシル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-013)

20

【0 7 4 9】

【化 1 1 4】

スキーム 35



30

【0 7 5 0】

CPD-013を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した（4.8 mg、48%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1011.5 [M+H]^+$ 。

40

【0 7 5 1】

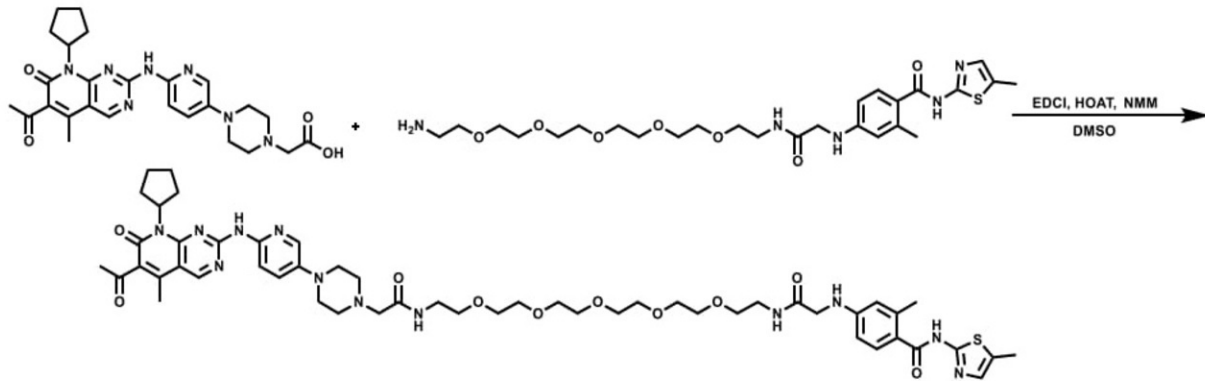
実施例 036. 4-((23-(4-(6-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2,22-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3,21-ジアザトリコシル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-014)

【0 7 5 2】

50

【化 1 1 5】

スキーム 36



10

【0 7 5 3】

CPD-014を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した（4.4 mg、44%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1055.6$ [M+H]⁺。

【0 7 5 4】

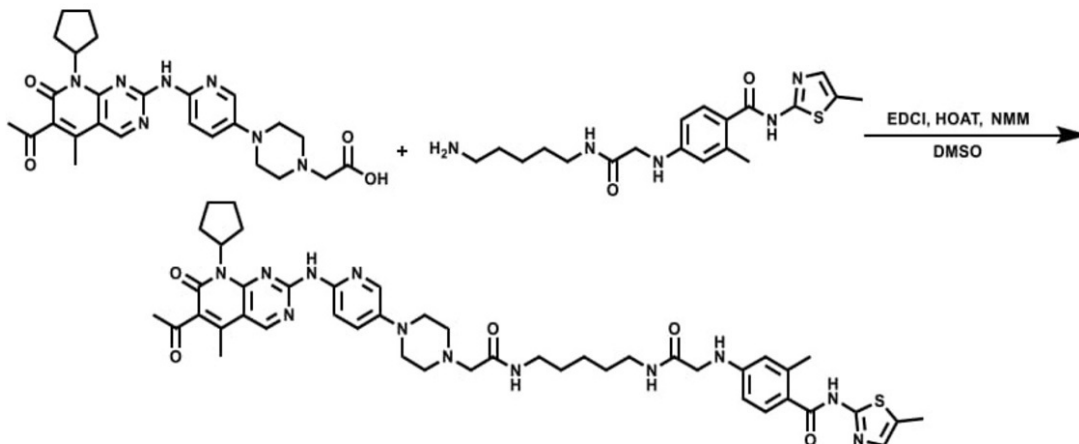
実施例 037. 4-((2-((5-(2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-015)

20

【0 7 5 5】

【化 1 1 6】

スキーム 37



30

【0 7 5 6】

CPD-015を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した（4.5 mg、52%の収率）。MS（ESI） $m/z = 877.5$ [M+H]⁺。

【0 7 5 7】

実施例 038. 4-((2-((7-(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)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-016)

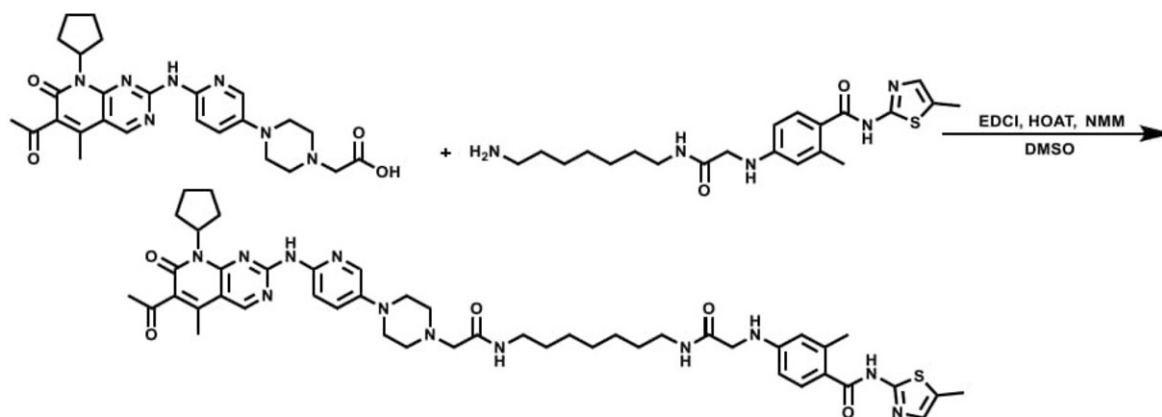
【0 7 5 8】

40

50

【化 1 1 7】

スキーム 38



10

【0 7 5 9】

CPD-016を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した（4.4 mg、49%の収率）。MS（ESI） $m/z = 905.5$ [M+H]⁺。

【0 7 6 0】

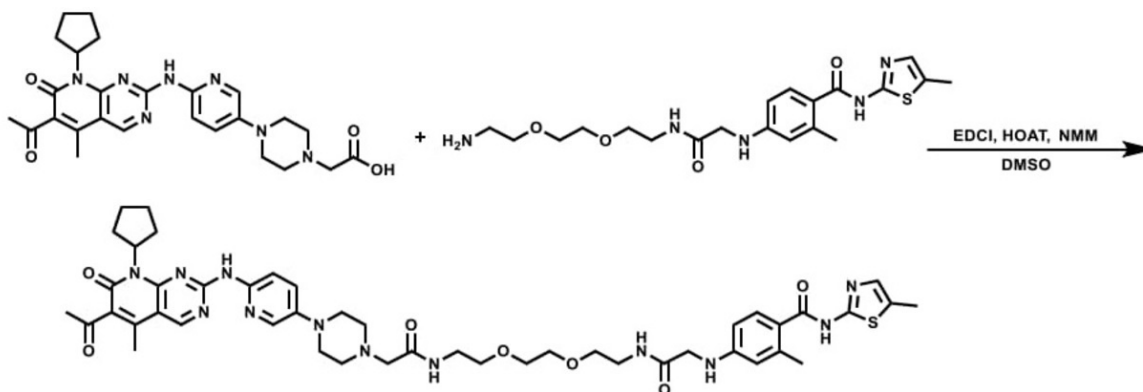
実施例039. 4-((14-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2,13-ジオキソ-6,9-ジオキサ-3,12-ジアザテトラデシル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-017)

20

【0 7 6 1】

【化 1 1 8】

スキーム 39



30

【0 7 6 2】

CPD-017を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した（3.7 mg、41%の収率）。MS（ESI） $m/z = 923.6$ [M+H]⁺。

40

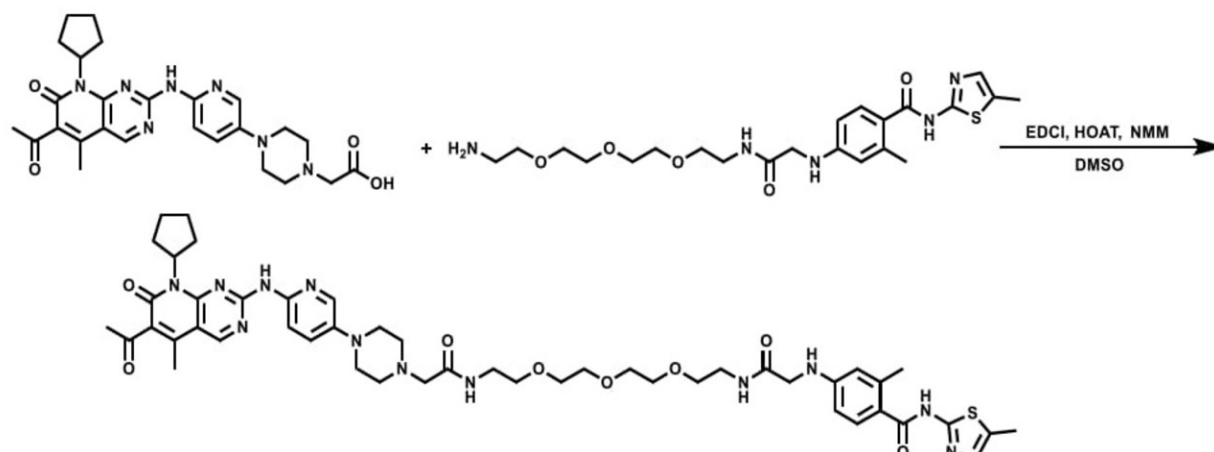
【0 7 6 3】

実施例040. 4-((17-(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)-2,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザヘプタデシル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-018)

【0 7 6 4】

50

スキーム 40

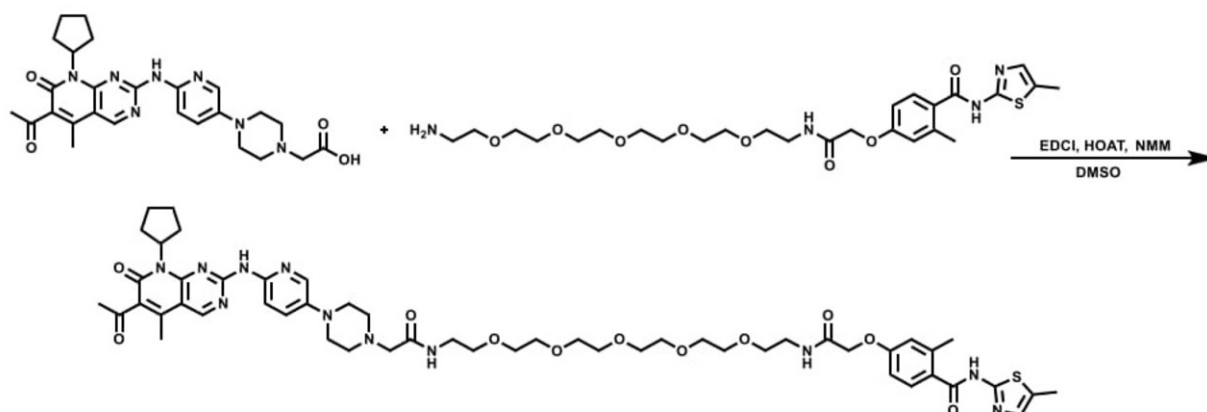


10

20

【化 1 2 0】

スキーム 41



30

40

実施例 042. 4-((1-(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)-2-オキ
ソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミ
ノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(CPD-0

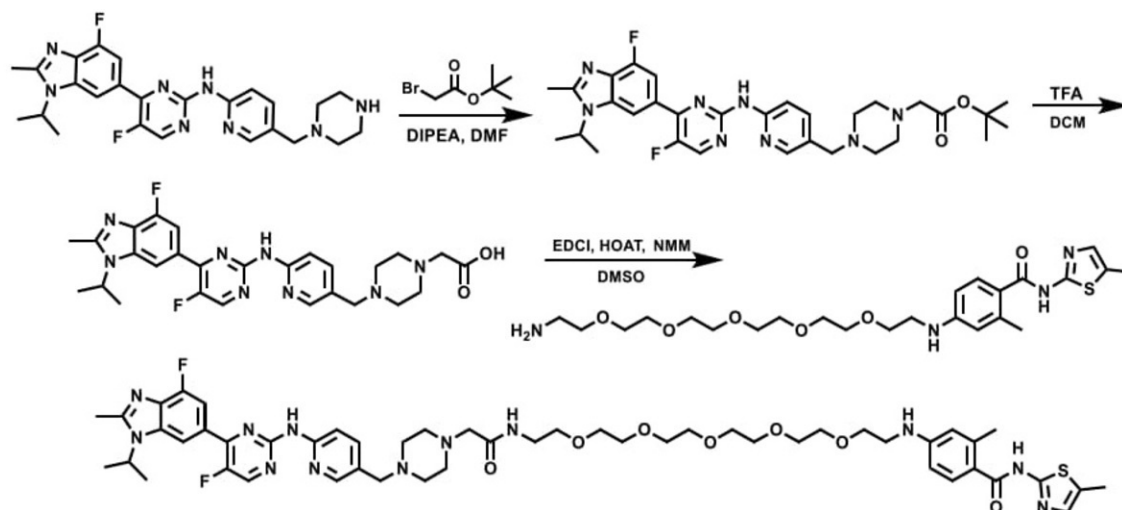
50

20)

【0770】

【化121】

スキーム 42



10

20

【0771】

工程1. tert-ブチル 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-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) アセテートの合成

【0772】

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) -N- (5- (ピペラジン-1-イルメチル) ピリジン-2-イル) ピリミジン-2-アミン (50 mg、0.1 mmol) および tert-ブチル 2-ブromoアセテート (23 mg、0.12 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、DIPEA (39 mg、0.3 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、その後、逆相クロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物 (45 mg、76%の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 593.4$ [M+H]⁺。

30

【0773】

工程2. 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-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) 酢酸の合成

【0774】

TFA (1 mL) および DCM (1 mL) 中の tert-ブチル 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-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) アセテート (45 mg、0.07 mmol) の混合物を、室温で1時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物 (35 mg、95%の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 537.3$ [M+H]⁺。

40

【0775】

工程3. 4- ((1- (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) -2-オキソ-6

50

， 9， 12， 15， 18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル) アミノ) -
2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル) ベンズアミドの合成

【0776】

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-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)酢酸(5.0mg、0.009m
mol)、4-(17-アミノ-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル
)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(5.
1mg、0.01mmol)、EDCI(2.9mg、0.015mmol)、HOAt
(2.1mg、0.015mmol)、およびNMM(10.1mg、0.10mmol)
のDMSO(1.5mL)溶液を、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(10m
L)に注ぎ入れ、酢酸エチル(10mLで3回)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブラ
イン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ
た。得られた残渣を逆相クロマトグラフィーおよび分取HPLCによって精製すること
で、所望の生成物(1.8mg、20%の収率)を白色固形物として得た。MS(ESI)
m/z=1029.6[M+H]⁺。

10

【0777】

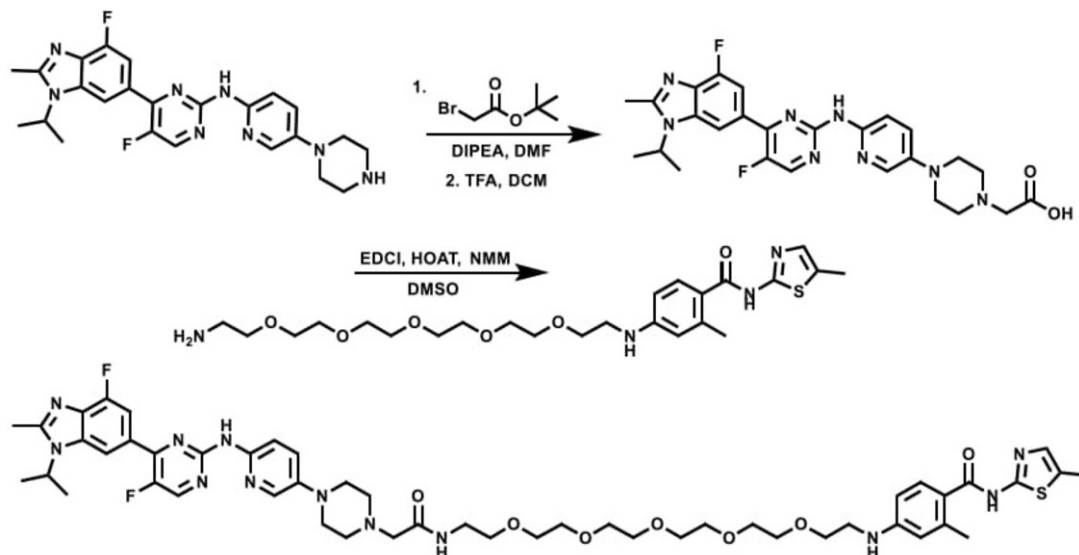
実施例043. 4-(1-(4-(6-(5-フルオロ-4-(4-フルオロ-1-
イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピリミジン-
2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-6,9
,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-2-
メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(CPD-021)

20

【0778】

【化122】

スキーム 43



30

40

【0779】

CPD-021を、CPD-020の調製における標準手順に従い合成した(2.5m
g、3工程にわたり26%の収率)。MS(ESI)m/z=1015.5[M+H]⁺
。

【0780】

実施例044. 2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)-4-(2-オ
キソ-1-(4-(6-(6'-オキソ-7',8'-ジヒドロ-6'H-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-d]ピリミジン]

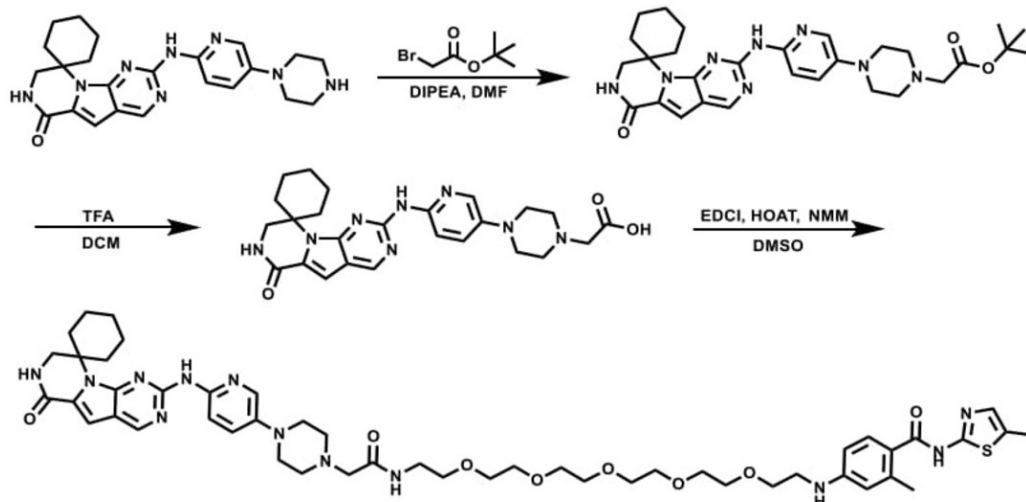
50

－２’－イル）アミノ）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）－６，９，１２，１５，１８－ペンタオキサ－３－アザアイコサン－２０－イル）アミノ）ベンズアミド（ＣＰＤ－０２２）

【０７８１】

【化１２３】

スキーム 44



10

20

【０７８２】

ＣＰＤ－０２２を、ＣＰＤ－０２０の調製における標準手順に従い合成した（２．１ｍｇ、３工程にわたり２１％の収率）。ＭＳ（ＥＳＩ） $m/z = 983.5$ [M+H]⁺。

【０７８３】

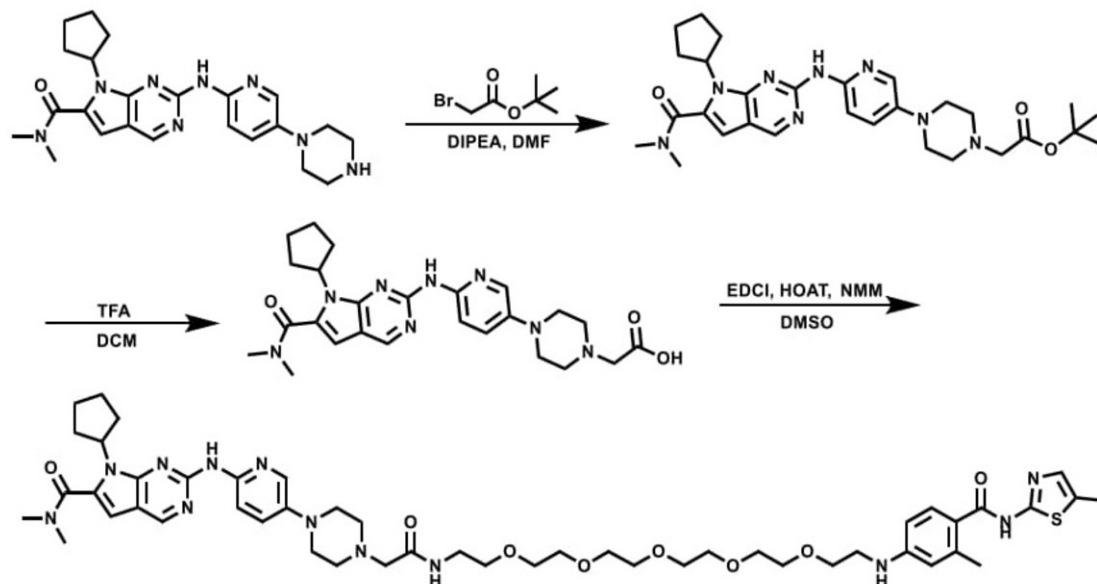
実施例 045． ７－シクロペンチル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（（５－（４－（２０－（３－メチル－４－（（５－メチルチアゾール－２－イル）カルバモイル）フェニル）アミノ）－２－オキソ－６，９，１２，１５，１８－ペンタオキサ－３－アザアイコシル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－カルボキサミド（ＣＰＤ－０２３）

30

【０７８４】

【化１２４】

スキーム 45



40

50

【0785】

CPD-023を、CPD-020の調製における標準手順に従い合成した（2.3 mg、3工程にわたり23%の収率）。MS（ESI） $m/z = 985.7 [M+H]^+$ 。

【0786】

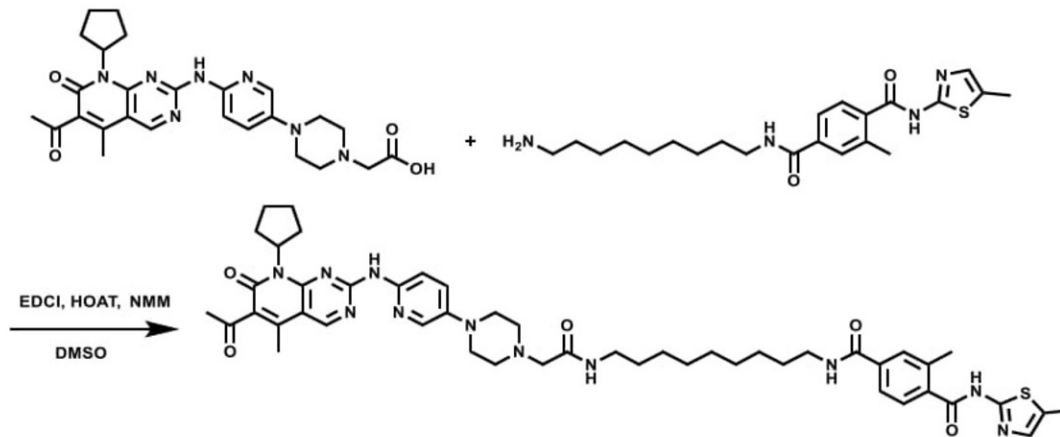
実施例046. $N^4 - (9 - (2 - (4 - (6 - ((6 - \text{アセチル} - 8 - \text{シクロペンチル} - 5 - \text{メチル} - 7 - \text{オキソ} - 7, 8 - \text{ジヒドロピリド} [2, 3 - d] \text{ピリミジン} - 2 - \text{イル}) \text{アミノ}) \text{ピリジン} - 3 - \text{イル}) \text{ピペラジン} - 1 - \text{イル}) \text{アセトアミド}) \text{ノニル}) - 2 - \text{メチル} - N^1 - (5 - \text{メチルチアゾール} - 2 - \text{イル}) \text{テレフタルアミド}$ (CPD-024)

【0787】

10

【化125】

スキーム 46



20

【0788】

CPD-024を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した（1.4 mg、16%の収率）。MS（ESI） $m/z = 904.5 [M+H]^+$ 。

【0789】

30

実施例047. $4 - ((1 - (4 - (6 - ((6 - \text{アセチル} - 8 - \text{シクロペンチル} - 5 - \text{メチル} - 7 - \text{オキソ} - 7, 8 - \text{ジヒドロピリド} [2, 3 - d] \text{ピリミジン} - 2 - \text{イル}) \text{アミノ}) \text{ピリジン} - 3 - \text{イル}) \text{ピペラジン} - 1 - \text{イル}) - 2 - \text{オキソ} - 6, 9, 12, 15, 18 - \text{ペンタオキサ} - 3 - \text{アザアイコサン} - 20 - \text{イル}) \text{アミノ}) - 2 - \text{メチル} - N - (\text{p - トリル}) \text{ベンズアミド}$ (CPD-025)

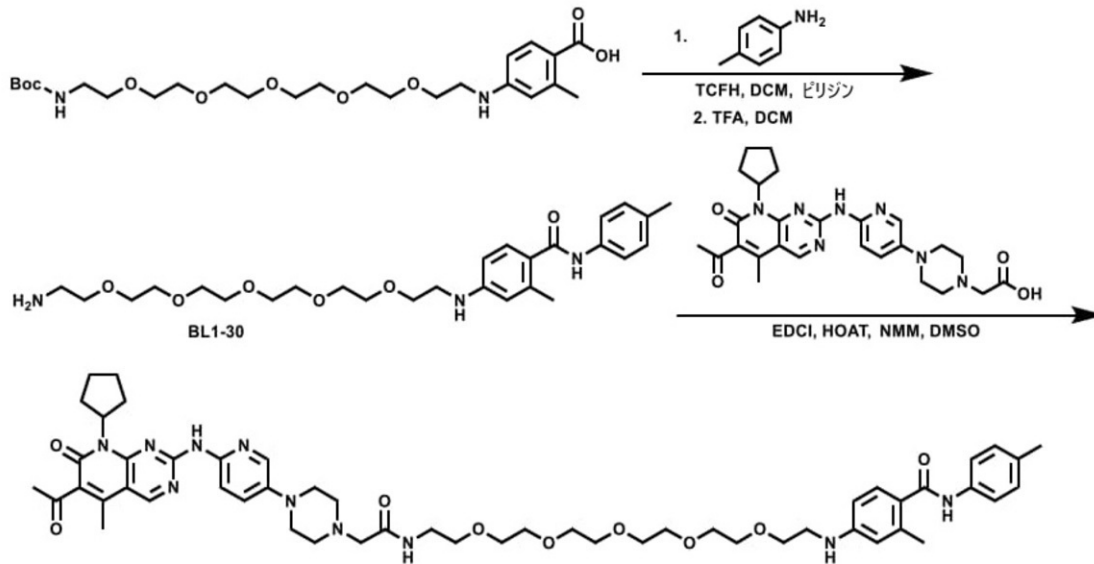
【0790】

40

50

【化 1 2 6】

スキーム 47



10

【0 7 9 1】

CPD-025を、CPD-001の調製における標準手順に従い合成した（1.5 mg、3工程にわたり8%の収率）。MS（ESI） $m/z = 991.6 [M+H]^+$ 。

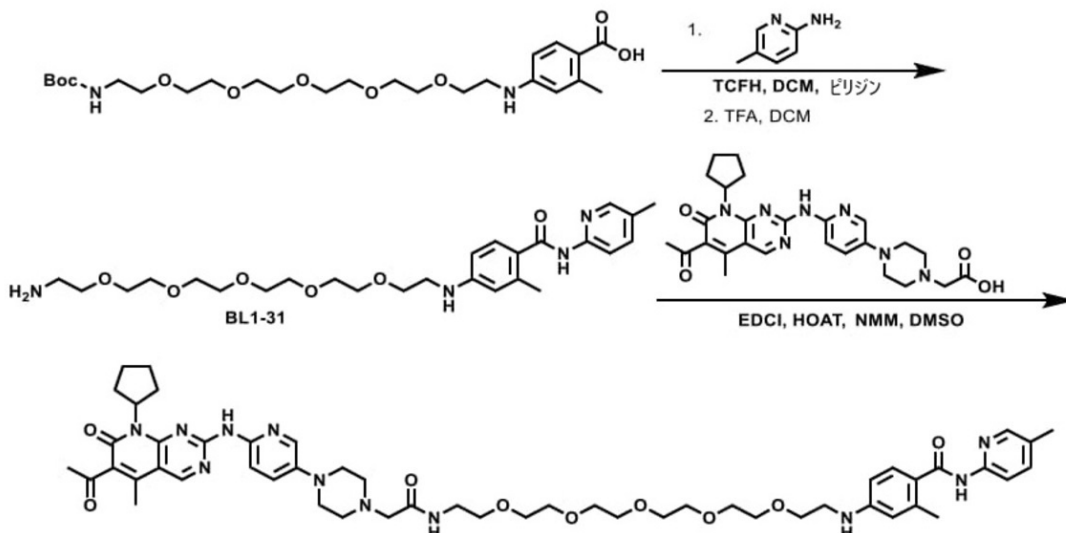
【0 7 9 2】

実施例048. 4-（（1-（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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル）アミノ）-2-メチル-N-（6-メチルピリジン-3-イル）ベンズアミド（CPD-026）

【0 7 9 3】

【化 1 2 7】

スキーム 48



40

【0 7 9 4】

CPD-026を、CPD-001の調製における標準手順に従い合成した（1.7 mg、3工程にわたり9%の収率）。MS（ESI） $m/z = 992.6 [M+H]^+$ 。

50

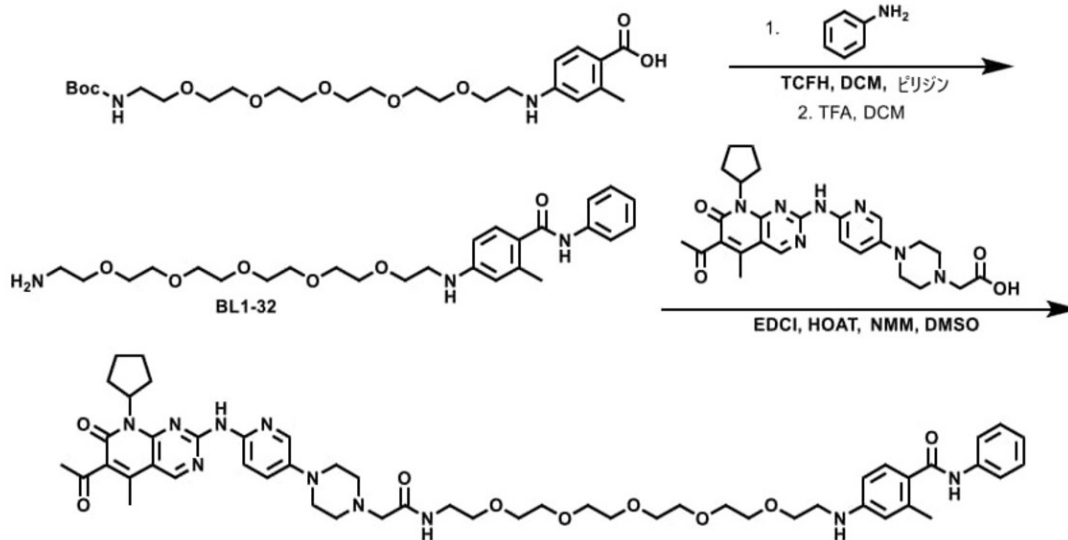
【0795】

実施例049. 4-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-2-メチル-N-フェニルベンズアミド(CPD-027)

【0796】

【化128】

スキーム 49



【0797】

CPD-027を、CPD-001の調製における標準手順に従い合成した(1.5 mg、3工程にわたり8%の収率)。MS(ESI) $m/z = 977.6 [M+H]^+$ 。

【0798】

実施例050. 4-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド(CPD-028)

【0799】

10

20

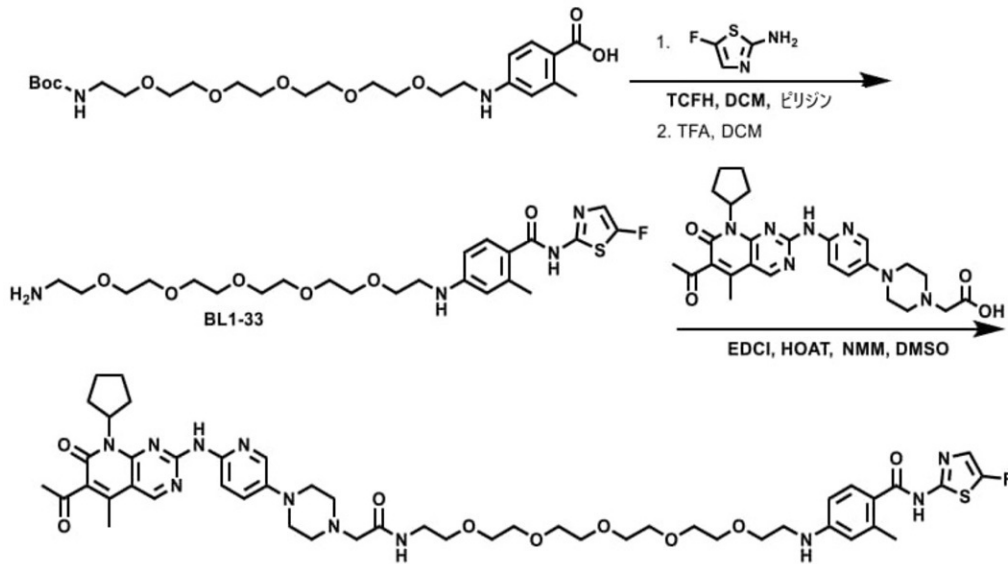
30

40

50

【化 1 2 9】

スキーム 50



10

【0800】

CPD-028を、CPD-001の調製における標準手順に従い合成した（0.7 mg、3工程にわたり4%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1002.5$ [M+H]⁺。

20

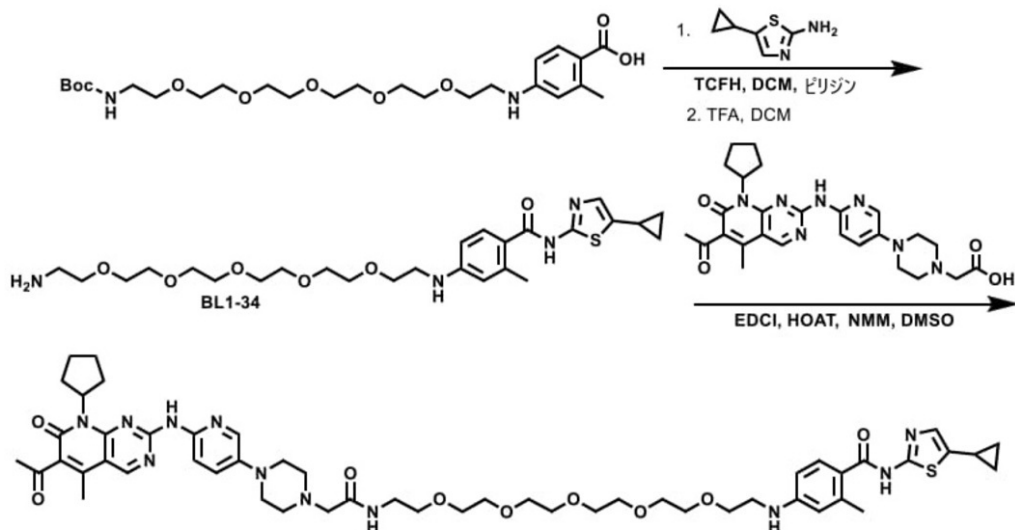
【0801】

実施例051. 4-（（1-（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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル）アミノ）-N-（5-シクロプロピルチアゾール-2-イル）-2-メチルベンズアミド（CPD-029）

【0802】

【化 1 3 0】

スキーム 51



40

【0803】

CPD-029を、CPD-001の調製における標準手順に従い合成した（2.1 mg、3工程にわたり11%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1024.6$ [M+H]⁺。

50

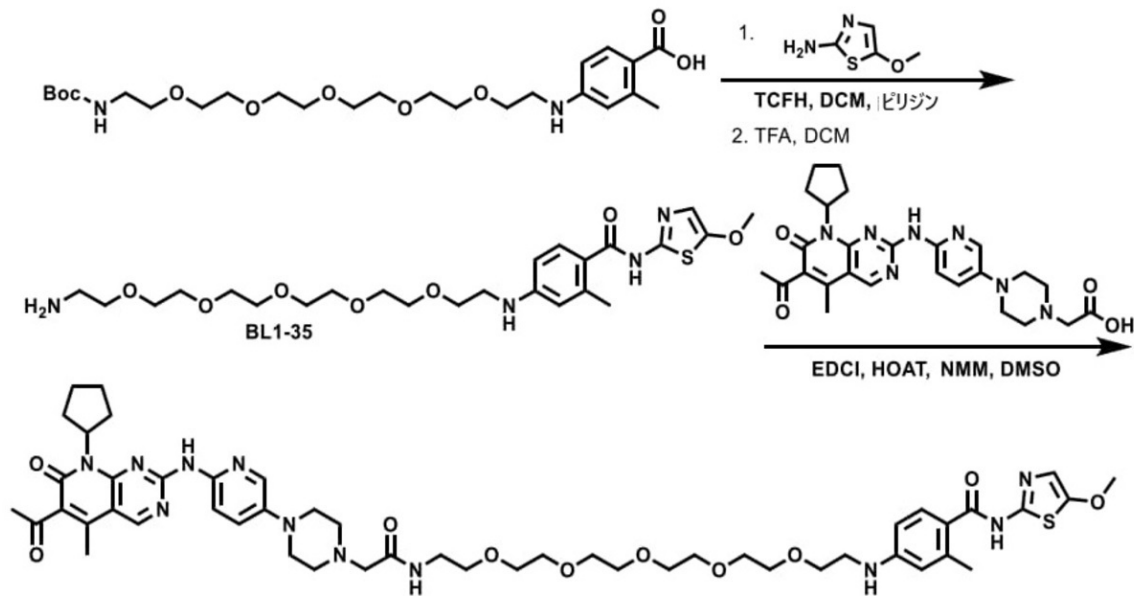
【0804】

実施例052. 4-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-N-(5-メトキシチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド(CPD-030)

【0805】

【化131】

スキーム 52



10

20

【0806】

CPD-030を、CPD-001の調製における標準手順に従い合成した(5.2 mg、3工程にわたり26%の収率)。MS (ESI) $m/z = 1014.5$ [M+H]⁺。

30

【0807】

実施例053. 4-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド(CPD-031)

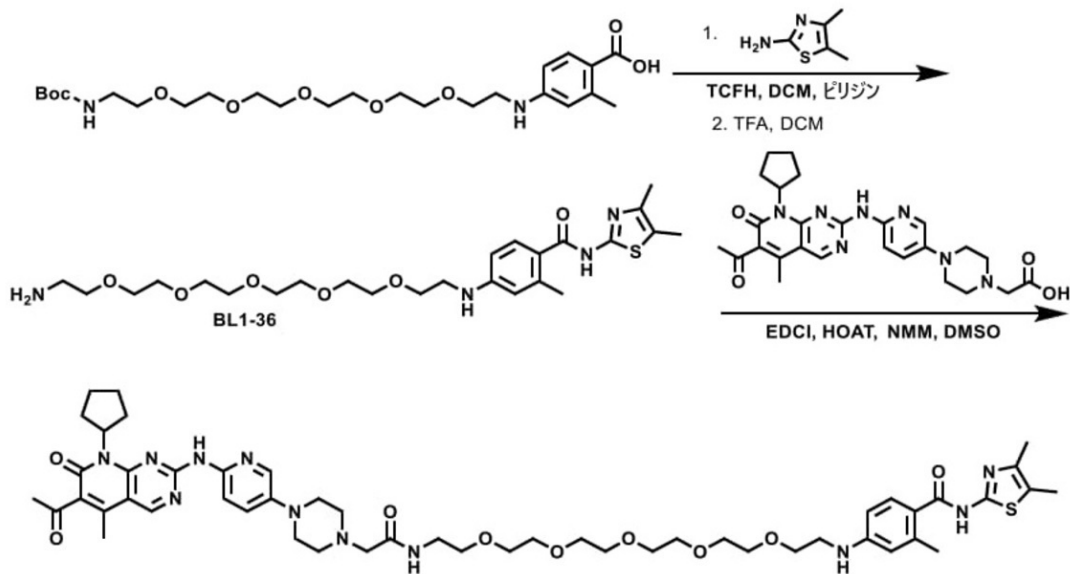
【0808】

40

50

【化 1 3 2】

スキーム 53



10

【0 8 0 9】

20

CPD-031を、CPD-001の調製における標準手順に従い合成した（1.8 mg、3工程にわたり9%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1012.6$ [M+H]⁺。

【0 8 1 0】

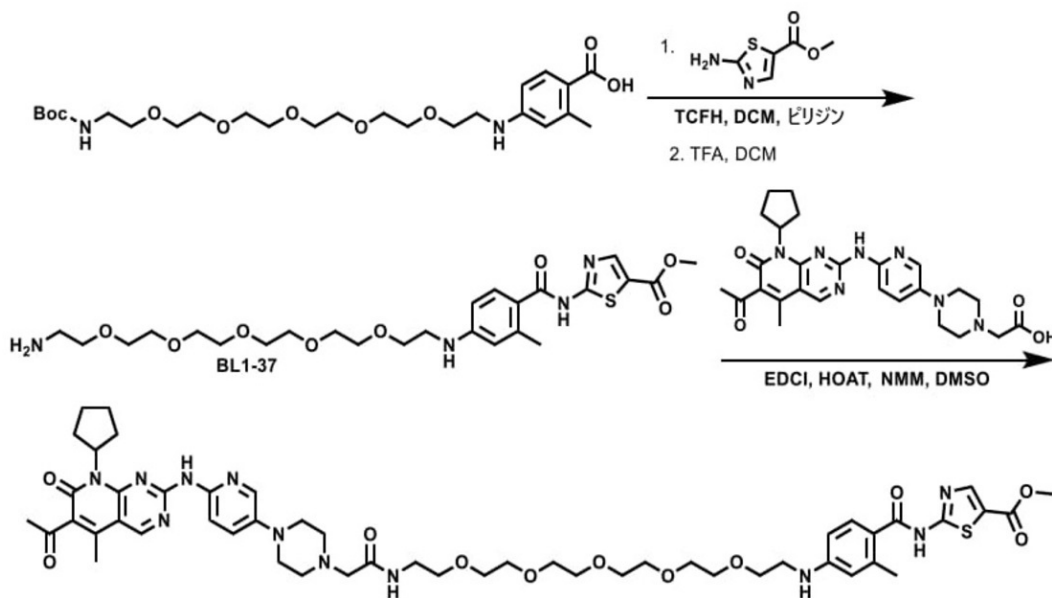
実施例054. メチル2-（4-（（1-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）-2-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル）アミノ）-2-メチルベンズアミド）チアゾール-5-カルボキシレート（CPD-032）

【0 8 1 1】

【化 1 3 3】

30

スキーム 54



40

【0 8 1 2】

50

CPD-032を、CPD-001の調製における標準手順に従い合成した（3.1 mg、3工程にわたり15%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1042.5$ [M+H]⁺。

【0813】

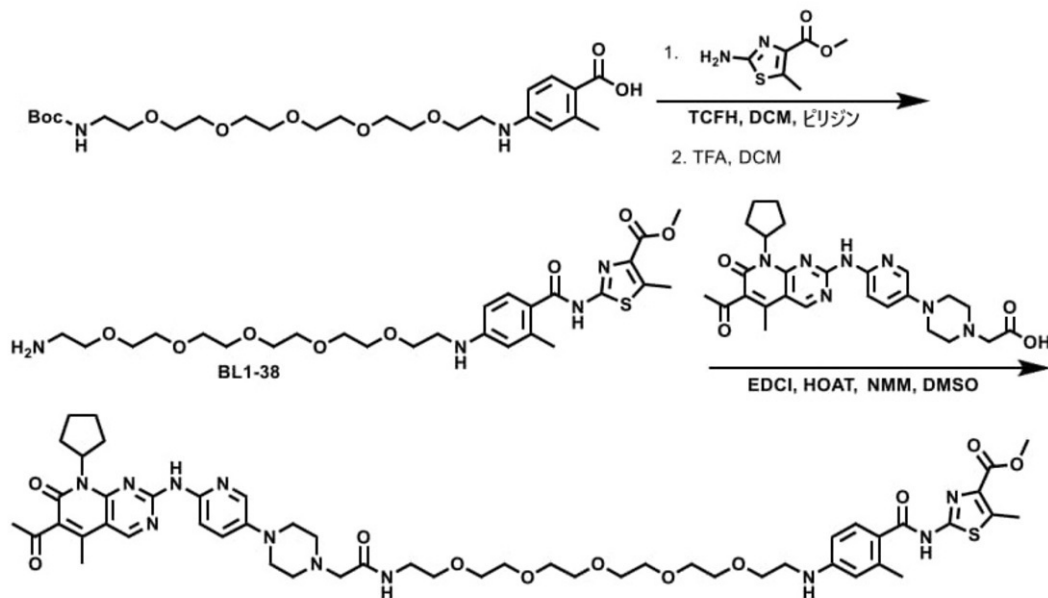
実施例055. メチル2-（4-（（1-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）-2-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル）アミノ）-2-メチルベンズアミド）-5-メチルチアゾール-4-カルボキシレート（CPD-033）

10

【0814】

【化134】

スキーム 55



20

30

【0815】

CPD-033を、CPD-001の調製における標準手順に従い合成した（3.8 mg、3工程にわたり19%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1056.5$ [M+H]⁺。

【0816】

実施例056. 4-（（1-（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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル）アミノ）-2-メチル-N-（5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-034）

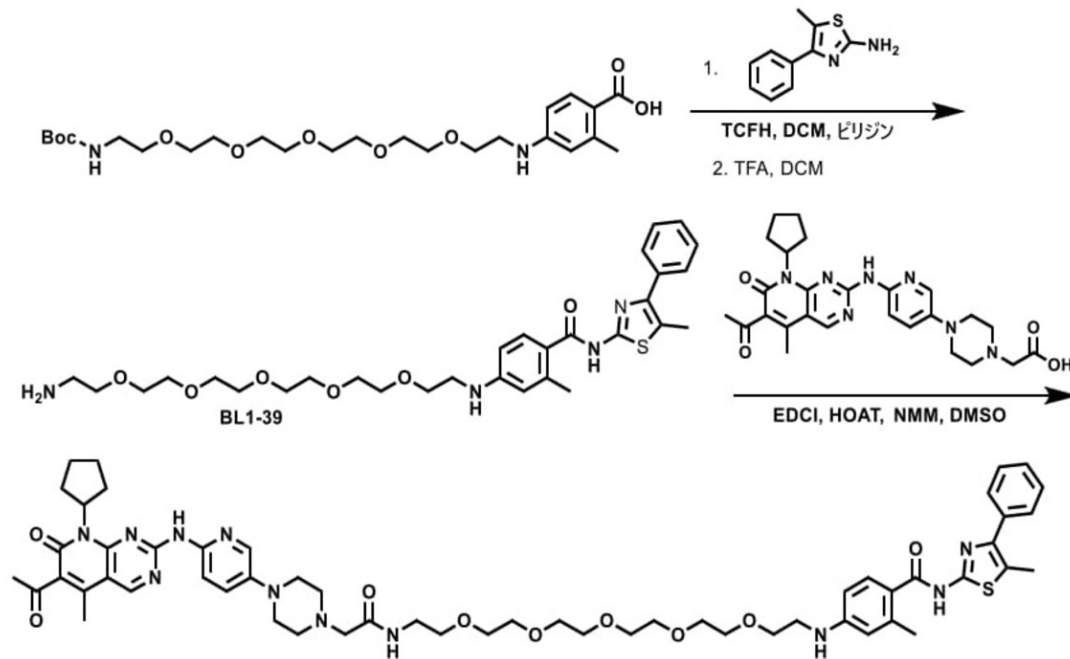
40

【0817】

50

【化 1 3 5】

スキーム 56



10

20

【0 8 1 8】

CPD-034を、CPD-001の調製における標準手順に従い合成した（4.8 mg、3工程にわたり23%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1074.6$ [M+H]⁺。

【0 8 1 9】

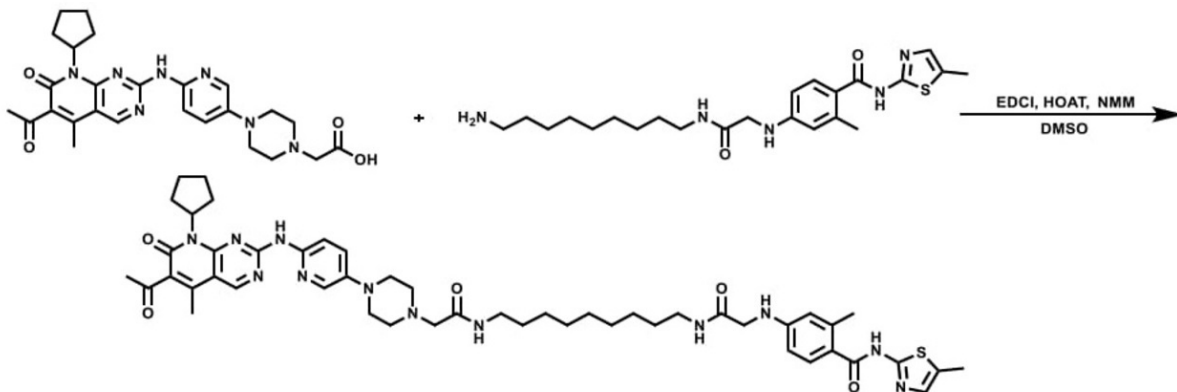
実施例057. 4-((2-((9-(2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ノニル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-035)

30

【0 8 2 0】

【化 1 3 6】

スキーム 57



40

【0 8 2 1】

CPD-035を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した（4.7 mg、51%の収率）。MS（ESI） $m/z = 933.5$ [M+H]⁺。

【0 8 2 2】

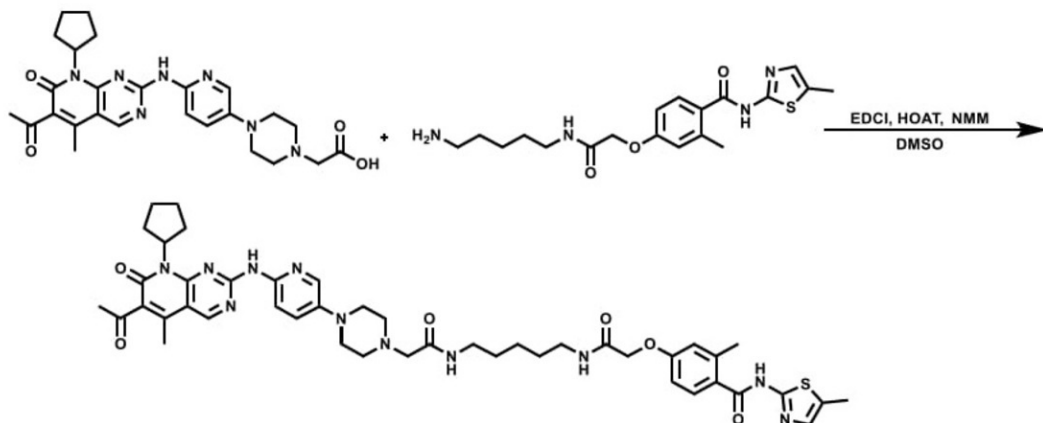
50

実施例 058. 4-((2-((5-(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)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-2-オキソエトキシ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-036)

【0823】

【化137】

スキーム 58



10

20

【0824】

CPD-036を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した(3.6 mg、42%の収率)。MS (ESI) $m/z = 878.5$ [M+H]⁺。

【0825】

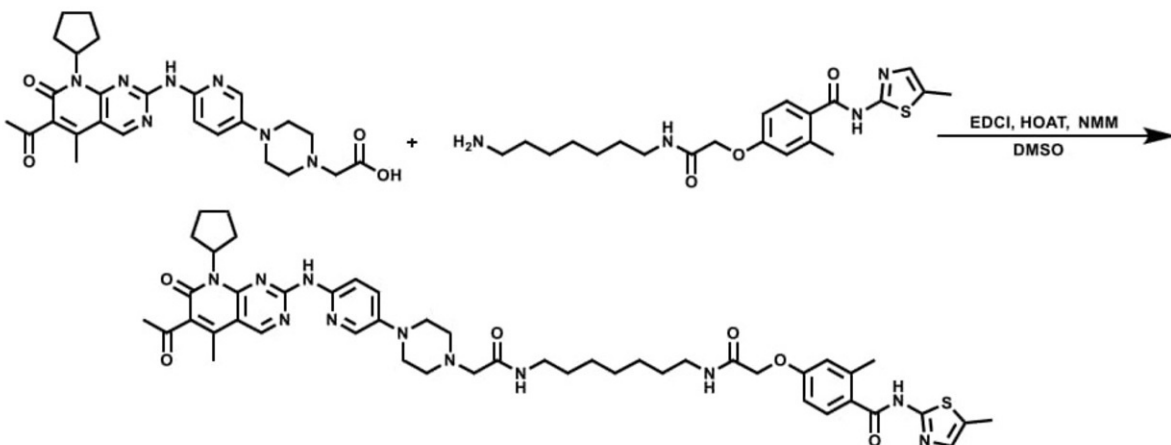
実施例 059. 4-((2-((7-(2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-2-オキソエトキシ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-037)

30

【0826】

【化138】

スキーム 59



40

【0827】

CPD-037を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した(3.9 mg、44%の収率)。MS (ESI) $m/z = 906.5$ [M+H]⁺。

50

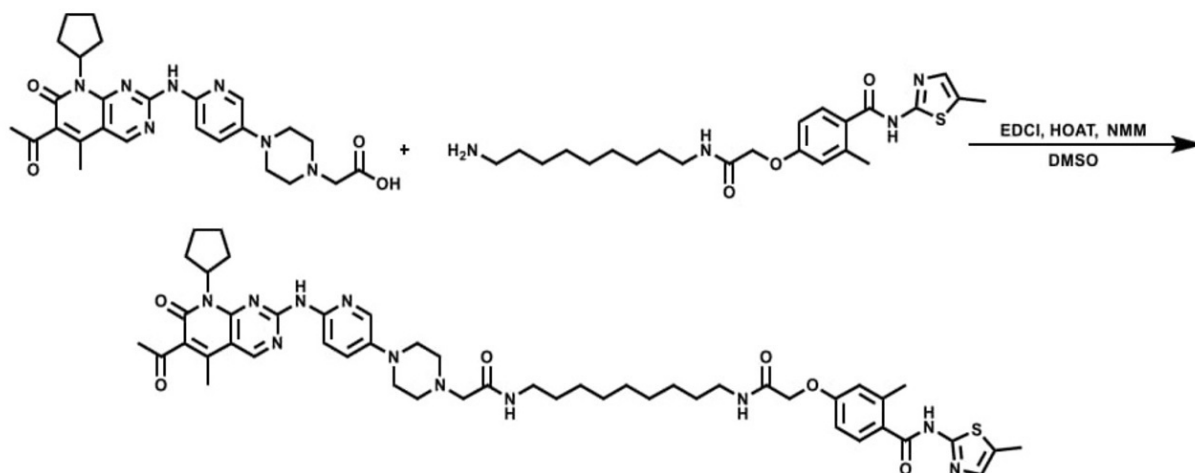
【0828】

実施例060. 4-((9-((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)アセトアミド)ノニル)アミノ)-2-オキソエトキシ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(CPD-038)

【0829】

【化139】

スキーム60



10

20

【0830】

CPD-038を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した(3.9 mg、42%の収率)。MS(ESI) $m/z = 934.5$ [M+H]⁺。

【0831】

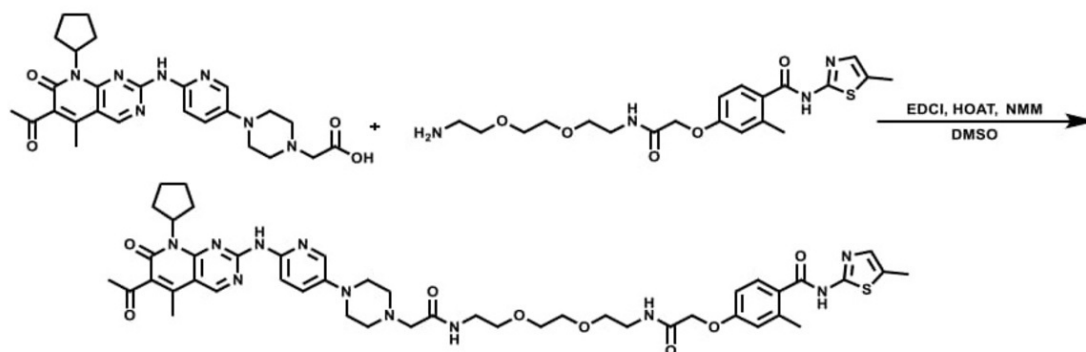
実施例061. 4-((14-((4-((6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2,13-ジオキソ-6,9-ジオキサ-3,12-ジアザテトラデシル)オキシ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(CPD-039)

30

【0832】

【化140】

スキーム61



40

【0833】

CPD-039を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した(5.6 mg、42%の収率)。MS(ESI) $m/z = 924.5$ [M+H]⁺。

【0834】

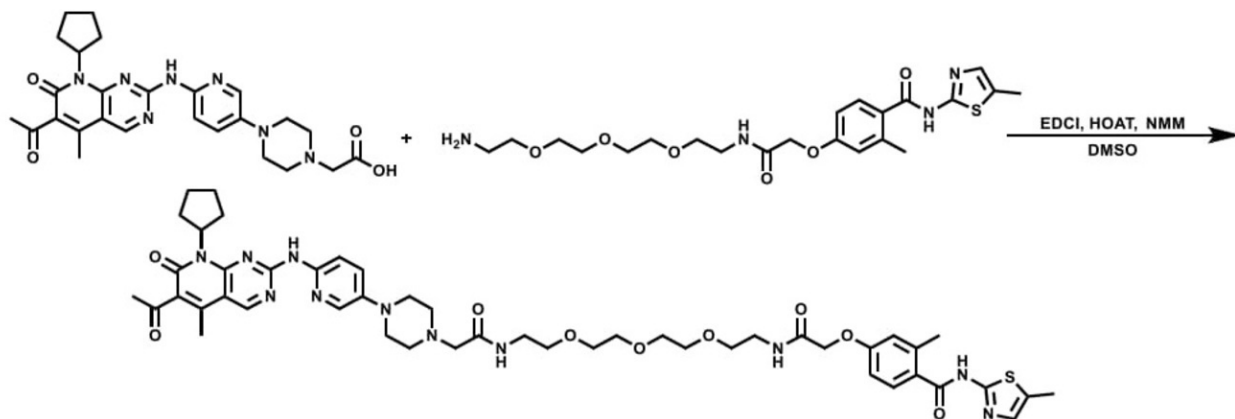
50

実施例 062. 4-((17-(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)-2,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザヘプタデシル)オキシ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-040)

【0835】

【化141】

スキーム 62



10

20

【0836】

CPD-040を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した(4.7 mg、49%の収率)。MS (ESI) $m/z = 968.5$ [M+H]⁺。

【0837】

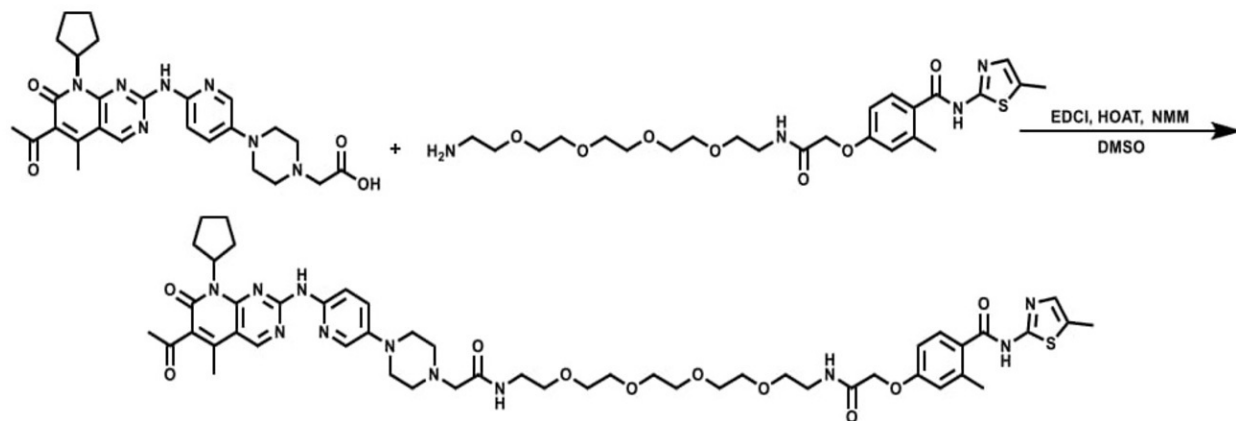
実施例 063. 4-((20-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2,19-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザアイコシル)オキシ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-041)

30

【0838】

【化142】

スキーム 63



40

【0839】

CPD-041を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した(4.9 mg、49%の収率)。MS (ESI) $m/z = 1012.5$ [M+H]⁺。

【0840】

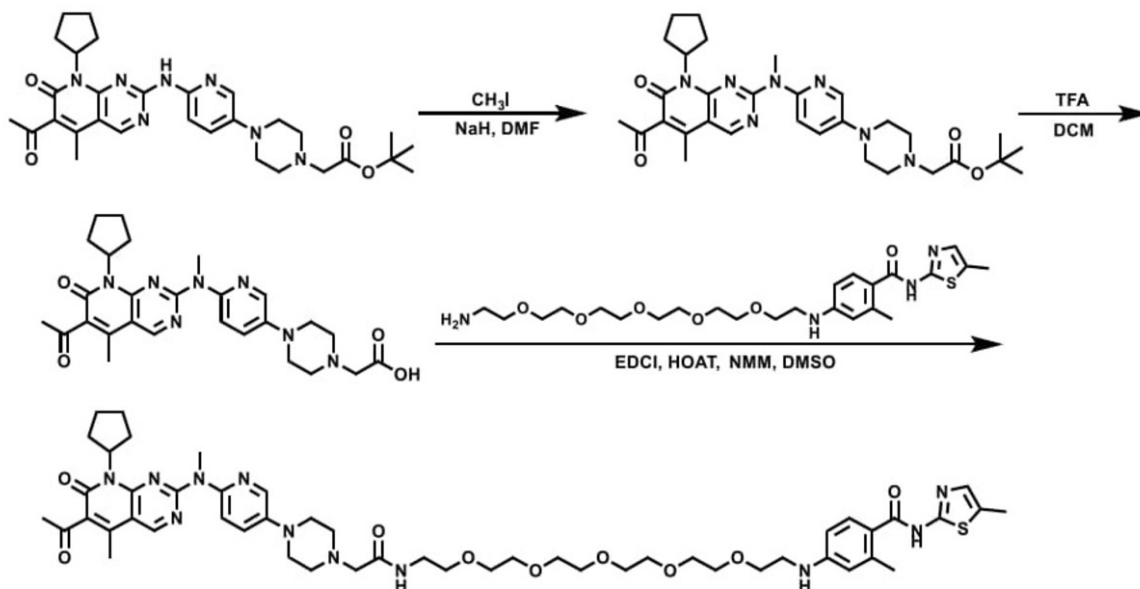
50

実施例 064. 4-((1-(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)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(CPD-042)

【0841】

【化143】

スキーム 64



10

20

【0842】

工程 1. tert-ブチル 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)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセテートの合成

【0843】

tert-ブチル 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)アセテート (66 mg、0.12 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、NaH (7.2 mg、0.18 mmol) を窒素雰囲気下、0℃で添加した。反応物を 0℃で 0.5 時間攪拌した後、THF (2 mL) 中の CH₃I (34 mg、0.24 mmol) を 0℃で滴加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、その後、水 (20 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (10 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣を分取 TLC によって精製することで、所望の生成物 (6.7 mg、10% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 576.4 [M+H]⁺。

30

40

【0844】

工程 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)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)酢酸の合成

【0845】

tert-ブチル 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)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセテート (7.6 mg、0.01 mmol) の DCM (2 mL) 溶液に、TFA (1 mL) を 0℃で添加した。反応

50

混合物を室温で1時間攪拌した後、濃縮することで、粗生成物（6.5 mg、100%の収率）を黄色固形物として得た。この化合物はさらに精製することなく次の工程に直接使用した。MS (ESI) $m/z = 520.3 [M+H]^+$ 。

【0846】

工程3. 4-((1-(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)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成

【0847】

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)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)酢酸(6.5 mg、0.01 mmol)、4-((17-アミノ-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(7.6 mg、0.02 mmol)、EDCI(3.8 mg、0.02 mmol)、HOAt(2.7 mg、0.02 mmol)、およびNMM(5.1 mg、0.05 mmol)のDMSO(2 mL)溶液を、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(10 mL)に注ぎ入れ、酢酸エチル(10 mLで3回)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣を逆相クロマトグラフィーおよび分取TLCによって精製することで、所望の生成物(5.4 mg、53%の収率)を黄色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 1012.6 [M+H]^+$ 。

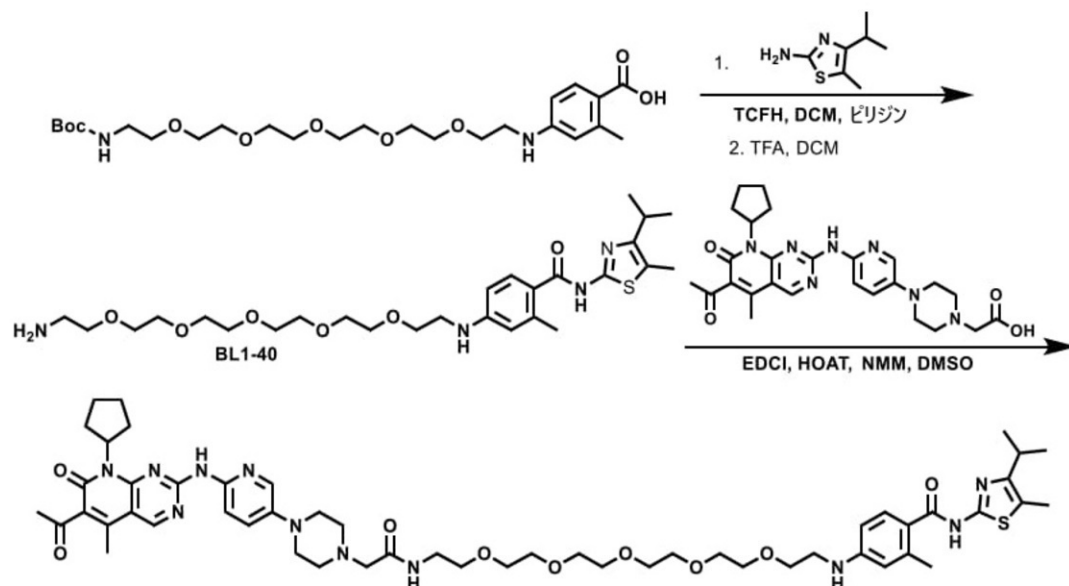
【0848】

実施例065. 4-((1-(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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-N-(4-イソプロピル-5-メチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド(CPD-043)

【0849】

【化144】

スキーム 65



10

20

30

40

50

【0850】

CPD-043を、CPD-001の調製における標準手順に従い合成した（2.5 mg、3工程にわたり13%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1040.6 [M+H]^+$ 。

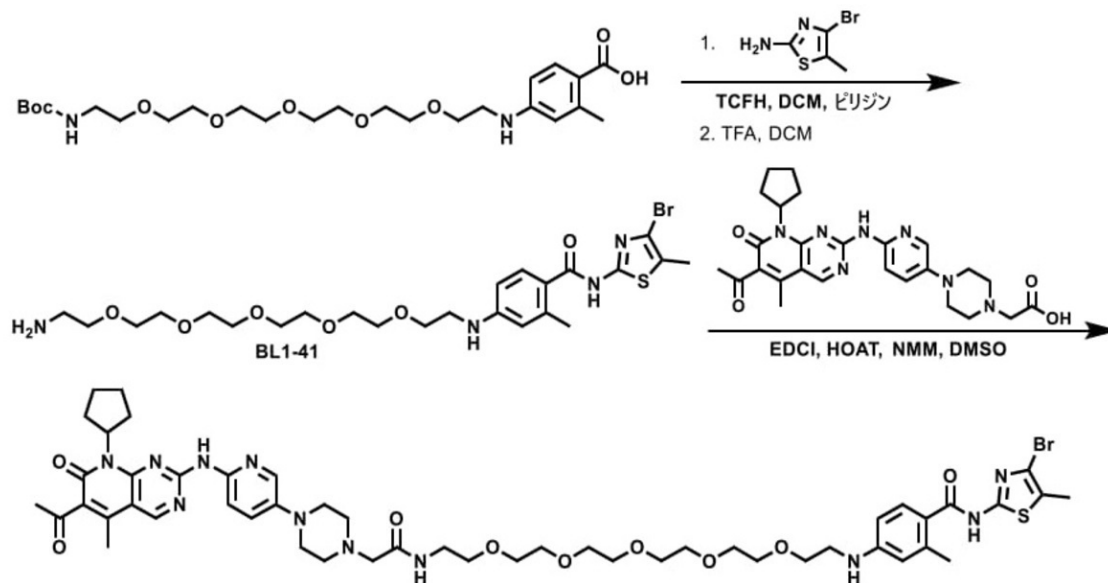
【0851】

実施例066. 4-（（1-（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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル）アミノ）-N-（4-ブromo-5-メチルチアゾール-2-イル）-2-メチルベンズアミド（CPD-044）

【0852】

【化145】

スキーム66



【0853】

CPD-044を、CPD-001の調製における標準手順に従い合成した（3.7 mg、3工程にわたり18%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1076.4 [M+H]^+$ 。

【0854】

実施例067. N-（4-アセチル-5-メチルチアゾール-2-イル）-4-（（1-（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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル）アミノ）-2-メチルベンズアミド（CPD-045）

【0855】

10

20

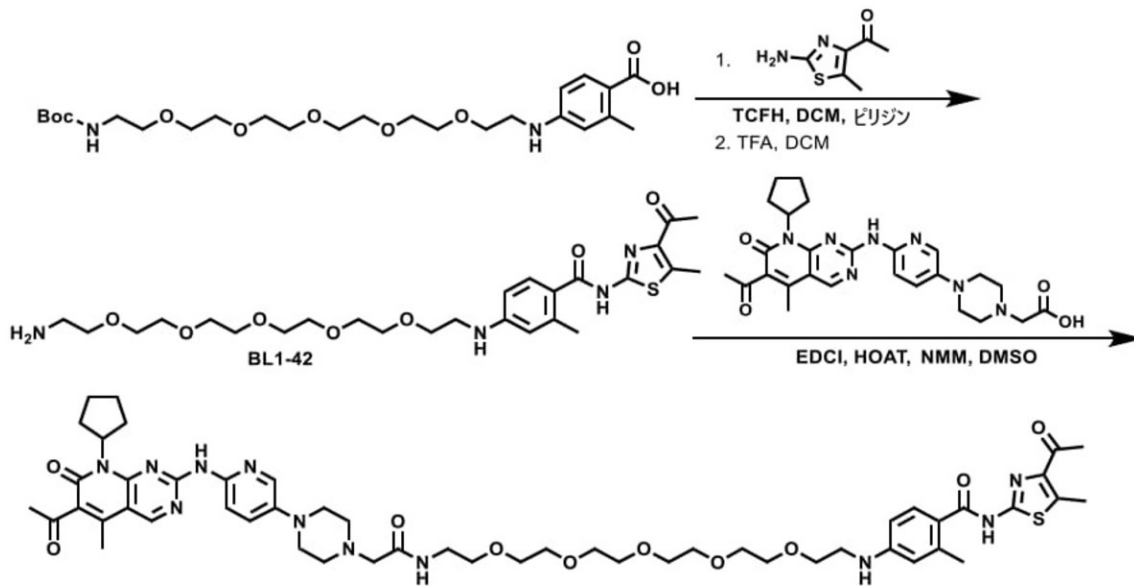
30

40

50

【化 1 4 6】

スキーム 67



10

【0856】

20

CPD-045を、CPD-001の調製における標準手順に従い合成した（2.0 mg、3工程にわたり10%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1040.6$ [M+H]⁺。

【0857】

実施例068. 4-（（1-（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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル）アミノ）-N-（4-シクロプロピル-5-メチルチアゾール-2-イル）-2-メチルベンズアミド（CPD-046）

30

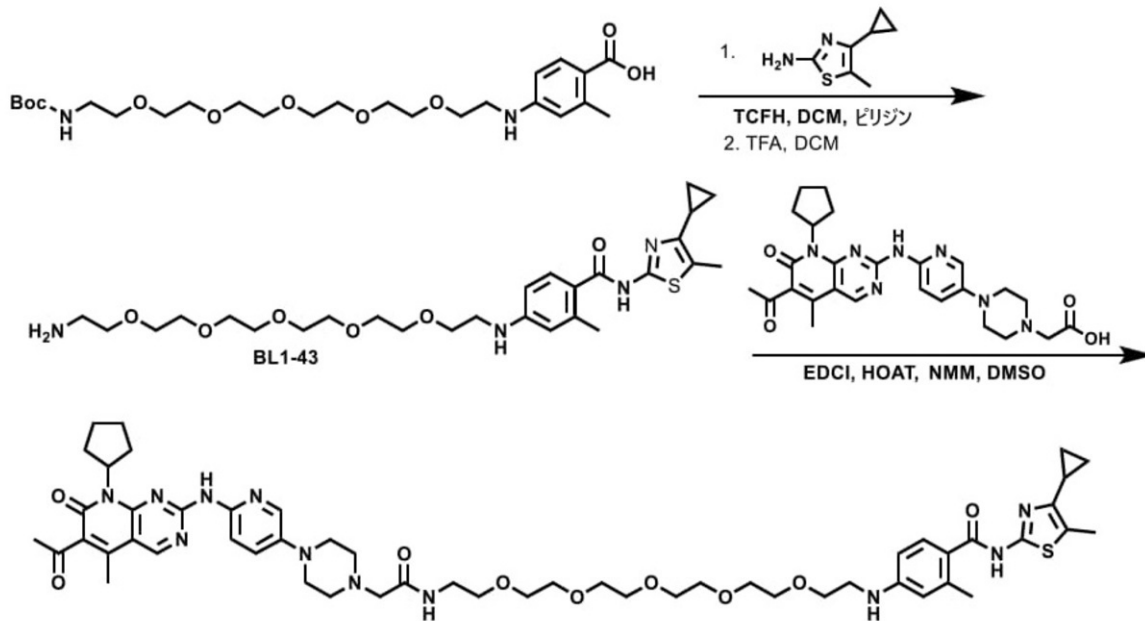
【0858】

40

50

【化 1 4 7】

スキーム 68



10

20

【0 8 5 9】

CPD-046を、CPD-001の調製における標準手順に従い合成した（1.4 mg、3工程にわたり7%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1038.6$ [M+H]⁺。

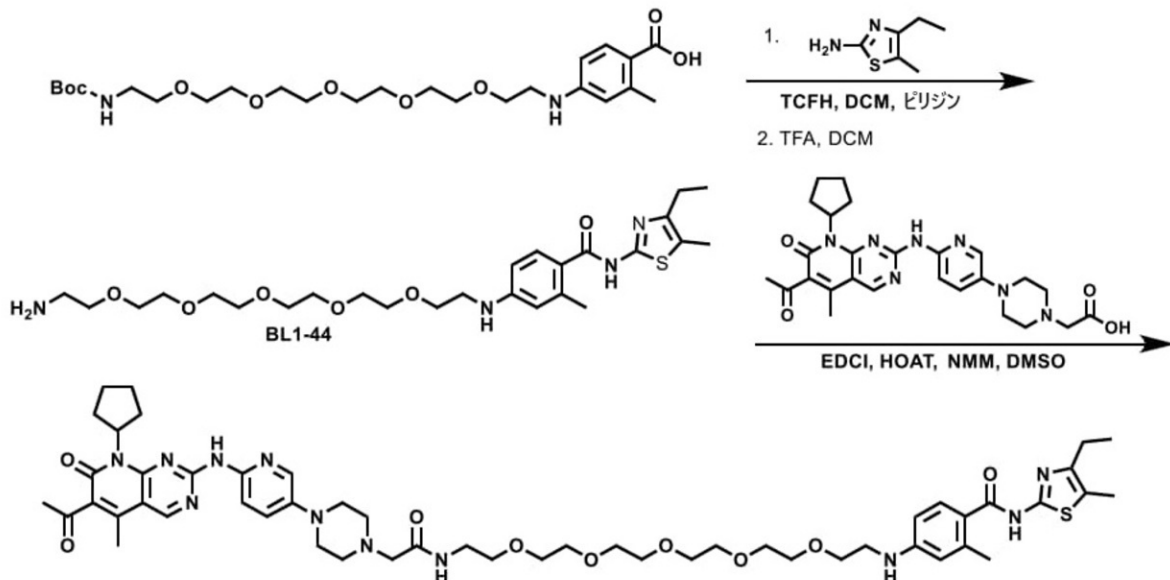
【0 8 6 0】

実施例069. 4-（（1-（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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル）アミノ）-N-（4-エチル-5-メチルチアゾール-2-イル）-2-メチルベンズアミド（CPD-047）

【0 8 6 1】

【化 1 4 8】

スキーム 69



40

【0 8 6 2】

50

CPD-047を、CPD-001の調製における標準手順に従い合成した（2.2 mg、3工程にわたり11%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1026.6$ [M+H]⁺。

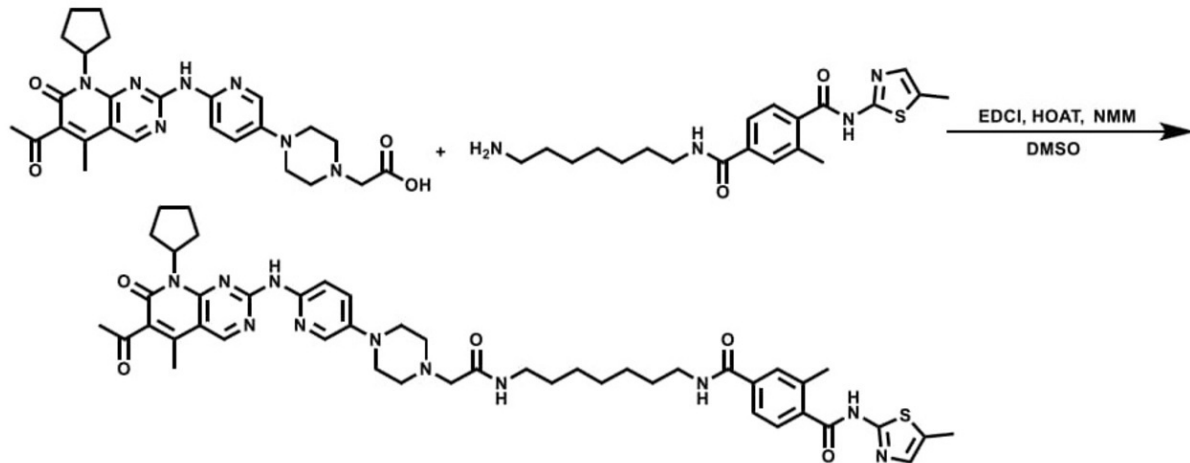
【0863】

実施例070. N⁴-(7-(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)アセトアミド)ヘプチル)-2-メチル-N¹-(5-メチルチアゾール-2-イル)テレフタルアミド (CPD-048)

【0864】

【化149】

スキーム70



【0865】

CPD-048を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した（3.4 mg、40%の収率）。MS（ESI） $m/z = 876.5$ [M+H]⁺。

【0866】

実施例071. 4-((1-(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)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-049)

【0867】

10

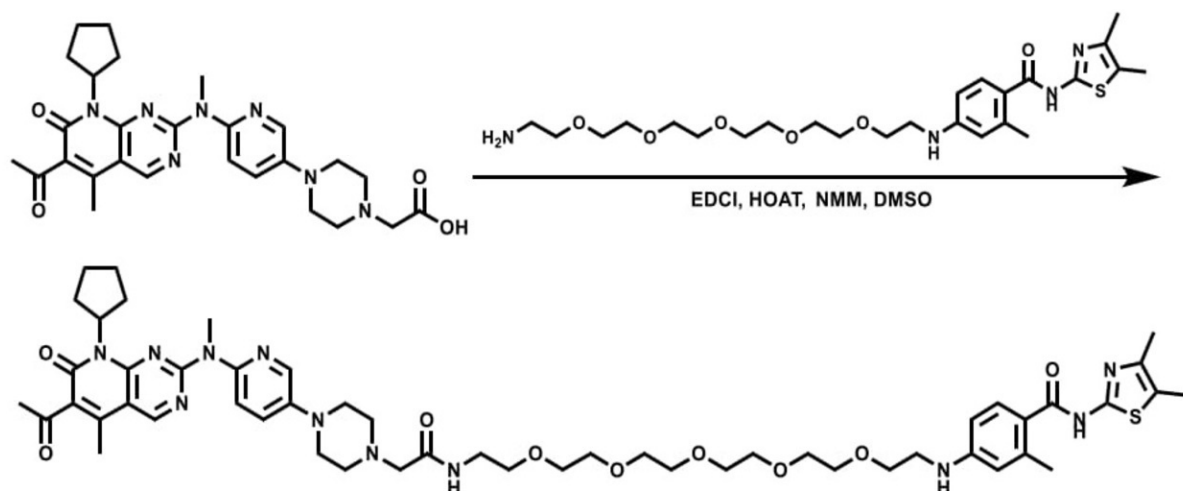
20

30

40

50

スキーム 71



10

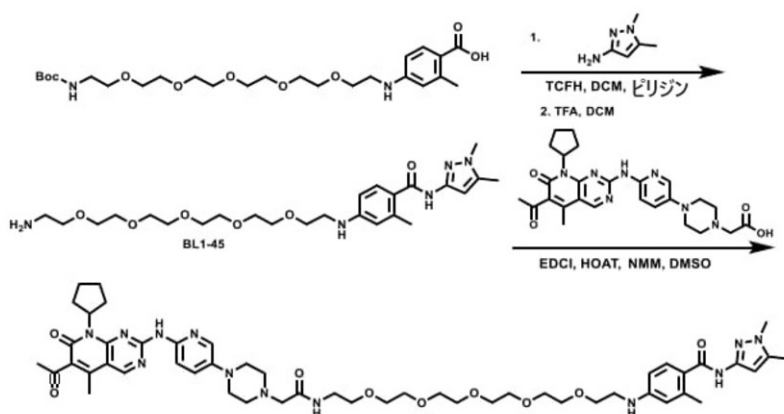
CPD-049を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（2.9 mg、29%の収率）。MS（ESI） m/z = 1026.6 [M+H]⁺。

20

実施例 072. 4 - ((1 - (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 - 6 , 9 , 12 , 15
 , 18 - ペンタオキサ - 3 - アザアイコサン - 20 - イル) アミノ) - N - (1 , 5 - ジ
メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - メチルベンズアミド (CPD - 050)

【化 1 5 1】

スキーム 72



30

40

CPD-050を、CPD-001の調製における標準手順に従い合成した(5.3 mg、3工程にわたり25%の収率)。MS (ESI) m/z = 995.6 [M+H]⁺。

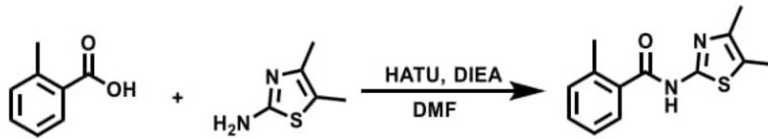
実施例 073. N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (B1-1)

【 0 8 7 3 】

50

【化 1 5 2】

スキーム 73



【0 8 7 4】

2-メチル安息香酸（100mg、0.735mmol）および4,5-ジメチルチアゾール-2-アミン（94mg、0.735mmol）のDMF（3mL）溶液に、DIEA（190mg、1.47mmol）およびHATU（307mg、0.808mmol）を室温で添加した。反応混合物を80℃で1時間撹拌した。室温に降温した後、混合物を水（10mL）で希釈し、酢酸エチル（10mLで3回）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物（48mg、27%の収率）を黄色固形物として得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 12.19（s, 1H）, 7.50（d, J=7.6Hz, 1H）, 7.41（t, J=7.6Hz, 1H）, 7.31-7.26（m, 2H）, 2.38（s, 3H）, 2.27（s, 3H）, 2.18（s, 3H）。MS（ESI）m/z=247.0 [M+H]⁺。

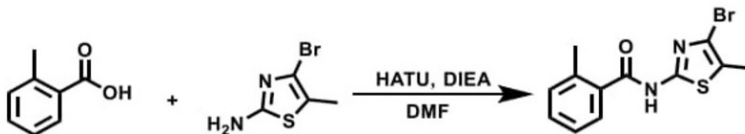
【0 8 7 5】

実施例074. N-（4-ブロモ-5-メチルチアゾール-2-イル）-2-メチルベンズアミド（B1-2）

【0 8 7 6】

【化 1 5 3】

スキーム 74



【0 8 7 7】

B1-2を、B1-1の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（111mg、49%の収率）。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 12.68（s, 1H）, 7.53（d, J=3.6Hz, 1H）, 7.44（t, J=7.6Hz, 1H）, 7.34-7.29（m, 2H）, 2.39（s, 3H）, 2.26（s, 3H）。MS（ESI）m/z=310.9 [M+H]⁺。

【0 8 7 8】

実施例075. N-（4-イソプロピル-5-メチルチアゾール-2-イル）-2-メチルベンズアミド（B1-3）

【0 8 7 9】

10

20

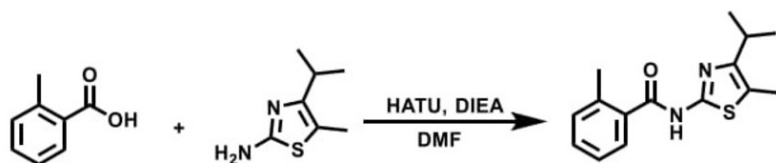
30

40

50

【化 1 5 4】

スキーム 75



【0 8 8 0】

B 1 - 3 を、B 1 - 1 の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（19.2 mg、32 %の収率）。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 12.29（br s，1H），7.50（d，J = 3.6 Hz，1H），7.39（t，J = 7.6 Hz，1H），7.29 - 7.24（m，2H），3.08 - 3.01（m，1H），2.37（s，3H），2.28（s，3H），1.17（d，J = 6.8 Hz，6H）。MS（ESI）m/z = 275.0 [M + H]⁺。

10

【0 8 8 1】

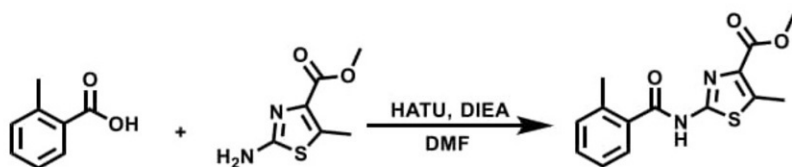
実施例 0 7 6．メチル 5 - メチル - 2 - （2 - メチルベンズアミド）チアゾール - 4 - カルボキシレート（B 1 - 4）

【0 8 8 2】

【化 1 5 5】

20

スキーム 76



【0 8 8 3】

B 1 - 4 を、B 1 - 1 の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した（100 mg、54 %の収率）。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 12.87（s，1H），7.58（d，J = 7.6 Hz，1H），7.47 - 7.43（m，1H），7.35 - 7.29（m，2H），3.80（s，3H），2.58（s，3H），2.41（s，3H）。MS（ESI）m/z = 290.9 [M + H]⁺。

30

【0 8 8 4】

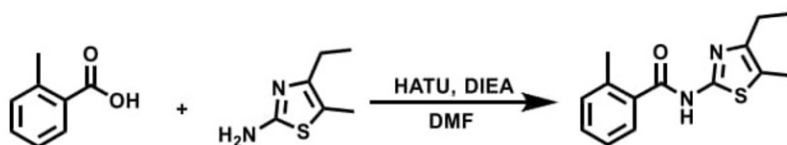
実施例 0 7 7．N - （4 - エチル - 5 - メチルチアゾール - 2 - イル） - 2 - メチルベンズアミド（B 1 - 5）

【0 8 8 5】

【化 1 5 6】

スキーム 77

40



【0 8 8 6】

B 1 - 5 を、B 1 - 1 の調製における標準手順に従いパールホワイト固形物として合成した（130 mg、78 %の収率）。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 12.22（s，1H），7.49（d，J = 6.8 Hz，1H），7.42 - 7.38

50

(m, 1H), 7.31–7.26 (m, 2H), 2.70 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z = 261.0 [M+H]⁺。

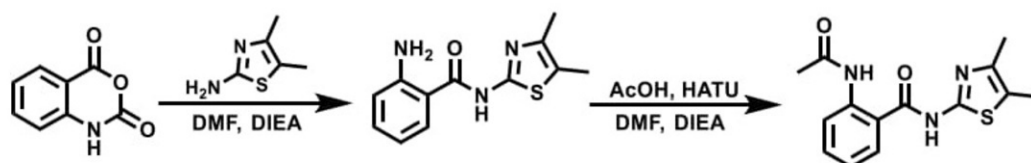
【0887】

実施例078. 2-アセトアミド-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (B1-6)

【0888】

【化157】

スキーム 78



10

【0889】

工程1. 2-アミノ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成

【0890】

2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン(400mg、2.45mmol)およびDIEA(632mg、4.90mmol)のDMF(10mL)溶液に、4,5-ジメチルチアゾール-2-アミン(309mg、2.45mmol)を室温で添加した。反応混合物を80℃で1時間撹拌した。室温に降温した後、混合物を水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(20mLで3回)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物(300mg、50%の収率)を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 248.1 [M+H]⁺。

20

【0891】

工程2. 2-アセトアミド-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成

【0892】

2-メチル安息香酸(100mg、0.405mmol)、酢酸(24mg、0.405mmol)、HATU(154mg、0.405mmol)、DIEA(117mg、0.910mmol)のDMF(5mL)溶液を、室温で1時間撹拌した。反応混合物を分取HPLCによって精製することで、所望の化合物(109mg、32%の収率)を黄色固形物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 12.40 (brs, 1H), 8.14 (brs, 1H), 7.97 (brs, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。MS (ESI) m/z = 290.1 [M+H]⁺。

30

40

【0893】

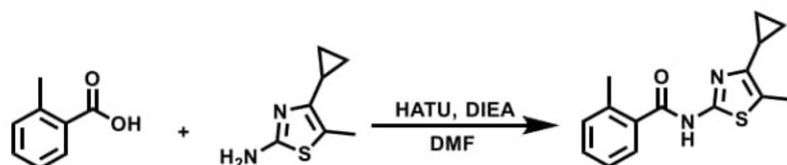
実施例079. N-(4-シクロプロピル-5-メチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (B1-7)

【0894】

50

【化 1 5 8】

スキーム 79



【0 8 9 5】

10

B 1-7 を、B 1-1 の調製における標準手順に従い無色の油状物として合成した (72 mg、収率 46%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.17 (br s, 1H), 7.48 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.41–7.37 (m, 1H), 7.29–7.23 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.97–1.93 (m, 1H), 0.87–0.83 (m, 2H), 0.79–0.75 (m, 2H)。MS (ESI) $m/z=273.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0 8 9 6】

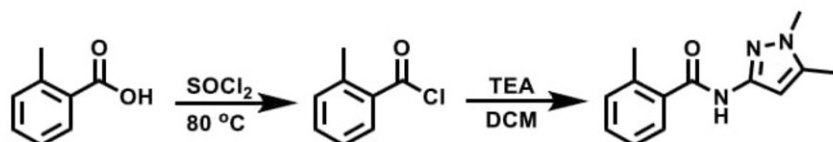
実施例 0 8 0. N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-メチルベンズアミド (B 1-8)

【0 8 9 7】

20

【化 1 5 9】

スキーム 80



【0 8 9 8】

30

2-メチル安息香酸 (200 mg、1.47 mmol) の SOCl_2 (10 mL) 溶液を、80 °C で 0.5 時間攪拌した。室温に降温した後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を DCM (5 mL) に溶解し、次いで 1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン (163 mg、1.47 mmol) および TEA (297 mg、2.94 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に室温で滴加した。室温で 2 時間攪拌した後、反応物を H_2O (5 mL) でクエンチし、DCM (10 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 5 : 1) によって精製することで、所望の生成物 (161 mg、48% の収率) を白色固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.49 (s, 1H), 7.39–7.23 (m, 4H), 6.40 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。MS (ESI) $m/z=230.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

【0 8 9 9】

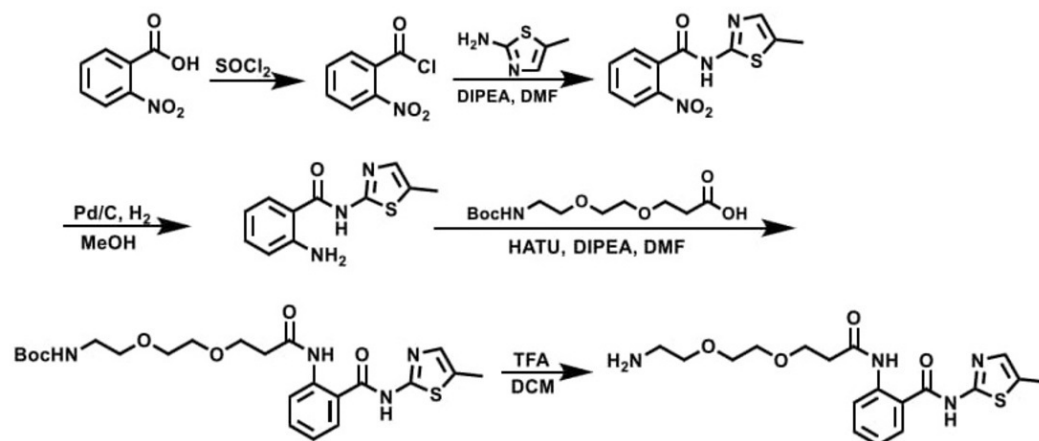
実施例 0 8 1. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (B L 1-46)

【0 9 0 0】

50

【化 160】

スキーム 81



10

【0901】

工程 1. 2-ニトロベンゾイルクロリドの合成

【0902】

2-ニトロ安息香酸 (2 g、0.01 mmol) の SOCl_2 (20 mL) 溶液を、還流で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣はさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

20

【0903】

工程 2. N-(5-メチルチアゾール-2-イル)-2-ニトロベンズアミドの合成

【0904】

5-メチルチアゾール-2-アミン (221 mg、1.94 mmol) と DIPEA (1.04 g、8.1 mmol) との DMF (5 mL) 混合物に、DMF (5 mL) 中の 2-ニトロベンゾイルクロリド (300 mg、1.62 mmol) を 0℃ で滴加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した後、水 (50 mL) でクエンチし、DCM (20 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物 (260 mg、61% の収率) を無色の油状物として得た。MS (ESI) $m/z = 264.1$ [$M+H$]⁺。

30

【0905】

工程 3. 2-アミノ-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成

【0906】

N-(5-メチルチアゾール-2-イル)-2-ニトロベンズアミド (100 mg、0.38 mmol) の MeOH (10 mL) 溶液に、10% Pd/C (40 mg、0.1 mmol) を添加した。反応混合物を水素バールン下、室温で 16 時間攪拌した。反応物をセライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣はさらに精製することなく次の工程に直接使用した。MS (ESI) $m/z = 234.1$ [$M+H$]⁺。

40

【0907】

工程 4. tert-ブチル(2-(2-(3-(2-(5-メチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメートの合成

【0908】

2-アミノ-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (60 mg、0.25 mmol) と 2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-oic 酸 (70 mg、0.25 mmol) との DMF (3 mL) 混合物に、HATU (142 mg、0.38 mmol) および DIPEA (162 mg、1

50

．25 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、逆相クロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物(45 mg、35%の収率)を無色の油状物として得た。MS (ESI) $m/z = 493.3 [M+H]^+$ 。

【0909】

工程5．2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成

【0910】

tert-ブチル(2-(2-(3-(2-(5-メチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメート(45 mg、0.09 mmol)のDCM(2 mL)溶液に、TFA(1 mL)を0℃で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去することで、所望の生成物(38 mg、85%の収率)をTFA塩として得た。MS (ESI) $m/z = 393.3 [M+H]^+$ 。

10

【0911】

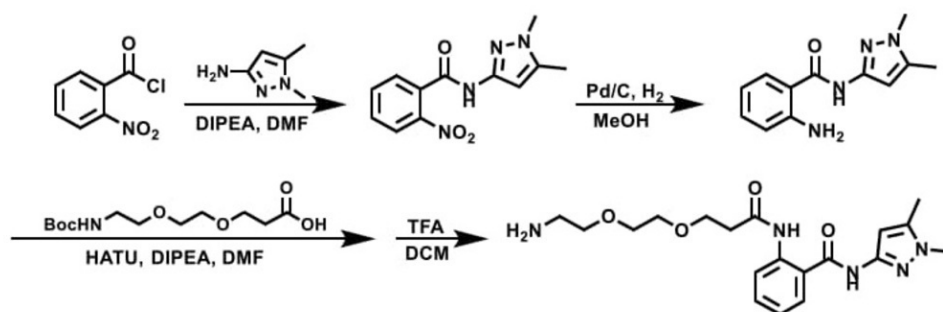
実施例082．2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(BL1-47)

【0912】

【化161】

スキーム 82

20



【0913】

30

BL1-47を、BL1-46の調製における標準手順に従いTFA塩として合成した(12 mg、4工程にわたり36%の収率)。MS (ESI) $m/z = 390.3 [M+H]^+$ 。

【0914】

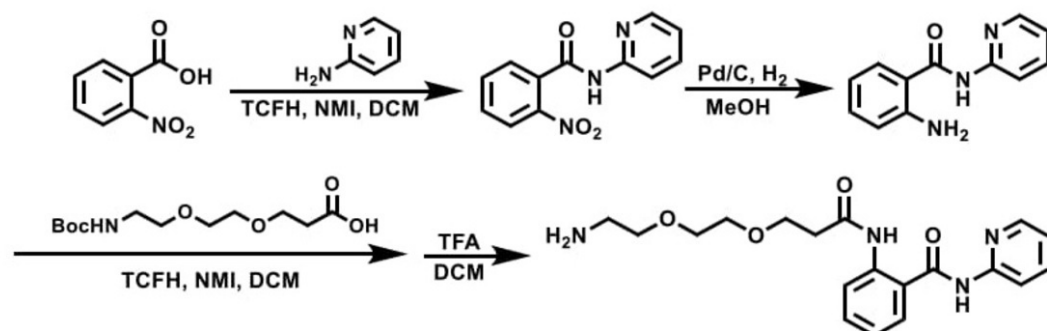
実施例083．2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド(BL1-48)

【0915】

【化162】

スキーム 83

40



50

【0916】

BL1-48を、BL1-55の調製における標準手順に従いTFA塩として合成した(5.0mg、4工程にわたり5%の収率)。MS(ESI) $m/z = 373.3 [M+H]^+$ 。

【0917】

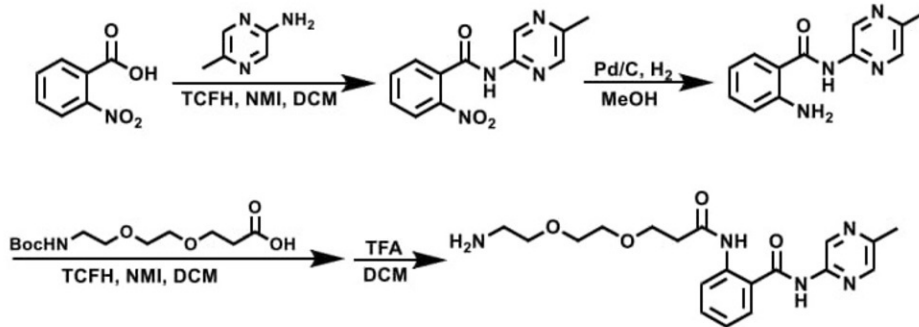
実施例084. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルピラジン-2-イル)ベンズアミド(BL1-49)

【0918】

【化163】

スキーム84

10



20

【0919】

BL1-49を、BL1-55の調製における標準手順に従いTFA塩として合成した(25mg、4工程にわたり12%の収率)。MS(ESI) $m/z = 388.2 [M+H]^+$ 。

【0920】

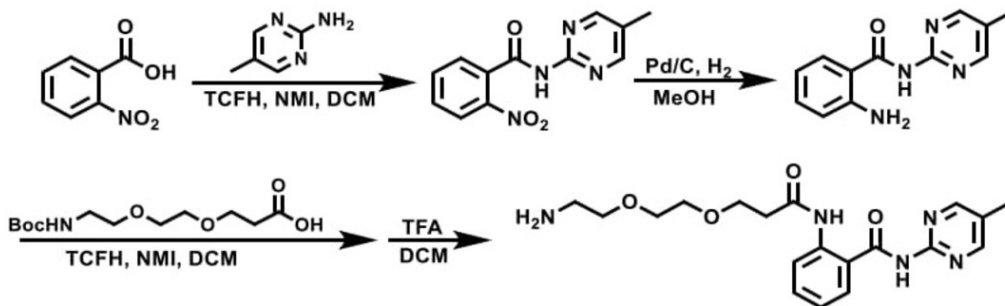
実施例085. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルピリミジン-2-イル)ベンズアミド(BL1-50)

【0921】

【化164】

30

スキーム85



40

【0922】

BL1-50を、BL1-55の調製における標準手順に従いTFA塩として合成した(30mg、4工程にわたり17%の収率)。MS(ESI) $m/z = 388.2 [M+H]^+$ 。

【0923】

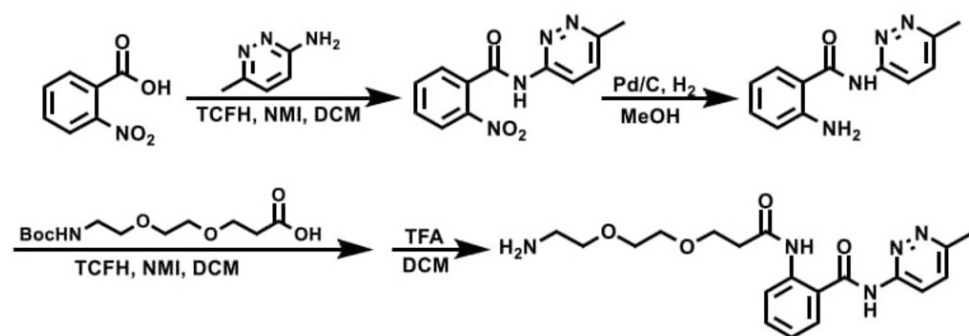
実施例086. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-メチルピリダジン-3-

【0924】

50

【化 1 6 5】

スキーム 86



10

【0 9 2 5】

B L 1 - 5 1 を、B L 1 - 5 5 の調製における標準手順に従い T F A 塩として合成した (30 mg、4 工程にわたり 24 % の収率)。M S (E S I) $m/z = 388.2 [M + H]^+$ 。

【0 9 2 6】

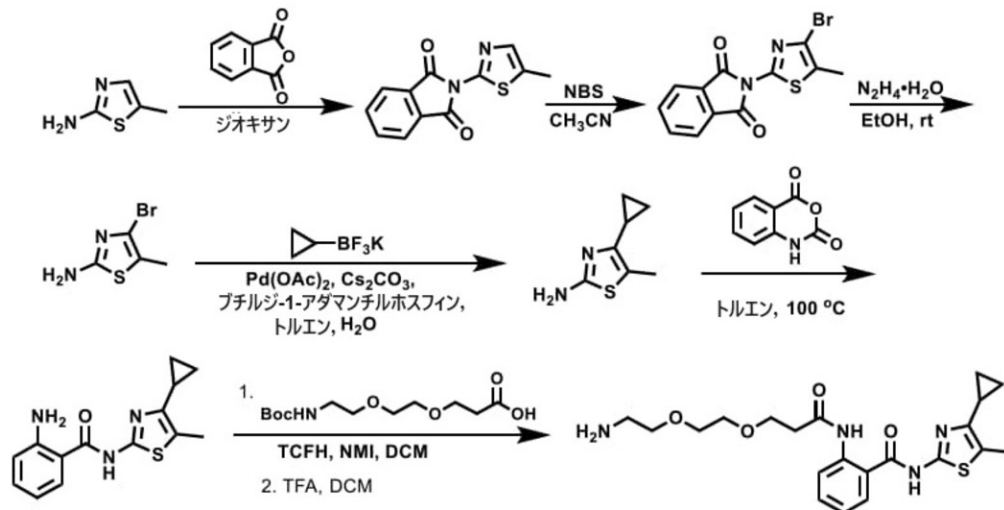
実施例 0 8 7 . 2 - (3 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミド) - N - (4 - シクロプロピル - 5 - メチルチアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (B L 1 - 5 2)

20

【0 9 2 7】

【化 1 6 6】

スキーム 87



30

【0 9 2 8】

工程 1 . 2 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの合成

【0 9 2 9】

5 - メチルチアゾール - 2 - アミン (10.0 g、87.59 mmol) とイソベンゾフラン - 1, 3 - ジオン (15.6 g、105.1 mmol) との 1, 4 - ジオキサン (100 mL) 混合物を、一晩かけて加熱還流した。室温に降温した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 : 1) によって精製することで、所望の生成物 (9.8 g、46 % の収率) を白色固形物として得た。M S (E S I) $m/z = 245.0 [M + H]^+$ 。

50

【0930】

工程2.2-(4-ブロモ-5-メチルチアゾール-2-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの合成

【0931】

2-(5-メチルチアゾール-2-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(2.5g、10.23mmol)のCH₃CN(30mL)溶液に、NBS(2.2g、12.28mmol)を室温で添加した。反応混合物を一晩かけて50℃に加熱した。室温に降温した後、混合物を水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(20mLで3回)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10:1)によって精製することで、所望の生成物(2.0g、61%の収率)を黄色固形物として得た。MS(ESI)m/z=323.0[M+H]⁺。

10

【0932】

工程3.4-ブロモ-5-メチルチアゾール-2-アミンの合成

【0933】

2-(4-ブロモ-5-メチルチアゾール-2-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(2.0g、6.19mmol)のEtOH(40mL)溶液に、N₂H₄·H₂O(1.54g、30.0mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル)によって精製することで、所望の生成物(1.0g、83%の収率)を白色固形物として得た。MS(ESI)m/z=193.0[M+H]⁺。

20

【0934】

工程4.4-シクロプロピル-5-メチルチアゾール-2-アミンの合成

【0935】

トルエン(20mL)およびH₂O(10mL)中の4-ブロモ-5-メチルチアゾール-2-アミン(1g、5.18mmol)溶液に、シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム(3.83g、25.9mmol)、Cs₂CO₃(5.0g、15.5mmol)、ブチルジ-1-アダマンチルホスフィン(372mg、1.04mmol)、およびPd(OAc)₂(116mg、0.52mmol)を添加した。反応混合物を110℃で一晩攪拌した。室温に降温した後、混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(30mLで3回)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/酢酸エチル=50:1)によって精製することで、所望の生成物(300mg、38%の収率)を白色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 6.53(s, 2H), 2.16(s, 3H), 1.77-1.71(m, 1H), 0.73-0.65(m, 4H)。MS(ESI)m/z=155.1[M+H]⁺。

30

【0936】

工程5.2-アミノ-N-(4-シクロプロピル-5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成

【0937】

4-シクロプロピル-5-メチルチアゾール-2-アミン(300mg、1.93mmol)と1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン(380mg、2.32mmol)とのトルエン(15mL)混合物を、100℃で一晩加熱した。室温に降温した後、反応物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=5:1)によって精製することで、所望の生成物(170mg、32%の収率)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.91(s, 1H), 7.79(d, J=7.6Hz, 1H), 7.20(t, J=7.0Hz, 1H), 6.75(d, J=8.4Hz, 1H), 6.66-6.42(m, 3H), 2.34(s, 3H), 1.98-1.92(m, 1H), 0.87-0.79(m, 4H)。MS(ESI)m/z=274.0[M+H]⁺。

40

50

【0938】

工程6. tert-ブチル(2-(2-(3-(2-(4-シクロプロピル-5-メチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメートの合成

【0939】

2-アミノ-N-(4-シクロプロピル-5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(15mg、0.05mmol)、2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-oic酸(15mg、0.05mmol)、およびNMI(20mg、0.25mmol)のDCM(20mL)混合物に、TCFH(28mg、0.1mmol)を0℃で添加した。混合物を室温で16時間攪拌した後、濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物(21mg、71%の収率)を無色の油状物として得た。MS(ESI)m/z=533.3[M+H]⁺。

10

【0940】

工程7. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4-シクロプロピル-5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成

【0941】

tert-ブチル(2-(2-(3-(2-(4-シクロプロピル-5-メチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメート(21mg、0.04mmol)のDCM(2mL)溶液に、TFA(1mL)を0℃で添加した。室温で1時間攪拌した後、反応物を減圧下で濃縮することで、所望の生成物をTFA塩(8mg、38%の収率)として得た。MS(ESI)m/z=433.3[M+H]⁺。

20

【0942】

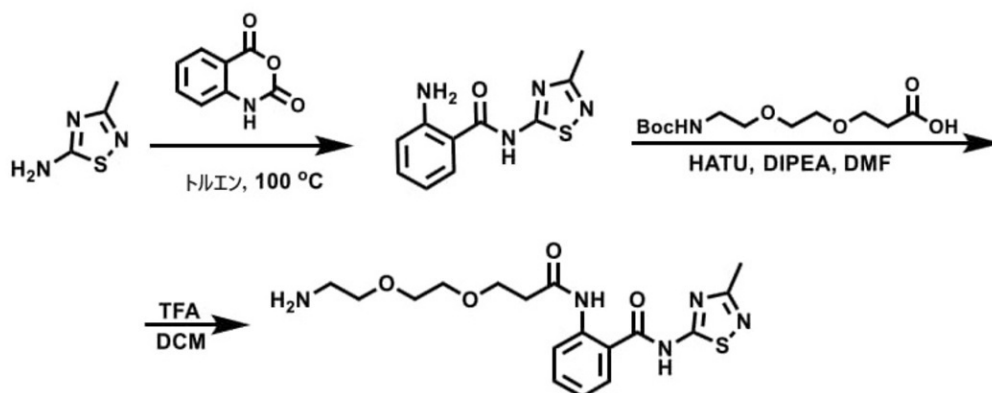
実施例088. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアミド(BL1-53)

【0943】

【化167】

スキーム 88

30



40

【0944】

工程1. 2-アミノ-N-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンズアミドの合成

【0945】

3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-アミン(500mg、4.35mmol)のトルエン(10mL)溶液に、1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン(708mg、4.35mmol)を室温で添加した。反応混合物を100℃で

50

一晚攪拌した。室温に降温した後、反応物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５：１）によって精製することで、所望の生成物（２６４ｍｇ、２６％の収率）を白色固形物として得た。¹H NMR（４００MHz，DMSO-d₆）δ ８．７３（br s，２H），７．９１（dd，J＝８．４Hz，１．２Hz，１H），７．３０－７．２６（m，１H），６．８１（dd，J＝８．４Hz，１．２Hz，１H），６．６０－６．５６（m，１H），２．４８（s，３H）。MS（ESI）m/z＝２３４．９ [M+H]⁺。

【０９４６】

工程２．tert-ブチル（２－（２－（３－（（２－（（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）カルバモイル）フェニル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）エトキシ）エチル）カルバメートの合成

10

【０９４７】

２－アミノ－N－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）ベンズアミド（１５ｍｇ、０．０６４mmol）および３－[２－[２－（tert-ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ]エトキシ]プロパン酸（１７．８ｍｇ、０．０６４mmol）のDMF（２mL）溶液に、DIPEA（２４．８ｍｇ、０．２mmol）およびHATU（３７．０ｍｇ、０．１mmol）を０℃で添加した。反応混合物を室温で１６時間攪拌した後、水（１０mL）に注ぎ入れ、EA（１０mLで３回）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物（２４ｍｇ、７６％の収率）を黄色の油状物として得た。MS（ESI）m/z＝４９４．３ [M+H]⁺。

20

【０９４８】

工程３．２－（３－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）プロパンアミド）－N－（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）ベンズアミドの合成

【０９４９】

tert-ブチル（２－（２－（３－（（２－（（３－メチル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）カルバモイル）フェニル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）エトキシ）エチル）カルバメート（２４ｍｇ、０．０４９mmol）のDCM（２mL）溶液に、TFA（１mL）を０℃で添加した。室温で１時間攪拌した後、反応物を減圧下で濃縮することで、所望の生成物をTFA塩（１５ｍｇ、６３％の収率）として得た。MS（ESI）m/z＝３９４．２ [M+H]⁺。

30

【０９５０】

実施例０８９．２－（３－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）プロパンアミド）－N－（３－シクロプロピル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）ベンズアミド（BL1-54）

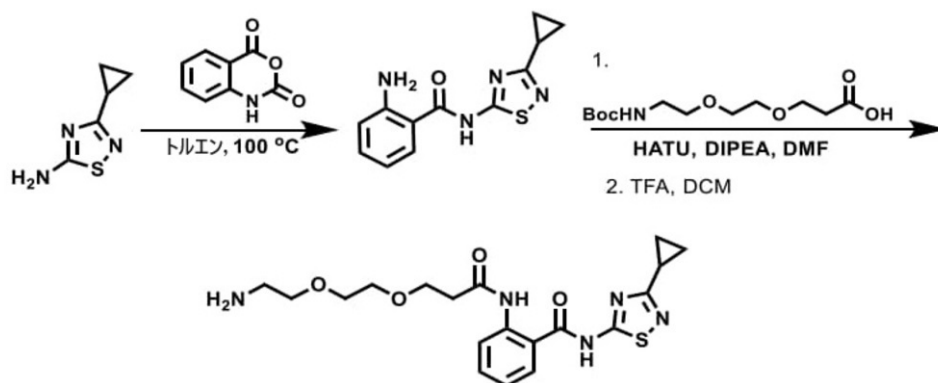
【０９５１】

40

50

【化 1 6 8】

スキーム 89



10

【0 9 5 2】

B L 1 - 5 4 を、B L 1 - 5 3 の調製における標準手順に従い T F A 塩として合成した (15 mg、2 工程にわたり 62% の収率)。M S (E S I) $m/z = 420.2 [M + H]^+$ 。

【0 9 5 3】

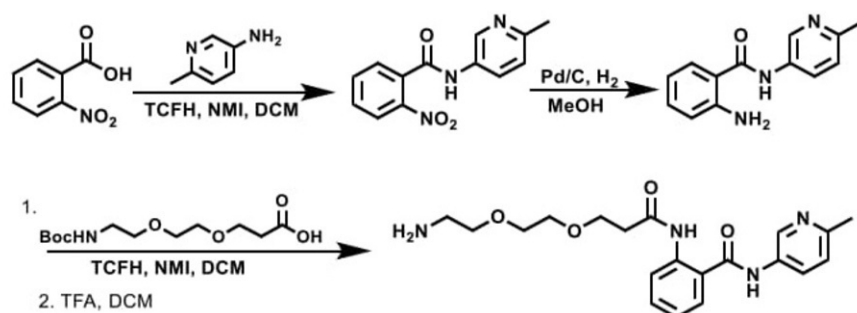
実施例 0 9 0 . 2 - (3 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミド) - N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (B L 1 - 5 5)

20

【0 9 5 4】

【化 1 6 9】

スキーム 90



30

【0 9 5 5】

工程 1 . N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - ニトロベンズアミドの合成

【0 9 5 6】

2 - ニトロ安息香酸 (100 mg、0.59 mmol)、6 - メチルピリジン - 3 - アミン (77.65 mg、0.72 mmol)、および NMI (242 mg、2.95 mmol) の DCM (20 mL) 混合物に、TCFH (97 mg、1.18 mmol) を 0℃ で添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した後、水 (10 mL) でクエンチし、DCM (10 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物 (132 mg、85% の収率) を無色の油状物として得た。M S (E S I) $m/z = 258.4 [M + H]^+$ 。

40

【0 9 5 7】

工程 2 . 2 - アミノ - N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンズアミドの合成

【0 9 5 8】

N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - ニトロベンズアミド (380 mg、0.9 mmol) の MeOH (10 mL) 溶液に、10% Pd/C (40 mg、0.1 mmol)

50

l) を添加した。反応混合物を水素バルーン下、室温で 16 時間攪拌した。反応物を濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣はさらに精製することなく次の工程に直接使用した。MS (ESI) $m/z = 228.3 [M+H]^+$ 。

【0959】

工程 3. tert-ブチル (2- (2- (3- ((2- ((6-メチルピリジン-3-イル) カルバモイル) フェニル) アミノ) -3-オキソプロポキシ) エトキシ) エチル) カルバメートの合成

【0960】

2-アミノ-N- (6-メチルピリジン-3-イル) ベンズアミド (40 mg、0.17 mmol)、2, 2-ジメチル-4-オキソ-3, 8, 11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-oic 酸 (48 mg、0.17 mmol)、および NMI (69 mg、0.85 mmol) の DCM (20 mL) 混合物に、TCFH (71 mg、0.25 mmol) を 0°C で添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した後、水 (10 mL) でクエンチし、DCM (10 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物 (55 mg、64%) を無色の油状物として得た。MS (ESI) $m/z = 487.7 [M+H]^+$ 。

10

【0961】

工程 4. 2- (3- (2- (2-アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミド) -N- (6-メチルピリジン-3-イル) ベンズアミドの合成

20

【0962】

tert-ブチル (2- (2- (3- ((2- ((6-メチルピリジン-3-イル) カルバモイル) フェニル) アミノ) -3-オキソプロポキシ) エトキシ) エチル) カルバメート (50 mg、0.1 mmol) の DCM (2 mL) 溶液に、TFA (1 mL) を 0°C で添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去することで、所望の生成物 (39.7 mg、78% の収率) を TFA 塩として得た。MS (ESI) $m/z = 387.3 [M+H]^+$ 。

【0963】

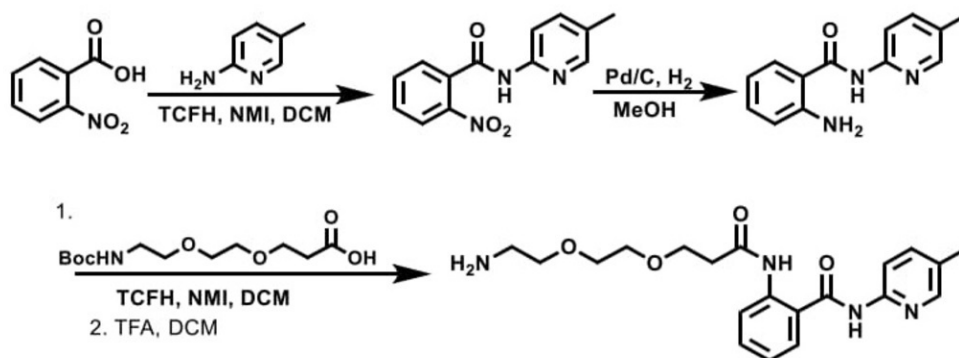
実施例 091. 2- (3- (2- (2-アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミド) -N- (5-メチルピリジン-2-イル) ベンズアミド (BL1-56)

30

【0964】

【化 170】

スキーム 91



40

【0965】

BL1-56 を、BL1-55 の調製における標準手順に従い TFA 塩として合成した (15 mg、4 工程にわたり 18% の収率)。MS (ESI) $m/z = 387.2 [M+H]^+$ 。

【0966】

実施例 092. 2- (3- (2- (2-アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミド) -

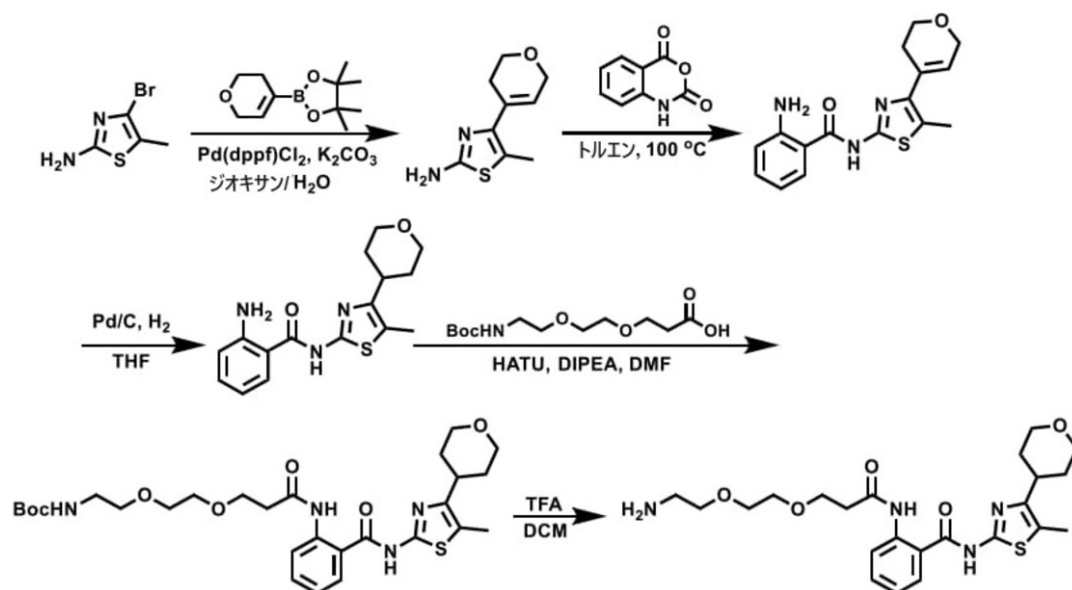
50

N-（5-メチル-4-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）チアゾール-2-イル）ベンズアミド（BL1-57）

【0967】

【化171】

スキーム 92



10

20

【0968】

工程 1. 4-（3，6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-5-メチルチアゾール-2-アミンの合成

【0969】

1，4-ジオキサソ（10 mL）およびH₂O（1.0 mL）中の4-ブロモ-5-メチルチアゾール-2-アミン（500 mg、2.6 mmol）、2-（3，6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン（1.1 g、5.2 mmol）、K₂CO₃（900 mg、6.5 mmol）、およびPd（dppf）Cl₂（200 mg、0.3 mmol）の混合物を、N₂雰囲気下、一晩還流した。室温に降温した後、反応混合物を水（15 mL）でクエンチし、DCM（20 mLで3回）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物（400 mg、72%の収率）を茶色の油状物として得た。MS（ESI）m/z = 197.0 [M+H]⁺。

30

【0970】

工程 2. 2-アミノ-N-（4-（3，6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-5-メチルチアゾール-2-イル）ベンズアミドの合成

【0971】

4-（3，6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-5-メチルチアゾール-2-アミン（400 mg、2.04 mmol）と1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2，4-ジオン（370 mg、2.2 mmol）とのトルエン（20 mL）混合物を、一晩かけて加熱還流した。室温に降温した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1：1）によって精製することで、所望の生成物（200 mg、31%の収率）を黄色固形物として得た。MS（ESI）m/z = 316.1 [M+H]⁺。

40

【0972】

工程 3. 2-アミノ-N-（5-メチル-4-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）

50

) チアゾール-2-イル) ベンズアミドの合成

【0973】

2-アミノ-N-(4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(200mg、0.64mmol)のTHF(20mL)溶液に、Pd/C(50mg)を添加した。H₂雰囲気下、室温で4時間攪拌した後、混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製することで、所望の生成物(72mg、36%の収率)を白色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.97(s, 1H), 7.83(d, J=7.6Hz, 1H), 7.23-7.18(m, 1H), 6.75(d, J=8.0Hz, 1H), 6.69-6.36(m, 3H), 3.94-3.90(m, 2H), 3.46-3.30(m, 2H), 2.98-2.90(m, 1H), 2.30(s, 3H), 1.92-1.81(m, 2H), 1.56-1.52(m, 2H)。MS(ESI) m/z = 318.0 [M+H]⁺。

10

【0974】

残りの工程を、BL1-53の調製における手順に従い行うことで、所望の生成物(10mg、2工程にわたり45%の収率)をTFA塩として得た。MS(ESI) m/z = 477.3 [M+H]⁺。

【0975】

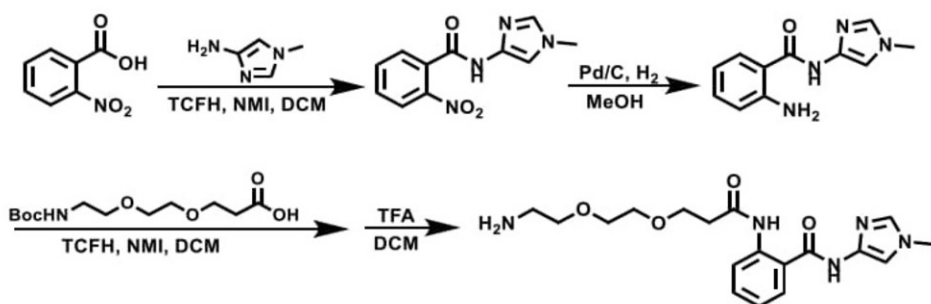
実施例093. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ベンズアミド(BL1-58)

20

【0976】

【化172】

スキーム 93



30

【0977】

BL1-58を、BL1-55の調製における標準手順に従いTFA塩として合成した(7.0mg、4工程にわたり4.8%の収率)。MS(ESI) m/z = 376.2 [M+H]⁺。

【0978】

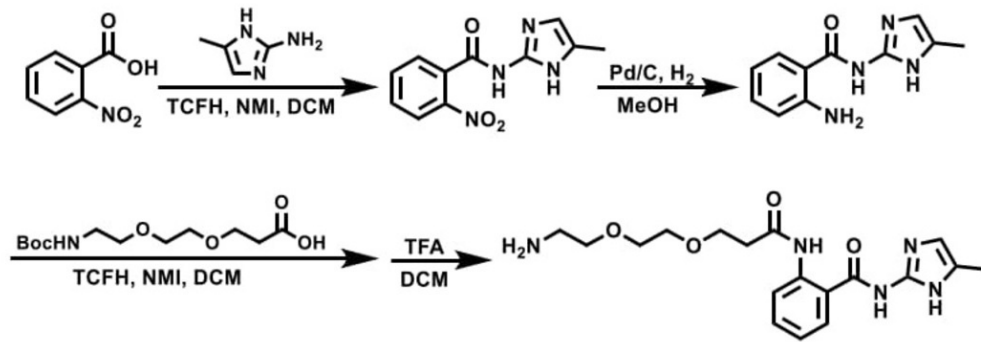
実施例094. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ベンズアミド(BL1-59)

40

【0979】

【化 1 7 3】

スキーム 94



10

【0 9 8 0】

B L 1 - 5 9 を、B L 1 - 5 5 の調製における標準手順に従い T F A 塩として合成した (1 2 . 0 m g 、 4 工程にわたり 5 . 4 % の収率) 。 M S (E S I) m / z = 3 7 6 . 2 [M + H] ⁺ 。

【0 9 8 1】

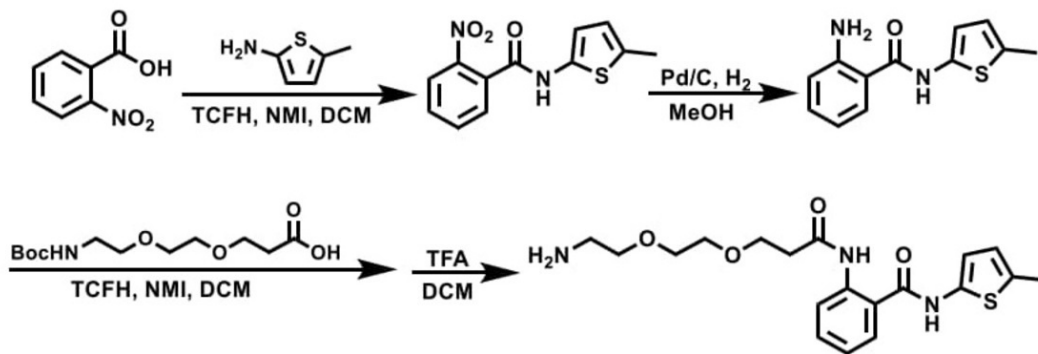
実施例 0 9 5 . 2 - (3 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミド) - N - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) ベンズアミド (B L 1 - 6 0)

20

【0 9 8 2】

【化 1 7 4】

スキーム 95



30

【0 9 8 3】

B L 1 - 6 0 を、B L 1 - 5 5 の調製における標準手順に従い T F A 塩として合成した (1 2 . 0 m g 、 4 工程にわたり 1 4 % の収率) 。 M S (E S I) m / z = 3 9 2 . 2 [M + H] ⁺ 。

【0 9 8 4】

実施例 0 9 6 . 2 - (3 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミド) - N - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル) ベンズアミド (B L 1 - 6 1)

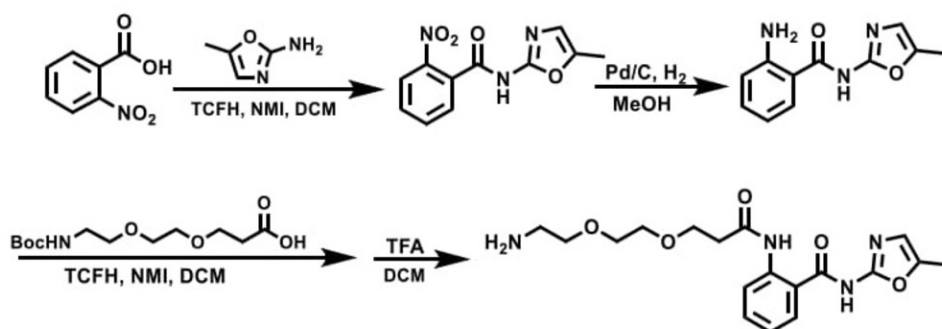
40

【0 9 8 5】

50

【化 1 7 5】

スキーム 96



10

【0 9 8 6】

B L 1 - 6 1 を、B L 1 - 5 5 の調製における標準手順に従い T F A 塩として合成した (15.0 mg、4 工程にわたり 37% の収率)。M S (E S I) $m/z = 377.2 [M + H]^+$ 。

【0 9 8 7】

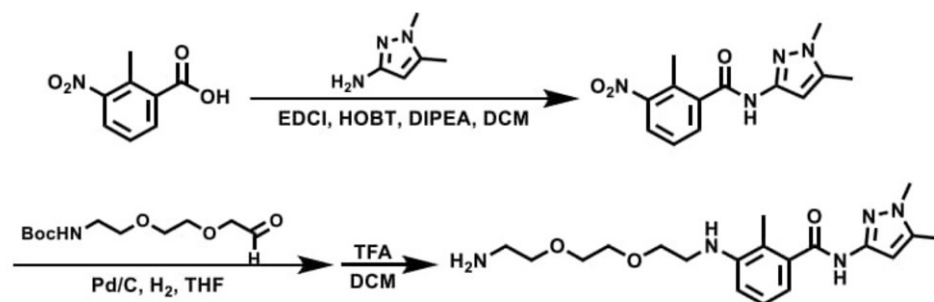
実施例 0 9 7 . 3 - ((2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) エチル) アミノ) - N - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - メチルベンズアミド (B L 1 - 6 2)

20

【0 9 8 8】

【化 1 7 6】

スキーム 97



30

【0 9 8 9】

工程 1 . N - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - 3 - ニトロベンズアミドの合成

【0 9 9 0】

2 - メチル - 3 - ニトロ安息香酸 (400 mg、2.2 mmol) および 1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (269 mg、2.42 mmol) の D C M (20 mL) 溶液に、E D C I (1.26 g、6.6 mmol)、H O B t (446 mg、3.3 mmol)、および D I E A (851 mg、6.6 mmol) を室温で添加した。室温で一晩攪拌した後、反応物を水 (10 mL) でクエンチし、D C M (20 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (D C M / 酢酸エチル = 4 : 1) によって精製することで、所望の生成物 (900 mg、91% の収率) を白色固形物として得た。M S (E S I) $m/z = 275.2 [M + H]^+$ 。

40

【0 9 9 1】

工程 2 . t e r t - ブチル (2 - (2 - (2 - ((3 - ((1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) カルバモイル) - 2 - メチルフェニル) アミノ) エトキシ) エトキ

50

シ) エチル) カルバメートの合成

【0992】

N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-メチル-3-ニトロベンズアミド (550 mg、2.0 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、tert-ブチル(2-(2-(2-オキソエトキシ)エトキシ)エチル)カルバメート (744 mg、3.0 mmol) および Pd/C (110 mg) を N₂ 下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂ で数回パージした。水素バルーン下、室温で一晩攪拌した後、混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾過ケーキを MeOH で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=20:1) によって精製することで、所望の生成物 (100 mg、11% の収率) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s, 1H), 7.06 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.74-6.72 (m, 1H), 6.65 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.85 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.62-3.59 (m, 5H), 3.53 (d, J=4.4 Hz, 4H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.28 (q, J=5.6 Hz, 2H), 3.07 (q, J=5.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。MS (ESI) m/z = 476.1 [M+H]⁺。

10

【0993】

工程 3.3-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-メチルベンズアミドの合成

20

【0994】

tert-ブチル(2-(2-(2-(3-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバメート (10 mg、0.021 mmol) の DCM (2 mL) 溶液に、TFA (1 mL) を室温で添加した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮することで、所望の生成物 (8 mg、80% の収率) を TFA 塩として得た。MS (ESI) m/z = 376.3 [M+H]⁺。

【0995】

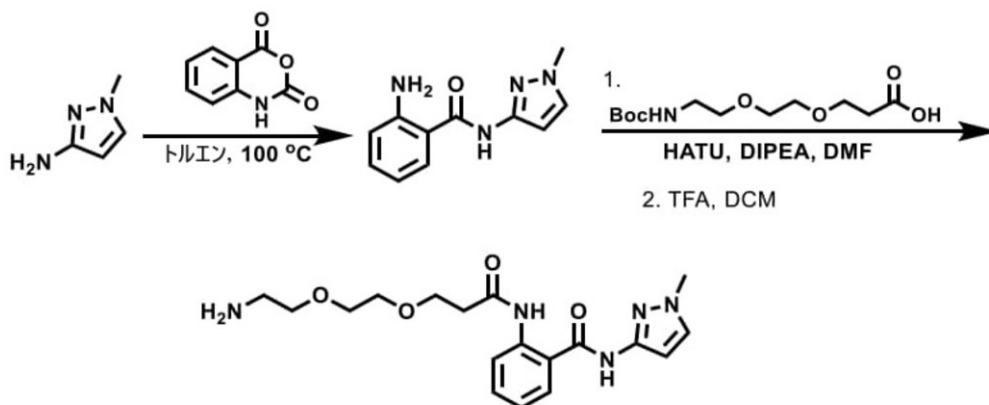
実施例 098. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド (BL1-63)

30

【0996】

【化177】

スキーム 98



40

【0997】

BL1-63 を、BL1-53 の調製における標準手順に従い TFA 塩として合成した (8.0 mg、3 工程にわたり 14% の収率)。MS (ESI) m/z = 376.2 [M

50

+ H]⁺。

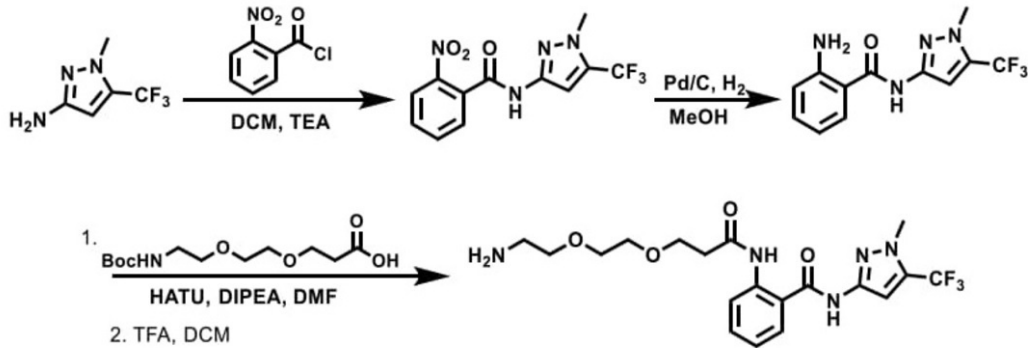
【0998】

実施例099. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド (BL1-64)

【0999】

【化178】

スキーム 99



10

【1000】

工程1. N-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-ニトロベンズアミドの合成

【1001】

1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-アミン (500 mg、3.0 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、TEA (612 mg、6.0 mmol) および 2-ニトロベンゾイルクロリド (666 mg、3.6 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した後、H₂O (10 mL) でクエンチし、DCM (10 mL で3回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=5:1) によって精製することで、所望の生成物 (587 mg、62% の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 315.1 [M+H]⁺。

30

【1002】

残りの工程を、BL1-46の調製における手順に従い行うことで、所望の生成物 (8.0 mg、3工程にわたり22%の収率) をTFA塩として得た。MS (ESI) m/z = 444.3 [M+H]⁺。

【1003】

実施例100. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4-イソプロピル-5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-65)

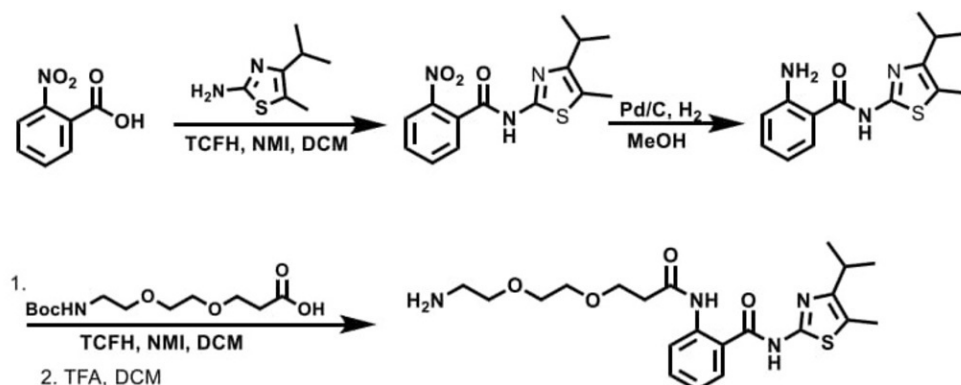
【1004】

40

50

【化 179】

スキーム 100



10

【1005】

BL1-65を、BL1-55の調製における標準手順に従いTFA塩として合成した(30mg、4工程にわたり23%の収率)。MS(ESI) $m/z = 435.2 [M+H]^+$ 。

【1006】

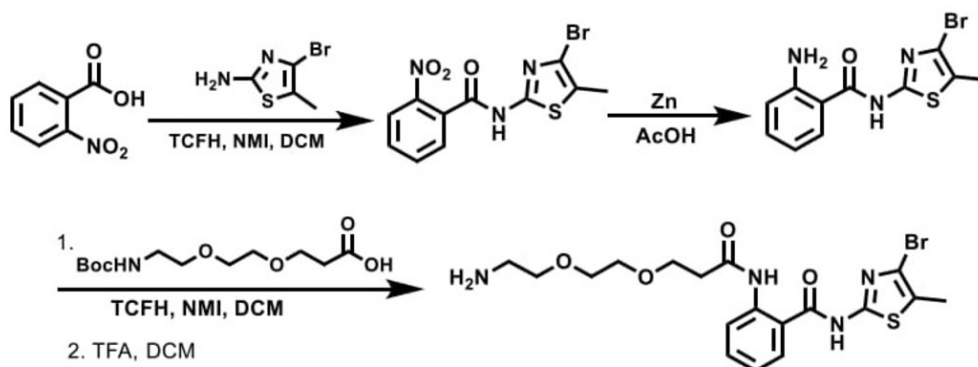
実施例101. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4-ブロモ-5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-66)

20

【1007】

【化180】

スキーム 101



30

【1008】

工程1. N-(4-ブロモ-5-メチルチアゾール-2-イル)-2-ニトロベンズアミドの合成

【1009】

2-ニトロ安息香酸(50mg、0.30mmol)と4-ブロモ-5-メチルチアゾール-2-アミン(57.7mg、0.30mmol)とのDCM(5mL)混合物に、NMI(122.6mg、1.50mmol)およびTCFH(16.1mg、0.45mmol)を0℃で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、濃縮し、逆相クロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物(65mg、収率63%)を無色の油状物として得た。MS(ESI) $m/z = 342.0 [M+H]^+$ 。

40

【1010】

工程2. 2-アミノ-N-(4-ブロモ-5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成

【1011】

50

N-(4-ブromo-5-メチルチアゾール-2-イル)-2-ニトロベンズアミド (65 mg、0.19 mmol) の AcOH (10 mL) 混合物に、亜鉛粉末 (124 mg、1.90 mmol) を添加した。反応混合物を 60 °C で 3 時間攪拌した。室温に降温した後、混合物をセライトに通して濾過した。濾液を濃縮し、逆相クロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物 (56 mg、収率 94%) を白色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 312.1 [M+H]^+$ 。

【1012】

残りの工程を、BL1-55 の調製における手順に従い行うことで、所望の生成物 (50 mg、2 工程にわたり 59% の収率) を TFA 塩として得た。MS (ESI) $m/z = 471.1 [M+H]^+$ 。

10

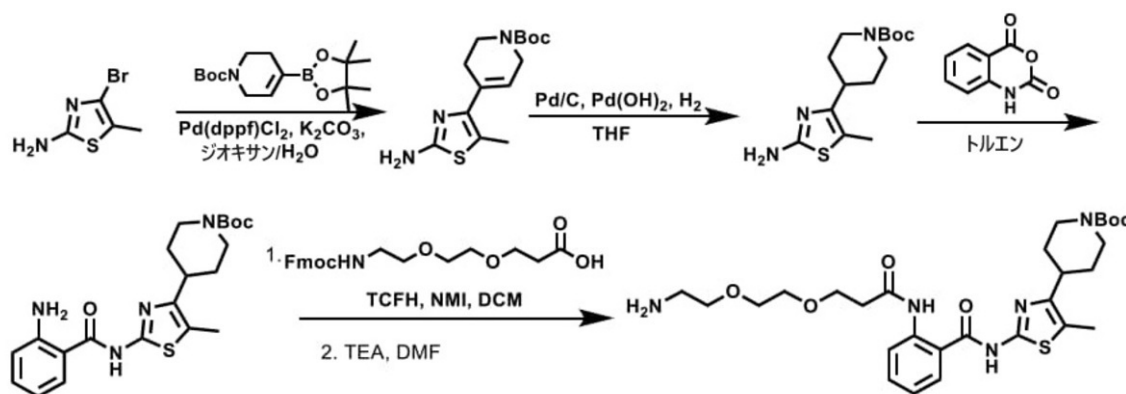
【1013】

実施例 102. tert-ブチル 4-(2-(2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)ベンズアミド)-5-メチルチアゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (BL1-67)

【1014】

【化181】

スキーム 102



20

30

【1015】

工程 1. tert-ブチル 4-(2-アミノ-5-メチルチアゾール-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートの合成

【1016】

1,4-ジオキサン (10 mL) および H₂O (1.0 mL) 中の 4-ブromo-5-メチルチアゾール-2-アミン (600 mg、3.11 mmol) の溶液に、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (2.0 g、6.22 mmol)、K₂CO₃ (1.08 g、7.7 mmol)、および Pd(dppf)Cl₂ (285 mg、0.4 mmol) を添加した。反応混合物を還流で一晩攪拌した。室温に降温した後、反応物を水 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (10 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 5:1) によって精製することで、所望の生成物 (600 mg、65% の収率) を茶色の油状物として得た。MS (ESI) $m/z = 296.0 [M+H]^+$ 。

40

【1017】

工程 2. tert-ブチル 4-(2-アミノ-5-メチルチアゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【1018】

tert-ブチル 4-(2-アミノ-5-メチルチアゾール-4-イル)-5,6-ジ

50

ヒドロピリジン-1 (2H)-カルボキシレート (300 mg、1.01 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、Pd/C (50 mg) および Pd(OH)₂ (50 mg) を室温で添加した。H₂ 雰囲気下、室温で4時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、濃縮することで粗生成物 (200 mg) 得て、これをさらに精製することなく次の工程に直接使用した。MS (ESI) m/z = 298.0 [M+H]⁺。

【1019】

工程3. tert-ブチル 4-(2-(2-アミノベンズアミド)-5-メチルチアゾール-4-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【1020】

tert-ブチル 4-(2-アミノ-5-メチルチアゾール-4-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (200 mg、0.67 mmol) と 1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン (132 mg、0.81 mmol) とのトルエン (20 mL) 混合物を、還流で一晩攪拌した。室温に降温した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 5:1) によって精製することで、所望の生成物 (70 mg、25% の収率) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.92 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.66-6.45 (m, 3H), 4.05-4.00 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.72-1.59 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)。MS (ESI) m/z = 417.0 [M+H]⁺。

10

20

【1021】

工程4. tert-ブチル 4-(2-(2-(1-(9H-フルオレン-9-イル)-3-オキソ-2,7,10-トリオキサ-4-アザトリデカン-13-アミド)ベンズアミド)-5-メチルチアゾール-4-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【1022】

tert-ブチル 4-(2-(2-アミノベンズアミド)-5-メチルチアゾール-4-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (20 mg、0.05 mmol) と 1-(9H-フルオレン-9-イル)-3-オキソ-2,7,10-トリオキサ-4-アザトリデカン-13-oi c 酸 (19 mg、0.05 mmol) との DCM (20 mL) 混合物に、NMI (12 mg、0.15 mmol) および TCFH (21 mg、0.075 mmol) を 0°C で添加した。室温で16時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物 (32 mg、73% の収率) を無色の油状物として得た。MS (ESI) m/z = 798.4 [M+H]⁺。

30

【1023】

工程5. tert-ブチル 4-(2-(2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)ベンズアミド)-5-メチルチアゾール-4-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【1024】

tert-ブチル 4-(2-(2-(1-(9H-フルオレン-9-イル)-3-オキソ-2,7,10-トリオキサ-4-アザトリデカン-13-アミド)ベンズアミド)-5-メチルチアゾール-4-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (32 mg、0.04 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、TEA (41 mg、0.4 mmol) を室温で添加した。室温で16時間攪拌した後、反応混合物を逆相クロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物 (20 mg、86% の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 576.3 [M+H]⁺。

40

【1025】

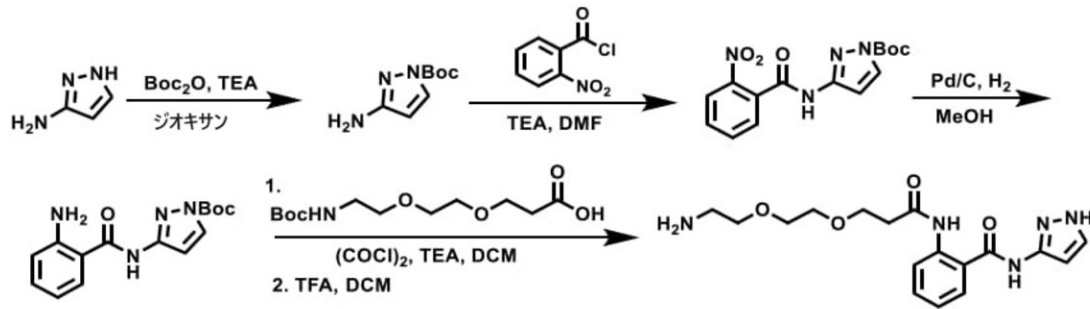
実施例103. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド (BL1-68)

【1026】

50

【化 1 8 2】

スキーム 103



10

【1 0 2 7】

工程 1. tert-ブチル 3-アミノ-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートの合成
【1 0 2 8】

1H-ピラゾール-3-アミン (2.0 g、24 mmol) の 1, 4-ジオキサン (50 mL) 溶液に、Boc₂O (6.4 g、29 mmol) および TEA (4.3 g、48 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した後、EtOAc (100 mL) で希釈し、飽和 NH₄Cl (30 mL で 3 回) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1) によって精製することで、所望の生成物 (1.2 g、27% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 184.1 [M+H]⁺。

20

【1 0 2 9】

工程 2. tert-ブチル 3-(2-ニトロベンズアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートの合成

【1 0 3 0】

表題化合物を、BL 1-46 の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (380 mg、21% の収率)。MS (ESI) m/z = 333.1 [M+H]⁺。

【1 0 3 1】

工程 3. tert-ブチル 3-(2-アミノベンズアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートの合成

【1 0 3 2】

表題化合物を、BL 1-46 の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (160 mg、63% の収率)。MS (ESI) m/z = 302.1 [M+H]⁺。

【1 0 3 3】

工程 4. tert-ブチル 3-(2-(2, 2-ジメチル-4-オキソ-3, 8, 11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-アミド)ベンズアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレートの合成

【1 0 3 4】

2, 2-ジメチル-4-オキソ-3, 8, 11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-oic 酸 (140 mg、0.50 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、(COCl)₂ (64 mg、0.50 mmol)、および一滴の DMF を 0℃ で滴加した。0℃ で 2 時間攪拌した後、混合物を、tert-ブチル 3-(2-アミノベンズアミド)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (100 mg、0.33 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に 0℃ で滴加した。反応混合物を室温でさらに 2 時間攪拌し、その後、水 (5 mL) でクエンチし、DCM (10 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) によって精製することで、所望の生成物 (65 mg、39% の収率) を淡黄色固形物として得た。¹H NMR (4

40

50

00 MHz, DMSO- d_6) δ 11.46 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.24 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.84–7.81 (m, 1H), 7.54–7.49 (m, 1H), 7.19–7.15 (m, 1H), 6.95 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 3.68 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.53–3.45 (m, 4H), 3.34–3.31 (m, 2H), 3.05–2.99 (m, 2H), 2.57 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.58 (s, 9H), 1.38 (s, 9H)。MS (ESI) $m/z = 562.4$ $[M+H]^+$ 。

【1035】

工程5. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの合成 10

【1036】

表題化合物を、BL1-46の調製における標準手順に従いTFA塩として合成した(6.0 mg、93%の収率)。MS (ESI) $m/z = 362.2$ $[M+H]^+$ 。

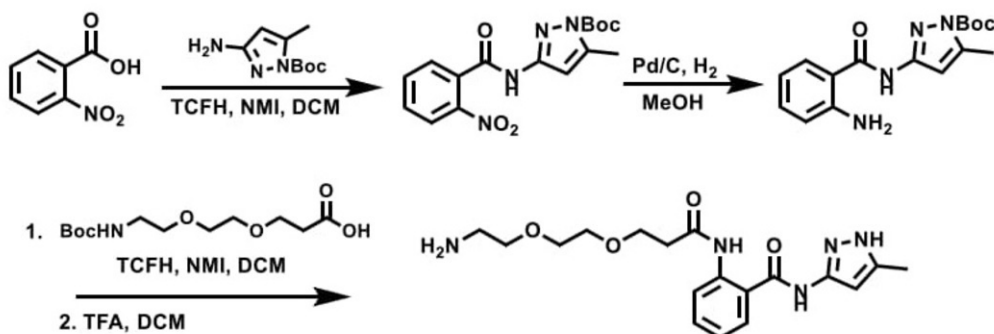
【1037】

実施例104. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド (BL1-69)

【1038】

【化183】

スキーム 104 20



30

【1039】

BL1-69を、BL1-55の調製における標準手順に従いTFA塩として合成した(20 mg、4工程にわたり45%の収率)。MS (ESI) $m/z = 376.2$ $[M+H]^+$ 。

【1040】

実施例105. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4-エチル-5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-70)

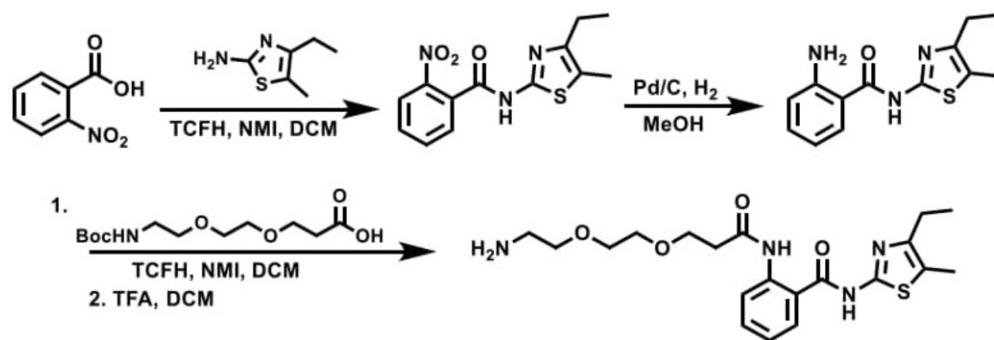
【1041】

40

50

【化 1 8 4】

スキーム 105



10

【1 0 4 2】

B L 1 - 7 0 を、B L 1 - 5 5 の調製における標準手順に従い T F A 塩として合成した (30 mg、4 工程にわたり 49 % の収率)。M S (E S I) $m/z = 421.2 [M + H]^+$ 。

【1 0 4 3】

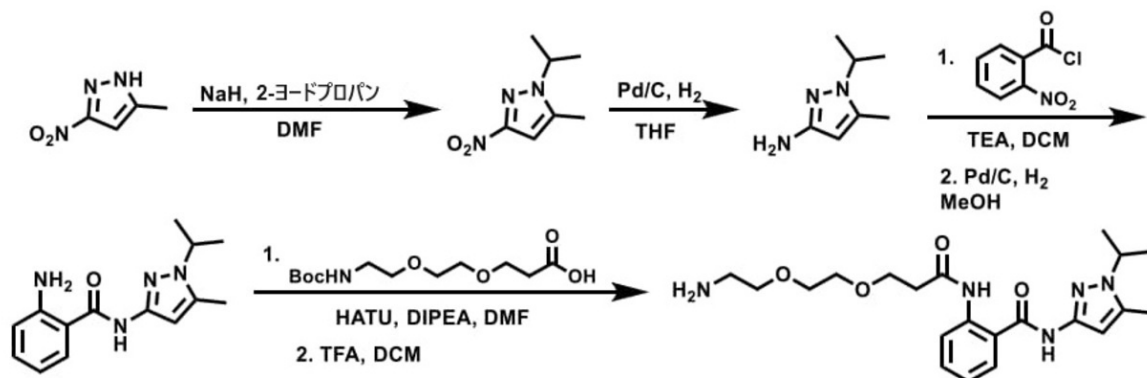
実施例 106. 2 - (3 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミド) - N - (1 - イソプロピル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンズアミド (B L 1 - 7 1)

20

【1 0 4 4】

【化 1 8 5】

スキーム 106



30

【1 0 4 5】

工程 1. 1 - イソプロピル - 5 - メチル - 3 - ニトロ - 1 H - ピラゾールの合成

【1 0 4 6】

5 - メチル - 3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (2.0 g、15.7 mmol) の D M F (20 mL) 溶液に、N a H (940 mg、23.6 mmol) を 0 °C で添加した。混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した後、2 - ヨードプロパン (5.36 g、31.5 mmol) を 0 °C で滴加した。混合物を室温に温め、さらに 8 時間攪拌した。混合物を E t O A c (50 mL) で希釈し、飽和 N H 4 C l (20 mL で 2 回) および 1 N L i C l (10 mL で 2 回) で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油 / 酢酸エチル = 10 : 1) によって精製することで、粗生成物 (1.6 g、60 % の収率) を黄色の油状物として得た。M S (E S I) $m/z = 170.1 [M + H]^+$ 。

40

【1 0 4 7】

工程 2. 1 - イソプロピル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンの合成

【1 0 4 8】

50

1-イソプロピル-5-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾール (1.6 g、9.47 mmol) を THF (50 mL) 中で撹拌した溶液に、Pd/C (320 mg) を N₂ 下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、水素で数回パージした。水素バルーン下、室温で一晩撹拌した後、混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾過ケーキを MeOH で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20:1) によって精製することで、所望の生成物 (1.6 g、粗製) を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 140.2 [M+H]⁺。

【1049】

工程3. N-(1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-ニトロベンズアミドの合成

【1050】

1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン (800 mg、5.7 mmol) および Et₃N (2.3 mL、17.1 mmol) を DCM (5 mL) 中で撹拌した溶液に、2-ニトロベンゾイルクロリド (1.28 g、6.9 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で一晩撹拌した後、水 (5 mL) でクエンチし、DCM (10 mL で2回) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 4:1) によって精製することで、所望の生成物 (1.4 g、85% の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 289.1 [M+H]⁺。

【1051】

工程4. 2-アミノ-N-(1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの合成

【1052】

N-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-ニトロベンズアミド (1.4 g、4.86 mmol) を MeOH (50 mL) 中で撹拌した溶液に、Pd/C (280 mg) を N₂ 下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、水素で数回パージした。水素バルーン下、室温で一晩撹拌した後、混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾過ケーキを MeOH で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20:1) によって精製することで、所望の生成物 (1.02 g、粗製) を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 259.2 [M+H]⁺。

【1053】

工程5. tert-ブチル(2-(2-(3-(2-(1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメートの合成

【1054】

2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-oic 酸 (318 mg、1.15 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、DIPEA (368 mg、2.85 mmol)、HATU (437 mg、1.15 mmol)、および 2-アミノ-N-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド (250 mg、0.95 mmol) を室温で添加した。室温で一晩撹拌した後、反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (15 mL で3回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1:1) によって精製することで、所望の生成物 (281 mg、57% の収率) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.91 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.71-6.69 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.53-3.46 (m, 4H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.04-2.99 (m, 2H), 2.56 (t, J = 6.0 Hz

10

20

30

40

50

, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 1.36 (s, 9 H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 6 H)。MS (ESI) m/z = 518.4 [M+H]⁺。

【1055】

工程6. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの合成

【1056】

tert-ブチル(2-(2-(3-(2-(2-(1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチルカルバメート(10 mg、0.019 mmol)のDCM(2 mL)溶液に、TFA(1 mL)を0℃で添加した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮することで、所望の生成物(8 mg、80%の収率)をTFA塩として得た。MS (ESI) m/z = 418.3 [M+H]⁺。

10

【1057】

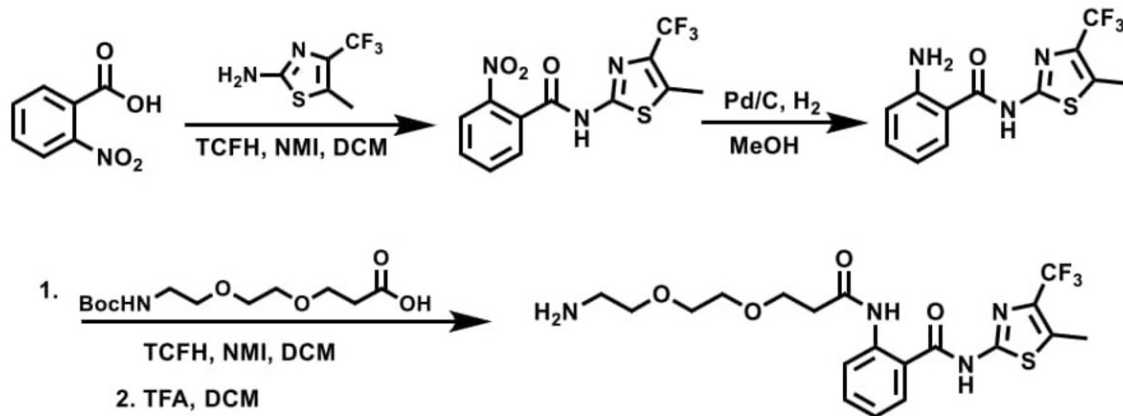
実施例107. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド(BL1-72)

【1058】

【化186】

スキーム107

20



30

【1059】

BL1-72を、BL1-55の調製における標準手順に従いTFA塩として合成した(9 mg、4工程にわたり22%の収率)。MS (ESI) m/z = 461.2 [M+H]⁺。

【1060】

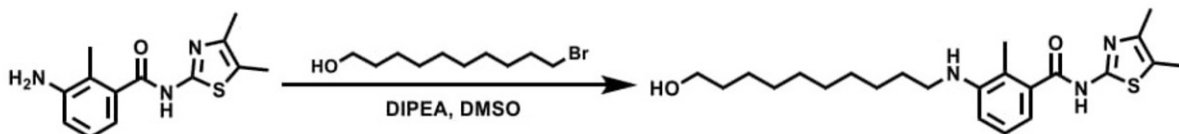
実施例108. N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-3-((10-ヒドロキシデシル)アミノ)-2-メチルベンズアミド(BL1-73)

【1061】

【化187】

40

スキーム108



【1062】

3-アミノ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド

50

ド (250 mg、1.0 mmol)、10-ブロモデカン-1-オール (300 mg、1.26 mmol)、および DIPEA (387 mg、3.0 mmol) の DMSO (8.0 mL) 混合物を、80 °C で一晩撹拌した。室温に降温した後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (15 mL で3回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) によって精製することで、所望の生成物 (90 mg、25 % の収率) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.96 (s, 1H), 7.01 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.58–6.55 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 3.33–3.23 (m, 2H), 3.02 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.54–1.49 (m, 2H), 1.34–1.16 (m, 14H)。MS (ESI) m/z = 418.3 [M+H]⁺。

10

【1063】

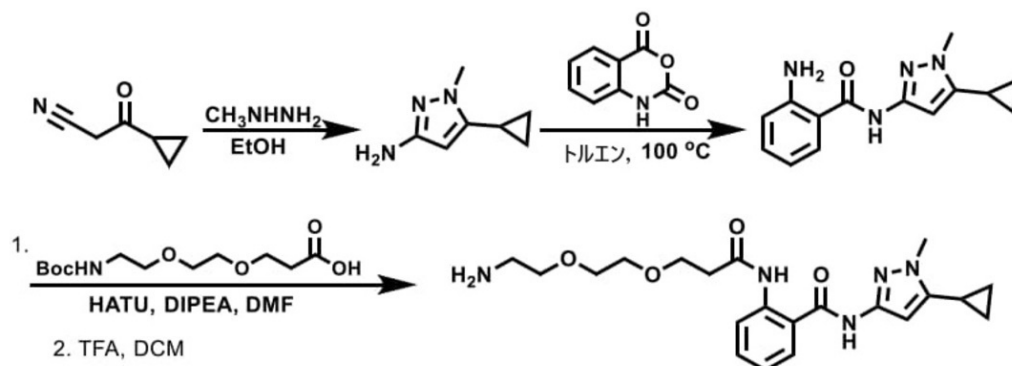
実施例 109. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド (BL1-74)

【1064】

【化188】

スキーム 109

20



30

【1065】

工程 1. 5-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミンの合成

【1066】

3-シクロプロピル-3-オキソプロパンニトリル (1 g、9.17 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液に、メチルヒドラジン (844 mg、18.3 mmol) を室温で添加した。反応混合物を12時間還流した。室温に降温した後、反応物を冷水 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (15 mL で3回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20 : 1) によって精製することで、所望の生成物 (1.16 g、92 % の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 138.0 [M+H]⁺。

40

【1067】

工程 2. 2-アミノ-N-(5-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの合成

【1068】

表題化合物を、BL1-53の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (693 mg、32 % の収率)。MS (ESI) m/z = 257.1 [M+H]⁺。

【1069】

工程 3. tert-ブチル (2-(2-(3-(2-(2-(5-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド)-2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-2-メチルプロpan-1-イル)カルバマートの合成

50

チル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメートの合成

【1070】

表題化合物を、BL1-53の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した(104mg、35%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.58 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.23 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.73-6.72 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.68 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.50-3.45 (m, 4H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.58-2.55 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 0.85-0.80 (m, 2H), 0.63-0.59 (m, 2H)。MS (ESI) m/z = 516.1 [M+H]⁺。

10

【1071】

工程4. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドの合成

【1072】

表題化合物を、BL1-53の調製における標準手順に従いTFA塩として合成した(8.0mg、80%の収率)。MS (ESI) m/z = 416.3 [M+H]⁺。

【1073】

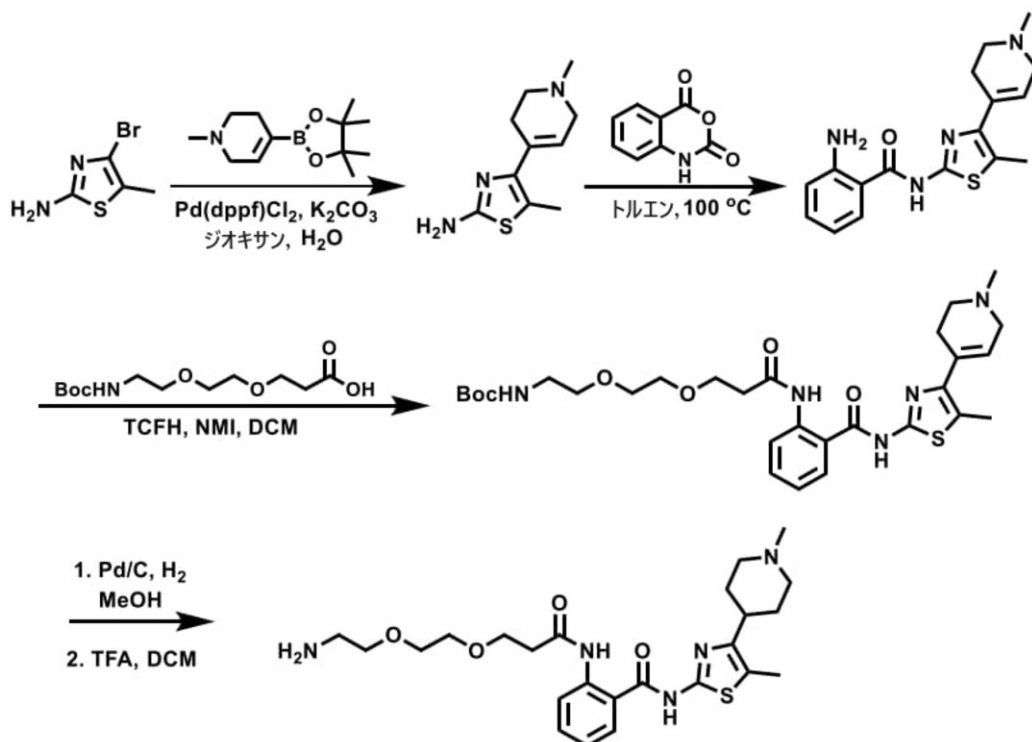
20

実施例110. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-75)

【1074】

【化189】

スキーム 110



30

40

【1075】

工程1. 5-メチル-4-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)チアゾール-2-アミンの合成

50

【1076】

表題化合物を、B L 1-57の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (mg、%の収率)。MS (ESI) $m/z = 210.1$ [M+H]⁺。

【1077】

工程2. 2-アミノ-N-(5-メチル-4-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成

【1078】

表題化合物を、B L 1-57の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (mg、%の収率)。MS (ESI) $m/z = 329.2$ [M+H]⁺。

【1079】

工程3. tert-ブチル(2-(2-(3-(2-(5-メチル-4-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメートの合成

【1080】

表題化合物を、B L 1-55の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (mg、%の収率)。MS (ESI) $m/z = 588.3$ [M+H]⁺。

【1081】

工程4. tert-ブチル(2-(2-(3-(2-(5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメートの合成

【1082】

tert-ブチル(2-(2-(3-(2-(5-メチル-4-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメート (18 mg、0.03 mmol) のMeOH (10 mL) 溶液に、10% Pd/C (10 mg) を添加した。反応混合物を水素バルーン下、室温で1時間攪拌した。次いで反応物をセライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物 (15 mg、83%の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z : 590.3 [M+H]⁺。

【1083】

工程5. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成

【1084】

表題化合物を、B L 1-55の調製における標準手順に従いTFA塩として合成した (10.0 mg、80%の収率)。MS (ESI) $m/z = 490.3$ [M+H]⁺。

【1085】

実施例111. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)ベンズアミド (B L 1-76)

【1086】

10

20

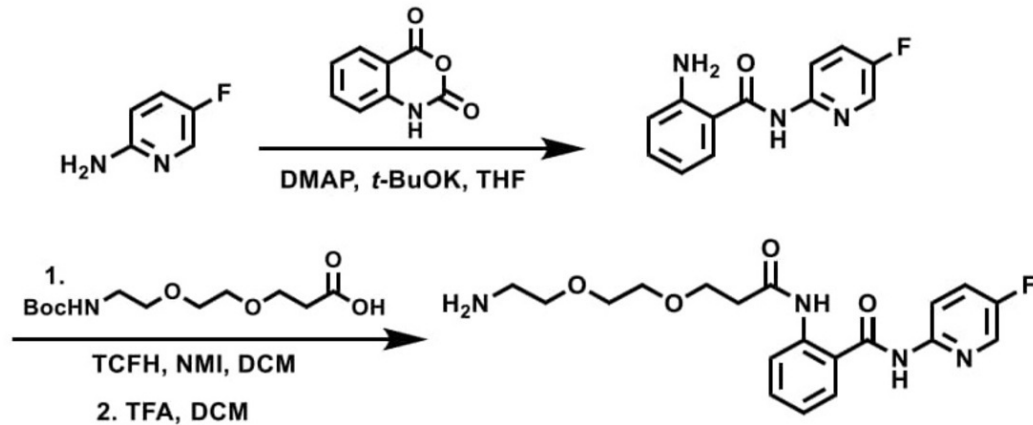
30

40

50

【化 190】

スキーム 111



10

【1087】

工程 1. 2-アミノ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【1088】

1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン(815.5mg、5mmol)のTHF(20mL)溶液に、DMAP(61mg、0.5mmol)、*t*-BuOK(1.234g、11mmol)、および5-フルオロピリジン-2-アミン(616.6mg、5.5mmol)を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、H₂O(20mL)でクエンチし、酢酸エチル(15mLで3回)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10:1)によって精製することで、所望の生成物(330mg、28%の収率)を桃色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.64(b r s, 1H), 8.34-8.31(m, 1H), 8.11(d, J=2.8Hz, 1H), 7.52-7.44(m, 2H), 7.28-7.24(m, 1H), 6.73-6.68(m, 2H), 5.60(b r s, 2H). ¹⁹F NMR(400MHz, CDCl₃) δ 132.64. MS(ESI) m/z = 232.1 [M+H]⁺.

20

30

【1089】

残りの工程を、BL1-55の調製における手順に従い行うことで、所望の生成物(25mg、2工程にわたり68%の収率)をTFA塩として得た。MS(ESI) m/z = 391.2 [M+H]⁺.

【1090】

実施例 112. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンズアミド(BL1-77)

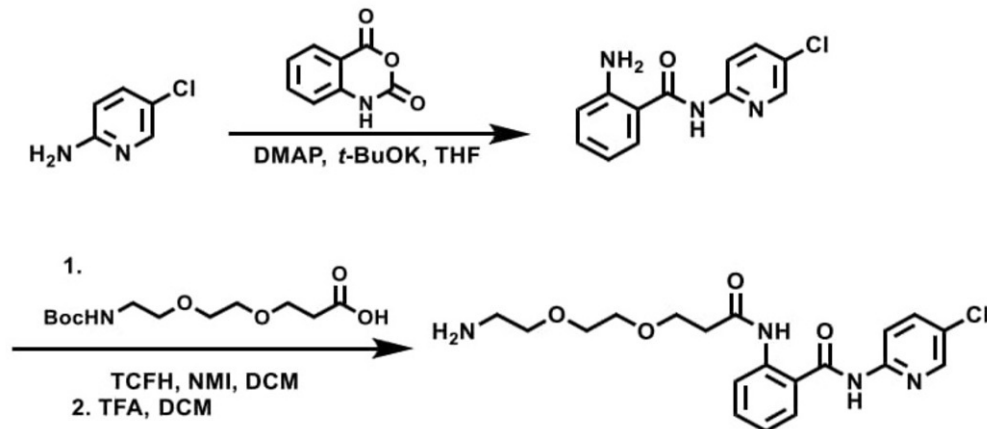
【1091】

40

50

【化 1 9 1】

スキーム 112



10

【1 0 9 2】

工程 1. 2-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【1 0 9 3】

表題化合物を、B L 1-76の調製における標準手順に従い茶色固形物として合成した (490mg、41%の収率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.62 (br s, 1H), 8.30 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.73-6.68 (m, 2H), 5.62 (br s, 2H)。MS (ESI) m/z = 248.1 [M+H]⁺。

20

【1 0 9 4】

残りの工程を、B L 1-55の調製における手順に従い行うことで、所望の生成物 (30mg、2工程にわたり62%の収率)をTFA塩として得た。MS (ESI) m/z = 407.2 [M+H]⁺

30

【1 0 9 5】

実施例 113. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-シアノピリジン-2-イル)ベンズアミド (B L 1-78)

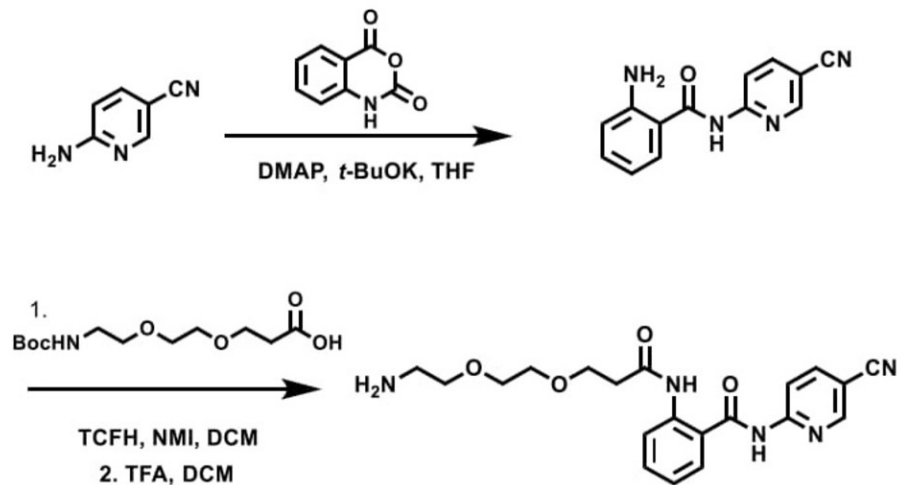
【1 0 9 6】

40

50

【化 1 9 2】

スキーム 113



10

【1 0 9 7】

工程 1. 2-アミノ-N-(5-シアノピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【1 0 9 8】

表題化合物を、B L 1-76の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(135mg、11%の収率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.78 (brs, 2H), 8.55-8.54 (m, 1H), 8.47-8.44 (m, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 5.68 (brs, 2H)。MS (ESI) m/z = 239.1 [M+H]⁺。

20

【1 0 9 9】

残りの工程を、B L 1-55の調製における手順に従い行うことで、所望の生成物(20mg、2工程にわたり60%の収率)をTFA塩として得た。MS (ESI) m/z = 398.2 [M+H]⁺。

30

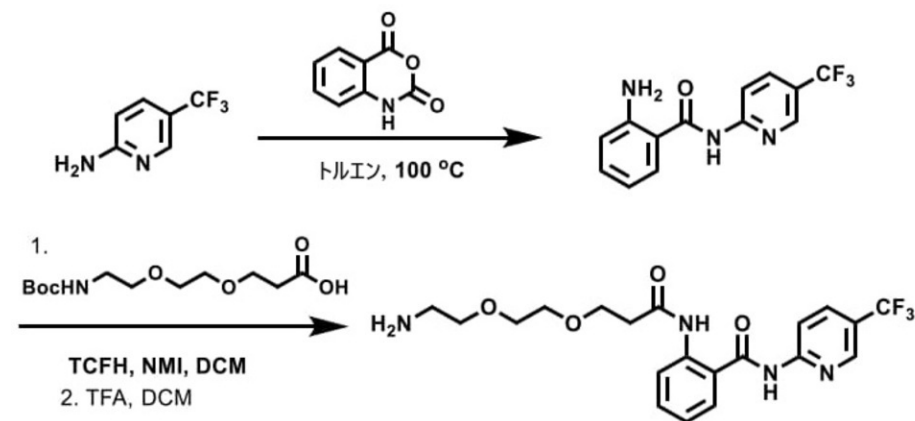
【1 1 0 0】

実施例 114. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド (B L 1-79)

【1 1 0 1】

【化 1 9 3】

スキーム 114



40

【1 1 0 2】

50

工程 1. 2-アミノ-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【1103】

表題化合物を、BL1-53の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した(208mg、40%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.84 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.22-8.19 (m, 1H), 7.75 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.58-6.48 (m, 1H), 6.49 (brs, 2H)。MS (ESI) m/z = 282.1 [M+H]⁺。

10

【1104】

残りの工程を、BL1-55の調製における手順に従い行うことで、所望の生成物(40mg、2工程にわたり64%の収率)をTFA塩として得た。MS (ESI) m/z = 441.2 [M+H]⁺。

【1105】

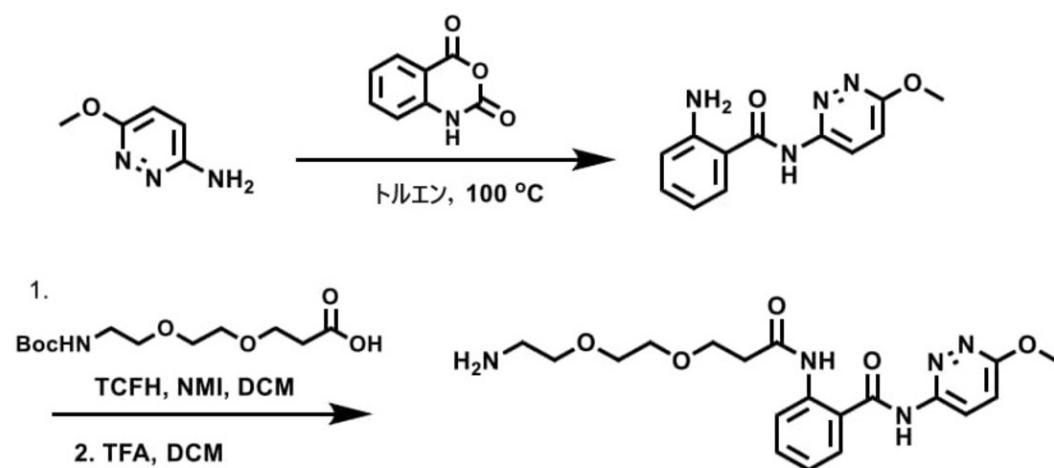
実施例 115. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド (BL1-80)

【1106】

【化194】

20

スキーム 115



30

【1107】

工程 1. 2-アミノ-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミドの合成

表題化合物を、BL1-76の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(260mg、36%の収率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (brs, 1H), 8.44 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.04 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.74-6.71 (m, 2H), 5.64 (brs, 2H), 7.11 (s, 3H)。MS (ESI) m/z = 245.1 [M+H]⁺。

40

【1108】

残りの工程を、BL1-55の調製における手順に従い行うことで、所望の生成物(50mg、2工程にわたり75%の収率)をTFA塩として得た。MS (ESI) m/z = 404.2 [M+H]⁺。

【1109】

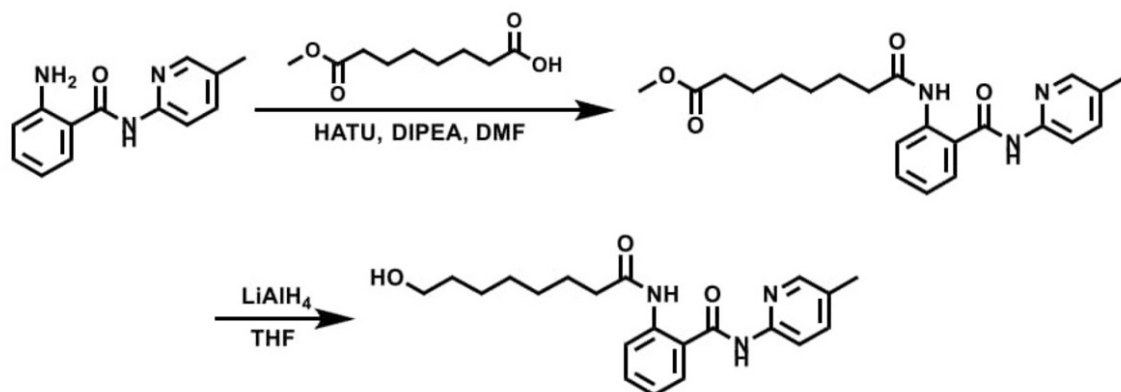
実施例 116. 2-(8-ヒドロキシオクタンアミド)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド (BL1-178)

50

【 1 1 1 0 】

【 化 1 9 5 】

スキーム 116



10

【 1 1 1 1 】

工程 1. メチル 8 - ((2 - ((5 - メチルピリジン - 2 - イル) カルバモイル) フェニル) アミノ) - 8 - オキソオクタノエートの合成

【 1 1 1 2 】

2 - アミノ - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンズアミド (9 4 m g 、 0 . 5 0 m m o l) の DMF (5 m L) 溶液に、8 - メトキシ - 8 - オキソオクタノ酸 (1 2 0 m g 、 0 . 5 3 m m o l) 、 H A T U (2 5 0 m g 、 0 . 6 6 m m o l) 、 および D I P E A (2 0 0 m g 、 1 . 5 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、H₂O (2 0 m L) でクエンチし、EtOAc (1 5 m L で 3 回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 : 1) によって精製することで、所望の生成物 (1 2 0 m g 、 6 1 % の収率) を無色の油状物として得た。MS (E S I) m / z = 3 9 8 . 2 [M + H] ⁺。

20

【 1 1 1 3 】

工程 2. 2 - (8 - ヒドロキシオクタナミド) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンズアミドの合成

【 1 1 1 4 】

メチル 8 - ((2 - ((5 - メチルピリジン - 2 - イル) カルバモイル) フェニル) アミノ) - 8 - オキソオクタノエート (3 0 0 m g 、 0 . 7 5 m m o l) の THF (5 . 0 m L) 溶液に、LiAlH₄ の溶液 (THF 中で 1 M 、 1 . 0 m L 、 1 . 0 m m o l) を 0 ° C で添加した。0 ° C で 5 分間攪拌した後、反応物を Na₂SO₄ · 1 0 H₂O でクエンチした。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油 / 酢酸エチル = 1 : 1) によって精製することで、所望の生成物 (1 4 0 m g 、 5 0 % の収率) を無色の油状物として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 1 0 . 6 6 (s , 1 H) , 1 0 . 4 0 (s , 1 H) , 8 . 2 1 (s , 1 H) , 8 . 0 7 - 8 . 0 0 (m , 2 H) , 7 . 8 1 - 7 . 7 8 (m , 1 H) , 7 . 6 7 - 7 . 6 4 (m , 1 H) , 7 . 5 3 - 7 . 4 8 (m , 1 H) , 7 . 2 1 - 7 . 1 6 (m , 1 H) , 4 . 3 1 (t , J = 5 . 2 H z , 2 H) , 3 . 3 7 - 3 . 3 3 (m , 2 H) , 2 . 3 2 - 2 . 2 8 (m , 5 H) , 1 . 5 8 - 1 . 5 1 (m , 2 H) , 1 . 3 9 - 1 . 3 4 (m , 2 H) , 1 . 3 0 - 1 . 2 0 (m , 6 H) 。 MS (E S I) m / z = 3 7 0 . 3 [M + H] ⁺。

40

【 1 1 1 5 】

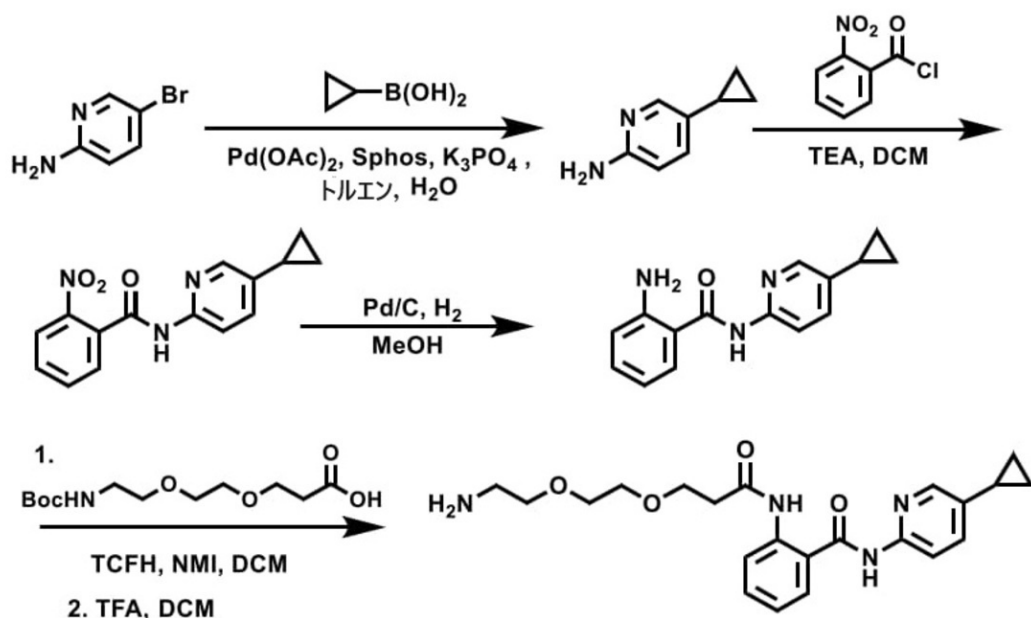
実施例 1 1 7. 2 - (3 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミド) - N - (5 - シクロプロピルピリジン - 2 - イル) ベンズアミド (B L 1 - 1 7 9)

【 1 1 1 6 】

50

【化 1 9 6】

スキーム 117



10

20

【1 1 1 7】

工程 1. 5-シクロプロピルピリジン-2-アミンの合成

【1 1 1 8】

トルエン (40 mL) および H₂O (4 mL) 中の 5-ブロモピリジン-2-アミン (1 g、5.8 mmol) とシクロプロピルボロン酸 (749 mg、8.7 mmol) との溶液に、Pd(OAc)₂ (130.5 mg、0.58 mmol)、S-Phos (477 mg、1.16 mmol)、および K₃PO₄ (3.69 g、17.4 mmol) を室温で添加した。反応混合物を窒素下、95℃で12時間撹拌した。室温に降温した後、反応混合物を H₂O (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (30 mL で3回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) によって精製することで、所望の生成物 (662 mg、85% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 135.2 [M+H]⁺。

30

【1 1 1 9】

工程 2. N-(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)-2-ニトロベンズアミドの合成

【1 1 2 0】

表題化合物を、BL 1-64 の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (750 mg、71% の収率)。MS (ESI) m/z = 284.1 [M+H]⁺。

【1 1 2 1】

工程 3. 2-アミノ-N-(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【1 1 2 2】

表題化合物を、BL 1-55 の調製における標準手順に従い、より白色の固形物として合成した (309 mg、46% の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.27 (brs, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.54 (td, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.41 (brs, 2H), 1.97-1.91 (m, 1H), 0.99-

40

50

0.95 (m, 2H), 0.73–0.69 (m, 2H)。MS (ESI) $m/z = 254.2$ [M+H]⁺。

【1123】

残りの工程を、BL1-55の調製における手順に従い行うことで、所望の生成物 (15mg、2工程にわたり46%の収率) をTFA塩として得た。MS (ESI) $m/z = 413.3$ [M+H]⁺。

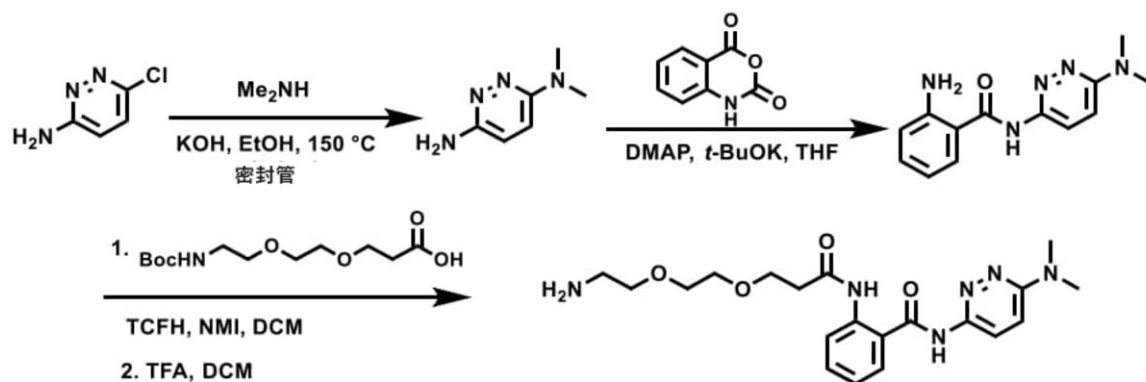
【1124】

実施例118. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)ベンズアミド (BL1-180)

【1125】

【化197】

スキーム 118



10

20

【1126】

工程1. N³, N³-ジメチルピリダジン-3, 6-ジアミンの合成

【1127】

6-クロロピリダジン-3-アミン (2g、15.4mmol)、ジメチルアミンヒドロクロリド (6.3g、77.0mmol)、およびKOH (4.3g、77.0mmol)のエタノール (15mL)混合物を、密封管の中、150℃で24時間攪拌した。室温に降温した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をH₂O (15mL)で希釈し、酢酸エチル (20mLで3回)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=30:1から10:1)によって精製することで、所望の生成物 (950mg、45%の収率)を黄色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 139.2$ [M+H]⁺。

30

【1128】

工程2. 2-アミノ-N-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)ベンズアミドの合成

【1129】

表題化合物を、BL1-76の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (130mg、25%の収率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.51 (brs, 1H), 7.87 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.75 (dd, J=6.8, 1.2Hz, 1H), 7.24–7.18 (m, 2H), 6.76 (dd, J=8.4, 0.8Hz, 1H), 6.60–6.56 (m, 1H), 6.44 (brs, 2H), 3.09 (s, 6H)。MS (ESI) $m/z = 258.1$ [M+H]⁺。

40

【1130】

残りの工程を、BL1-55の調製における手順に従い行うことで、所望の生成物 (10mg、2工程にわたり31%の収率) をTFA塩として得た。MS (ESI) $m/z = 417.3$ [M+H]⁺。

50

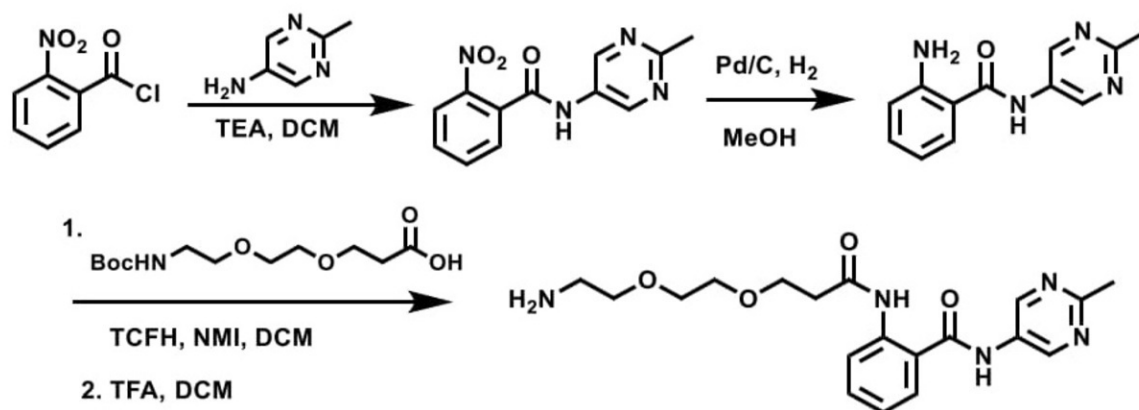
【1131】

実施例119. 2-(3-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(2-メチルピリミジン-5-イル)ベンズアミド (BL1-181)

【1132】

【化198】

スキーム 119



10

【1133】

工程1. N-(2-メチルピリミジン-5-イル)-2-ニトロベンズアミドの合成

【1134】

表題化合物を、BL1-64の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した(33mg、79%の収率)。MS (ESI) $m/z = 259.0$ [M+H]⁺。

【1135】

工程2. 2-アミノ-N-(2-メチルピリミジン-5-イル)ベンズアミドの合成

【1136】

表題化合物を、BL1-55の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した(259mg、88%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.19 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 7.68 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.78 (dd, J=8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 2.56 (s, 3H)。MS (ESI) $m/z = 229.1$ [M+H]⁺。

30

【1137】

残りの工程を、BL1-55の調製における手順に従い行うことで、所望の生成物(20mg、2工程にわたり59%の収率)をTFA塩として得た。MS (ESI) $m/z = 388.2$ [M+H]⁺。

【1138】

実施例120. 2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-051)

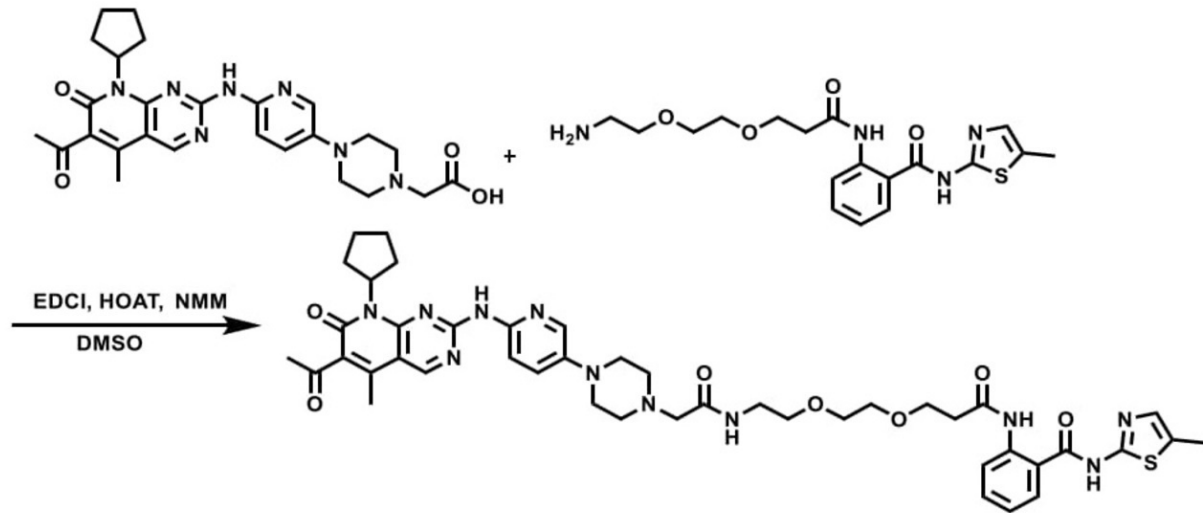
40

【1139】

50

【化 1 9 9】

スキーム 120



10

【1 1 4 0】

CPD-051を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（5.5 mg、21%の収率）。MS（ESI） $m/z = 880.4$ [M+H]⁺。

20

【1 1 4 1】

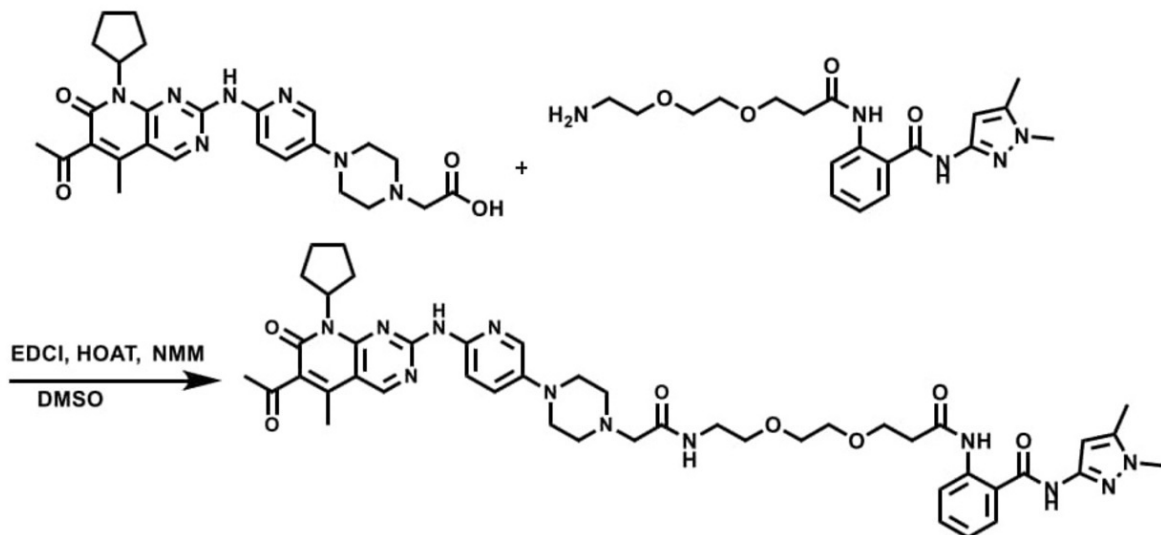
実施例 121. 2-（3-（2-（2-（2-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル）ベンズアミド（CPD-052）

【1 1 4 2】

【化 2 0 0】

30

スキーム 121



40

【1 1 4 3】

CPD-052を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（15.2 mg、34%の収率）。MS（ESI） $m/z = 877.5$ [M+H]⁺。

50

+。

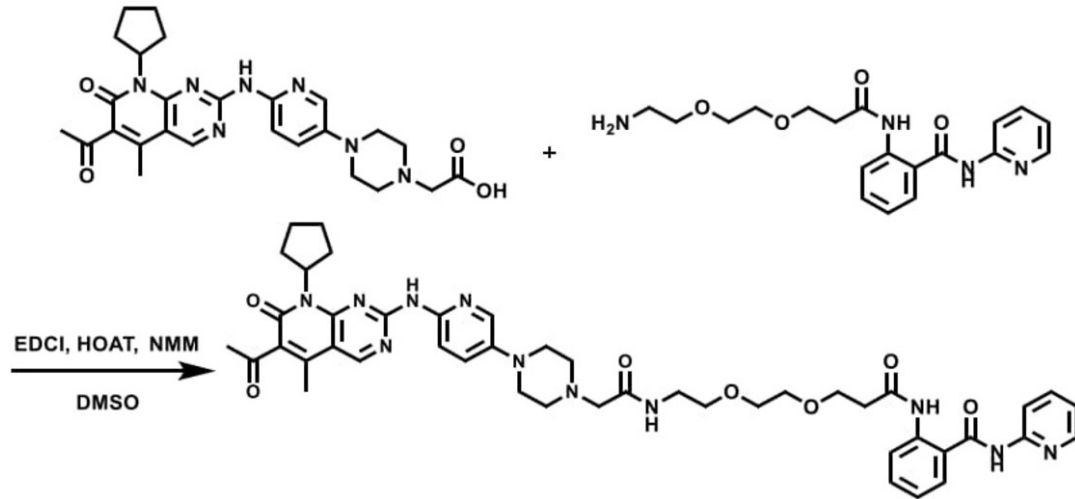
【1144】

実施例122. 2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド(CPD-053)

【1145】

【化201】

スキーム 122



【1146】

CPD-053を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(1.3mg、19%の収率)。MS(ESI) $m/z = 860.5$ [M+H]⁺。

【1147】

実施例123. 2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルピラジン-2-イル)ベンズアミド(CPD-054)

【1148】

10

20

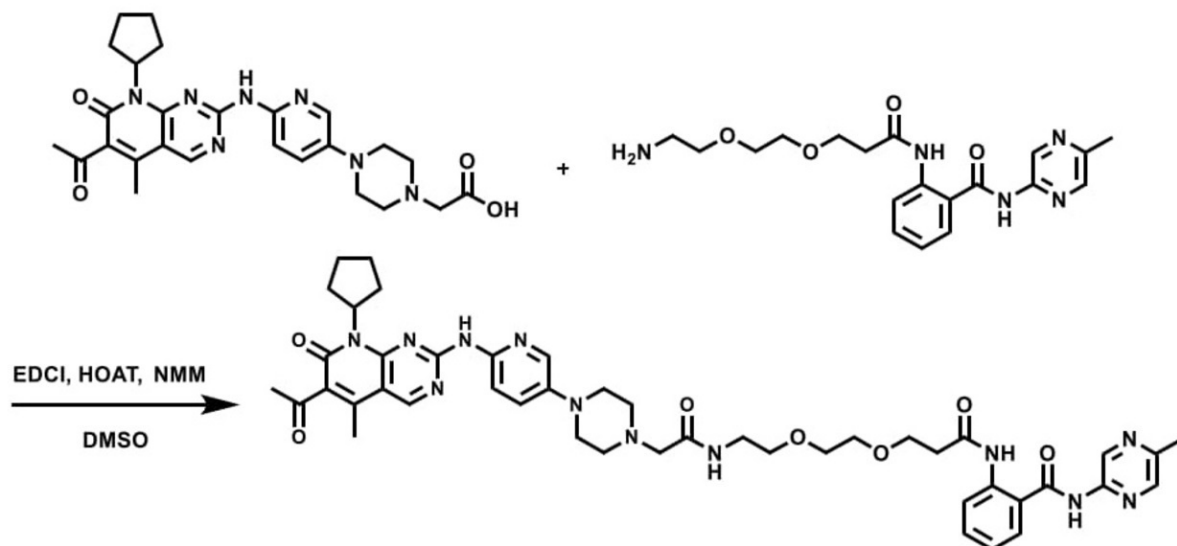
30

40

50

【化 2 0 2】

スキーム 123



10

【1 1 4 9】

CPD-054を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(7.0 mg、50%の収率)。MS (ESI) $m/z = 875.5$ [M+H]⁺。

20

【1 1 5 0】

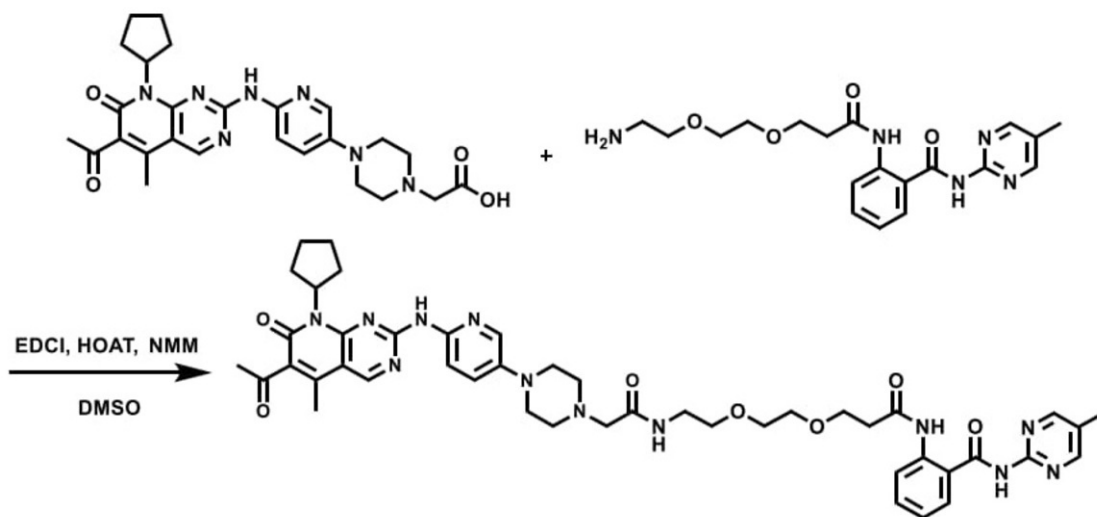
実施例 124. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルピリミジン-2-イル)ベンズアミド (CPD-055)

【1 1 5 1】

【化 2 0 3】

30

スキーム 124



40

【1 1 5 2】

CPD-055を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(4.0 mg、24%の収率)。MS (ESI) $m/z = 875.5$ [M+H]⁺。

50

。

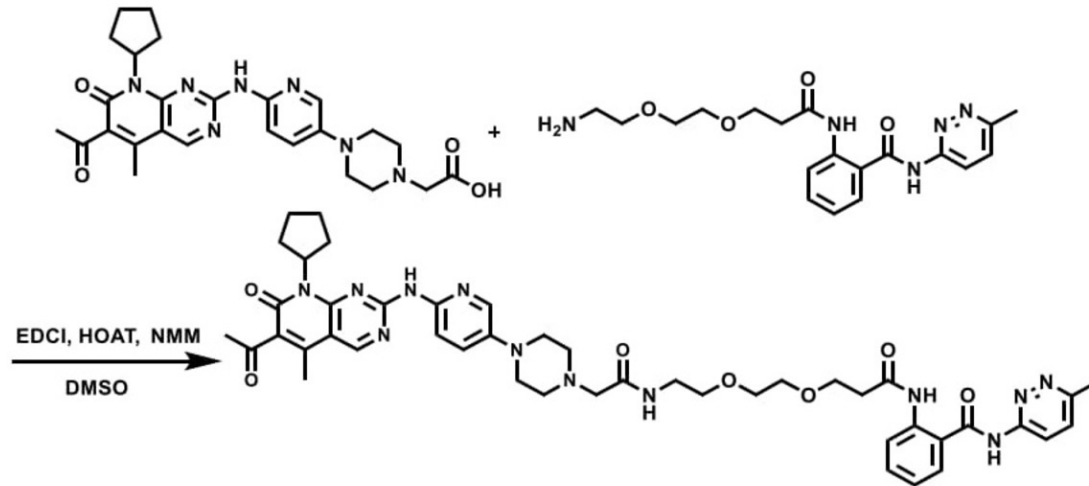
【1153】

実施例125. 2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-メチルピリダジン-3-イル)ベンズアミド(CPD-056)

【1154】

【化204】

スキーム125



【1155】

CPD-056を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(9.0mg、29%の収率)。MS(ESI) $m/z = 875.6$ [M+H]⁺

。

【1156】

実施例126. 2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4-シクロプロピル-5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(CPD-057)

【1157】

10

20

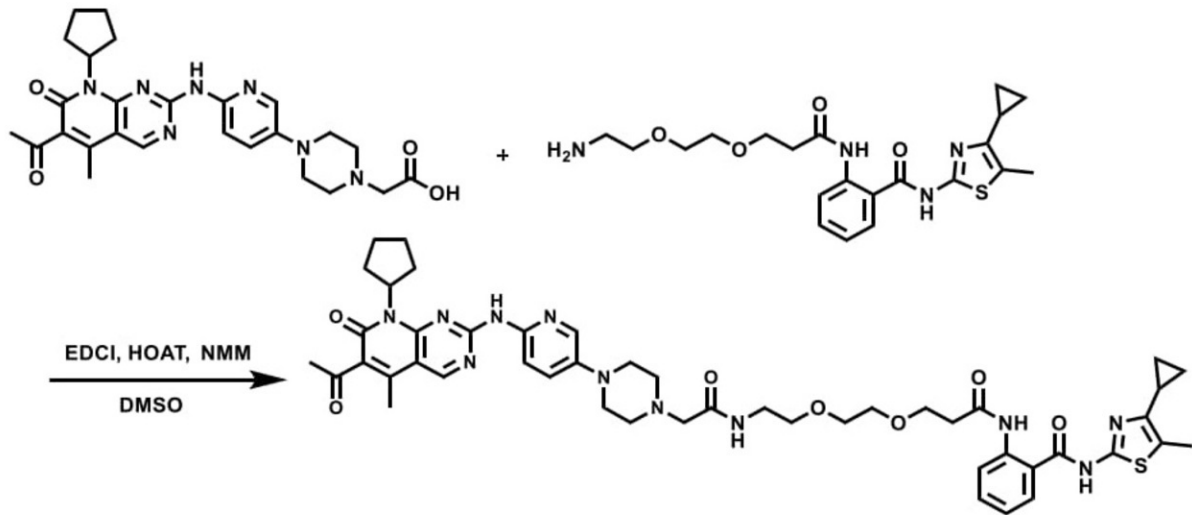
30

40

50

【化 2 0 5】

スキーム 126



10

【1 1 5 8】

CPD-057を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（2.2 mg、12%の収率）。MS（ESI） $m/z = 920.5$ [M+H]⁺。

20

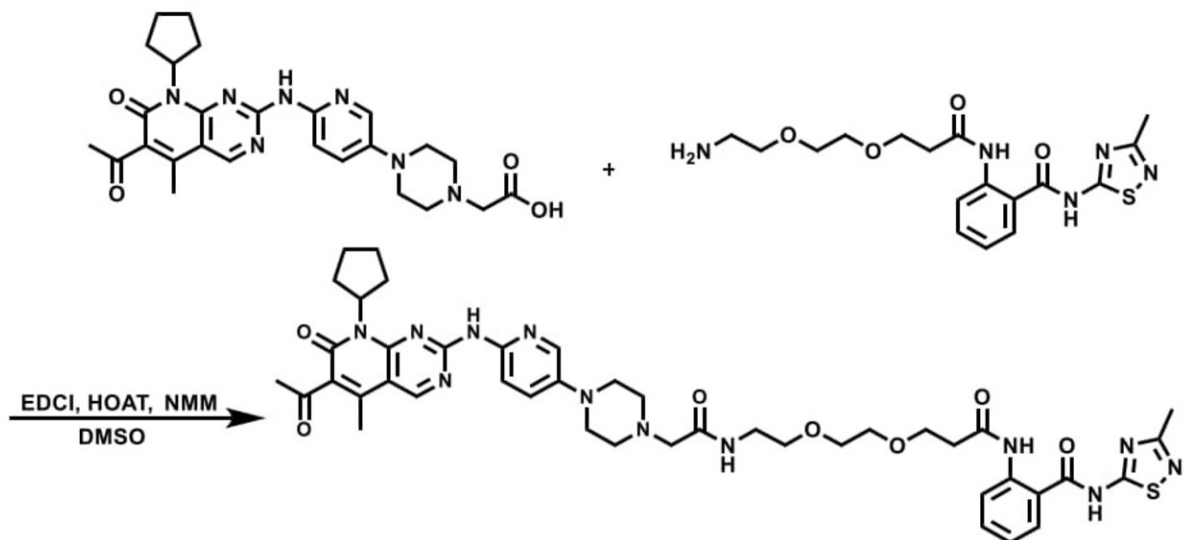
【1 1 5 9】

実施例 127. 2-（3-（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）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル）ベンズアミド（CPD-058）

【1 1 6 0】

【化 2 0 6】

スキーム 127



40

【1 1 6 1】

CPD-058を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（6.3 mg、17%の収率）。MS（ESI） $m/z = 881.4$ [M+H]⁺。

50

。

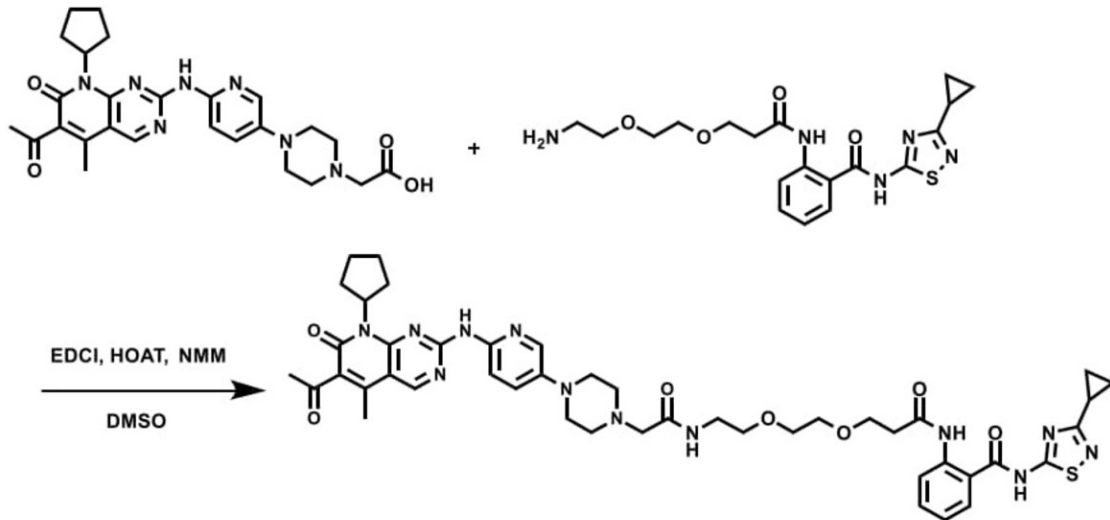
【 1 1 6 2 】

実施例 1 2 8 . 2 - (3 - (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) アセトアミド) エトキシ) エトキシ) プロパンアミド) - N - (3 - シクロプロピル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンズアミド (C P D - 0 5 9)

【 1 1 6 3 】

【 化 2 0 7 】

スキーム 128



【 1 1 6 4 】

C P D - 0 5 9 を、C P D - 0 0 8 の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (6 . 1 m g 、 1 9 % の収率) 。 M S (E S I) m / z = 9 0 7 . 5 [M + H] ⁺

。

【 1 1 6 5 】

実施例 1 2 9 . 2 - (3 - (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) アセトアミド) エトキシ) エトキシ) プロパンアミド) - N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (C P D - 0 6 0)

【 1 1 6 6 】

10

20

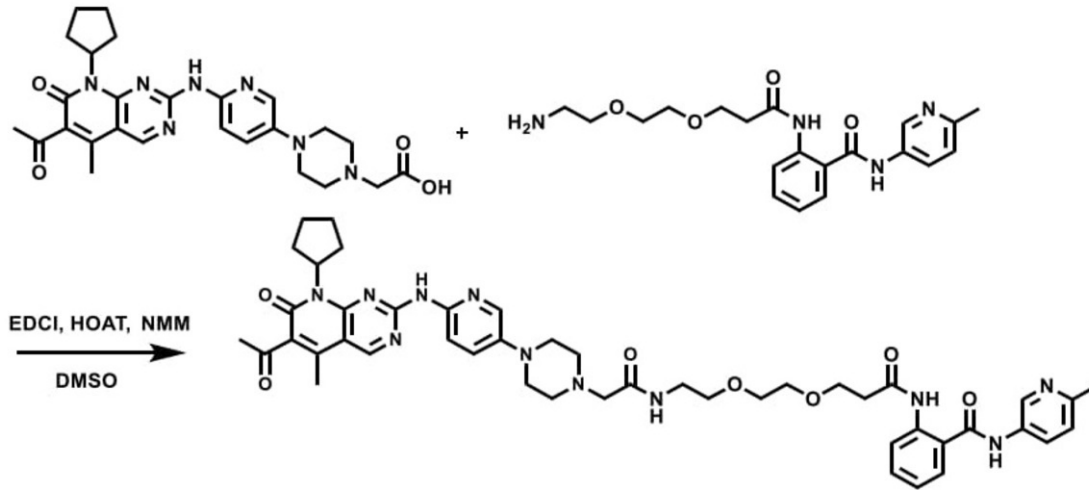
30

40

50

【化 2 0 8】

スキーム 129



10

【1 1 6 7】

CPD-060を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（24 mg、36%の収率）。MS（ESI） $m/z = 874.5$ [M+H]⁺。

20

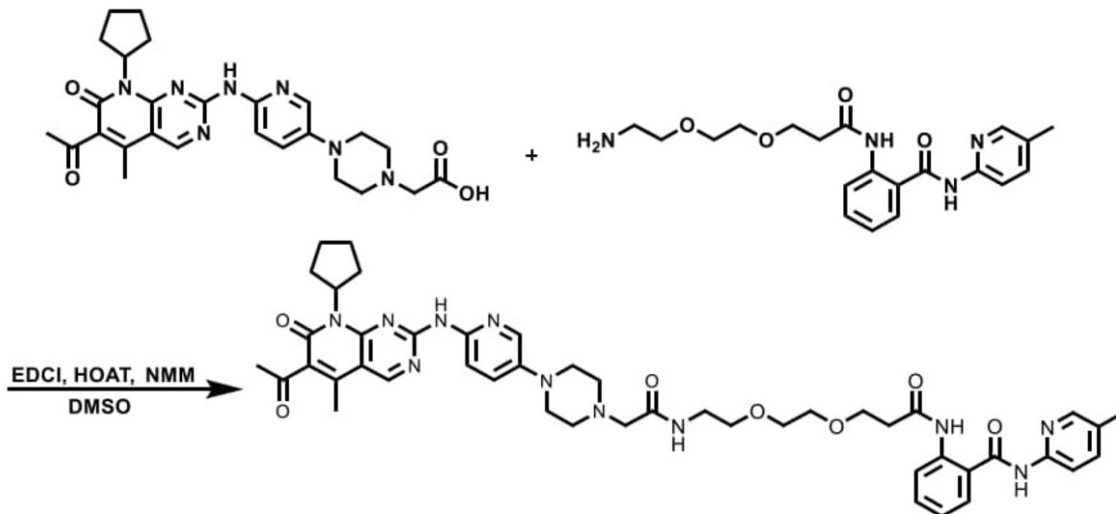
【1 1 6 8】

実施例 130. 2-（3-（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）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（5-メチルピリジン-2-イル）ベンズアミド（CPD-061）

【1 1 6 9】

【化 2 0 9】

スキーム 130



30

40

【1 1 7 0】

CPD-061を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（7.6 mg、17%の収率）。MS（ESI） $m/z = 874.5$ [M+H]⁺。

。

【1 1 7 1】

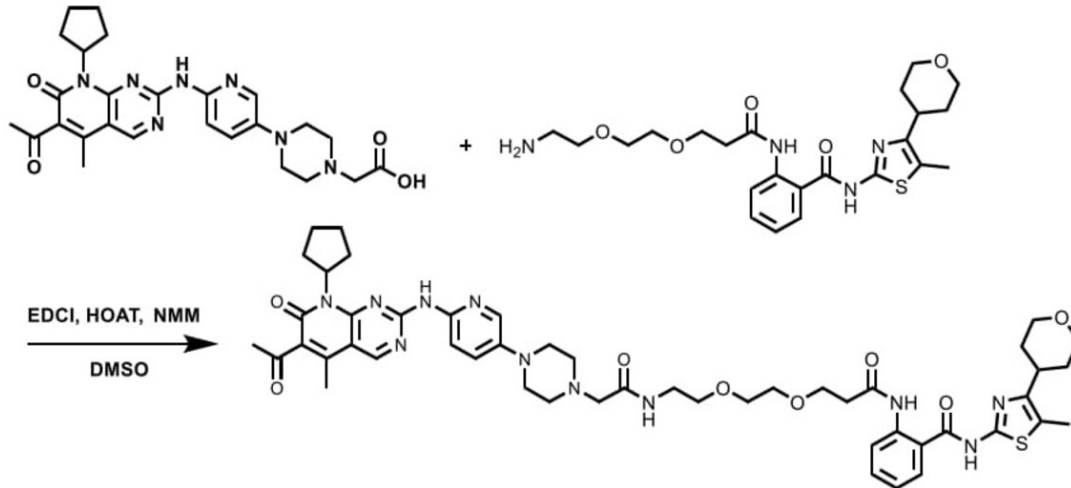
50

実施例 131. 2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-062)

【1172】

【化210】

スキーム 131



10

20

【1173】

CPD-062を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(5.4 mg、23%の収率)。MS (ESI) $m/z = 964.5$ [M+H]⁺。

【1174】

実施例 132. 2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ベンズアミド (CPD-063)

【1175】

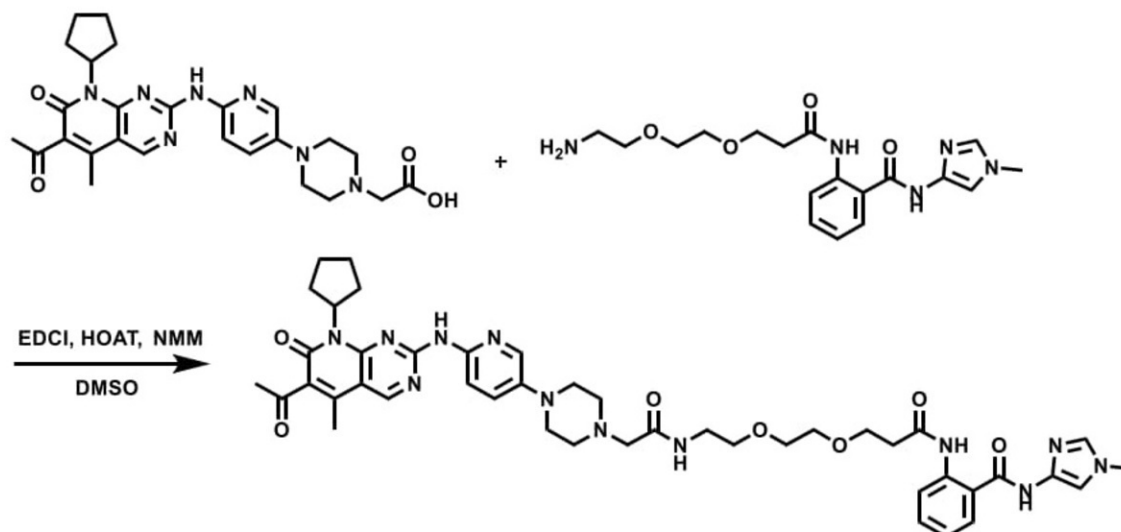
30

40

50

【化 2 1 1】

スキーム 132



10

【1 1 7 6】

CPD-063を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（6.3 mg、27%の収率）。MS（ESI） $m/z = 863.5$ [M+H]⁺。

20

【1 1 7 7】

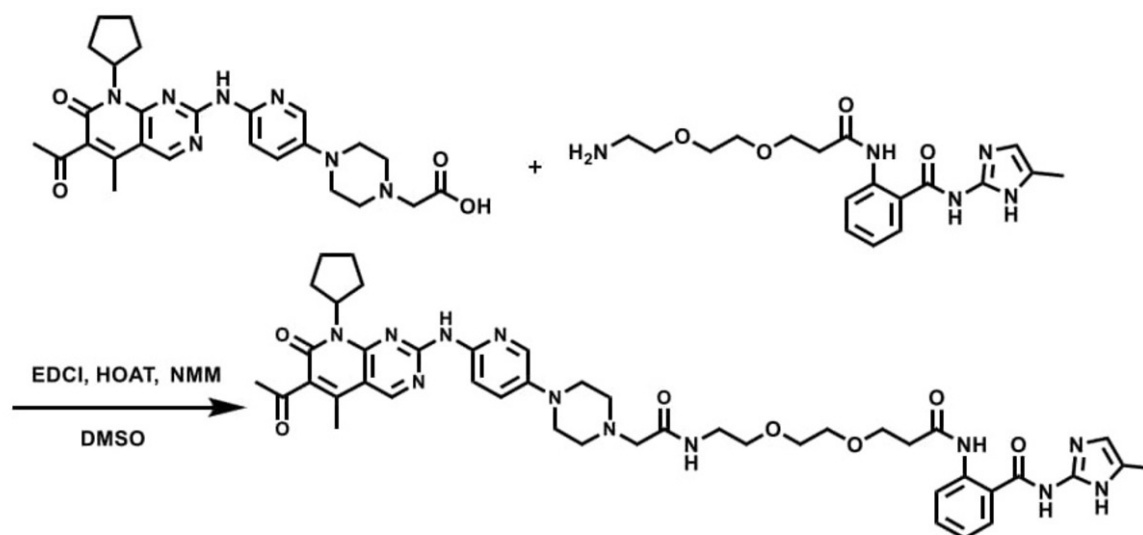
実施例 133. 2-（3-（2-（2-（2-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-064）

【1 1 7 8】

【化 2 1 2】

30

スキーム 133



40

【1 1 7 9】

CPD-064を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（7.8 mg、28%の収率）。MS（ESI） $m/z = 863.5$ [M+H]⁺。

50

。

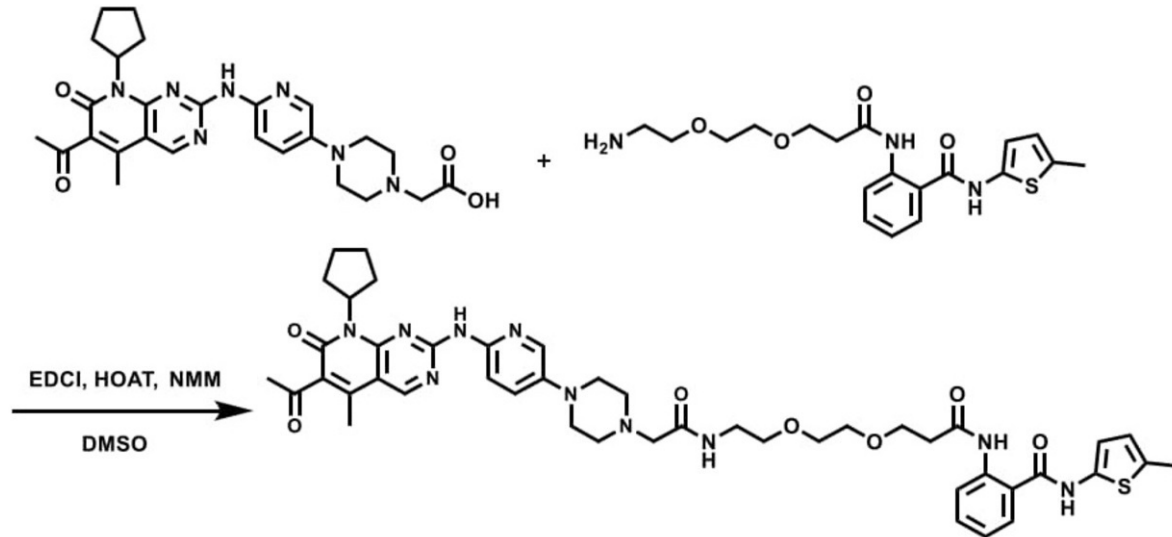
【1180】

実施例134. 2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルチオフェン-2-イル)ベンズアミド(CPD-065)

【1181】

【化213】

スキーム134



【1182】

CPD-065を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(14mg、27%の収率)。MS(ESI) $m/z = 879.4$ $[M+H]^+$ 。

【1183】

実施例135. 2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルオキサゾール-2-イル)ベンズアミド(CPD-066)

【1184】

10

20

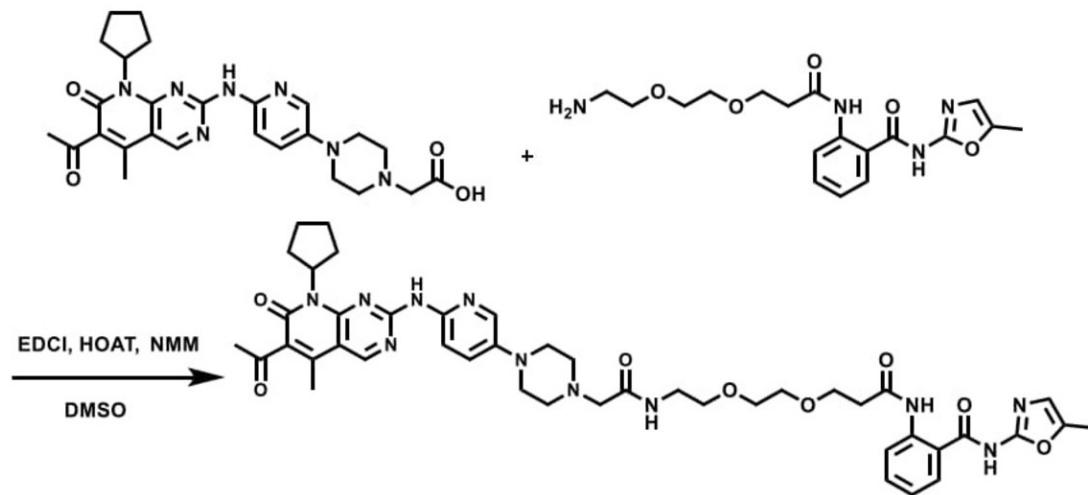
30

40

50

【化 2 1 4】

スキーム 135



10

【1 1 8 5】

CPD-066を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（6.5 mg、18%の収率）。MS（ESI） $m/z = 864.5$ [M+H]⁺。

20

【1 1 8 6】

実施例 136. 3-((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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-067)

【1 1 8 7】

スキーム 136

【1 1 8 8】

CPD-067を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（8.7 mg、47%の収率）。MS（ESI） $m/z = 863.5$ [M+H]⁺。

30

【1 1 8 9】

実施例 137. 2-((3-((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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド (CPD-068)

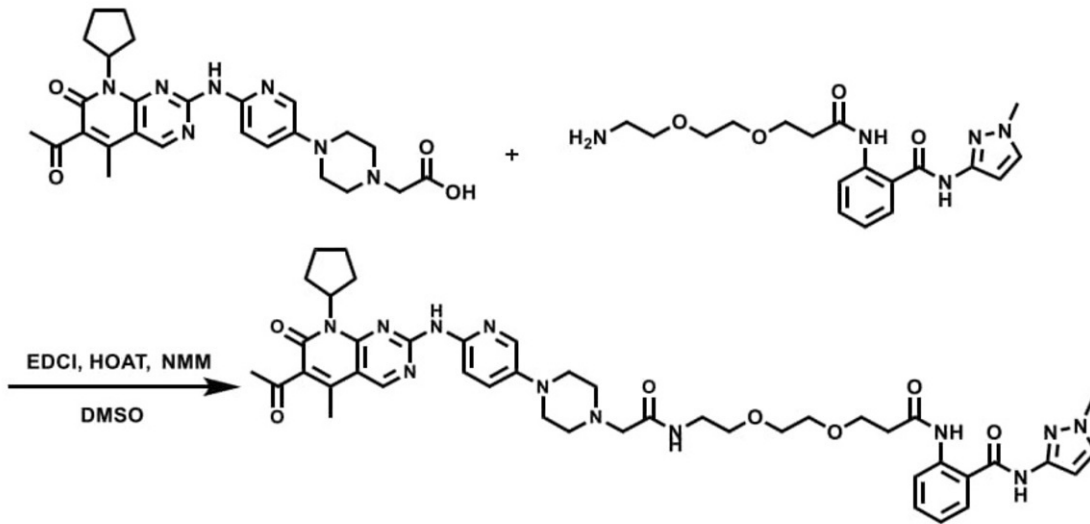
【1 1 9 0】

40

50

【化 2 1 5】

スキーム 137



10

【1 1 9 1】

CPD-068を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（8.2 mg、45%の収率）。MS（ESI） $m/z = 863.5$ [M+H]⁺。

20

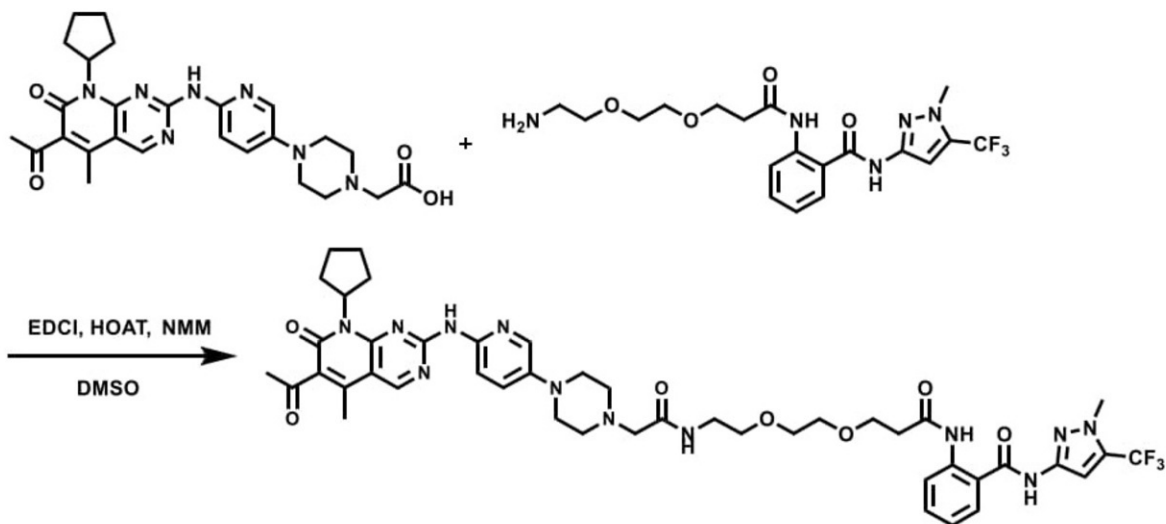
【1 1 9 2】

実施例 138. 2-（3-（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）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（1-メチル-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-3-イル）ベンズアミド（CPD-069）

【1 1 9 3】

【化 2 1 6】

スキーム 138



40

【1 1 9 4】

CPD-069を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（6.6 mg、39%の収率）。MS（ESI） $m/z = 931.5$ [M+H]⁺。

50

。

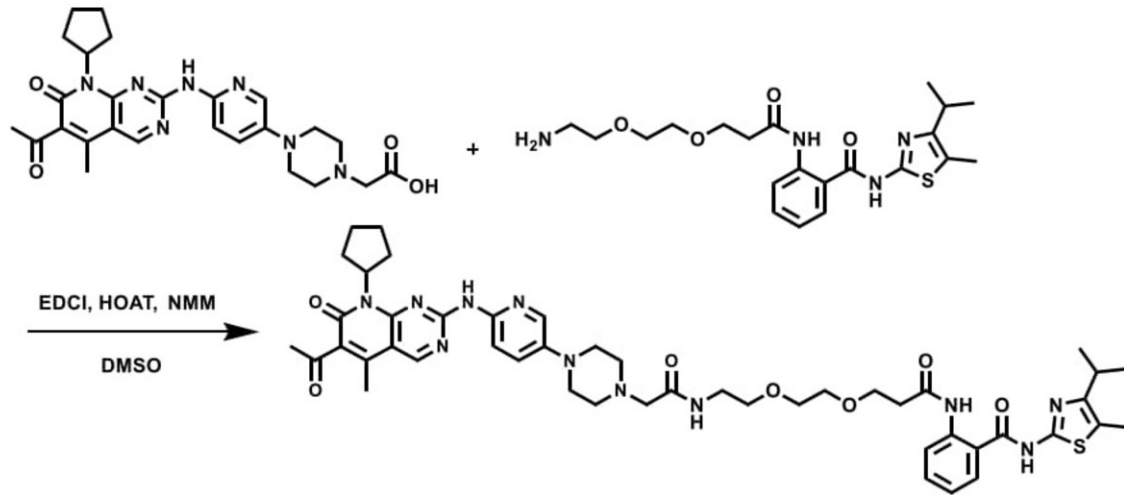
【1195】

実施例139. 2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4-イソプロピル-5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(CPD-070)

【1196】

【化217】

スキーム 139



10

20

【1197】

CPD-070を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(2.2 mg、4%の収率)。MS(ESI) $m/z = 922.5$ [M+H]⁺。

【1198】

実施例140. 2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4-ブromo-5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(CPD-071)

【1199】

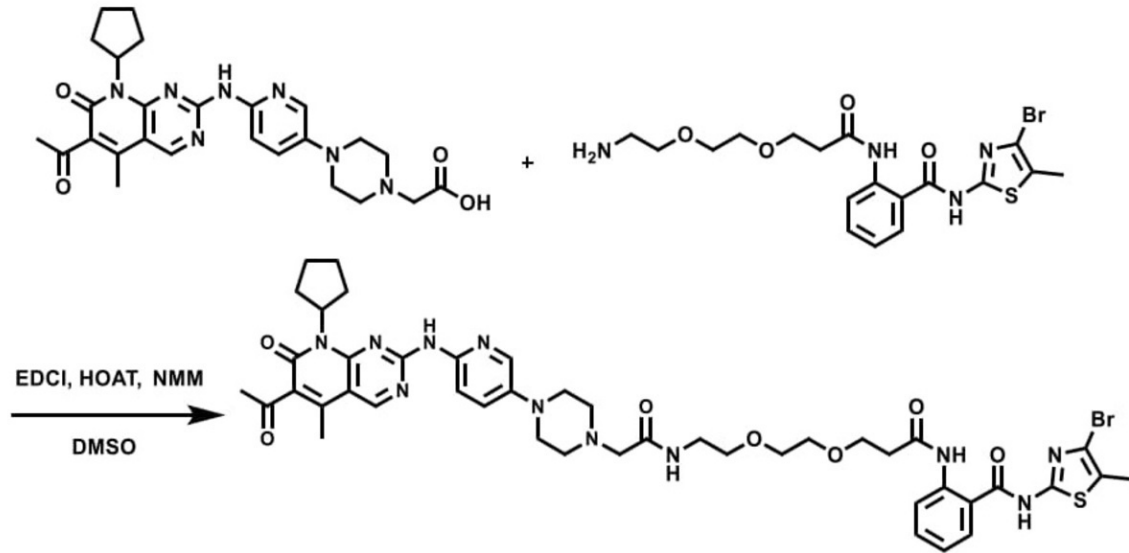
30

40

50

【化 2 1 8】

スキーム 140



10

【1 2 0 0】

20

CPD-071を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（38 mg、37%の収率）。MS（ESI） $m/z = 958.3 [M+H]^+$ 。

【1 2 0 1】

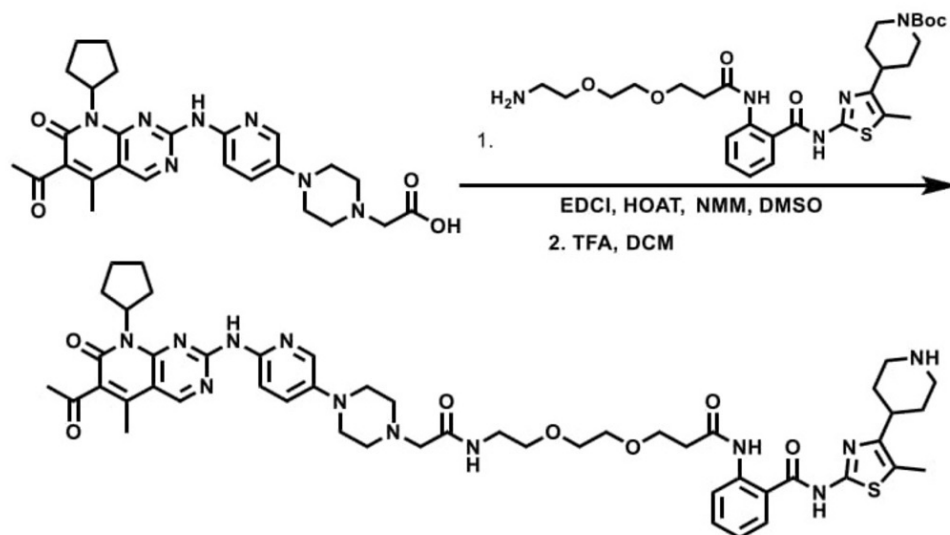
実施例 141. 2-（3-（2-（2-（2-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（5-メチル-4-（ピペリジン-4-イル）チアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-072）

【1 2 0 2】

【化 2 1 9】

30

スキーム 141



40

【1 2 0 3】

工程 1. tert-ブチル 4-（2-（2-（3-（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

50

〔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) アセトアミド) エトキシ) エトキシ) プロパンアミド) ベンズアミド) -5-メチルチアゾール-4-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート) の合成

〔1204〕

表題化合物を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(22mg、54%の収率)。MS (ESI) $m/z = 1063.6$ [M+H]⁺。

〔1205〕

工程2. 2-(3-(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) アセトアミド) エトキシ) エトキシ) プロパンアミド) -N-(5-メチル-4-(ピペリジン-4-イル) チアゾール-2-イル) ベンズアミド) の合成

〔1206〕

tert-ブチル 4-(2-(2-(3-(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) アセトアミド) エトキシ) エトキシ) プロパンアミド) ベンズアミド) -5-メチルチアゾール-4-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (22mg、0.021mmol) のDCM (2mL) 溶液に、TFA (1mL) を0℃で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物 (5.6mg、25%の収率) を黄色固形物として得た。

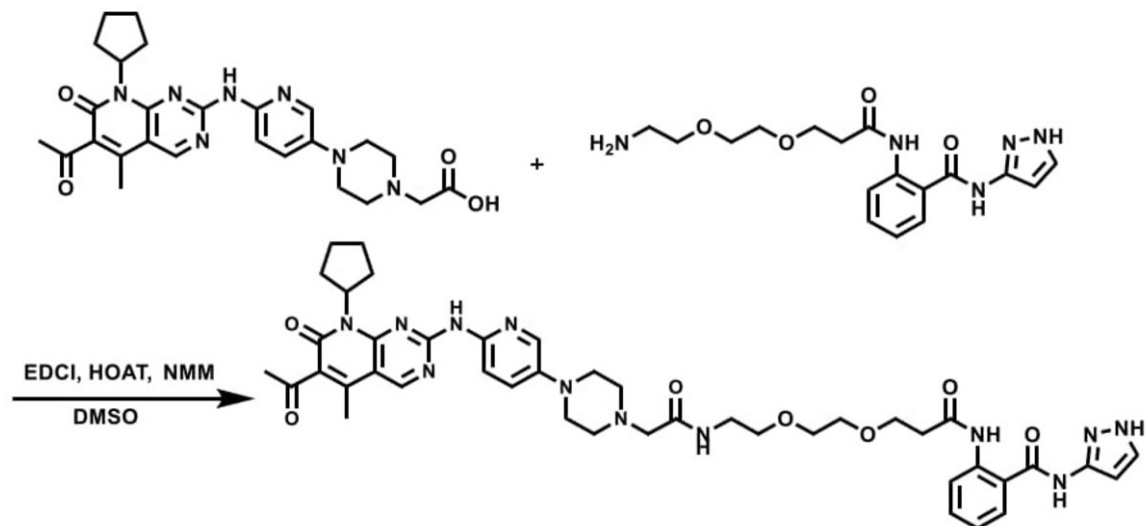
〔1207〕

実施例142. 2-(3-(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) アセトアミド) エトキシ) エトキシ) プロパンアミド) -N-(1H-ピラゾール-3-イル) ベンズアミド (CPD-073)

〔1208〕

〔化220〕

スキーム 142



〔1209〕

CPD-073を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(6.4mg、40%の収率)。MS (ESI) $m/z = 849.5$ [M+H]⁺。

10

20

30

40

50

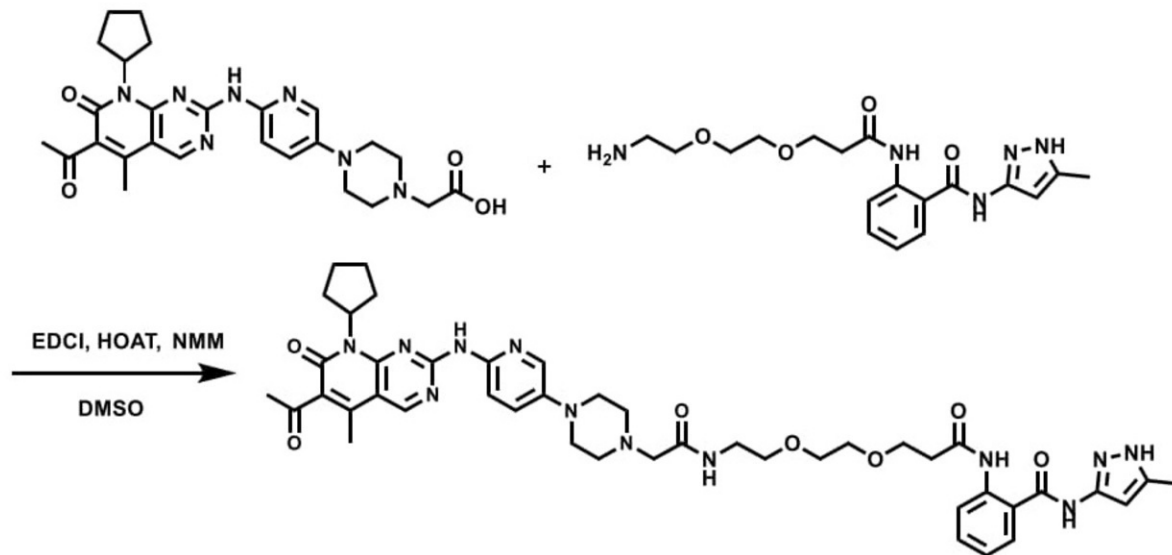
【1210】

実施例143. 2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(CPD-074)

【1211】

【化221】

スキーム 143



【1212】

CPD-074を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(19.7mg、34%の収率)。MS(ESI) $m/z = 863.5$ [M+H]⁺。

【1213】

実施例144. 2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4-エチル-5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(CPD-075)

【1214】

10

20

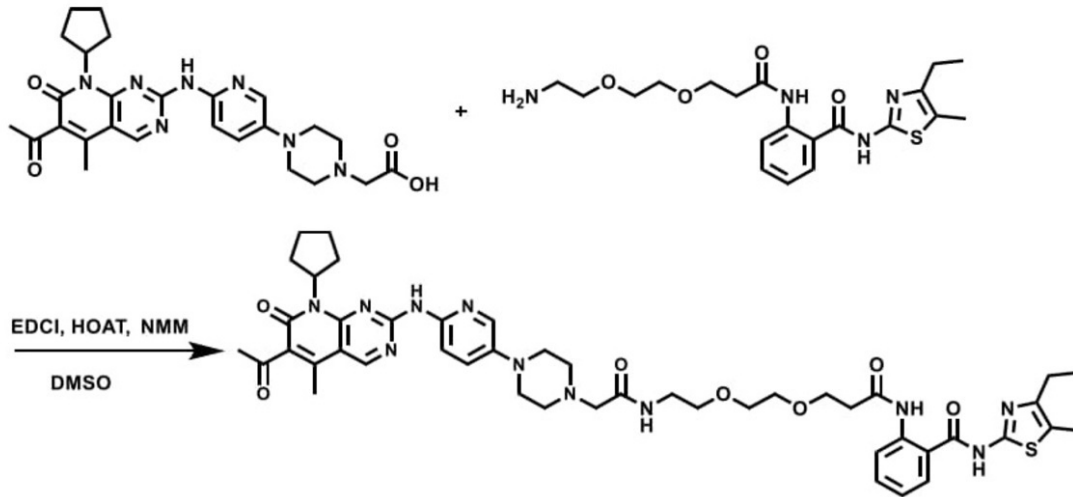
30

40

50

【化 2 2 2】

スキーム 144



10

【1 2 1 5】

CPD-075を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（30.6 mg、47%の収率）。MS（ESI） $m/z = 908.5$ [M+H]⁺。

20

【1 2 1 6】

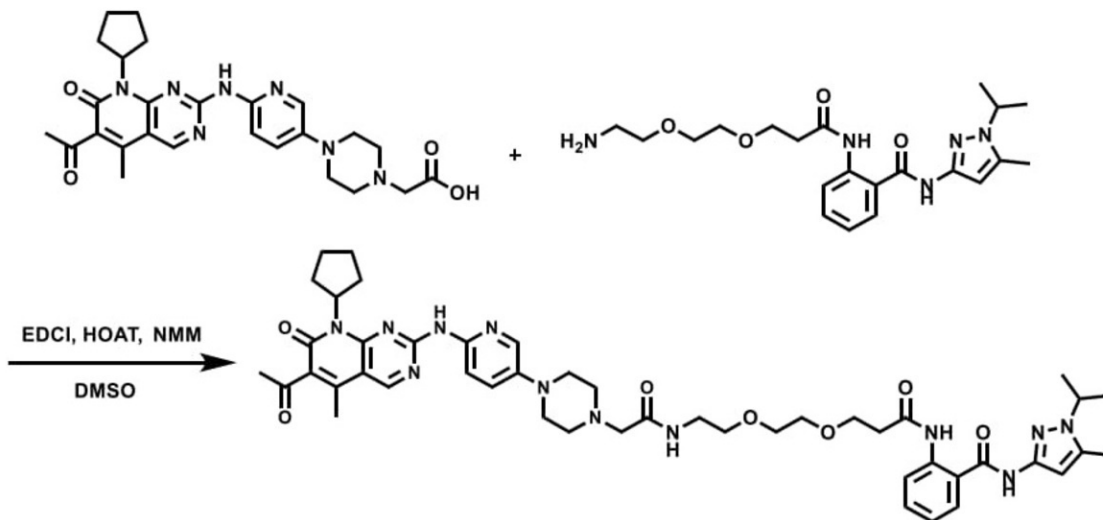
実施例 145. 2-（3-（2-（2-（2-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ベンズアミド（CPD-076）

【1 2 1 7】

【化 2 2 3】

30

スキーム 145



40

【1 2 1 8】

CPD-076を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（13.2 mg、76%の収率）。MS（ESI） $m/z = 905.5$ [M+H]⁺。

50

+。

【1219】

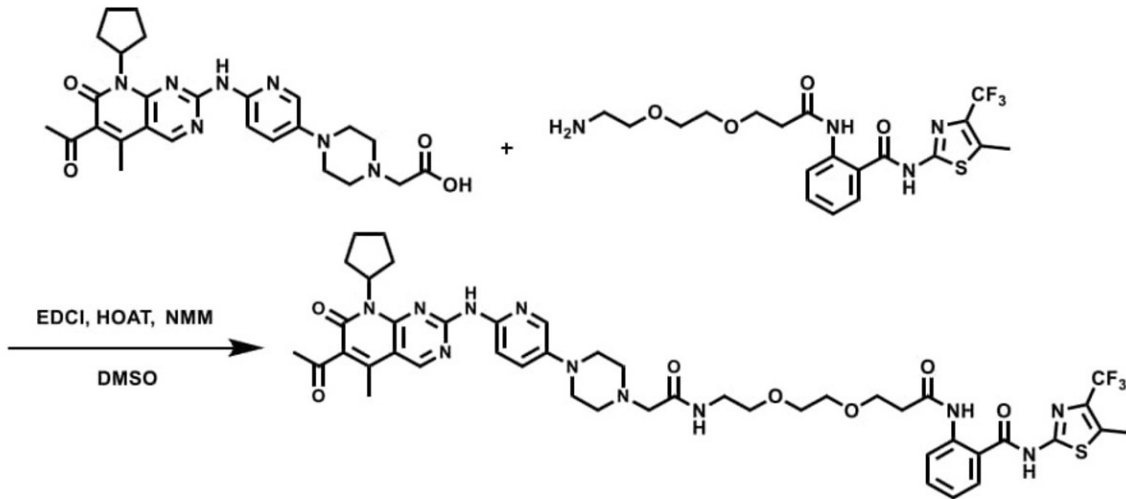
実施例146. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド(CPD-077)

【1220】

【化224】

スキーム146

10



20

【1221】

CPD-077を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(16.1mg、77%の収率)。MS(ESI)m/z=948.4[M+H]⁺。

【1222】

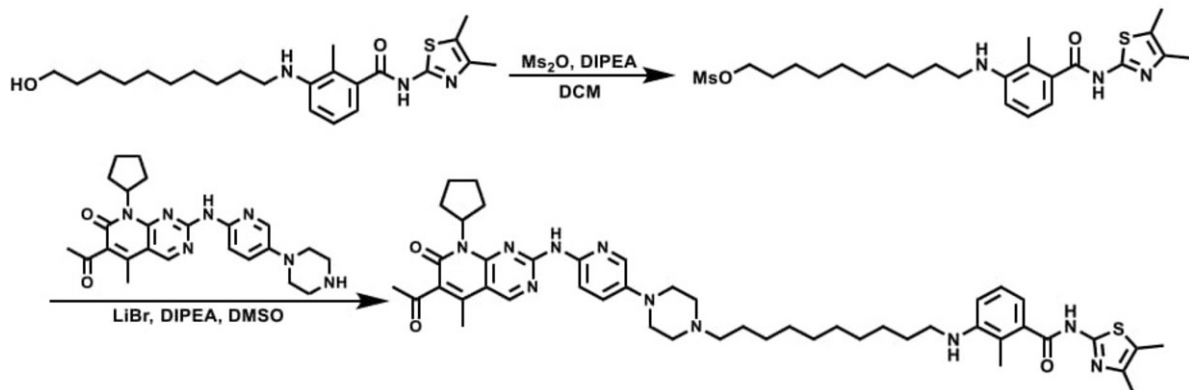
30

実施例147. 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)デシル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド(CPD-078)

【1223】

【化225】

スキーム147



40

50

【1224】

工程1. 10-((3-((4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)デシルメタンスルホネートの合成

【1225】

N-(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)-3-((10-ヒドロキシデシル)アミノ)-2-メチルベンズアミド (10 mg、0.02 mmol) と DIPEA (13 mg、0.1 mmol) との DCM (5 mL) 溶液に、Ms₂O (7 mg、0.04 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、水 (10 mL) に注ぎ入れ、DCM (10 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。MS (ESI) m/z = 496.2 [M+H]⁺。

10

【1226】

工程2. 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)デシル)アミノ)-N-(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド)の合成

【1227】

10-((3-((4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)デシルメタンスルホネート (10 mg、0.02 mmol) と 6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-2-((5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン (8.9 mg、0.02 mmol) との DMSO (2 mL) 溶液に、LiBr (5 mg、0.04 mmol) および DIPEA (13 mg、0.1 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 100℃ で 1 時間攪拌した。室温に降温した後、混合物を逆相クロマトグラフィーおよび分取 TLC によって精製することで、所望の生成物 (3.8 mg、22% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 847.5 [M+H]⁺。

20

【1228】

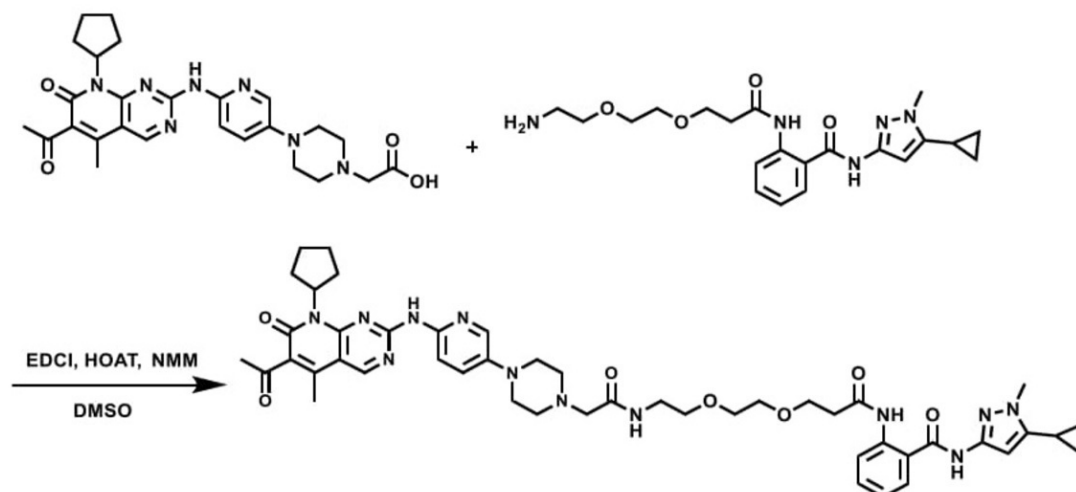
実施例148. 2-((3-((2-((2-((2-((4-((6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド) (CPD-079)

30

【1229】

【化226】

スキーム 148



40

50

【1230】

CPD-079を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（7.5 mg、38%の収率）。MS（ESI） $m/z = 903.5$ [M+H]⁺。

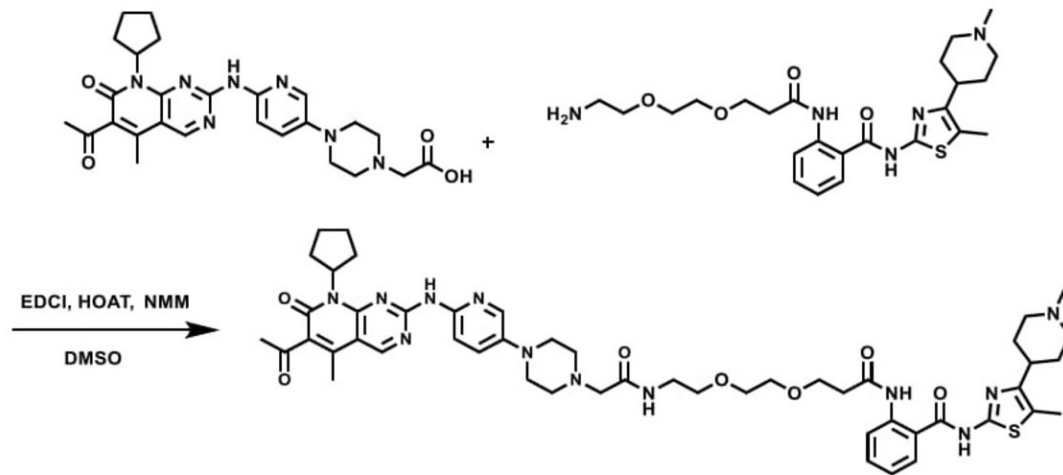
【1231】

実施例149. 2-（3-（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）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（5-メチル-4-（1-メチルピペリジン-4-イル）チアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-080）

【1232】

【化227】

スキーム 149



【1233】

CPD-080を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（3.3 mg、16%の収率）。MS（ESI） $m/z = 977.5$ [M+H]⁺。

【1234】

実施例150. 2-（3-（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）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（5-フルオロピリジン-2-イル）ベンズアミド（CPD-081）

【1235】

10

20

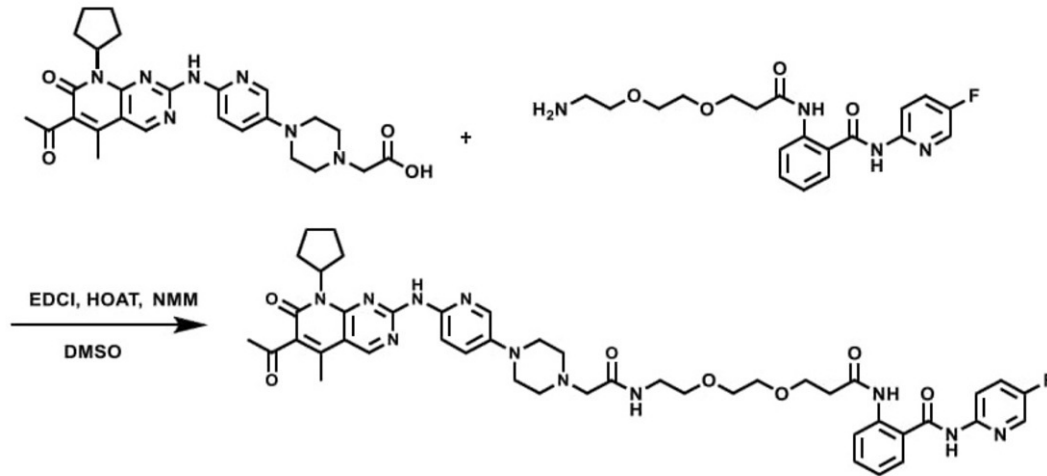
30

40

50

【化 2 2 8】

スキーム 150



10

【1 2 3 6】

CPD-081を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(25.3mg、39%の収率)。MS (ESI) $m/z = 878.5 [M+H]^+$ 。

20

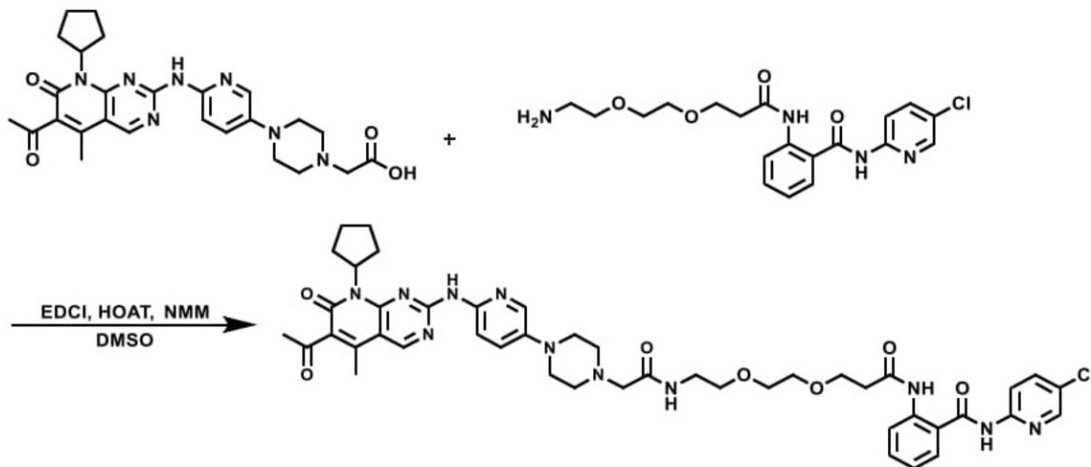
【1 2 3 7】

実施例 151. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-(6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)acetamido)ethoxy)ethoxy)propanamide (CPD-082)

【1 2 3 8】

【化 2 2 9】

スキーム 151



30

40

【1 2 3 9】

CPD-082を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(10.1mg、13%の収率)。MS (ESI) $m/z = 894.5 [M+H]^+$ 。

【1 2 4 0】

実施例 152. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-(6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)acetamido)ethoxy)ethoxy)propanamide

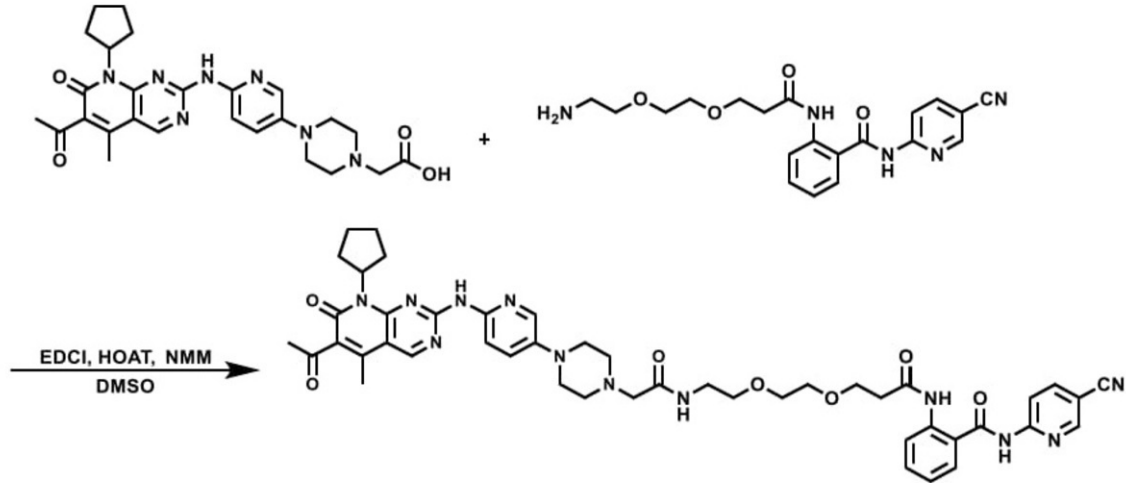
50

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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-シアノピリジン-2-イル)ベンズアミド(CPD-083)

【1241】

【化230】

スキーム 152



【1242】

CPD-083を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(23.5mg、46%の収率)。MS(ESI) $m/z = 885.4$ [M+H]⁺。

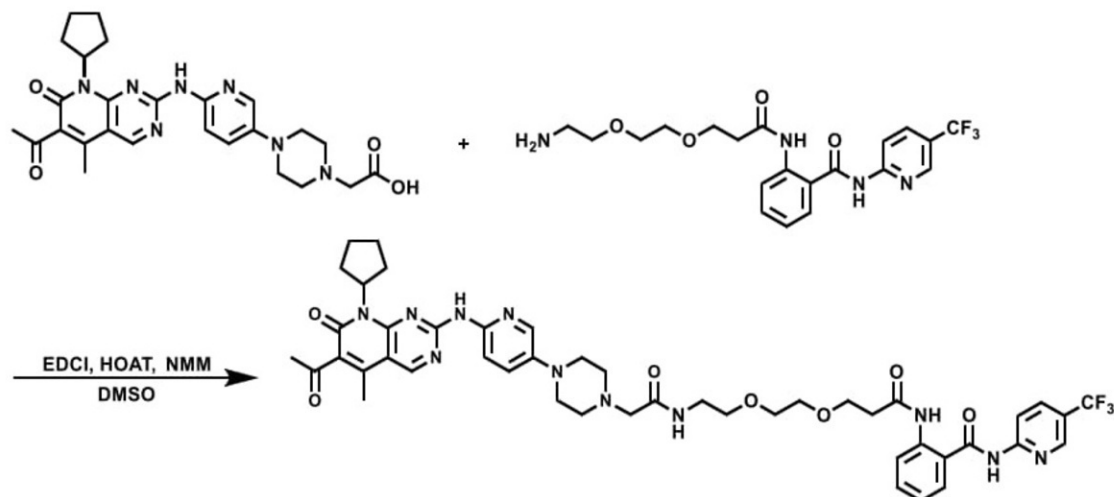
【1243】

実施例153. 2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド(CPD-084)

【1244】

【化231】

スキーム 153



【1245】

CPD-084を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（14.0mg、41%の収率）。MS（ESI） $m/z = 928.4$ [M+H]⁺。

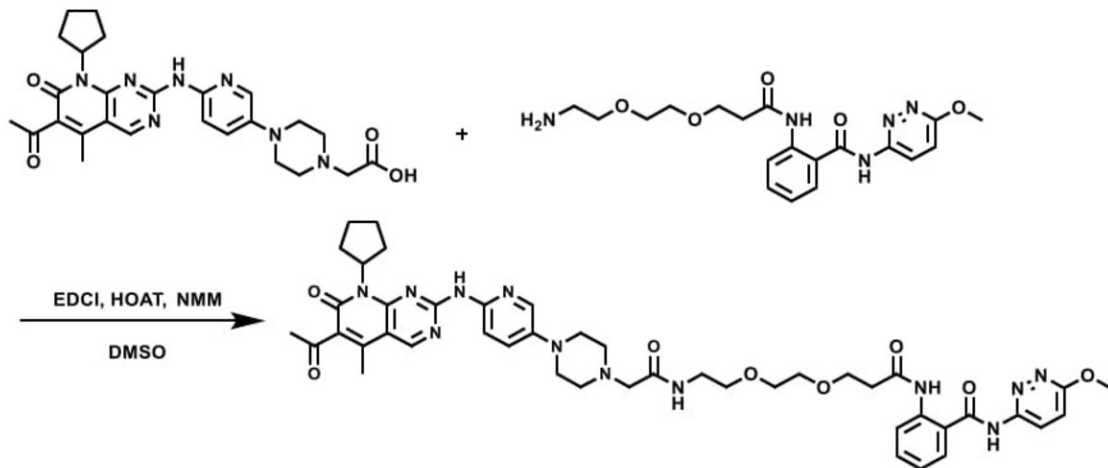
【1246】

実施例154. 2-（3-（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）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（6-メトキシピリダジン-3-イル）ベンズアミド（CPD-085）

【1247】

【化232】

スキーム154



【1248】

CPD-085を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（15.0mg、34%の収率）。MS（ESI） $m/z = 891.5$ [M+H]⁺。

【1249】

実施例155. 3-（（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）エチル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エチル）アミノ）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-メチルベンズアミド（CPD-086）

【1250】

10

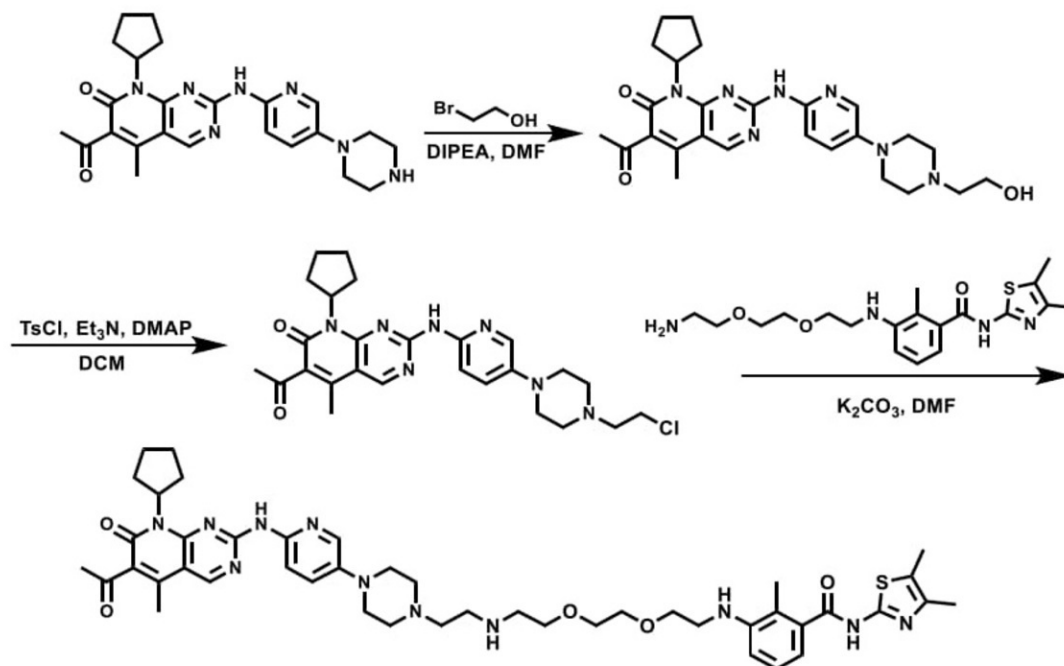
20

30

40

50

スキーム 155



工程 1. 6-アセチル-8-シクロペンチル-2-(5-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンの合成

6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-2-((5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(400mg、0.89mmol)のDMF(10mL)溶液に、2-ブロモメタン-1-オール(333mg、2.68mmol)およびDIEA(176mg、0.54mmol)を室温で添加した。反応混合物を90℃で2時間攪拌した。室温に降温した後、反応混合物を水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(50mLで3回)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物(400mg、91%の収率)を黄色固形物として得た。MS(ESI)m/z = 492.3 [M+H]⁺。

工程 2. 6-アセチル-2-(5-(4-(2-クロロエチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-8-シクロペンチル-5-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オンの合成

6-アセチル-8-シクロペンチル-2-((5-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(100mg、0.20mmol)のDCM(20mL)溶液に、4-メチルベンゼンスルホニルクロリド(40mg、0.60mmol)、Et₃N(101mg、1.00mmol)、およびDMAP(37mg、0.30mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、水(20mL)でクエンチし、DCM(30mLで2回)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物(90mg、86%の収率)を淡黄色固形物として得

た。MS (ESI) $m/z = 510.4 [M+H]^+$ 。

【1255】

工程3. 3-((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)エチル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミドの合成

【1256】

6-アセチル-2-((5-(4-(2-クロロエチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-8-シクロペンチル-5-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(50mg、0.10mmol)のDMF(5mL)溶液に、3-((2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド(20mg、0.05mmol)および K_2CO_3 (35mg、0.25mmol)を室温で添加した。反応混合物を90℃で4時間撹拌した。室温に降温した後、反応物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(20mLで3回)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物(4mg、9%の収率)を黄色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 866.5 [M+H]^+$ 。

10

【1257】

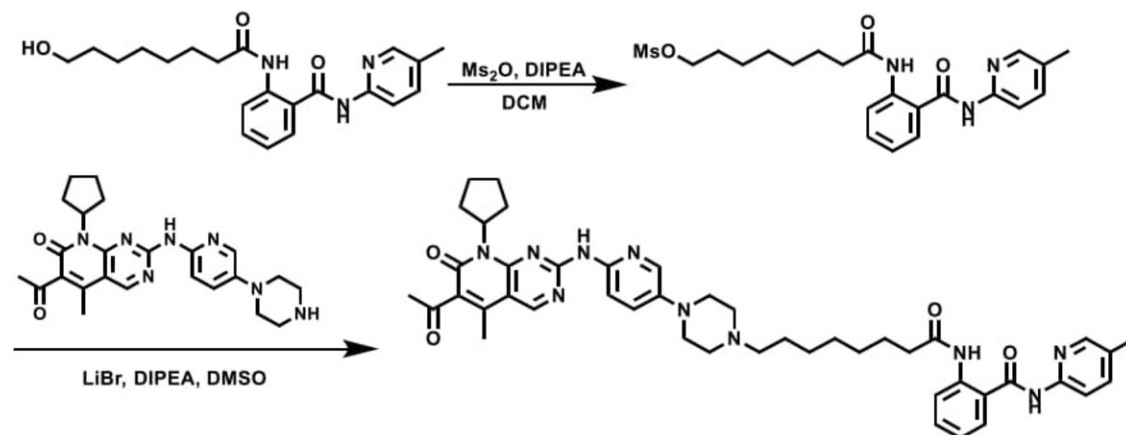
実施例156. 2-(8-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)オクタンアミド)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド(CPD-183)

20

【1258】

【化234】

スキーム156



30

40

【1259】

CPD-183を、CPD-078の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(13.0mg、2工程にわたり29%の収率)。MS (ESI) $m/z = 799.5 [M+H]^+$ 。

【1260】

実施例157. 2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-シクロプロピルピリジン-2-イル)

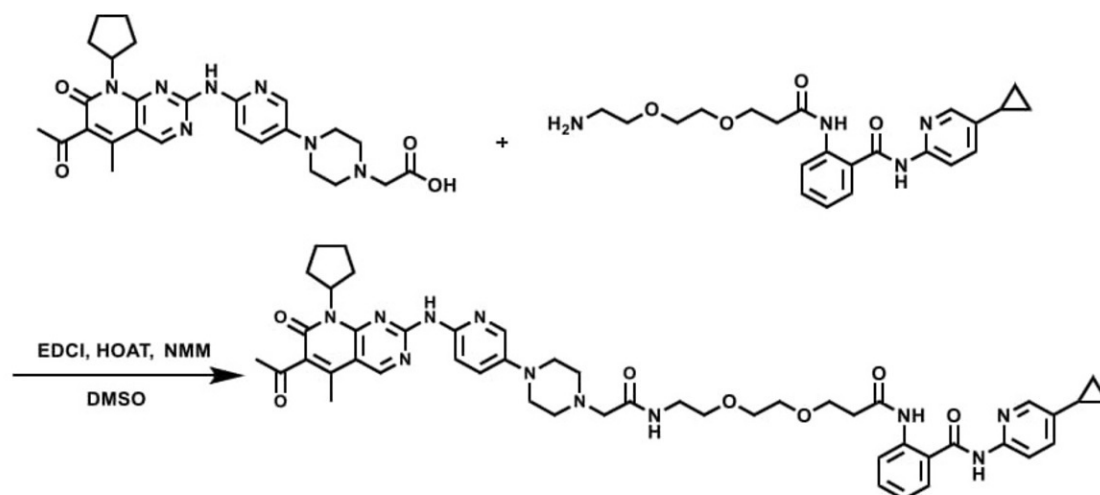
50

ベンズアミド (CPD-184)

【1261】

【化235】

スキーム 157



10

【1262】

CPD-184を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(17.7mg、54%の収率)。MS (ESI) $m/z = 900.5$ [M+H]⁺。

20

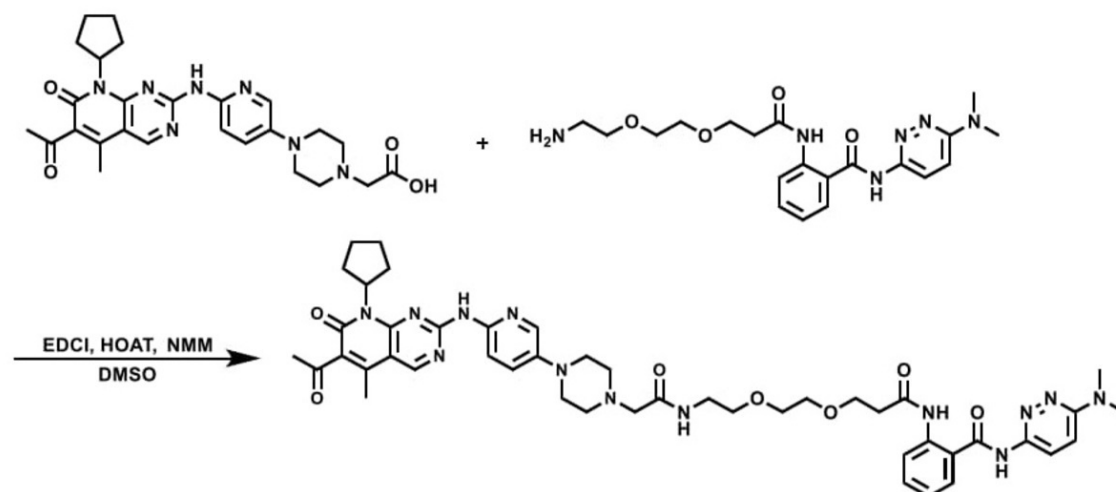
【1263】

実施例158. 2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)ベンズアミド (CPD-185)

【1264】

【化236】

スキーム 158



40

【1265】

CPD-185を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(3.9mg、18%の収率)。MS (ESI) $m/z = 904.5$ [M+H]⁺

50

。

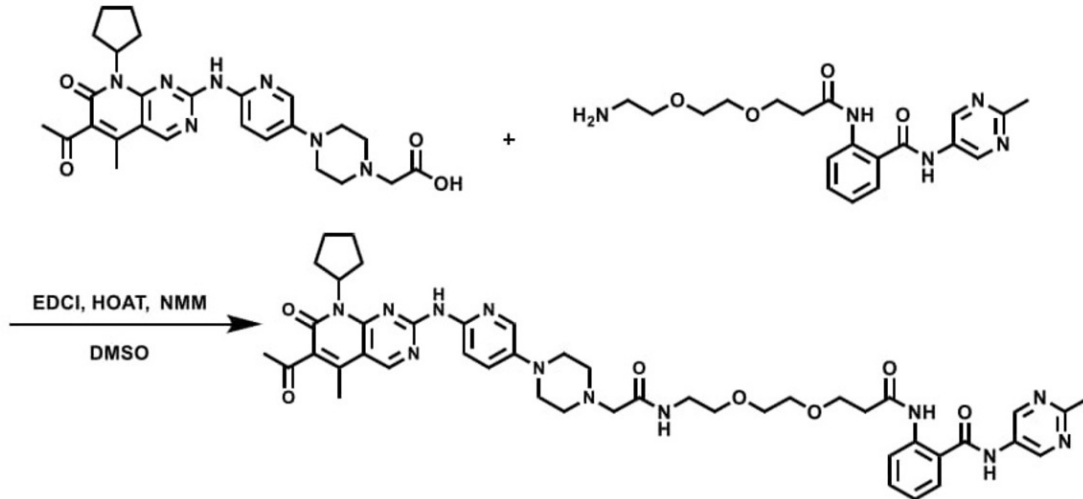
【1266】

実施例159. 2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(2-メチルピリミジン-5-イル)ベンズアミド(CPD-186)

【1267】

【化237】

スキーム 159



【1268】

CPD-186を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(22.5mg、44%の収率)。MS(ESI) $m/z = 875.5$ [M+H]⁺。

【1269】

実施例160. 2-(3-(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)エチル)アミノ)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(CPD-187)

【1270】

10

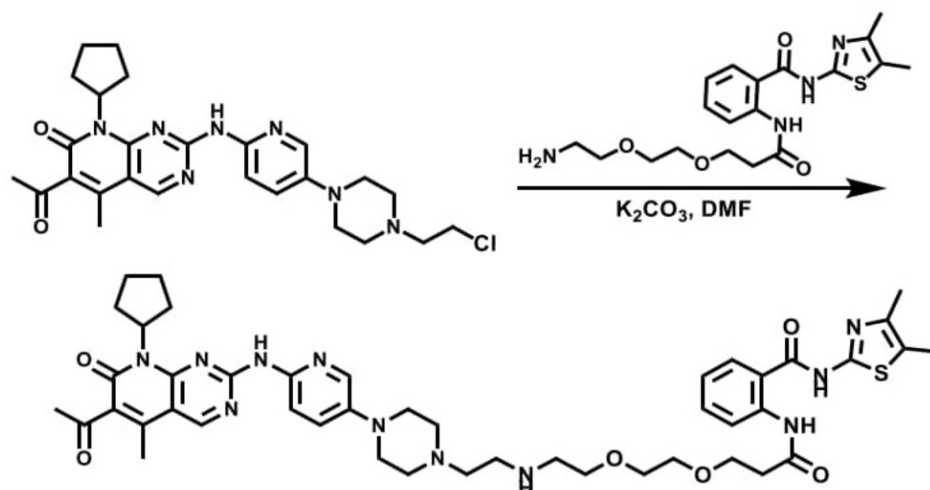
20

30

40

50

スキーム 160

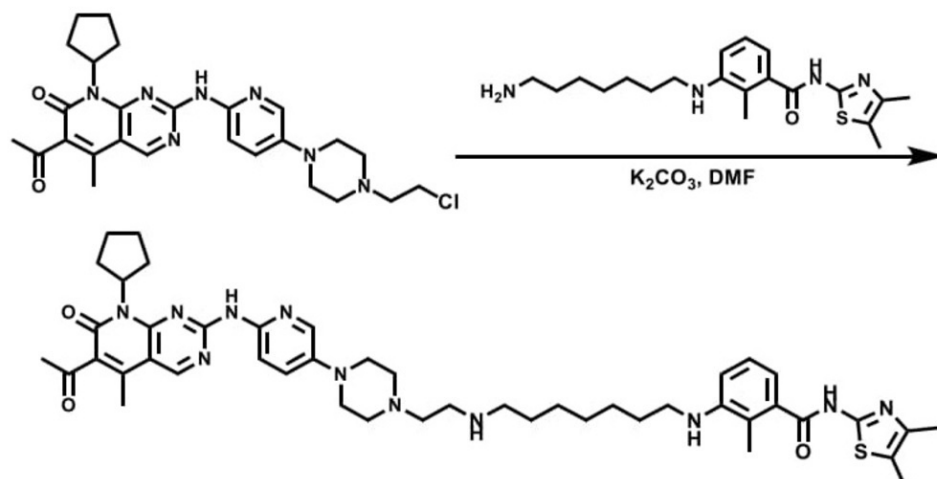


10

20

【化 2 3 9】

スキーム 161



30

40

実施例 162. 4 - ((2 - アミノエチル) アミノ) - 2 - メチル - N - (5 - メチルチ

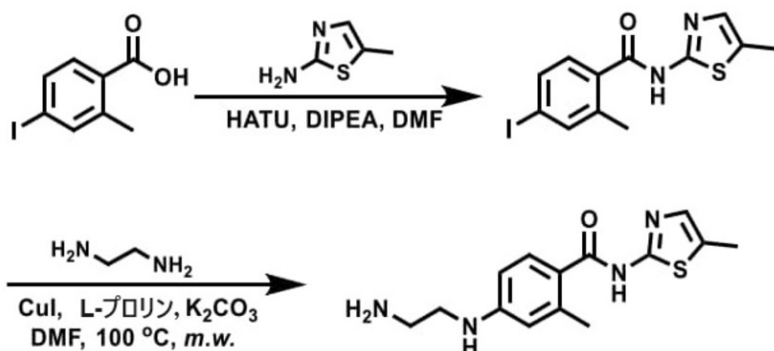
50

アゾール-2-イル) ベンズアミド (B L 1-81)

【1276】

【化240】

スキーム 162



10

【1277】

工程 1. 4-ヨード-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル) ベンズアミドの合成

【1278】

4-ヨード-2-メチル安息香酸 (6 g、22.9 mmol) と 5-メチルチアゾール-2-アミン (2.75 g、24.0 mmol) との DMF (50 mL) 溶液に、DIPEA (5.9 g、45.8 mmol) および HATU (10.4 g、27.5 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。室温に降温した後、溶液を水 (200 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (100 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物 (6 g、73% の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 359.0 [M+H]⁺。

【1279】

工程 2. 4-((2-アミノエチル) アミノ) -2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル) ベンズアミドの合成

【1280】

4-ヨード-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル) ベンズアミド (200 mg、0.559 mmol)、エタン-1, 2-ジアミン (207 mg、2.80 mmol)、L-プロリン (64 mg、0.559 mmol)、CuI (106 mg、0.559 mmol)、および K₂CO₃ (155 mg、1.12 mmol) の DMF (5 mL) 溶液を、アルゴン雰囲気下、マイクロウェーブ照射によって 100 °C で 1 時間攪拌した。室温に降温した後、混合物を逆相クロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物 (175 mg、77% の収率) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.88 (br s, 1H), 7.75 (br s, 3H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.48-6.46 (m, 2H), 3.33 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。MS (ESI) m/z = 291.1 [M+H]⁺。

40

【1281】

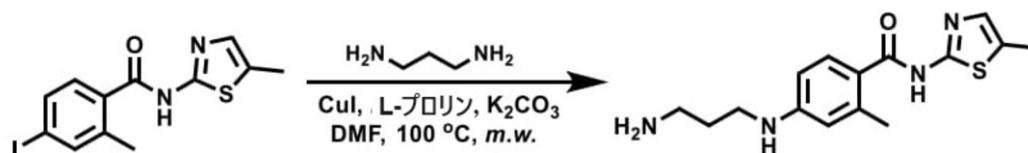
実施例 163. 4-((3-アミノプロピル) アミノ) -2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル) ベンズアミド (B L 1-184)

【1282】

50

【化 2 4 1】

スキーム 163



【1 2 8 3】

10

BL 1-184を、BL 1-81の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した(140mg、60%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.82 (brs, 1H), 7.82 (brs, 3H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.18 (brs, 1H), 6.44-6.42 (m, 2H), 3.15 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.84-1.77 (m, 2H)。MS (ESI) m/z = 305.1 [M+H]⁺。

【1 2 8 4】

実施例 164. 4-((4-アミノブチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL 1-185)

20

【1 2 8 5】

【化 2 4 2】

スキーム 164



30

【1 2 8 6】

BL 1-185を、BL 1-81の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した(160mg、66%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (brs, 1H), 7.67 (brs, 3H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.43-6.40 (m, 2H), 3.09 (t, J=6.4 Hz, 1H), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.64-1.55 (m, 4H)。MS (ESI) m/z = 319.1 [M+H]⁺。

【1 2 8 7】

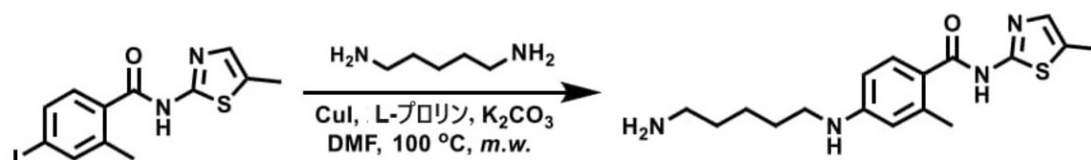
実施例 165. 4-((5-アミノペンチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL 1-186)

40

【1 2 8 8】

【化 2 4 3】

スキーム 165



50

【1289】

BL1-186を、BL1-81の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した(120mg、61%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.83 (brs, 1H), 7.71 (brs, 3H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.42-6.39 (m, 2H), 3.05 (t, J=6.8 Hz, 1H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.60-1.52 (m, 4H), 1.43-1.36 (m, 2H)。MS (ESI) m/z = 333.1 [M+H]⁺。

【1290】

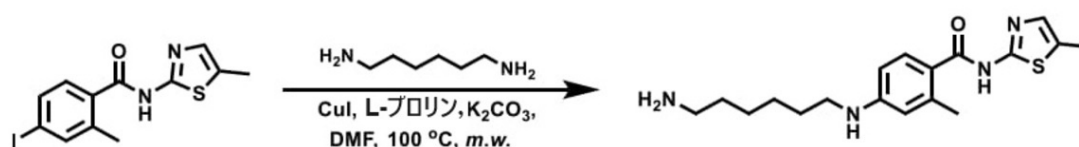
実施例166. 4-((6-アミノヘキシル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-187)

10

【1291】

【化244】

スキーム 166



20

【1292】

BL1-187を、BL1-81の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した(200mg、78%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (brs, 1H), 7.66 (brs, 3H), 7.45 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.21 (brs, 1H), 6.42-6.40 (m, 2H), 3.05 (t, J=6.8 Hz, 1H), 2.82-2.73 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.57-1.49 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 4H)。MS (ESI) m/z = 347.1 [M+H]⁺。

【1293】

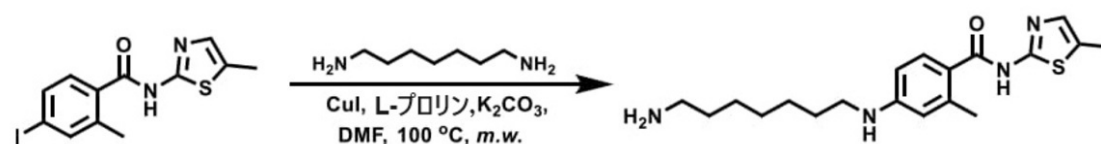
実施例167. 4-((7-アミノヘプチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-188)

30

【1294】

【化245】

スキーム 167



40

【1295】

BL1-188を、BL1-81の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した(170mg、64%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (brs, 1H), 7.69 (brs, 3H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15 (brs, 1H), 6.42-6.39 (m, 2H), 3.05 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.54-1.51 (m, 4H), 1.37-1.31 (m, 6H)。MS (ESI) m/z = 361.2 [M+H]⁺。

【1296】

実施例168. 4-((8-アミノオクチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチル

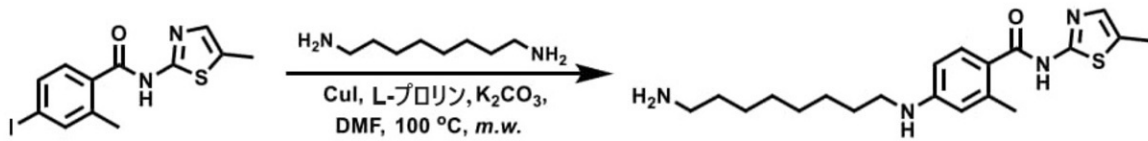
50

チアゾール-2-イル) ベンズアミド (B L 1-189)

【1297】

【化246】

スキーム 168



10

【1298】

B L 1-189を、B L 1-81の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した(160mg、59%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.76 (brs, 1H), 7.63 (brs, 3H), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.19 (brs, 1H), 6.41-6.39 (m, 2H), 3.04 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.57-1.48 (m, 4H), 1.35-1.23 (m, 8H)。MS (ESI) m/z = 375.2 [M+H]⁺。

【1299】

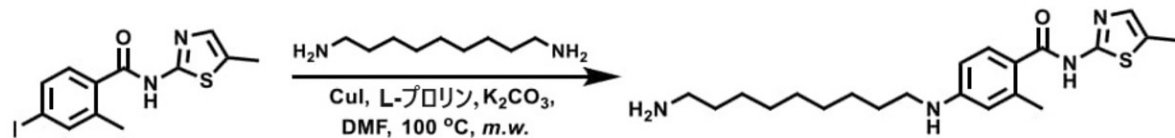
実施例 169. 4-((9-アミノノニル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (B L 1-190)

20

【1300】

【化247】

スキーム 169



30

【1301】

B L 1-190を、B L 1-81の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した(70mg、25%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.86 (brs, 1H), 7.75 (brs, 3H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15 (brs, 1H), 6.41-6.39 (m, 2H), 3.03 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.94-2.71 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.54-1.49 (m, 4H), 1.35-1.26 (m, 10H)。MS (ESI) m/z = 389.2 [M+H]⁺。

【1302】

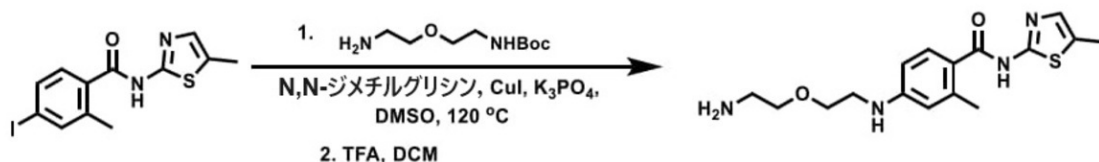
実施例 170. 4-((2-(2-アミノエトキシ)エチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (B L 1-191)

40

【1303】

【化248】

スキーム 170



50

【1304】

工程1. tert-ブチル(2-(2-(3-メチル-4-(5-メチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)エトキシ)エチル)カルバメートの合成
【1305】

4-ヨード-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(300mg、0.838mmol)とtert-ブチル(2-(2-アミノエトキシ)エチル)カルバメート(256mg、1.26mmol)とのDMSO(10mL)溶液に、N,N-ジメチルグリシン(86mg、0.838mmol)、CuI(159mg、0.838mmol)、およびK₃PO₄(355mg、1.68mmol)を室温で添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気での保護とともにマイクロウェーブ照射下、120℃で4時間攪拌した。室温に降温した後、溶液を水(50mL)に注ぎ入れ、酢酸エチル(50mLで3回)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製することで、所望の生成物(160mg、44%の収率)を黄色固形物として得た。MS(ESI)m/z=435.2[M+H]⁺。

10

【1306】

工程2. 4-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成
【1307】

tert-ブチル(2-(2-(3-メチル-4-(5-メチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)エトキシ)エチル)カルバメート(160mg、0.369mmol)のDCM(3mL)溶液に、TFA(2mL)を室温で添加した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、分取HPLCによって精製することで、所望の化合物(121mg、98%の収率)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 11.82(s, 1H), 7.77(s, 3H), 7.46(d, J=8.0Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 6.47-6.44(m, 2H), 3.62-3.59(m, 4H), 3.29-3.26(m, 2H), 3.03-2.99(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.35(s, 3H)。MS(ESI)m/z=335.2[M+H]⁺。

20

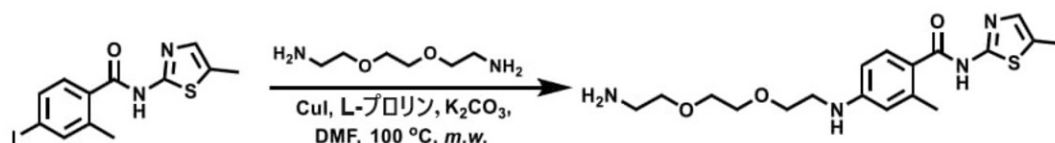
【1308】

実施例171. 4-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(BL1-192)
【1309】

30

【化249】

スキーム 171



40

【1310】

BL1-192を、BL1-81の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した(110mg、40%の収率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.85(brs, 1H), 7.86(brs, 3H), 7.45(d, J=8.0Hz, 1H), 7.16(brs, 1H), 6.47-6.44(m, 2H), 3.61-3.55(m, 8H), 3.26(t, J=5.8Hz, 2H), 3.00-2.93(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.35(s, 3H)。MS(ESI)m/z=3

50

79.1 [M+H]⁺。

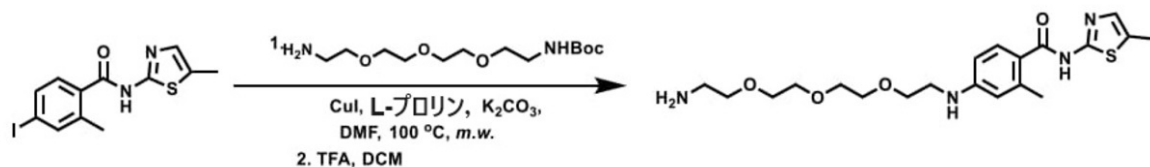
【1311】

実施例172. 4-((2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-193)

【1312】

【化250】

スキーム 172



10

【1313】

BL1-193を、BL1-81およびBL1-191の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した(92mg、2工程にわたり19%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.81 (brs, 1H), 7.76 (brs, 3H), 7.45 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.46-6.43 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 12H), 3.25 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。MS (ESI) m/z = 423.2 [M+H]⁺。

20

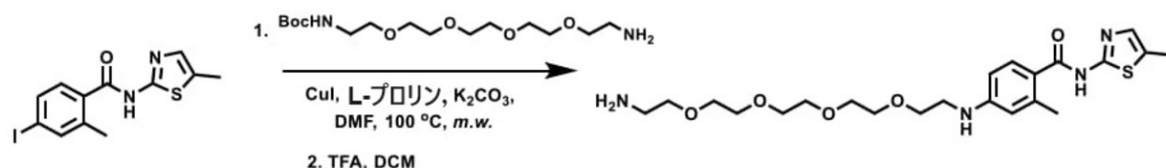
【1314】

実施例173. 4-((14-アミノ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-194)

【1315】

【化251】

スキーム 173



30

【1316】

BL1-194を、BL1-81およびBL1-191の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した(160mg、2工程にわたり41%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.83 (brs, 1H), 7.80 (s, 3H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.46-6.43 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 16H), 3.26-3.23 (m, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。MS (ESI) m/z = 467.2 [M+H]⁺。

40

【1317】

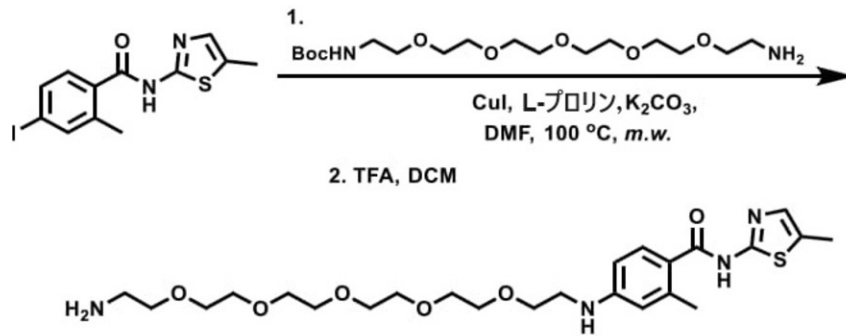
実施例174. 4-((17-アミノ-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-195)

【1318】

50

【化 2 5 2】

スキーム 174



10

【1 3 1 9】

B L 1 - 1 9 5 を、B L 1 - 8 1 および B L 1 - 1 9 1 の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (40 mg、2 工程にわたり 6 % の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (brs, 1H), 7.76 (brs, 3H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.46 - 6.43 (m, 2H), 3.59 - 3.51 (m, 20H), 3.25 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.99 - 2.94 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。MS (ESI) m/z = 511.2 [M+H]⁺。

20

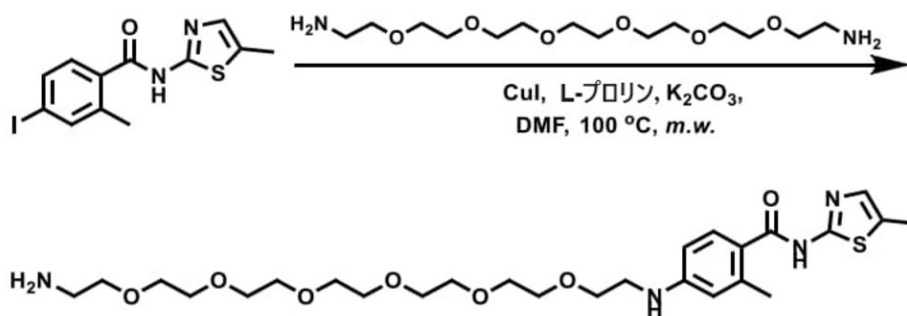
【1 3 2 0】

実施例 175. 4 - ((2 0 - アミノ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 - ヘキサオキサアイコシル) アミノ) - 2 - メチル - N - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (B L 1 - 1 9 6)

【1 3 2 1】

【化 2 5 3】

スキーム 175



30

【1 3 2 2】

B L 1 - 1 9 6 を、B L 1 - 8 1 の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (85 mg、17 % の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.79 (brs, 1H), 7.76 (brs, 3H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (brs, 1H), 6.46 - 6.43 (m, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 20H), 3.25 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.99 - 2.95 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。MS (ESI) m/z = 555.3 [M+H]⁺。

40

【1 3 2 3】

実施例 176. 4 - ((2 - (2 - (4 - (5 - アセチル - 3 - (7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピ

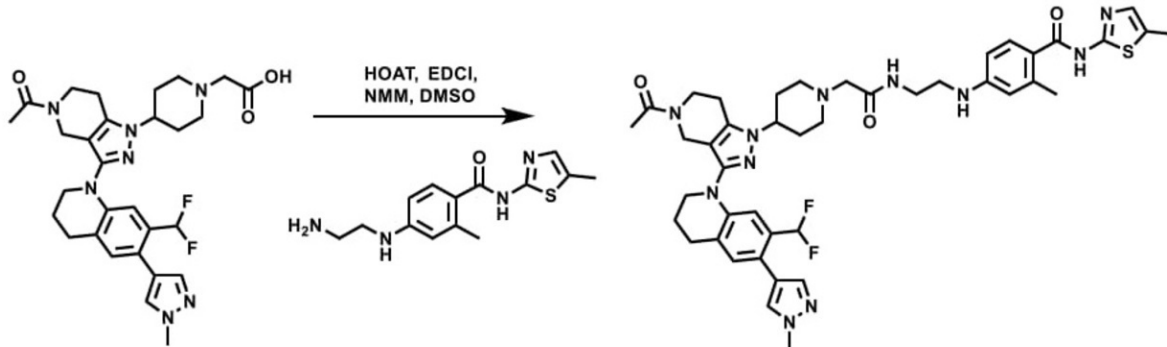
50

リジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) アセトアミド) エチル) アミノ) -2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル) ベンズアミド (CPD-189)

【1324】

【化254】

スキーム 176



10

【1325】

CPD-189を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した(4.3 mg、16%の収率)。MS (ESI) $m/z = 840.9$ [M+H]⁺。

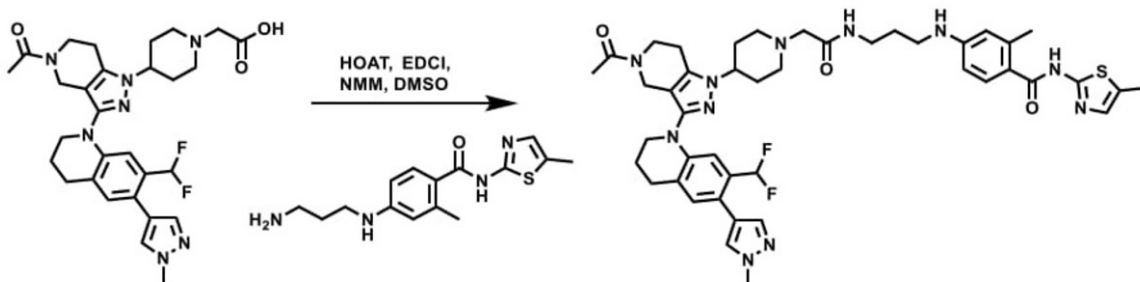
【1326】

実施例 177. 4-((3-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)プロピル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-190)

【1327】

【化255】

スキーム 177



30

【1328】

CPD-190を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した(11.2 mg、40%の収率)。MS (ESI) $m/z = 854.8$ [M+H]⁺。

【1329】

実施例 178. 4-((4-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)ブチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-191)

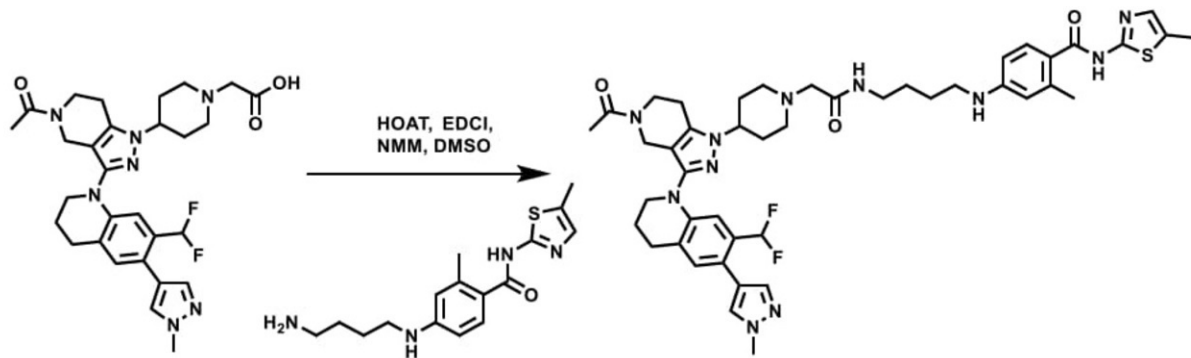
【1330】

40

50

【化 2 5 6】

スキーム 178



10

【1 3 3 1】

CPD-191を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した（11.7 mg、38%の収率）。MS（ESI） $m/z = 868.7$ [M+H]⁺。

【1 3 3 2】

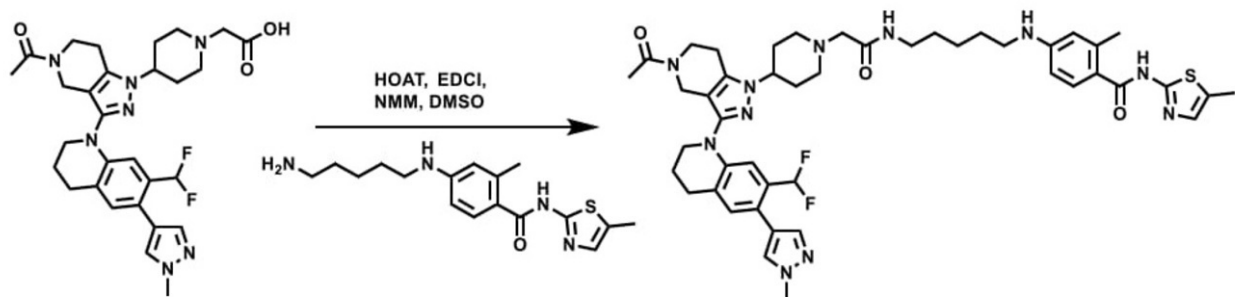
実施例 179. 4-((5-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-192)

20

【1 3 3 3】

【化 2 5 7】

スキーム 179



30

【1 3 3 4】

CPD-192を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した（10.1 mg、35%の収率）。MS（ESI） $m/z = 882.9$ [M+H]⁺。

【1 3 3 5】

実施例 180. 4-((6-(2-(4-(A-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)ヘキシル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-193)

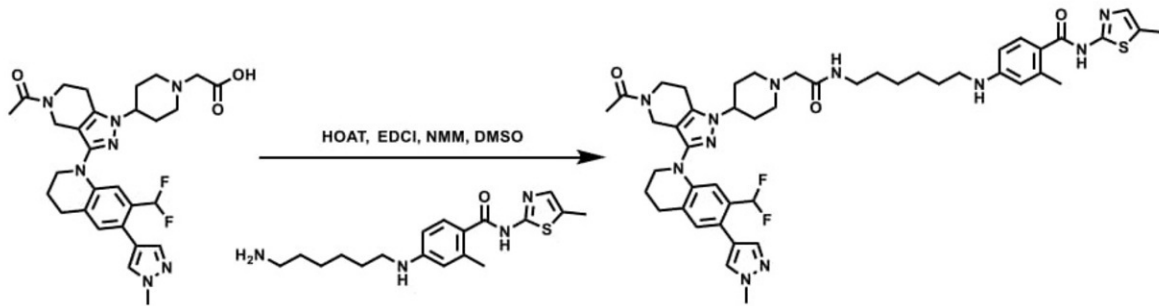
40

【1 3 3 6】

50

【化 2 5 8】

スキーム 180



10

【1 3 3 7】

CPD-193を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した（11.9 mg、50%の収率）。MS（ESI） $m/z = 897.0$ [M+H]⁺。

【1 3 3 8】

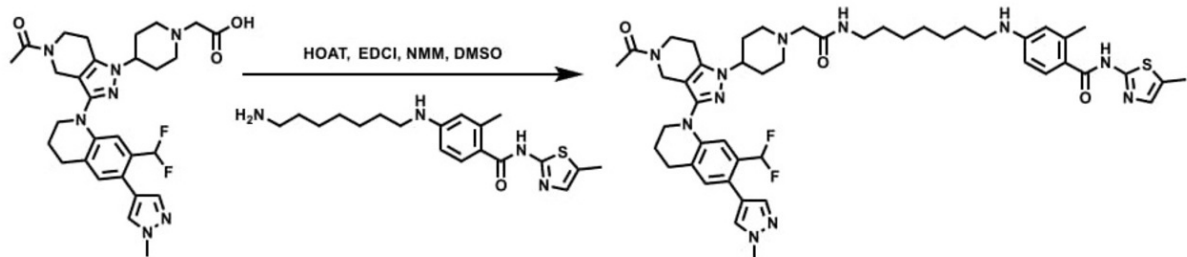
実施例 181. 4-((7-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-194)

20

【1 3 3 9】

【化 2 5 9】

スキーム 181



30

【1 3 4 0】

CPD-194を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した（16.5 mg、51%の収率）。MS（ESI） $m/z = 910.9$ [M+H]⁺。

【1 3 4 1】

実施例 182. 4-((8-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)オクチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-195)

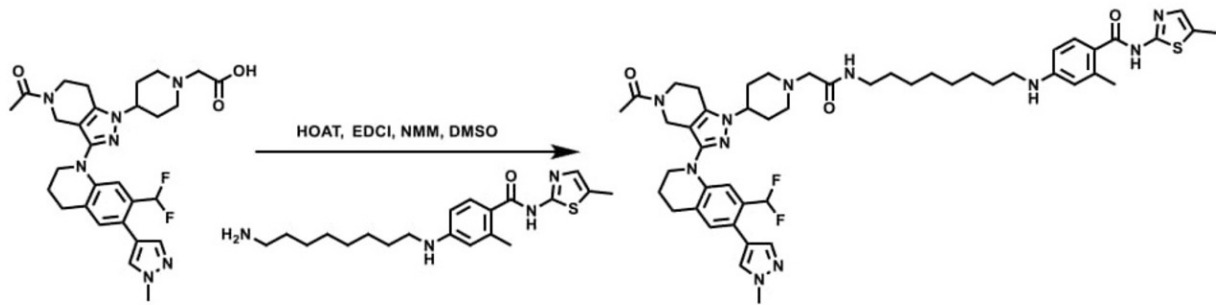
40

【1 3 4 2】

50

【化 2 6 0】

スキーム 182



10

【1 3 4 3】

CPD-195を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した（16.2 mg、50%の収率）。MS（ESI） $m/z = 924.9$ [M+H]⁺。

【1 3 4 4】

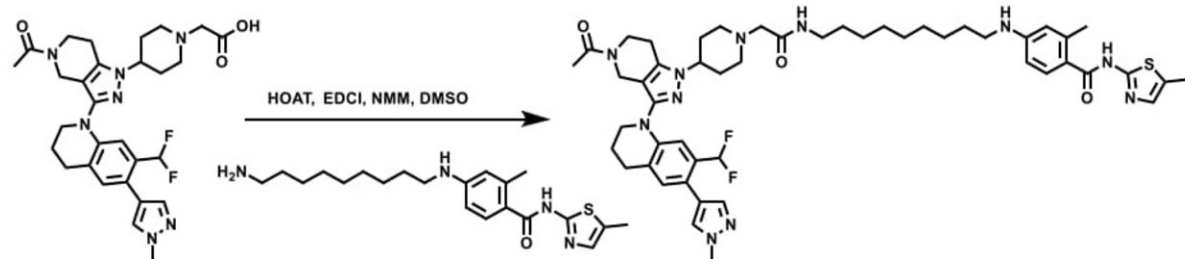
実施例 183. 4-((9-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)ノニル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-196)

20

【1 3 4 5】

【化 2 6 1】

スキーム 183



30

【1 3 4 6】

CPD-196を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した（15.8 mg、48%の収率）。MS（ESI） $m/z = 939.0$ [M+H]⁺。

【1 3 4 7】

実施例 184. 4-((2-(2-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-197)

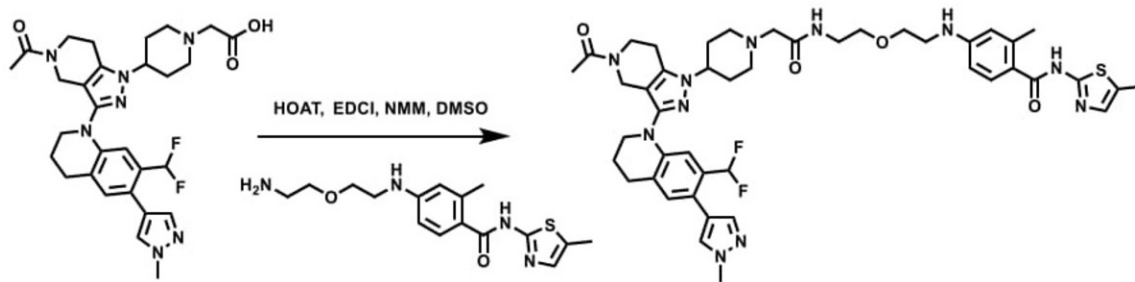
40

【1 3 4 8】

50

【化 2 6 2】

スキーム 184



10

【 1 3 4 9 】

CPD-197を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した(23 mg、65%の収率)。MS (ESI) m/z = 884.7 [M+H]⁺。

【 1 3 5 0 】

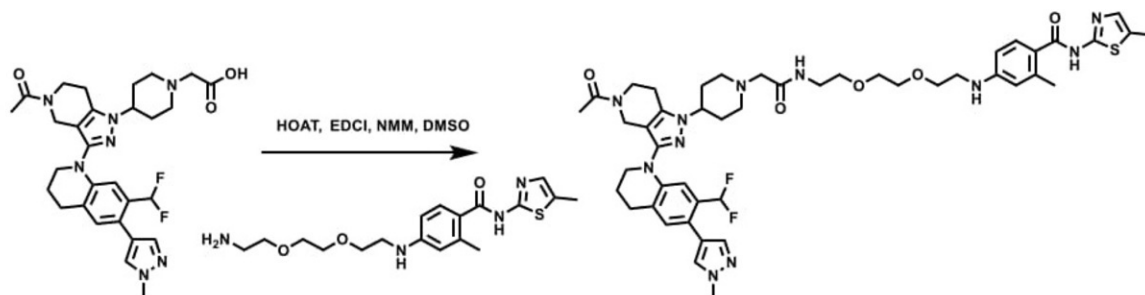
実施例 185. 4 - (2 - (2 - (2 - (2 - (4 - (5 - アセチル - 3 - (7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド) エトキシ) エトキシ) エチル) アミノ) - 2 - メチル - N - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (CPD - 198)

20

【 1 3 5 1 】

【化 2 6 3】

スキーム 185



30

【 1 3 5 2 】

CPD-198を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した(18 mg、49%の収率)。MS (ESI) $m/z = 928.8$ [M+H]⁺。

【 1 3 5 3 】

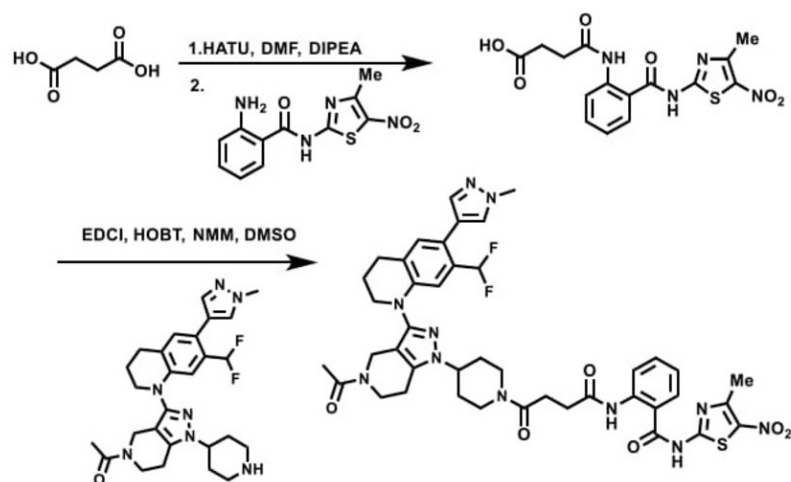
実施例 186. 2 - (4 - (4 - (5 - アセチル - 3 - (7 - (ジフルオロメチル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - オキソブタンアミド) - N - (4 - メチル - 5 - ニトロチアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (CPD - 199)

40

【 1 3 5 4 】

【化 2 6 4】

スキーム 186



10

【1 3 5 5】

工程 1. 4-((2-((4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソブタン酸の合成

20

【1 3 5 6】

コハク酸 (700 mg、5.40 mmol)、HATU (615 mg、1.62 mmol)、および DIPEA (418 mg、3.24 mmol) の DMF (10 mL) 溶液を、室温で 30 分間攪拌した。次いで 2-アミノ-N-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド (300 mg、1.08 mmol) を室温で添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を逆相クロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物 (120 mg、32% の収率) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.45 (brs, 1H), 12.24 (brs, 1H), 10.25 (brs, 1H), 7.75–7.71 (m, 2H), 7.57 (dt, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.55–2.51 (m, 2H), 2.49–2.44 (m, 2H)。MS (ESI) m/z = 379.0 [M+H]⁺。

30

【1 3 5 7】

工程 2. 2-(4-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-4-オキソブタンアミド)-N-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド

【1 3 5 8】

4-((2-((4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソブタン酸 (6.0 mg、0.0155 mmol) と 1-(3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1,4,5,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)エタン-1-オン (8.0 mg、0.0155 mmol) との DMSO (1 mL) 溶液に、EDCI (4.5 mg、0.023 mmol)、HOBT (3.1 mg、0.023 mmol)、および NMM (3.8 mg、0.047 mmol) を室温で添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を分取 HPLC によって精製することで、所望の生成物 (10 mg、74% の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 870.4 [M+H]⁺。

40

50

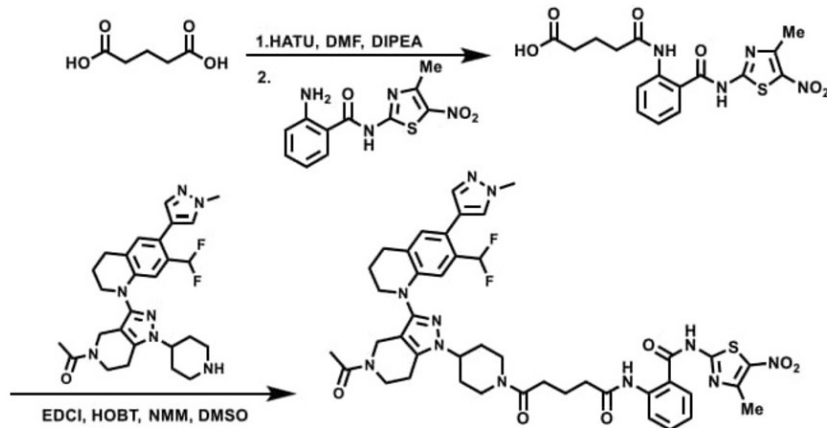
【1359】

実施例187. 2-(5-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-5-オキソペンタンアミド)-N-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド(CPD-200)

【1360】

【化265】

スキーム 187



【1361】

CPD-200を、CPD-199の調製における標準手順に従い合成した(11.8 mg、2工程にわたり27%の収率)。MS(ESI) $m/z = 884.5 [M+H]^+$ 。

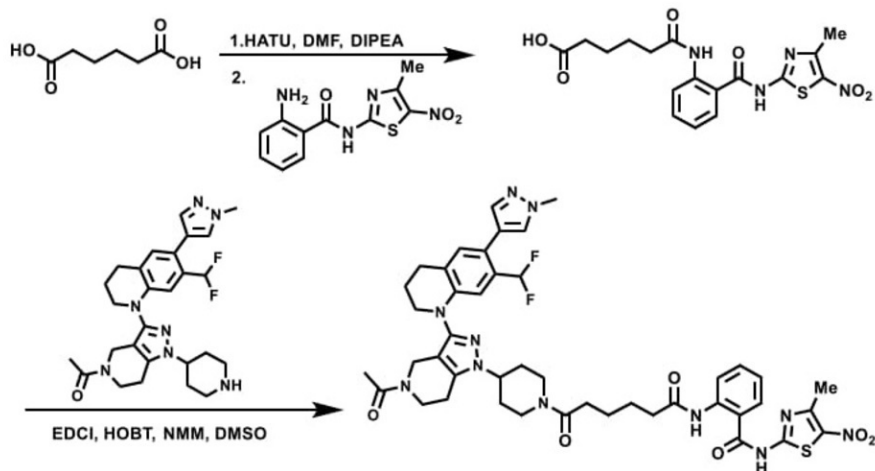
【1362】

実施例188. 2-(6-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-6-オキソヘキサンアミド)-N-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド(CPD-201)

【1363】

【化266】

スキーム 188



10

20

30

40

50

【1364】

CPD-201を、CPD-199の調製における標準手順に従い合成した（12.2 mg、2工程にわたり28%の収率）。MS（ESI） $m/z = 898.5$ [M+H]⁺。

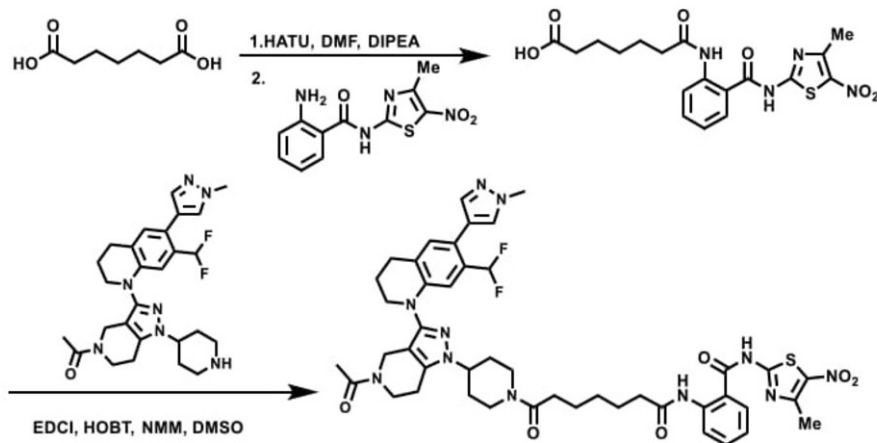
【1365】

実施例189. 2-（7-（4-（5-アセチル-3-（7-（ジフルオロメチル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-3,4-ジヒドロキノリン-1（2H）-イル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル）ピペリジン-1-イル）-7-オキソヘプタンアミド）-N-（4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-202）

【1366】

【化267】

スキーム 189



【1367】

CPD-202を、CPD-199の調製における標準手順に従い合成した（11.7 mg、2工程にわたり24%の収率）。MS（ESI） $m/z = 912.5$ [M+H]⁺。

【1368】

実施例190. 2-（8-（4-（5-アセチル-3-（7-（ジフルオロメチル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-3,4-ジヒドロキノリン-1（2H）-イル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル）ピペリジン-1-イル）-8-オキソオクタンアミド）-N-（4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-203）

【1369】

10

20

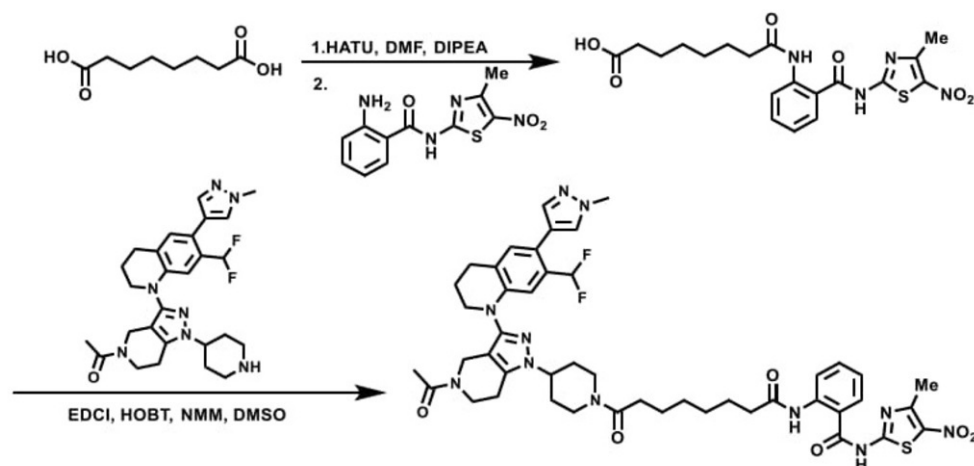
30

40

50

【化 2 6 8】

スキーム 190



10

【1 3 7 0】

CPD-203を、CPD-199の調製における標準手順に従い合成した（9.6 mg、2工程にわたり21%の収率）。MS（ESI） $m/z = 926.6$ [M+H]⁺。

【1 3 7 1】

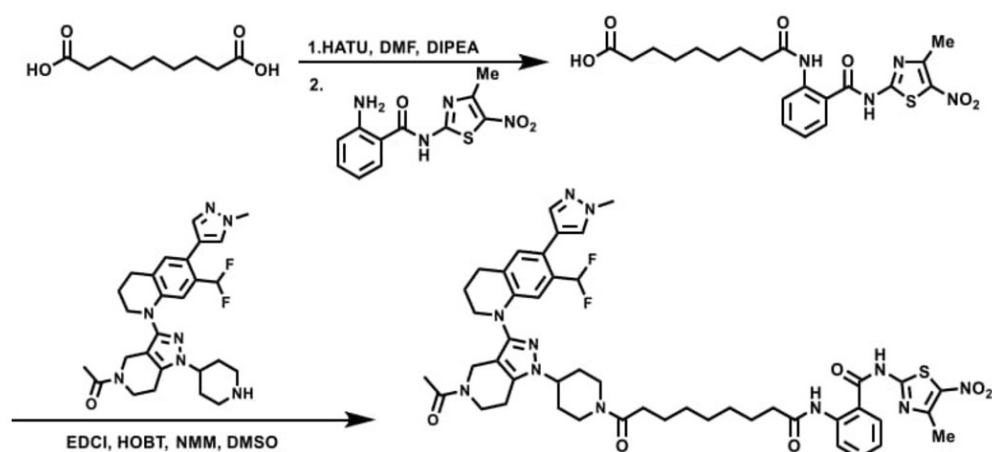
実施例 191. 2-（9-（4-（5-アセチル-3-（7-（ジフルオロメチル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-3,4-ジヒドロキノリン-1（2H）-イル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル）ピペリジン-1-イル）-9-オキソノナンアミド）-N-（4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-204）

20

【1 3 7 2】

【化 2 6 9】

スキーム 191



30

40

【1 3 7 3】

CPD-204を、CPD-199の調製における標準手順に従い合成した（10.8 mg、2工程にわたり23%の収率）。MS（ESI） $m/z = 940.5$ [M+H]⁺。

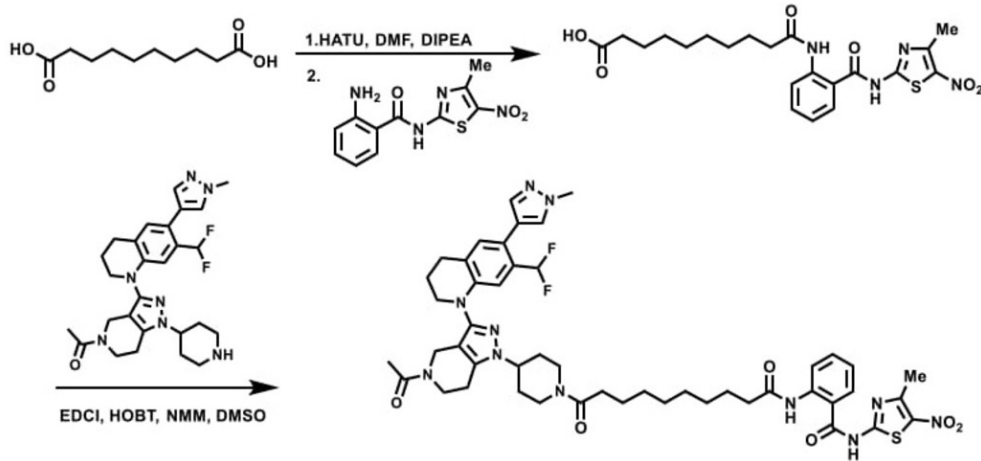
【1 3 7 4】

実施例 192. 2-（10-（4-（5-アセチル-3-（7-（ジフルオロメチル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-3,4-ジヒドロキノリン-1（2H）-イル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン

50

－１－イル）ピペリジン－１－イル）－１０－オキソデカンアミド）－Ｎ－（４－メチル
 －５－ニトロチアゾール－２－イル）ベンズアミド（ＣＰＤ－２０５）
 【１３７５】
 【化２７０】

スキーム 192



10

20

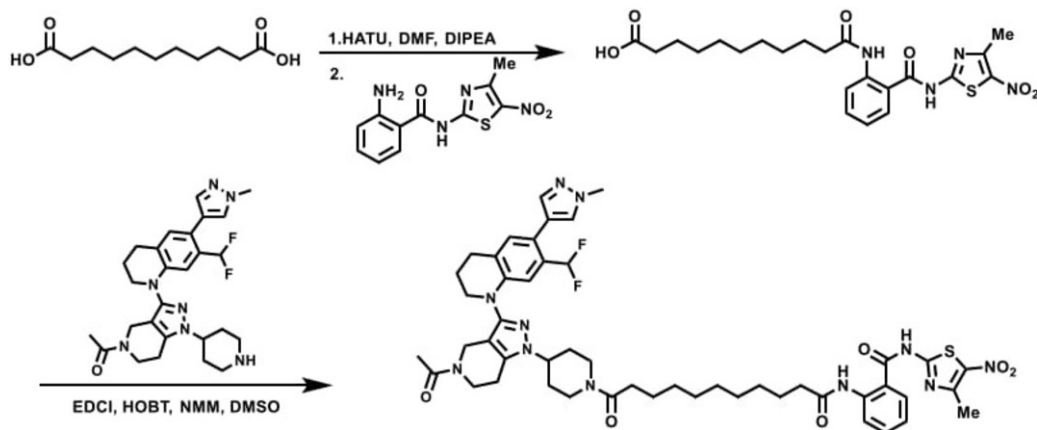
【１３７６】
 ＣＰＤ－２０５を、ＣＰＤ－１９９の調製における標準手順に従い合成した（９．３ ｍ
 ｇ、２工程にわたり２０％の収率）。ＭＳ（ＥＳＩ） $m/z = 954.5$ [M+H]⁺。

【１３７７】
 実施例 193．２－（１１－（４－（５－アセチル－３－（７－（ジフルオロメチル）－
 ６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３，４－ジヒドロキノリン－１（２
 Ｈ）－イル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ[４，３－ｃ]ピリジン
 －１－イル）ピペリジン－１－イル）－１１－オキソウンデカンアミド）－Ｎ－（４－メ
 チル－５－ニトロチアゾール－２－イル）ベンズアミド（ＣＰＤ－２０６）

【１３７８】

【化２７１】

スキーム 193



40

【１３７９】
 ＣＰＤ－２０６を、ＣＰＤ－１９９の調製における標準手順に従い合成した（９．８ ｍ
 ｇ、２工程にわたり２０％の収率）。ＭＳ（ＥＳＩ） $m/z = 968.5$ [M+H]⁺。

【１３８０】

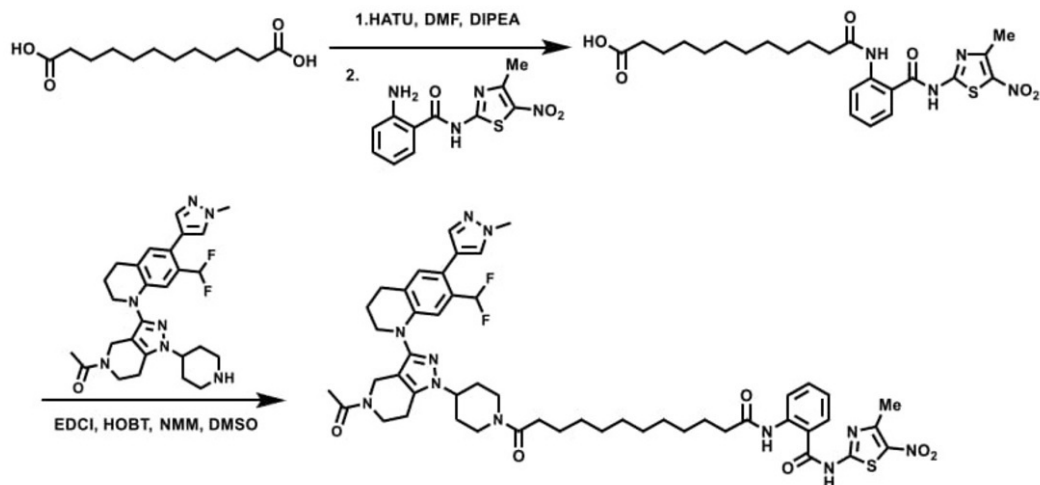
50

実施例 194. 2- (12- (4- (5-アセチル-3- (7- (ジフルオロメチル) -6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) -12-オキソドデカンアミド) -N- (4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル) ベンズアミド (CPD-207)

【1381】

【化272】

スキーム 194



10

20

【1382】

CPD-207を、CPD-199の調製における標準手順に従い合成した (10.5 mg、2工程にわたり22%の収率)。MS (ESI) $m/z = 982.5 [M+H]^+$ 。

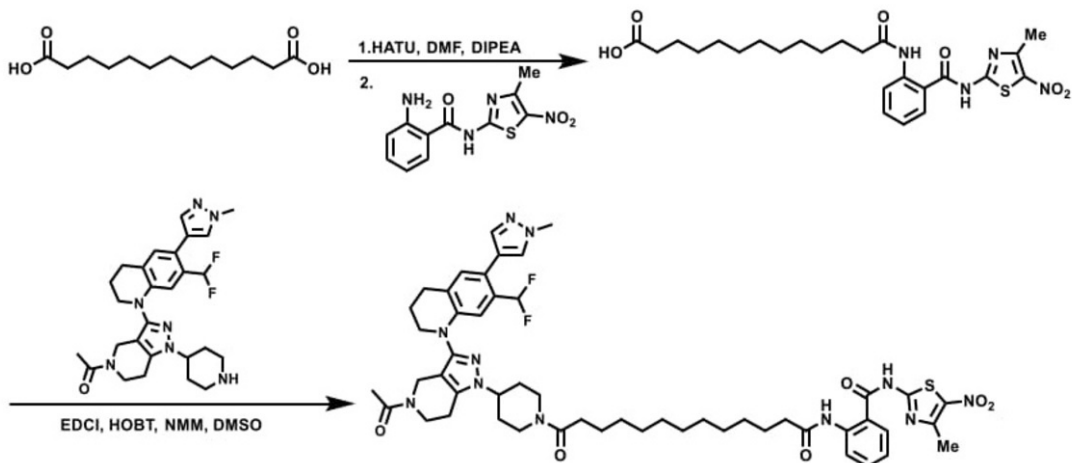
【1383】

実施例 195. 2- (13- (4- (5-アセチル-3- (7- (ジフルオロメチル) -6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) -13-オキソトリデカンアミド) -N- (4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル) ベンズアミド (CPD-208)

【1384】

【化273】

スキーム 195



30

40

50

【1385】

CPD-208を、CPD-199の調製における標準手順に従い合成した（11.9 mg、2工程にわたり23%の収率）。MS（ESI） $m/z = 996.6 [M+H]^+$ 。

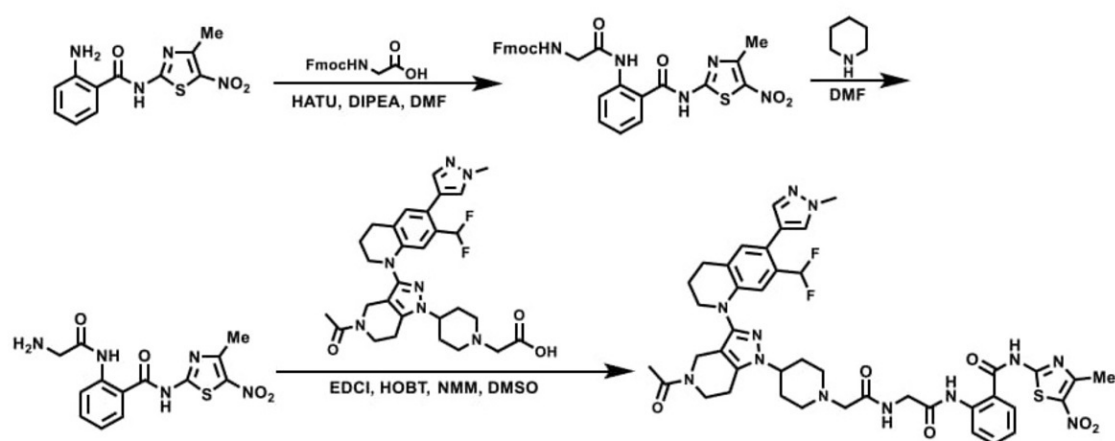
【1386】

実施例196. 2-（2-（2-（4-（5-アセチル-3-（7-（ジフルオロメチル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-3,4-ジヒドロキノリン-1（2H）-イル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル）ピペリジン-1-イル）アセトアミド）アセトアミド）-N-（4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-209）

【1387】

【化274】

スキーム 196



【1388】

工程1. （9H-フルオレン-9-イル）メチル（2-（（2-（（4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル）カルバモイル）フェニル）アミノ）-2-オキソエチル）カルバメートの合成

【1389】

（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）グリシン（427 mg、1.43 mmol）と2-アミノ-N-（4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル）ベンズアミド（400 mg、1.43 mmol）とのDMF（10 mL）溶液に、HATU（815 mg、2.15 mmol）およびDIPEA（553 mg、4.29 mmol）を室温で添加した。室温で一晩攪拌した後、混合物を水（100 mL）に注ぎ入れ、1N HClによって酸性化してpH=6とし、酢酸エチル（50 mLで3回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mLで2回）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで所望の粗生成物（500 mg）を得て、これをさらに精製することなく次の工程に直接使用した。MS（ESI） $m/z = 558.2 [M+H]^+$ 。

【1390】

工程2. 2-（2-アミノアセトアミド）-N-（4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル）ベンズアミドの合成

【1391】

（9H-フルオレン-9-イル）メチル（2-（（2-（（4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル）カルバモイル）フェニル）アミノ）-2-オキソエチル）カルバメート（500 mg、粗製）とピペリジン（1 mL）とのDMF（3 mL）溶液を、室温で

10

20

30

40

50

10分間撹拌した。次いで反応混合物を分取HPLCによって精製することで、所望の生成物（100mg、2工程にわたり21%の収率）を黄色固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ （400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 14.4（brs, 1H）, 8.67（brs, 2H）, 8.50（d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H）, 8.24（dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H）, 7.50–7.46（m, 1H）, 7.18–7.14（m, 1H）, 3.91（s, 2H）, 2.63（s, 3H）。MS（ESI） $m/z=336.1$ [M+H] $^+$ 。

【1392】

工程3. 2-（2-（2-（4-（5-アセチル-3-（7-（ジフルオロメチル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-3, 4-ジヒドロキノリン-1（2H）-イル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル）ピペリジン-1-イル）アセトアミド）アセトアミド）-N-（4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル）ベンズアミドの合成

10

【1393】

2-（2-アミノアセトアミド）-N-（4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル）ベンズアミド（6.1mg、0.018mmol）と2-（4-（5-アセチル-3-（7-（ジフルオロメチル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-3, 4-ジヒドロキノリン-1（2H）-イル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル）ピペリジン-1-イル）酢酸（10.3mg、0.018mmol）とのDMSO（1mL）溶液に、EDCI（6.9mg、0.036mmol）、HOBT（5.5mg、0.036mmol）、およびNMM（7.4mg、0.09mmol）を室温で添加した。室温で一晩撹拌した後、反応混合物を分取HPLCによって精製することで、所望の生成物（10mg、62%の収率）を白色固形物として得た。MS（ESI） $m/z=885.5$ [M+H] $^+$ 。

20

【1394】

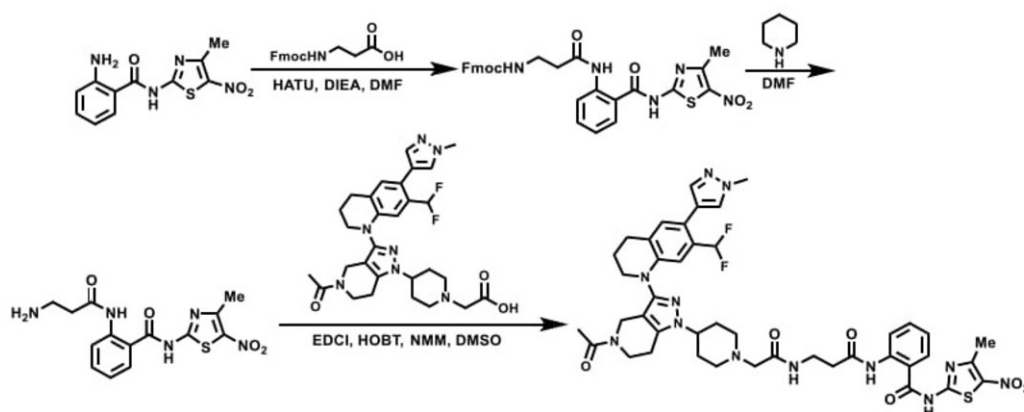
実施例197. 2-（3-（2-（4-（5-アセチル-3-（7-（ジフルオロメチル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-3, 4-ジヒドロキノリン-1（2H）-イル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イル）ピペリジン-1-イル）アセトアミド）プロパンアミド）-N-（4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-210）

30

【1395】

【化275】

スキーム 197



40

【1396】

CPD-210を、CPD-209の調製における標準手順に従い合成した（6.0mg、3工程にわたり6%の収率）。MS（ESI） $m/z=899.5$ [M+H] $^+$ 。

【1397】

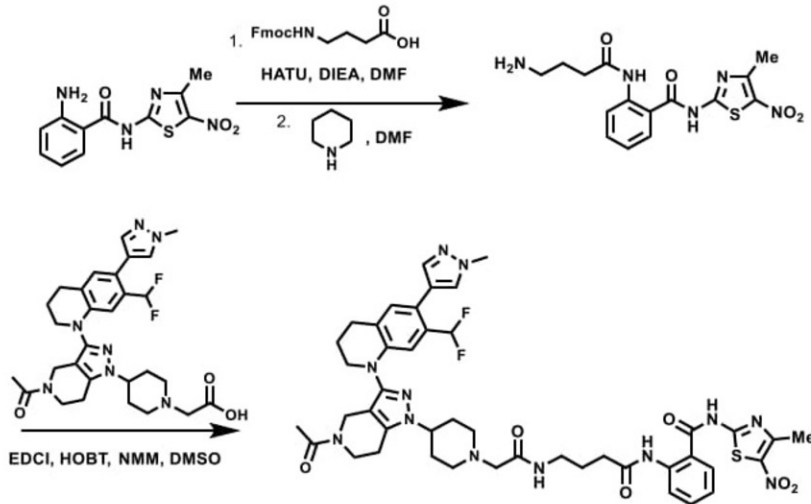
50

実施例 198. 2- (4- (2- (4- (5-アセチル-3- (7- (ジフルオロメチル) -6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) アセトアミド) ブタンアミド) -N- (4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル) ベンズアミド (CPD-211)

【1398】

【化276】

スキーム 198



10

20

【1399】

CPD-211を、CPD-209の調製における標準手順に従い合成した (11mg、3工程にわたり28%の収率)。MS (ESI) $m/z = 913.5 [M+H]^+$ 。

【1400】

実施例 199. 2- (5- (2- (4- (5-アセチル-3- (7- (ジフルオロメチル) -6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-イル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) アセトアミド) ペンタンアミド) -N- (4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル) ベンズアミド (CPD-212)

【1401】

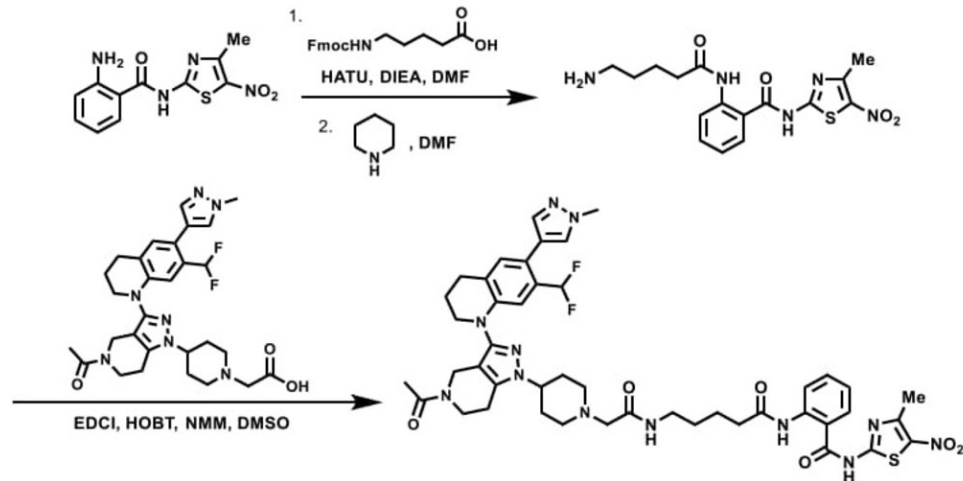
30

40

50

【化 2 7 7】

スキーム 199



10

【1 4 0 2】

CPD-212を、CPD-209の調製における標準手順に従い合成した（9 mg、3工程にわたり4%の収率）。MS（ESI） $m/z = 927.6$ [M+H]⁺。

20

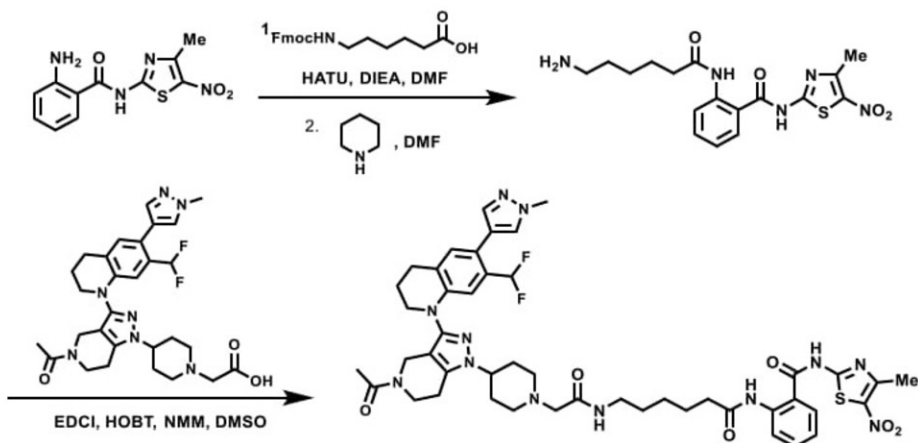
【1 4 0 3】

実施例 200. 2-（6-（2-（4-（5-アセチル-3-（7-（ジフルオロメチル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-3,4-ジヒドロキノリン-1（2H）-イル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル）ピペリジン-1-イル）アセトアミド）ヘキサンアミド）-N-（4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CDP-213）

【1 4 0 4】

【化 2 7 8】

スキーム 200



30

40

【1 4 0 5】

CPD-213を、CPD-209の調製における標準手順に従い合成した（11 mg、68%の収率）。MS（ESI） $m/z = 941.6$ [M+H]⁺。

【1 4 0 6】

実施例 201. 2-（7-（2-（4-（5-アセチル-3-（7-（ジフルオロメチル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-3,4-ジヒドロキノリン-1（2H）-イル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリ

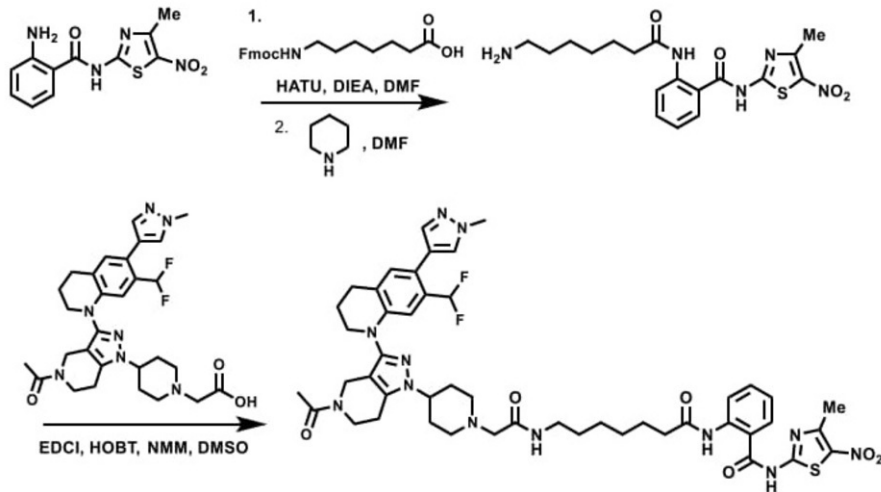
50

ジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) アセトアミド) ヘプタンアミド) -N-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル) ベンズアミド (CPD-214)

【1407】

【化279】

スキーム 201



10

20

【1408】

CPD-214を、CPD-209の調製における標準手順に従い合成した(12 mg、70%の収率)。MS (ESI) $m/z = 955.6$ [M+H]⁺。

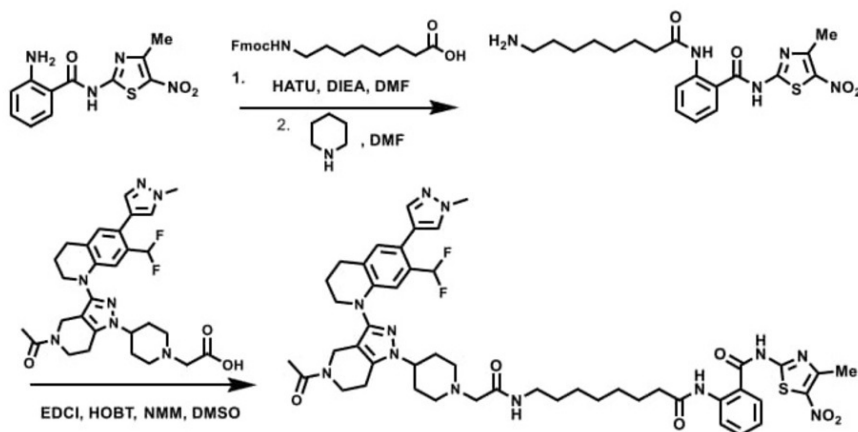
【1409】

実施例 202. 2-(8-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) アセトアミド) オクタンアミド) -N-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル) ベンズアミド (CPD-215)

【1410】

【化280】

スキーム 202



40

【1411】

CPD-215を、CPD-209の調製における標準手順に従い合成した(15 mg、85%の収率)。MS (ESI) $m/z = 969.6$ [M+H]⁺。

【1412】

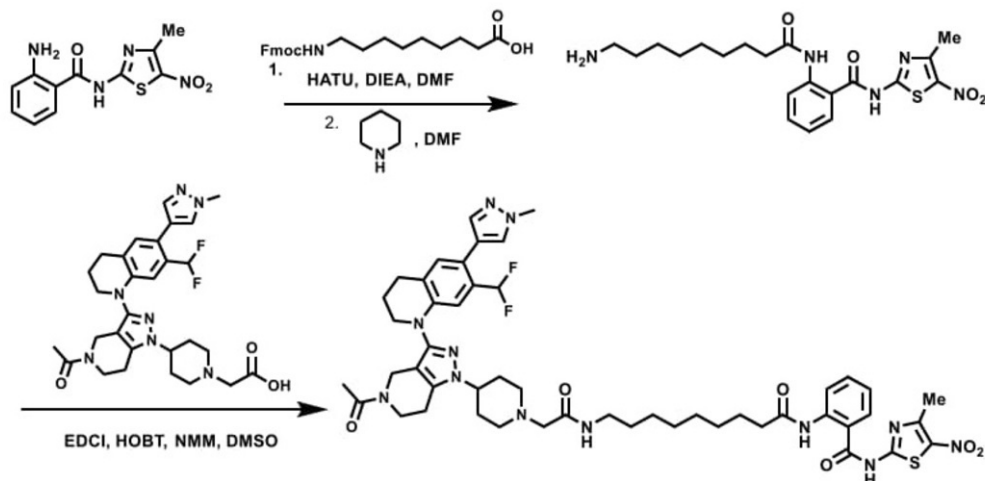
50

実施例 203. 2-(9-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)ノナンアミド)-N-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド(CPD-216)

【1413】

【化281】

スキーム 203



10

20

【1414】

CPD-216を、CPD-209の調製における標準手順に従い合成した(13mg、77%の収率)。MS(ESI) $m/z = 983.6 [M+H]^+$ 。

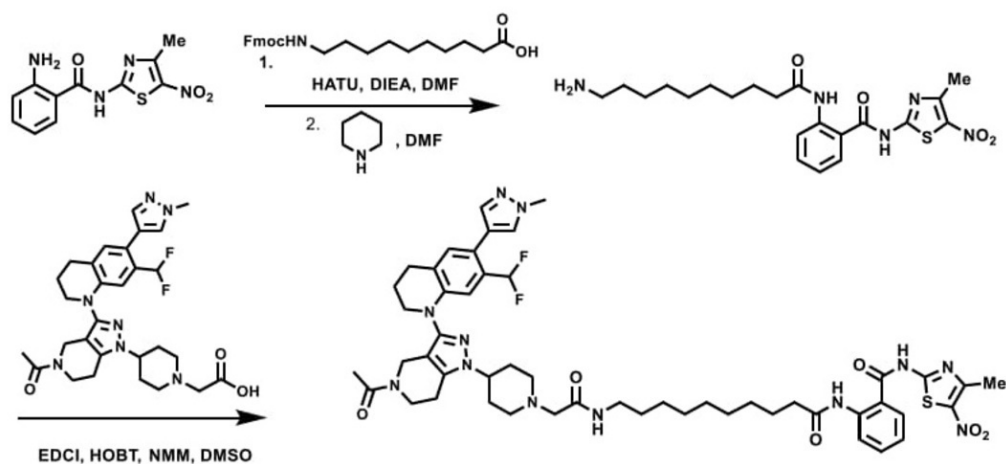
【1415】

実施例 204. 2-(10-(2-(4-(5-アセチル-3-(7-(ジフルオロメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)デカンアミド)-N-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド(CPD-217)

【1416】

【化282】

スキーム 204



40

50

【1417】

CPD-217を、CPD-209の調製における標準手順に従い合成した（10 mg、57%の収率）。MS（ESI） $m/z = 997.6 [M+H]^+$ 。

【1418】

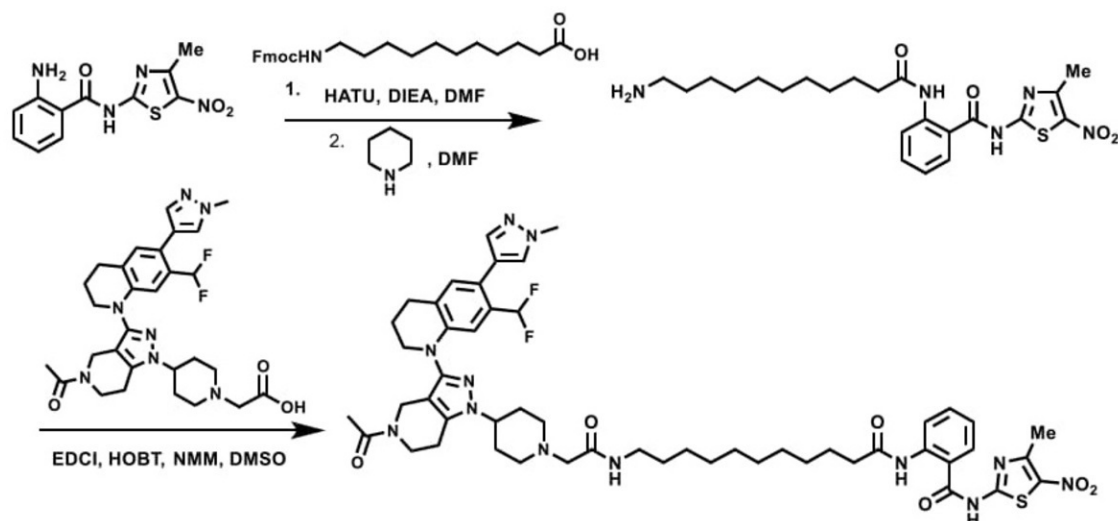
実施例205．2-（11-（2-（4-（5-アセチル-3-（7-（ジフルオロメチル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-3,4-ジヒドロキノリン-1（2H）-イル）-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル）ピペリジン-1-イル）アセトアミド）ウンデカンアミド）-N-（4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-218）

【1419】

10

【化283】

スキーム 205



20

【1420】

CPD-218を、CPD-209の調製における標準手順に従い合成した（14 mg、70%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1011.7 [M+H]^+$ 。

30

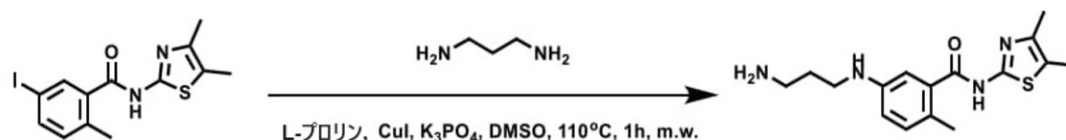
【1421】

実施例206．5-（（3-アミノプロピル）アミノ）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-メチルベンズアミド（BL1-82）

【1422】

【化284】

スキーム 206



40

【1423】

BL1-82を、BL1-88の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（TFA塩、199 mg、57%の収率）。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 12.02 (brs, 1H), 7.68 (brs, 3H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.70–6.64 (m, 2H), 3.11 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.90–2.84 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.84–1.76 (m, 2H)。MS（ESI） m/z

50

= 319.1 [M+H]⁺。

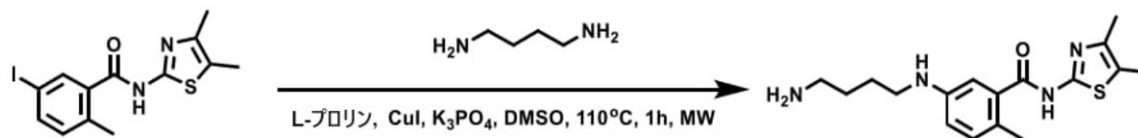
【1424】

実施例207. 5-((4-アミノブチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (BL1-83)

【1425】

【化285】

スキーム 207



10

【1426】

BL1-83を、BL1-88の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (TFA塩、295mg、82%の収率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.07 (brs, 1H), 7.69 (brs, 3H), 7.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.74-6.68 (m, 2H), 3.08-3.05 (m, 2H), 2.99-2.95 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.63-1.60 (m, 4H)。MS (ESI) m/z = 333.0 [M+H]⁺。

20

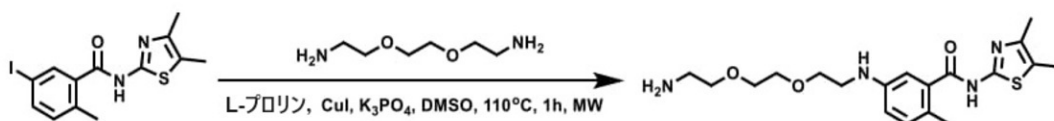
【1427】

実施例208. 5-((2-((2-((2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (BL1-84)

【1428】

【化286】

スキーム 208



30

【1429】

BL1-84を、BL1-88の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (TFA塩、350mg、65%の収率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.09 (brs, 1H), 7.77 (brs, 3H), 7.01 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.70 (dd, J=8.0, 2.4Hz, 1H), 3.60-3.56 (m, 8H), 3.23 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。MS (ESI) m/z = 393.1 [M+H]⁺。

40

【1430】

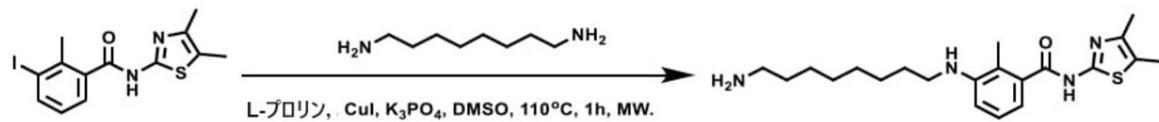
実施例209. 3-((8-アミノオクチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (BL1-85)

【1431】

50

【化 2 8 7】

スキーム 209



【1 4 3 2】

BL1-85を、BL1-88の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (TFA 塩、95.0 mg、24%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.07 (brs, 1H), 7.67 (brs, 3H), 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.79–2.73 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.63–1.49 (m, 4H), 1.36–1.34 (m, 8H)。MS (ESI) m/z = 389.2 [M+H]⁺。

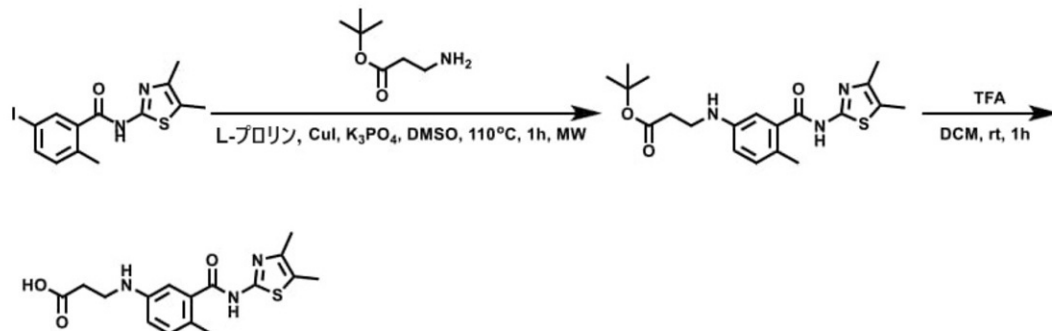
【1 4 3 3】

実施例 210. 3-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)アミノ)プロパン酸 (BL1-86)

【1 4 3 4】

【化 2 8 8】

スキーム 210



【1 4 3 5】

工程 1. tert-ブチル 3-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)アミノ)プロパノエートの合成

【1 4 3 6】

N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5-ヨード-2-メチルベンズアミド (400 mg、1.07 mmol)、tert-ブチル 3-アミノプロパノエート (155 mg、1.07 mmol)、L-プロリン (123 mg、1.07 mmol)、CuI (203 mg、1.07 mmol)、および K₃PO₄ (455 mg、2.14 mmol) の DMSO (6 mL) 溶液を、マイクロウェーブリアクタ中、不活性雰囲気下、110°C で 1 時間攪拌した。室温に降温した後、混合物を逆相 HPLC (0.1% TFA) によって精製することで、表題化合物 (300 mg、71%の収率) を白色固形物として得た。

【1 4 3 7】

工程 2. 3-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)アミノ)プロパン酸の合成

【1 4 3 8】

TFA (2 mL) および DCM (2 mL) 中の tert-ブチル 3-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)アミノ)プロパノエートの溶液を、逆相 HPLC (0.1% TFA) によって精製することで、表題化合物 (300 mg、71%の収率) を白色固形物として得た。

5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)アミノ)プロパノエート(300mg、0.771mmol)の溶液を、室温で1時間攪拌した。完了後、混合物を濃縮した。残渣を逆相HPLC(0.1%TFA)によって精製することで、表題化合物(TFA塩、260mg、76%の収率)を白色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.05-7.02(m, 1H), 6.79-6.72(m, 2H), 3.31-3.28(m, 2H), 2.54-2.50(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.23(s, 3H), 2.18(s, 3H)。MS(E SI) m/z = 334.0 [M+H]⁺。

【1439】

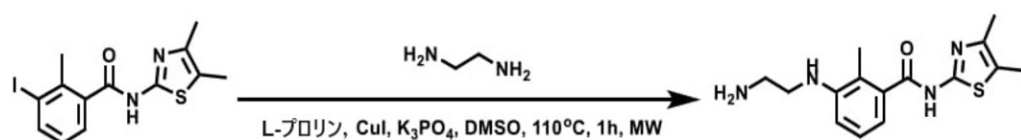
実施例211. 3-((2-アミノエチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド(BL1-87)

10

【1440】

【化289】

スキーム 211



20

【1441】

BL1-87を、BL1-88の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した(TFA塩、107mg、32%の収率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.11(b r s, 1H), 7.78(b r s, 3H), 7.13(t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73(d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.36(t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.04-3.00(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.10(s, 3H)。MS(E SI) m/z = 305.2 [M+H]⁺。

【1442】

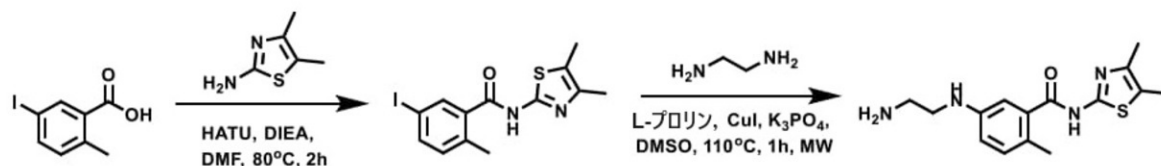
実施例212. 5-((2-アミノエチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド(BL1-88)

30

【1443】

【化290】

スキーム 212



40

【1444】

工程1. N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5-ヨード-2-メチルベンズアミドの合成

【1445】

5-ヨード-2-メチル安息香酸(10.0g、38.2mmol)、4,5-ジメチルチアゾール-2-アミン(7.33g、57.3mmol)、HATU(21.8g、57.3mmol)、およびDIEA(9.86g、76.4mmol)のDMF(100mL)溶液を、80°Cで2時間攪拌した。室温に降温した後、混合物をHCl溶液(1N、200mL)で希釈し、EtOAc(100mLで3回)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を濾

50

過し、ケーキを減圧下で乾燥させることで、表題化合物（8.56 g、60%の収率）を白色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 372.9$ [M+H]⁺。

【1446】

工程 2.5 - ((2-アミノエチル)アミノ) - N - (4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) - 2-メチルベンズアミドの合成

【1447】

N - (4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) - 5-ヨード-2-メチルベンズアミド (300 mg、0.806 mmol)、エタン-1,2-ジアミン (242 mg、4.03 mmol)、L-プロリン (93 mg、0.806 mmol)、CuI (153 mg、0.806 mmol)、および K₃PO₄ (342 mg、1.61 mmol) の DMSO (6 mL) 溶液を、マイクロウェーブリアクタ中、不活性雰囲気下、110°Cで1時間攪拌した。室温に降温した後、混合物を逆相 HPLC (0.1% TFA) によって精製することで、表題化合物 (TFA 塩、323 mg、96%の収率) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.10 (brs, 1H), 7.77 (brs, 3H), 7.03 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.71-6.65 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.99-2.95 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。MS (ESI) $m/z = 305.1$ [M+H]⁺。

10

【1448】

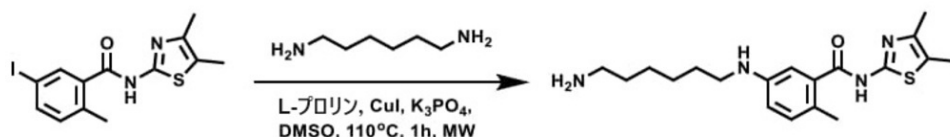
実施例 213. 5 - ((6-アミノヘキシル)アミノ) - N - (4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) - 2-メチルベンズアミド (BL1-089)

20

【1449】

【化291】

スキーム 213



30

【1450】

BL1-89を、BL1-88の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (F A 塩、100 mg、31%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (brs, 2H), 8.38 (brs, 1H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.65-6.60 (m, 2H), 5.57 (brs, 1H), 3.01-2.00 (m, 2H), 2.74-2.70 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.55-1.51 (m, 4H), 1.35-1.34 (m, 4H)。MS (ESI) $m/z = 361.2$ [M+H]⁺。

【1451】

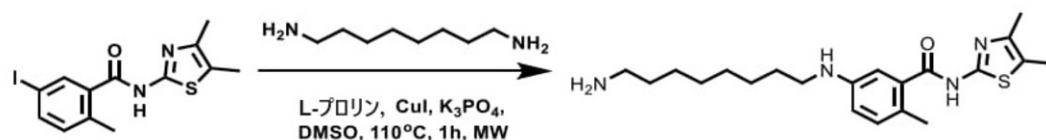
実施例 214. 5 - ((8-アミノオクチル)アミノ) - N - (4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) - 2-メチルベンズアミド (BL1-090)

40

【1452】

【化292】

スキーム 214



50

【1453】

BL1-90を、BL1-88の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（TFA塩、400mg、78%の収率）。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 12.10（brs，1H），7.68（brs，3H），7.05（d，J=8.4Hz，1H），6.81-6.75（m，2H），3.05（d，J=6.0Hz，2H），2.80-2.73（m，2H），2.26（s，3H），2.23（s，3H），2.17（s，3H），1.57-1.48（m，4H），1.35-1.23（m，8H）。MS（ESI）m/z=389.3 [M+H]⁺。

【1454】

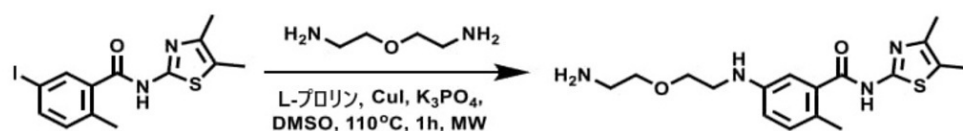
実施例215. 5-（（2-（2-アミノエトキシ）エチル）アミノ）-N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-メチルベンズアミド（BL1-091）

10

【1455】

【化293】

スキーム215



20

【1456】

BL1-91を、BL1-88の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（TFA塩、460mg、93%の収率）。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 12.11（brs，1H），7.85（brs，3H），7.03（d，J=8.4Hz，1H），6.78-6.72（m，2H），3.62-3.60（m，4H），3.26（t，J=5.2Hz，2H），3.03-2.99（m，2H），2.26（s，3H），2.23（s，3H），2.18（s，3H）。MS（ESI）m/z=349.2 [M+H]⁺。

【1457】

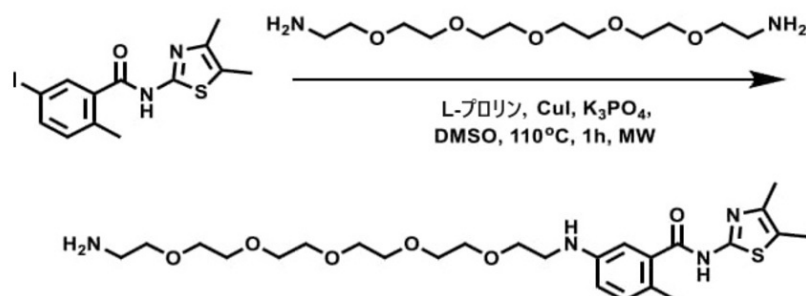
実施例216. 5-（（17-アミノ-3，6，9，12，15-ペンタオキサヘプタデシル）アミノ）-N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-メチルベンズアミド（BL1-92）

30

【1458】

【化294】

スキーム216



40

【1459】

BL1-92を、BL1-88の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（TFA塩、290mg、43%の収率）。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 12.08（brs，1H），7.75（brs，3H），7.01（d，J=8.0Hz，1H），6.77（d，J=2.4Hz，1H），6.70（dd，J=8

50

. 0, 2.4 Hz, 1H), 3.59–3.50 (m, 20H), 3.23 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.99–2.95 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。MS (ESI) m/z = 525.2 [M+H]⁺。

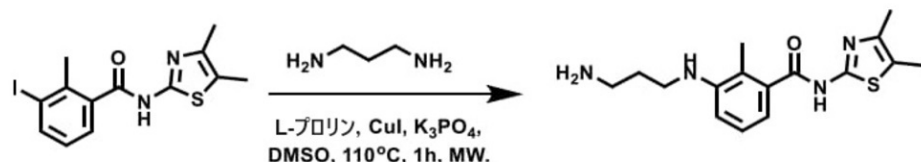
【1460】

実施例 217. 3-((3-アミノプロピル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (BL1-93)

【1461】

【化295】

スキーム 217



10

【1462】

BL1-93を、BL1-88の調製における標準手順に従い茶色の油状物として合成した (TFA塩、141mg、41%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.09 (brs, 1H), 7.90 (brs, 1H), 7.77 (brs, 2H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.92–2.87 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.88–1.81 (m, 2H)。MS (ESI) m/z = 319.2 [M+H]⁺。

20

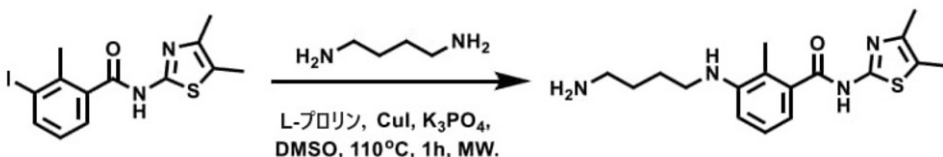
【1463】

実施例 218. 3-((4-アミノブチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (BL1-94)

【1464】

【化296】

スキーム 218



30

【1465】

BL1-94を、BL1-88の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (TFA塩、143mg、40%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.11 (brs, 1H), 7.72 (brs, 1H), 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.16–3.13 (m, 2H), 2.84–2.82 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.65–1.61 (m, 4H)。MS (ESI) m/z = 333.1 [M+H]⁺。

40

【1466】

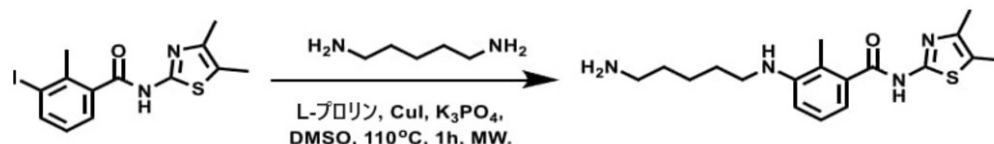
実施例 219. 3-((5-アミノペンチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (BL1-95)

【1467】

50

【化 2 9 7】

スキーム 219



【1 4 6 8】

BL1-95を、BL1-88の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (TFA塩、123mg、33%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.07 (brs, 1H), 7.69 (brs, 3H), 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.82–2.75 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.64–1.54 (m, 4H), 1.44–1.37 (m, 2H)。MS (ESI) m/z = 347.2 [M+H]⁺。

10

【1 4 6 9】

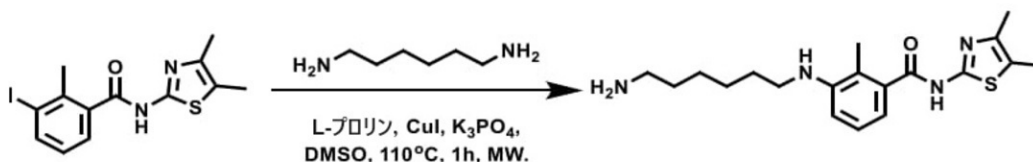
実施例 220. 3-((6-アミノヘキシル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (BL1-96)

【1 4 7 0】

20

【化 2 9 8】

スキーム 220



【1 4 7 1】

BL1-96を、BL1-88の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (TFA塩、90mg、24%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.07 (brs, 1H), 7.72 (brs, 3H), 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68–6.65 (m, 2H), 3.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.80–2.75 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.61–1.54 (m, 4H), 1.37–1.35 (m, 4H)。MS (ESI) m/z = 361.1 [M+H]⁺。

30

【1 4 7 2】

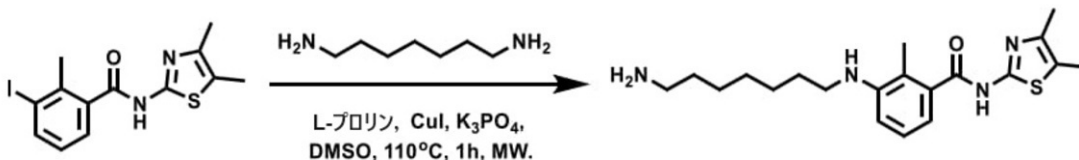
実施例 221. 3-((7-アミノヘプチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (BL1-97)

【1 4 7 3】

40

【化 2 9 9】

スキーム 221



【1 4 7 4】

50

BL1-97を、BL1-88の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（TFA塩、150mg、38%の収率）。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 12.07（brs，1H），7.69（brs，3H），7.10（t，J=7.8Hz，1H），6.71-6.67（m，2H），3.11（t，J=7.2Hz，2H），2.81-2.75（m，2H），2.26（s，3H），2.17（s，3H），2.06（s，3H），1.61-1.51（m，4H），1.41-1.27（m，6H）。MS（ESI）m/z=375.2 [M+H]⁺。

【1475】

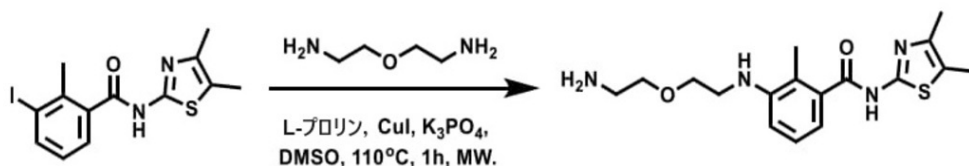
実施例222. 3-（（2-（2-アミノエトキシ）エチル）アミノ）-N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-メチルベンズアミド（BL1-98）

10

【1476】

【化300】

スキーム 222



20

【1477】

BL1-98を、BL1-88の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（TFA塩、100mg、収率：27%）。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 12.09（brs，1H），7.79（brs，3H），7.11（t，J=7.8Hz，1H），6.74-6.69（m，2H），3.62-3.60（m，4H），3.33（t，J=5.8Hz，2H），3.03-2.99（m，2H），2.26（s，3H），2.17（s，3H），2.07（s，3H）。MS（ESI）m/z=349.2 [M+H]⁺。

【1478】

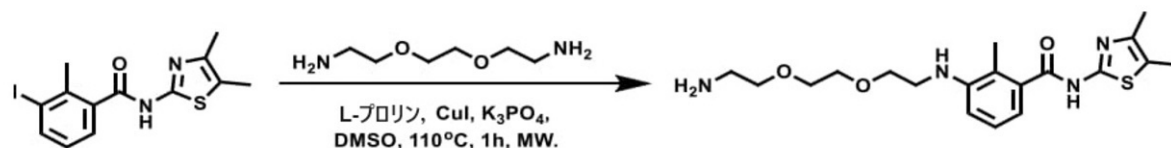
実施例223. 3-（（2-（2-（2-アミノエトキシ）エトキシ）エチル）アミノ）-N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-メチルベンズアミド（BL1-99）

30

【1479】

【化301】

スキーム 223



40

【1480】

BL1-99を、BL1-88の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（TFA塩、110mg、27%の収率）。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 12.08（brs，1H），7.79（brs，3H），7.11（t，J=7.8Hz，1H），6.73-6.78（m，2H），3.64-3.58（m，8H），3.31-3.28（m，2H），2.98-2.95（m，2H），2.26（s，3H），2.17（s，3H），2.06（s，3H）。MS（ESI）m/z=393.2 [M+H]⁺。

【1481】

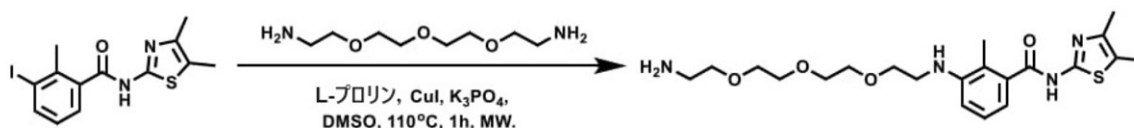
50

実施例 224. 3-((2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (BL1-100)

【1482】

【化302】

スキーム 224



10

【1483】

BL1-100を、BL1-88の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (TFA塩、110mg、23%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.06 (brs, 1H), 7.75 (brs, 3H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72-6.67 (m, 2H), 3.63-3.56 (m, 12H), 3.29 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.99-2.95 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。MS (ESI) m/z = 437.1 [M+H]⁺。

20

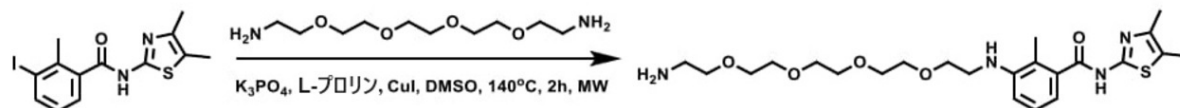
【1484】

実施例 225. 3-((14-アミノ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (BL1-101)

【1485】

【化303】

スキーム 225



30

【1486】

BL1-101を、BL1-88の調製における標準手順に従い茶色の油状物として合成した (TFA塩、90.0mg、18%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.08 (brs, 1H), 7.73 (brs, 3H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 14.4 Hz, 8.4 Hz, 2H), 3.63-3.53 (m, 16H), 3.29 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。MS (ESI) m/z = 481.2 [M+H]⁺。

40

【1487】

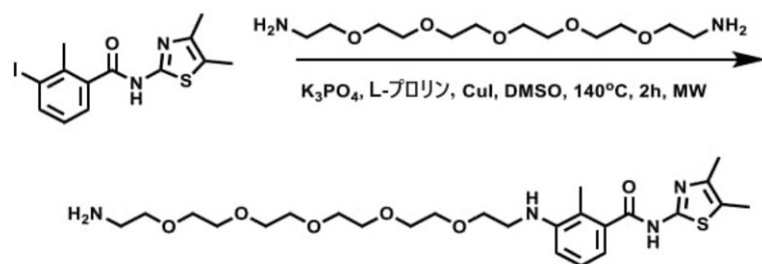
実施例 226. 3-((17-アミノ-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (BL1-102)

【1488】

50

【化 3 0 4】

スキーム 226



10

【1 4 8 9】

BL1-102を、BL1-88の調製における標準手順に従い茶色の油状物として合成した(TFA塩、140mg、27%の収率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.07 (brs, 1H), 7.72 (brs, 3H), 7.10 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.69 (dd, J=15.2Hz, 8.0Hz, 2H), 3.63-3.53 (m, 20H), 3.29 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.99-2.95 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。MS (ESI) m/z = 525.3 [M+H]⁺。

20

【1 4 9 0】

実施例227. 5-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)アミノ)ペンタン酸(BL1-103)

【1 4 9 1】

【化 3 0 5】

スキーム 227



30

【1 4 9 2】

N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5-ヨード-2-メチルベンズアミド(400mg、1.07mmol)、5-アミノペンタン酸(626mg、5.35mmol)、N,N-ジメチルグリシン(110mg、1.07mmol)、CuI(203mg、1.07mmol)、およびK₃PO₄(455mg、2.14mmol)のDMSO(6mL)溶液を、マイクロウェーブリアクタ中、不活性雰囲気下、140°Cで1時間攪拌した。室温に降温した後、混合物を逆相HPLC(0.1%TFA)によって精製することで、表題化合物(TFA塩、100mg、20%の収率)を黄色固形物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.01 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.75-6.68 (m, 2H), 3.06-3.04 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 11H), 1.58-1.57 (m, 4H)。MS (ESI) m/z = 362.1 [M+H]⁺。

40

【1 4 9 3】

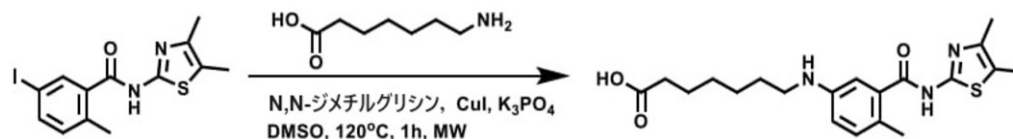
実施例228. 7-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)アミノ)ヘプタン酸(BL1-104)

【1 4 9 4】

50

【化 3 0 6】

スキーム 228



【1 4 9 5】

B L 1 - 1 0 4 を、B L 1 - 1 0 3 の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (T F A 塩、1 4 8 m g、2 8 % の収率)。¹ H N M R (4 0 0 M H z, D M S O - d ₆) δ 1 2 . 0 3 (b r s, 1 H), 7 . 1 0 (d, J = 7 . 6 H z, 1 H), 6 . 9 1 - 6 . 8 4 (m, 2 H), 3 . 1 0 - 3 . 0 7 (m, 2 H), 2 . 2 6 - 2 . 1 8 (m, 1 1 H), 1 . 5 7 - 1 . 4 7 (m, 4 H), 1 . 3 9 - 1 . 2 7 (m, 4 H)。M S (E S I) m / z = 3 9 0 . 1 [M + H]⁺。

10

【1 4 9 6】

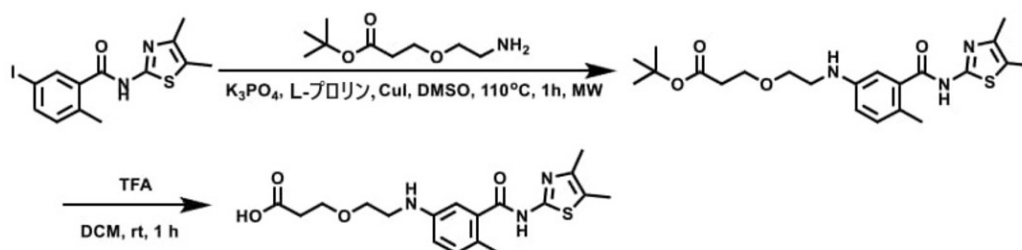
実施例 2 2 9 . 3 - (2 - ((3 - ((4, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) - 4 - メチルフェニル) アミノ) エトキシ) プロパン酸 (B L 1 - 1 0 5)

【1 4 9 7】

【化 3 0 7】

20

スキーム 229



30

【1 4 9 8】

工程 1 . t e r t - ブチル 3 - (2 - ((3 - ((4, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) - 4 - メチルフェニル) アミノ) エトキシ) プロパノエートの合成

【1 4 9 9】

N - (4, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - ヨード - 2 - メチルベンズアミド (4 0 0 m g、1 . 0 7 m m o l)、t e r t - ブチル 3 - (2 - アミノエトキシ) プロパノエート (4 0 5 m g、2 . 1 4 m m o l)、L - プロリン (1 2 3 m g、1 . 0 7 m m o l)、C u I (2 0 3 m g、1 . 0 7 m m o l)、および K ₃ P O ₄ (4 5 5 m g、2 . 1 4 m m o l) の D M S O (6 m L) 溶液を、マイクロウェーブリアクタ中、N₂ 雰囲気下、1 1 0 °C で 1 時間 攪拌 した。室温に 降 温 した 後、混合物を 逆 相 H P L C (0 . 1 % T F A) に よ っ て 精 製 する こと で、表 題 化 合 物 (4 0 0 m g、8 6 % の 収 率) を 黄 色 固 形 物 として 得 た。

40

【1 5 0 0】

工程 2 . 3 - (2 - ((3 - ((4, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) - 4 - メチルフェニル) アミノ) エトキシ) プロパン酸の合成

【1 5 0 1】

T F A (2 m L) および D C M (2 m L) 中の t e r t - ブチル 3 - (2 - ((3 - ((4, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) - 4 - メチルフェニル) アミノ) エトキシ) プロパノエート (4 0 0 m g、0 . 9 2 3 m m o l) の溶液を、室温で 1 時間 攪拌 した。完了後、混合物を 濃 縮 した。残渣を 逆 相 H P L C (0 . 1 % T F A) に よ

50

って精製することで、表題化合物（TFA塩、300mg、66%の収率）を黄色固形物として得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 7.09（d，J=8.0Hz，1H），6.92（s，1H），6.86-6.84（m，1H），3.64（d，J=6.4Hz，2H），3.56（d，J=6.4Hz，2H），3.37（d，J=5.6Hz，2H），2.49-2.47（m，2H），2.27（s，3H），2.25（s，3H），2.19（s，3H）。MS（ESI）m/z=378.1 [M+H]⁺。

【1502】

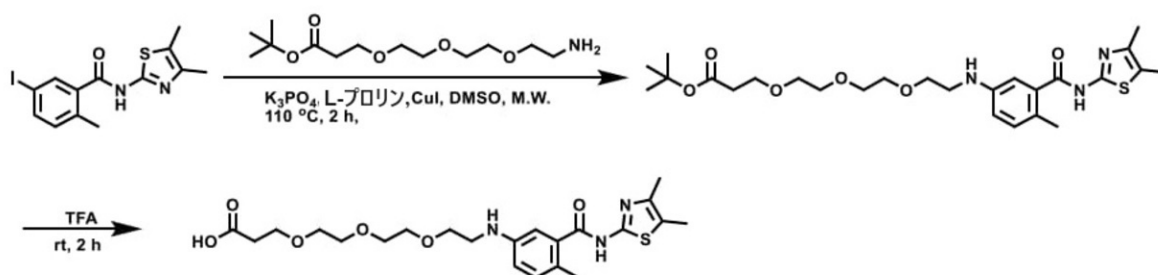
実施例230. 3-（2-（2-（2-（（3-（（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）-4-メチルフェニル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸（BL1-106）

10

【1503】

【化308】

スキーム 230



20

【1504】

BL1-106を、BL1-105の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（TFA塩、110mg、2工程にわたり21%の収率）。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 7.04（d，J=8.4Hz，1H），6.83（s，1H），6.78-6.76（m，1H），3.80-3.47（m，12H），3.25（t，J=5.8Hz，2H），2.43（t，J=6.4Hz，2H），2.27（s，3H），2.23（s，3H），2.18（s，3H）。MS（ESI）m/z=466.2 [M+H]⁺。

30

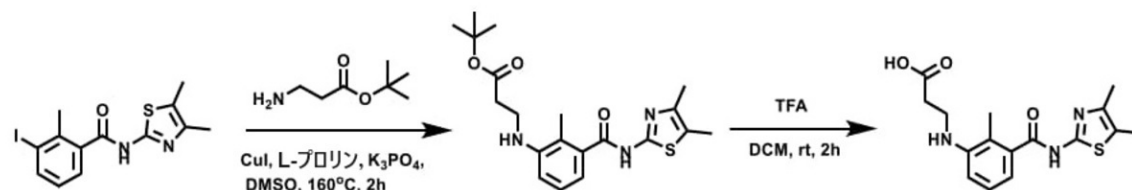
【1505】

実施例231. 3-（（3-（（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）-2-メチルフェニル）アミノ）プロパン酸（BL1-107）

【1506】

【化309】

スキーム 231



40

【1507】

BL1-107を、BL1-105の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（110mg、2工程にわたり13%の収率）。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 7.41（s，1H），7.28（s，1H），7.15-7.10（m，2H），6.73-6.68（m，2H），3.37-3.33（m，2H），2.58-2.55（m，2H），2.26（s，3H），2.16（s，3H），2.05

50

(s, 3H)。MS (ESI) $m/z = 334.0$ [M+H]⁺。

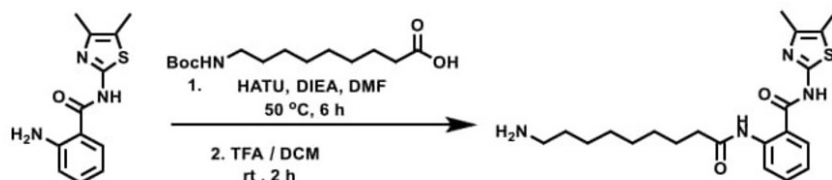
【1508】

実施例 232. 2-(9-アセトアミドノナンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-108)

【1509】

【化310】

スキーム 232



10

【1510】

BL1-108を、BL1-144の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (736 mg、2工程にわたり84%の収率)。MS (ESI) $m/z = 403.2$ [M+H]⁺。

【1511】

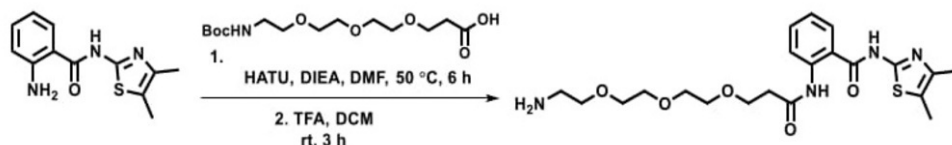
実施例 233. 2-(3-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-109)

20

【1512】

【化311】

スキーム 233



30

【1513】

BL1-109を、BL1-144の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (500 mg、2工程にわたり54%の収率)。MS (ESI) $m/z = 450.9$ [M+H]⁺。

【1514】

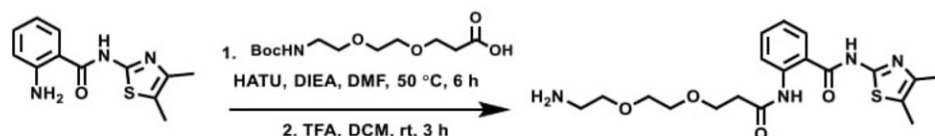
実施例 234. 2-(3-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-110)

【1515】

【化312】

40

スキーム 234



【1516】

BL1-110を、BL1-144の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (390 mg、2工程にわたり76%の収率)。MS (ESI) $m/z = 406.$

50

9 [M+H]⁺。

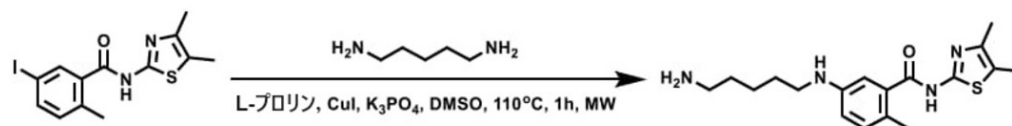
【1517】

実施例235．5-((5-アミノペンチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (BL1-111)

【1518】

【化313】

スキーム 235



10

【1519】

BL1-111を、BL1-88の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (TFA塩、400mg、81%の収率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.03 (brs, 1H), 7.66 (brs, 3H), 7.02 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.73-6.68 (m, 2H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.63-1.52 (m, 4H), 1.43-1.37 (m, 2H)。MS (ESI) m/z = 347.2 [M+H]⁺。

20

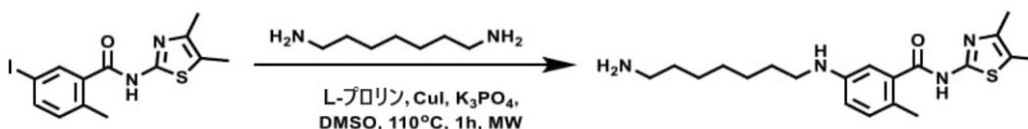
【1520】

実施例236．5-((7-アミノヘプチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (BL1-112)

【1521】

【化314】

スキーム 236



30

【1522】

BL1-112を、BL1-88の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (TFA塩、350mg、67%の収率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.05 (brs, 1H), 7.65 (brs, 3H), 7.02 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.75-6.71 (m, 2H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.56-1.52 (m, 4H), 1.35-1.31 (m, 2H)。MS (ESI) m/z = 375.2 [M+H]⁺。

40

【1523】

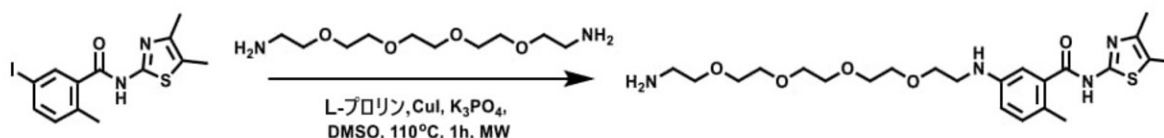
実施例237．5-((14-アミノ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (BL1-113)

【1524】

50

【化 3 1 5】

スキーム 237



【1 5 2 5】

BL1-113を、BL1-88の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (TFA塩、400mg、63%の収率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (brs, 3H), 7.06 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 6.70 (dd, $J=8.0, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 3.59–3.52 (m, 16H), 3.27 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H), 2.99–2.95 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。MS (ESI) $m/z=481.2$ [M+H] $^+$ 。

10

【1 5 2 6】

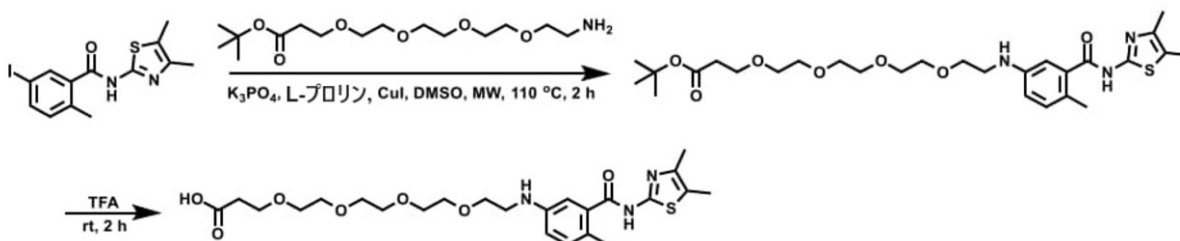
実施例 238. 1-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)アミノ)-3,6,9,12-テトラオキサペンタデカン-15-oic 酸 (BL1-114)

20

【1 5 2 7】

【化 3 1 6】

スキーム 238



30

【1 5 2 8】

BL1-114を、BL1-105の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (TFA塩、240mg、2工程にわたり48%の収率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.10 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 3.60–3.47 (m, 16H), 3.30 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H), 2.43 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。MS (ESI) $m/z=510.2$ [M+H] $^+$ 。

40

【1 5 2 9】

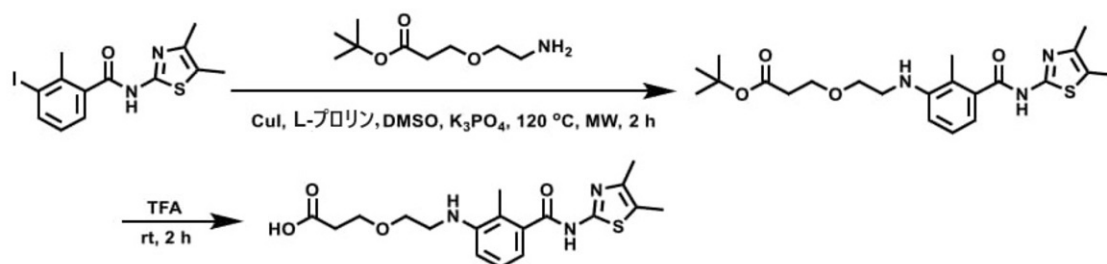
実施例 239. 3-(2-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)エトキシ)プロパン酸 (BL1-115)

【1 5 3 0】

50

【化 3 1 7】

スキーム 239



10

【1 5 3 1】

BL1-115を、BL1-105の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（TFA塩、40mg、2工程にわたり5%の収率）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.09（br s, 1H），7.11（t, J=7.6 Hz, 1H），6.72-6.67（m, 2H），3.65（t, J=6.2 Hz, 2H），3.60（t, J=6.2 Hz, 2H），3.28（t, J=6.2 Hz, 2H），2.48（t, J=6.2 Hz, 2H），2.27（s, 3H），2.17（s, 3H），2.06（s, 3H）。MS（ESI）m/z=378.1 [M+H]⁺。

20

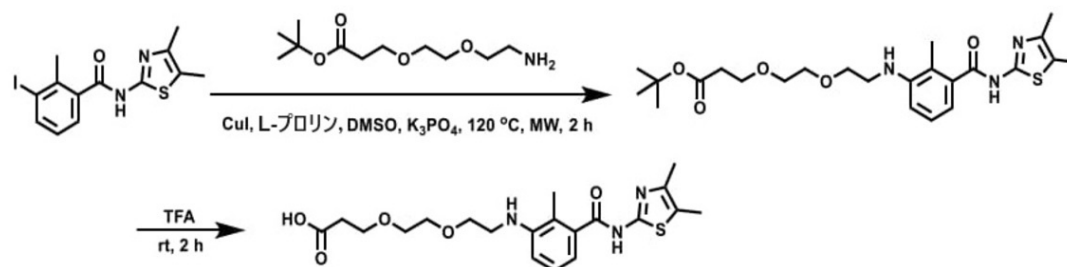
【1 5 3 2】

実施例 240. 3-（2-（2-（（3-（（4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）-2-メチルフェニル）アミノ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸（BL1-116）

【1 5 3 3】

【化 3 1 8】

スキーム 240



30

【1 5 3 4】

BL1-116を、BL1-105の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（TFA塩、50mg、2工程にわたり6%の収率）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.10（br s, 1H），7.11（t, J=7.6 Hz, 1H），6.74-6.67（m, 2H），3.64-3.60（m, 4H），3.57-3.51（m, 4H），3.29（t, J=5.8 Hz, 2H），2.45（t, J=6.2 Hz, 2H），2.27（s, 3H），2.17（s, 3H），2.06（s, 3H）。MS（ESI）m/z=422.1 [M+H]⁺。

40

【1 5 3 5】

実施例 241. 3-（2-（2-（2-（（3-（（4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）-2-メチルフェニル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸（BL1-117）

【1 5 3 6】

スキーム 241

【1 5 3 7】

50

BL1-117を、BL1-105の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（TFA塩、30mg、2工程にわたり3%の収率）。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ 12.07（br s，1H），7.10（t，J=7.8 Hz，1H），6.73-6.67（m，2H），3.62-3.48（m，12H），3.29（t，J=6.0 Hz，2H），2.43（t，J=6.4 Hz，2H），2.26（s，3H），2.17（s，3H），2.05（s，3H）。MS（ESI）m/z = 466.1 [M+H]⁺。

【1538】

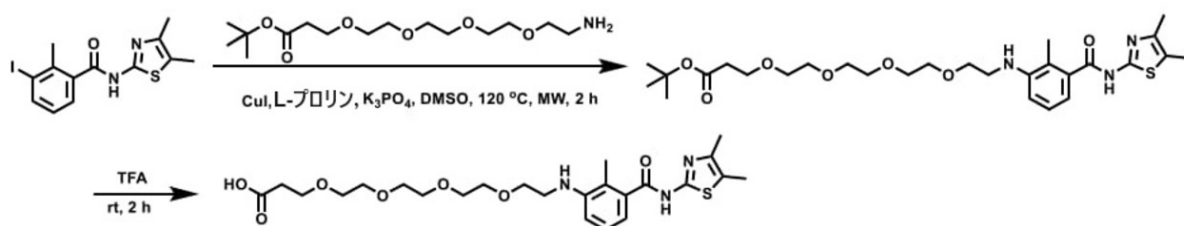
実施例242. 1-（（3-（（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）-2-メチルフェニル）アミノ）-3，6，9，12-テトラオキサペンタデカン-15-oic 酸（BL1-118）

10

【1539】

【化319】

スキーム 242



20

【1540】

BL1-118を、BL1-105の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（TFA塩、30mg、2工程にわたり3%の収率）。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ 12.09（br s，1H），7.10（t，J=8.0 Hz，1H），6.73-6.67（m，2H），3.62-3.48（m，16H），3.29（t，J=6.2 Hz，2H），2.43（t，J=6.4 Hz，2H），2.26（s，3H），2.16（s，3H），2.05（s，3H）。MS（ESI）m/z = 510.2 [M+H]⁺。

30

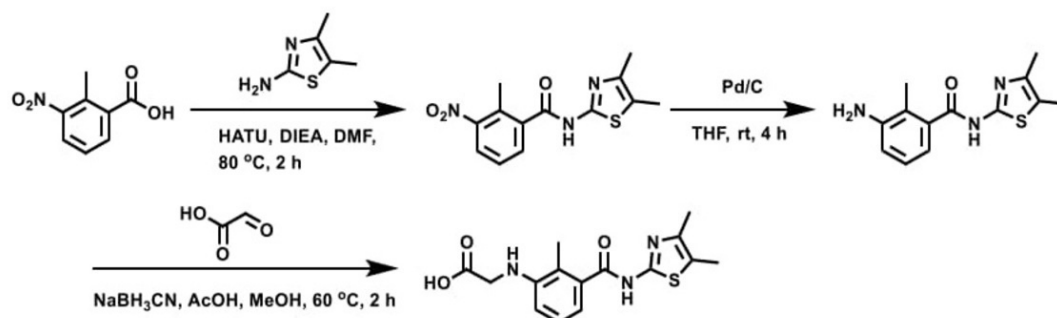
【1541】

実施例243. （3-（（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）-2-メチルフェニル）グリシン（BL1-119）

【1542】

【化320】

スキーム 243



40

【1543】

工程1. N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-メチル-3-ニトロベンズアミドの合成

50

【1544】

2-メチル-3-ニトロ安息香酸 (1.00 g、5.52 mmol)、4,5-ジメチルチアゾール-2-アミン (1.41 g、11.0 mmol)、HATU (3.15 g、8.28 mmol)、およびDIEA (1.42 g、11.0 mmol)のDMF (10 mL)溶液を、80℃で2時間攪拌した。室温に降温した後、混合物を水 (50 mL)で希釈し、EtOAc (50 mLで2回)で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mLで2回)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc=5:1)によって精製することで、表題化合物 (800 mg、50%の収率)を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 292.0 [M+H]⁺。

10

【1545】

工程2. 3-アミノ-N- (4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) -2-メチルベンズアミドの合成

【1546】

N- (4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) -2-メチル-3-ニトロベンズアミド (800 mg、2.75 mmol)とPd/C (10%、100 mg)とのTHF (8 mL)溶液を、H₂雰囲気下、室温で4時間攪拌した。完了後、混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc=3:1)によって精製することで、表題化合物 (500 mg、70%の収率)を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 262.0 [M+H]⁺。

20

【1547】

工程3. (3- ((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) カルバモイル) -2-メチルフェニル) グリシンの合成

【1548】

3-アミノ-N- (4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) -2-メチルベンズアミド (300 mg、1.15 mmol)、グリオキシル酸 (水中で50 wt. %、851 mg、5.75 mmol)、NaBH₃CN (362 mg、5.75 mmol)、およびAcOH (69 mg、1.15 mmol)のMeOH (3 mL)溶液を、60℃で2時間攪拌した。室温に降温した後、混合物を濾過し、ケーキをMeOHで洗浄することで、表題化合物 (120 mg、33%の収率)を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.11 (br s, 1H), 7.09 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。MS (ESI) m/z = 320.0 [M+H]⁺。

30

【1549】

実施例244. 8- ((3- ((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) カルバモイル) -2-メチルフェニル) アミノ) オクタン酸 (BL1-120)

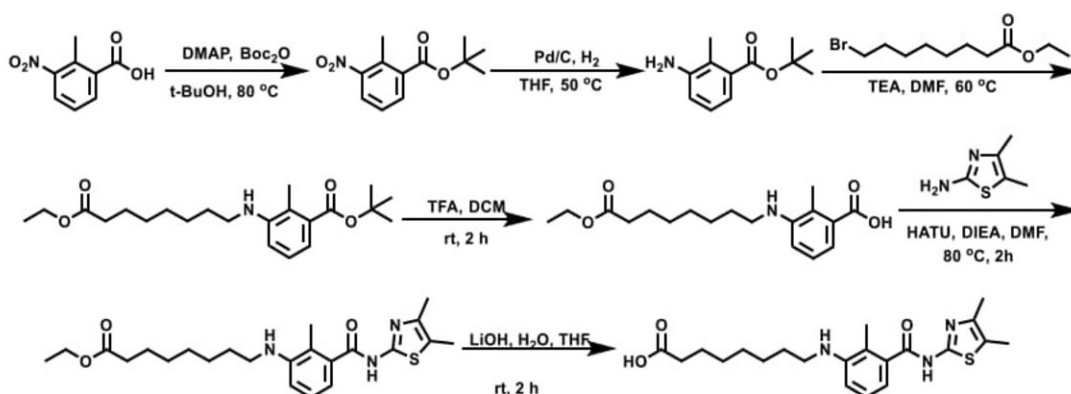
【1550】

40

50

【化 3 2 1】

スキーム 244



10

【1 5 5 1】

工程 1. tert-ブチル 2-メチル-3-ニトロベンゾエートの合成

【1 5 5 2】

2-メチル-3-ニトロ安息香酸 (5.0 g、27.6 mmol)、Boc₂O (12.0 g、55.2 mmol)、および DMAP (337 mg、2.76 mmol) の tert-ブタノール (30 mL) 溶液を、80 °C で 1 時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 50 : 1) によって精製することで、表題化合物 (4.0 g、61% の収率) を黄色の液体として得た。

20

【1 5 5 3】

工程 2. tert-ブチル 3-アミノ-2-メチルベンゾエートの合成

【1 5 5 4】

tert-ブチル 2-メチル-3-ニトロベンゾエート (4.0 g、16.9 mmol) と Pd/C (10%、400 mg) との THF (20 mL) 溶液を、H₂ 下、50 °C で一晩加熱した。完了後、混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 20 : 1) によって精製することで、表題化合物 (3.0 g、86% の収率) を無色の油状物として得た。MS (ESI) m/z = 208.2 [M+H]⁺。

30

【1 5 5 5】

工程 3. tert-ブチル 3-((8-エトキシ-8-オキソオクチル)アミノ)-2-メチルベンゾエートの合成

【1 5 5 6】

tert-ブチル 3-アミノ-2-メチルベンゾエート (1.00 g、4.83 mmol)、エチル 8-ブロモオクタノエート (2.42 g、9.66 mmol)、トリエチルアミン (1.47 g、14.5 mmol) の DMF (10 mL) 溶液を、60 °C で一晩攪拌した。完了後、混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL で 2 回) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 3 : 1) によって精製することで、表題化合物 (700 mg、39% の収率) を黄色の液体として得た。MS (ESI) m/z = 378.2 [M+H]⁺。

40

【1 5 5 7】

工程 4. 3-((8-エトキシ-8-オキソオクチル)アミノ)-2-メチル安息香酸の合成

【1 5 5 8】

TFA (2 mL) および DCM (2 mL) 中の tert-ブチル 3-((8-エトキシ-8-オキソオクチル)アミノ)-2-メチルベンゾエート (200 mg、0.531 mmol)

50

mol) の溶液を、室温で 2 時間撹拌した。次いで混合物を真空下で濃縮することで、表題化合物 (150 mg、粗製) を茶色の油状物として得て、これを次の工程に直接使用した。MS (ESI) $m/z = 322.1$ [M+H]⁺。

【1559】

工程 5. エチル 8-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)オクタノエートの合成

【1560】

3-((8-エトキシ-8-オキソオクチル)アミノ)-2-メチル安息香酸 (150 mg、粗製)、4,5-ジメチルチアゾール-2-アミン (89.7 mg、0.701 mmol)、および HATU (266 mg、0.701 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、80℃で DIEA (181 mg、1.40 mmol) を添加した。反応混合物を 80℃で 2 時間撹拌した。完了後、混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL で 2 回) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 1:1) によって精製することで、表題化合物 (90 mg、39% の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 432.3$ [M+H]⁺。

10

【1561】

工程 6. 8-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)オクタン酸の合成

20

【1562】

THF (5 mL) および H₂O (1 mL) 中のエチル 8-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)オクタノエート (90 mg、0.209 mmol) と LiOH·H₂O (44 mg、1.04 mmol) との溶液を、室温で 2 時間撹拌した。完了後、混合物を水 (20 mL) で希釈し、HCl 水溶液 (1 M) で酸性化して pH = 4 とした。混合物を EtOAc (20 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL で 2 回) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮することで、表題化合物 (35.4 mg、41% の収率) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.02 (brs, 1H), 11.9 (brs, 1H), 7.09 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.99 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.11–3.08 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.60–1.49 (m, 4H), 1.31–1.26 (m, 6H)。MS (ESI) $m/z = 404.4$ [M+H]⁺。

30

【1563】

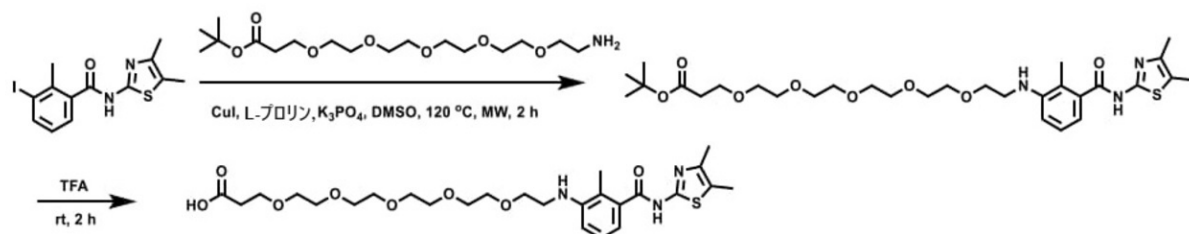
実施例 245. 1-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)-3,6,9,12,15-ペンタオキサオクタデカン-18-酸 (BL1-121)

【1564】

40

【化 322】

スキーム 245



50

【1565】

BL1-121を、BL1-105の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(TFA塩、36mg、2工程にわたり3%の収率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.09(b r s, 1H), 7.10(t, J=8.0Hz, 1H), 6.73-6.67(m, 2H), 3.63-3.48(m, 20H), 3.29(t, J=6.2Hz, 2H), 2.44(t, J=6.4Hz, 2H), 2.27(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.06(s, 3H)。MS(ESI) m/z = 554.2 [M+H]⁺。

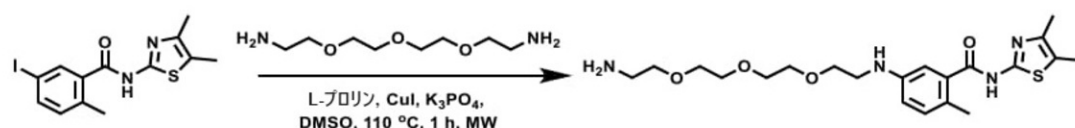
【1566】

実施例246. 5-(2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド(BL1-122)

【1567】

【化323】

スキーム 246



【1568】

BL1-122を、BL1-88の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(TFA塩、340mg、58%の収率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.11(b r s, 1H), 7.79(b r s, 3H), 7.02(d, J=8.4Hz, 1H), 6.77(d, J=2.4Hz, 1H), 6.70(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 3.59-3.56(m, 12H), 3.24(t, J=5.6Hz, 2H), 2.98-2.94(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.22(s, 3H), 2.18(s, 3H)。MS(ESI) m/z = 437.2 [M+H]⁺。

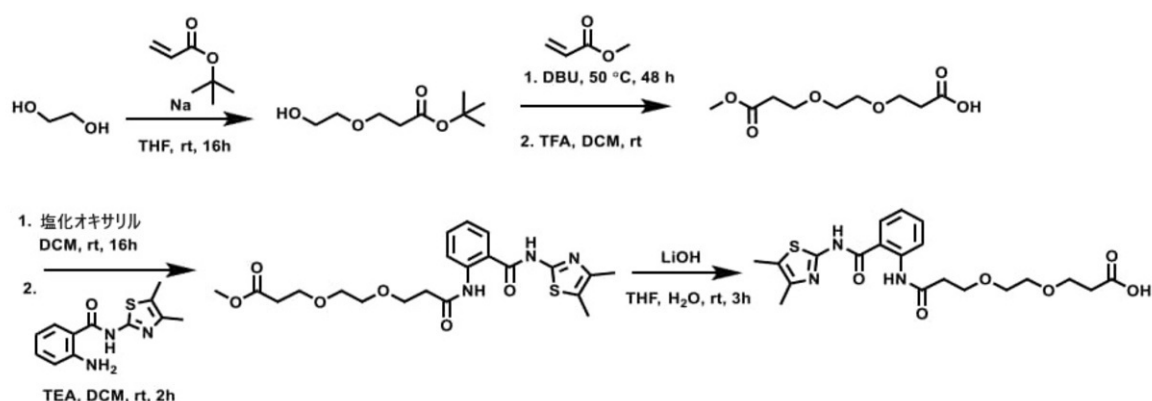
【1569】

実施例247. 3-(2-(3-(2-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)プロパン酸(BL1-123)

【1570】

【化324】

スキーム 247



【1571】

工程1. tert-ブチル3-(2-ヒドロキシエトキシ)プロパノエートの合成

10

20

30

40

50

【1572】

エチレングリコール（50 g、0.8 mol）のTHF（300 mL）溶液にナトリウム（300 mg、13 mmol）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。tert-ブチルアクリレート（34.5 g、0.27 mol）を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。完了後、混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc／石油エーテル＝0：1から1：1）によって精製することで、表題化合物（15 g、29%の収率）を無色の油状物として得た。

【1573】

工程2. tert-ブチル3-（2-（3-メトキシ-3-オキソプロポキシ）エトキシ）プロパノエートの合成

10

【1574】

tert-ブチル3-（2-ヒドロキシエトキシ）プロパノエート（8.0 g、42 mmol）、メチルアクリレート（16 mL、177 mmol）、およびDBU（12.8 g、84 mmol）の混合物を、50℃で48時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc／石油エーテル＝0：1から3：7）によって精製することで、表題化合物（5.0 g、52%の収率）を無色の油状物として得た。

【1575】

工程3. 3-（2-（3-メトキシ-3-オキソプロポキシ）エトキシ）プロパン酸の合成

20

【1576】

tert-ブチル3-（2-（3-メトキシ-3-オキソプロポキシ）エトキシ）プロパノエート（3.0 g、10.9 mmol）のDCM（10 mL）溶液に、TFA（2 mL）を添加した。混合物を室温で6時間攪拌した。TLCにより反応の完了を認めた。混合物を濃縮することで、表題化合物（2.5 g、92%の収率）を無色の油状物として得た。

【1577】

工程4. メチル3-（2-（3-クロロ-3-オキソプロポキシ）エトキシ）プロパノエートの合成

【1578】

30

3-（2-（3-メトキシ-3-オキソプロポキシ）エトキシ）プロパン酸（2.0 g、9.1 mmol）のDCM（5 mL）溶液に、塩化オキサリル（1.38 g、10.9 mmol）およびDMF（2 drops）を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮することで、表題化合物（2.0 g、93%の収率）を黄色の油状物として得た。

【1579】

工程5. メチル3-（2-（3-（（2-（（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）フェニル）アミノ）-3-オキソプロポキシ）エトキシ）プロパノエートの合成

【1580】

40

2-アミノ-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（400 mg、1.6 mmol）のDCM（10 mL）溶液に、DIEA（418 mg、3.2 mmol）およびメチル3-（2-（3-クロロ-3-オキソプロポキシ）エトキシ）プロパノエート（770 mg、3.2 mmol）を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。完了後、混合物を濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー（H₂OおよびCAN中で0.1% TFA）によって精製することで、表題化合物（300 mg、41%の収率）を黄色の油状物として得た。MS（ESI）m/z = 450.1 [M+H]⁺。

【1581】

工程6. 3-（2-（3-（（2-（（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）フェニル）アミノ）-3-オキソプロポキシ）エトキシ）プロパン酸の合成

50

【1582】

THF (8 mL) および H₂O (2 mL) 中のメチル 3- (2- (3- ((2- ((4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) カルバモイル) フェニル) アミノ) -3-オキソプロポキシ) エトキシ) プロパノエート (300 mg、0.57 mmol) 溶液に、LiOH (140 mg、3.34 mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。LCMSにより反応の完了を認めた。pHを1~2に調整し、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮することで、表題化合物 (250 mg、86%の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 436.1 [M+H]⁺。

【1583】

実施例 248. 6- ((3- ((4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) カルバモイル) -4-メチルフェニル) アミノ) ヘキサン酸 (BL1-124)

10

【1584】

【化325】

スキーム 248



20

【1585】

BL1-124を、BL1-103の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (TFA塩、142 mg、20%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.17 (brs, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85-6.80 (m, 2H), 3.07 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.27-2.08 (m, 11H), 1.58-1.51 (m, 4H), 1.41-1.35 (m, 2H)。MS (ESI) m/z = 376.2 [M+H]⁺。

【1586】

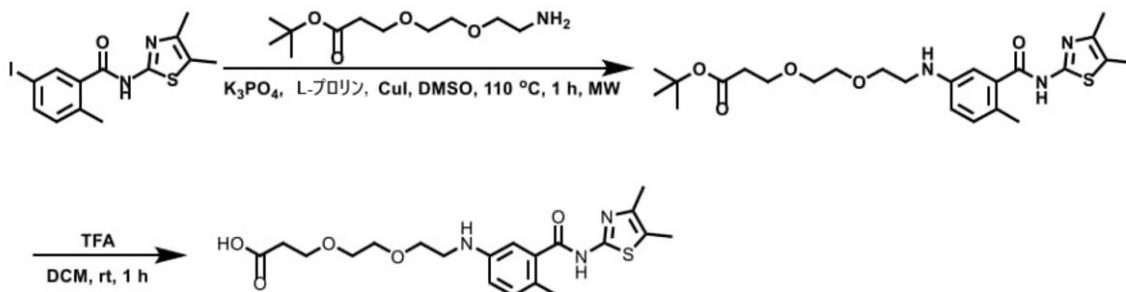
実施例 249. 3- (2- (2- ((3- ((4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) カルバモイル) -4-メチルフェニル) アミノ) エトキシ) エトキシ) プロパン酸 (BL1-125)

30

【1587】

【化326】

スキーム 249



40

【1588】

BL1-125を、BL1-105の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (TFA塩、155 mg、2工程にわたり30%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.31 (brs, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 8H), 3.26 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 6.0

50

H z , 2 H) , 2 . 2 7 (s , 3 H) , 2 . 2 5 (s , 3 H) , 2 . 1 9 (s , 3 H) 。
MS (ESI) $m/z = 422.1 [M+H]^+$ 。

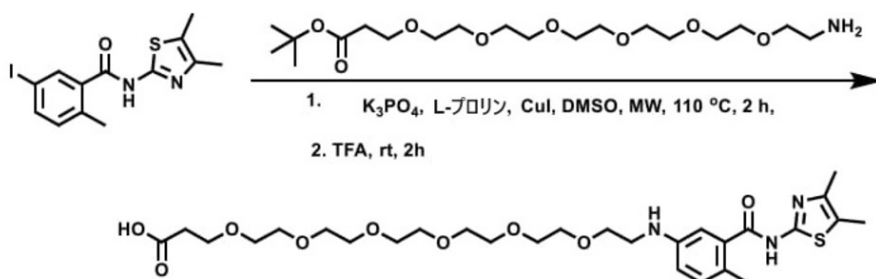
【1589】

実施例 250. 1-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)アミノ)-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサヘンアイコサン-21-酸 (BL1-126)

【1590】

【化327】

スキーム 250



10

【1591】

BL1-126を、BL1-105の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (TFA塩、45.0mg、2工程にわたり8%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.06 (brs, 1H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.74-6.72 (m, 1H), 3.69-3.51 (m, 24H), 3.25 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。MS (ESI) $m/z = 598.2 [M+H]^+$ 。

20

【1592】

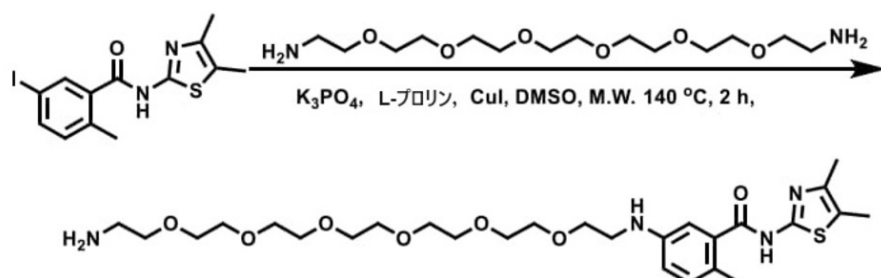
実施例 251. 5-((20-アミノ-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサアイコシル)アミノ)-N-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (BL1-127)

30

【1593】

【化328】

スキーム 251



40

【1594】

BL1-127を、BL1-88の調製における標準手順に従い黄色の油状物として合成した (TFA塩、110mg、40%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 24H), 3.24 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。MS (ESI) $m/z = 569.3 [M+H]^+$ 。

50

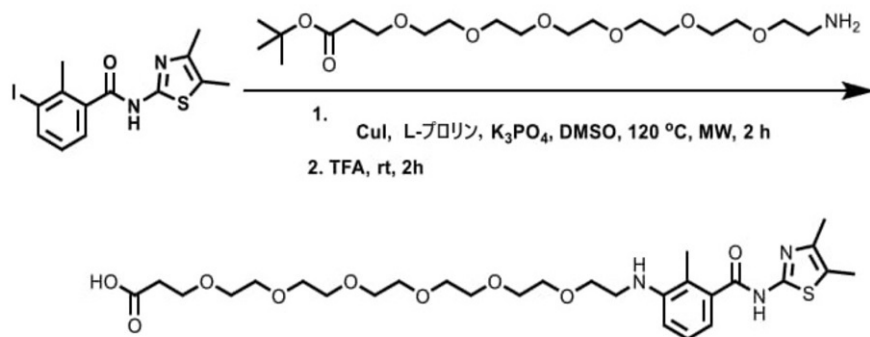
【1595】

実施例252. 1-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサヘンアイコサン-21-酸(BL1-128)

【1596】

【化329】

スキーム252



10

【1597】

BL1-128を、BL1-105の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(26.5mg、2工程にわたり3%の収率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.08(b r s, 1H), 7.10(t, J=7.8Hz, 1H), 6.73-6.67(m, 2H), 4.96(b r s, 1H), 3.63-3.49(m, 24H), 3.27-3.25(m, 2H), 2.42(t, J=6.4Hz, 2H), 2.27(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.06(s, 3H)。MS(ESI) m/z=598.2[M+H]⁺。

20

【1598】

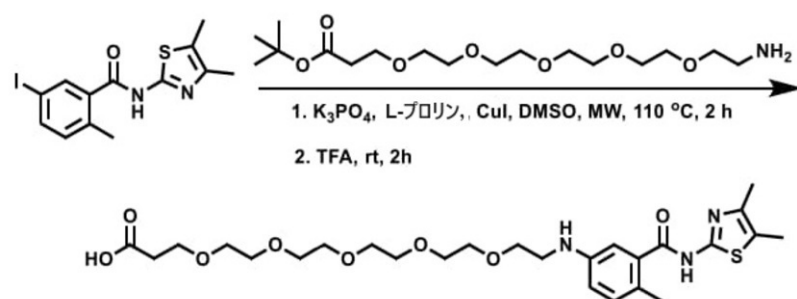
実施例253. 1-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)アミノ)-3,6,9,12,15-ペンタオキサオクタデカン-18-酸(BL1-129)

30

【1599】

【化330】

スキーム253



40

【1600】

BL1-129を、BL1-105の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(TFA塩、48.8mg、2工程にわたり9%の収率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.11(b r s, 1H), 7.04(d, J=8.4Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 6.78-6.74(m, 1H), 3.61-3.49(m, 20H), 3.26(t, J=5.6Hz, 2H), 2.44(t, J=6.4Hz, 2H), 2.27(s, 3H), 2.23(s, 3H), 2.18(s, 3H)

50

。MS (ESI) $m/z = 554.2 [M+H]^+$ 。

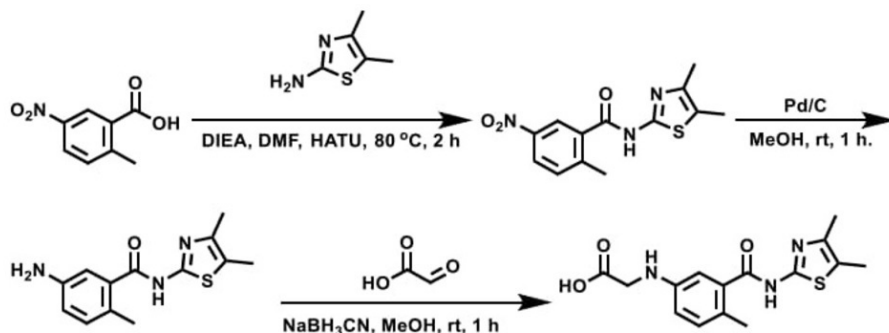
【1601】

実施例254. (3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)グリシン(BL1-130)

【1602】

【化331】

スキーム254



10

【1603】

工程1. N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチル-5-ニトロベンズアミドの合成

【1604】

4-2-メチル-5-ニトロ安息香酸(1.00g、5.52mmol)、4,5-ジメチルチアゾール-2-アミン(707mg、5.52mmol)、およびHATU(2.31g、6.07mmol)のDMF(10mL)溶液に、80℃でDIEA(1.42g、11.1mmol)を添加した。混合物を80℃で2時間攪拌した。完了後、水(50mL)を添加した。混合物をEtOAc(50mLで3回)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=1:1)によって精製することで、表題化合物(500mg、31%の収率)を黄色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 292.1 [M+H]^+$ 。

20

30

【1605】

工程2. 5-アミノ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミドの合成

【1606】

N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチル-5-ニトロベンズアミド(500mg、1.72mmol)とPd/C(10%、100mg)とのMeOH(10mL)溶液を、H₂下、室温で一晩攪拌した。完了後、混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=1:1)によって精製することで、表題化合物(400mg、89%の収率)を白色固形物として得て、これを次の工程に直接使用した。MS (ESI) $m/z = 262.1 [M+H]^+$ 。

40

【1607】

工程3. 3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)グリシンの合成

【1608】

5-アミノ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド(400mg、1.53mmol)、グリオキシル酸(226mg、3.06mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(193mg、3.06mmol)のMeOH(10mL)溶液を、室温で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過した。濾過ケ-

50

クを MeOH (20 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥させることで、表題化合物 (202 mg、41% の収率) を白色固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.10 (brs, 1H), 7.00 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。MS (ESI) $m/z=320.1$ [$M+H$] $^+$ 。

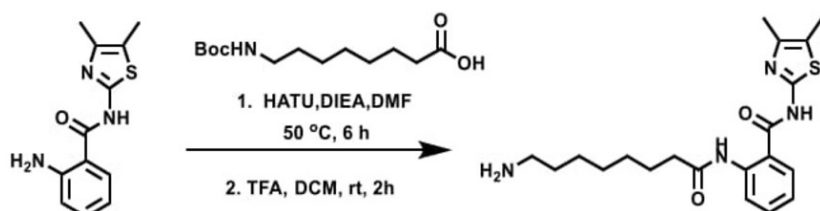
【1609】

実施例 255. 2-(8-アミノオクタンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-131)

【1610】

【化332】

スキーム 255



10

20

【1611】

BL1-131を、BL1-144の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (204 mg、2工程にわたり83%の収率)。MS (ESI) $m/z=389.0$ [$M+H$] $^+$ 。

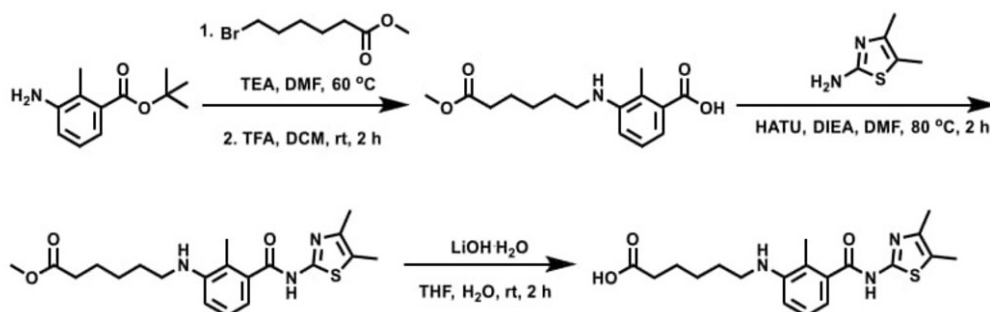
【1612】

実施例 256. 6-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)ヘキサン酸 (BL1-132)

【1613】

【化333】

スキーム 256



30

40

【1614】

BL1-132を、BL1-120の調製における標準手順に従い茶色固形物として合成した (100 mg、4工程にわたり16%の収率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.00 (brs, 2H), 7.09 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 5.02-5.01 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.63-1.52 (m, 4H), 1.41-1.34 (m, 2H)。MS (ESI) $m/z=376.1$ [$M+H$] $^+$ 。

【1615】

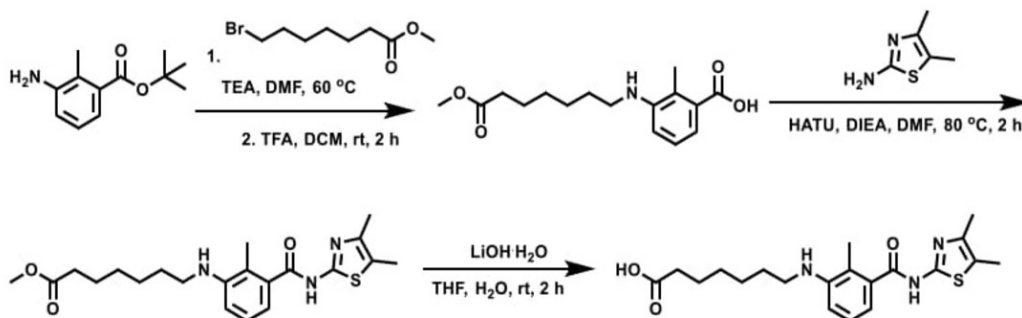
50

実施例 257. 7-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)ヘプタン酸 (BL1-133)

【1616】

【化334】

スキーム 257



10

【1617】

BL1-133を、BL1-120の調製における標準手順に従い茶色固形物として合成した (109 mg、4工程にわたり6%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.99 (br s, 2H), 7.09 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 5.02–5.00 (m, 1H), 3.12–3.07 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.61–1.49 (m, 4H), 1.37–1.32 (m, 4H)。MS (ESI) m/z = 390.1 [M+H]⁺。

20

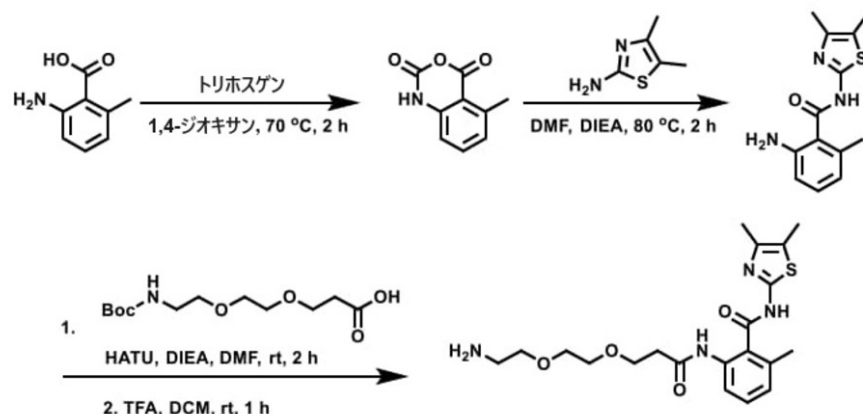
【1618】

実施例 258. 2-((3-((2-((2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-6-メチルベンズアミド (BL1-134)

【1619】

【化335】

スキーム 258



30

40

【1620】

工程 1. 5-メチル-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオンの合成

【1621】

2-アミノ-6-メチル安息香酸 (5.00 g、33.1 mmol) とトリホスゲン (3.28 g、11.3 mmol) との1,4-ジオキサン (50 mL) 溶液を、70 °Cで2時間撹拌した。室温に降温した後、混合物を濾過し、ケーキを真空下で乾燥させること

50

で、表題化合物（3.40 g、58%の収率）を白色固形物として得た。MS（ESI） $m/z = 178.1$ [M+H]⁺。

【1622】

工程2. 2-アミノ-N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-6-メチルベンズアミドの合成

【1623】

5-メチル-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4（1H）-ジオン（3.40 g、19.1 mmol）、4,5-ジメチルチアゾール-2-アミン（3.67 g、28.6 mmol）、およびDIEA（6.16 g、47.8 mmol）のDMF（30 mL）溶液を、80℃で2時間攪拌した。室温に降温した後、混合物を水（50 mL）で希釈し、EtOAc（50 mLで3回）で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル/EtOAc=2:1）によって精製することで、表題化合物（1.60 g、32%の収率）を茶色固形物として得た。MS（ESI） $m/z = 262.1$ [M+H]⁺。

10

【1624】

工程3. tert-ブチル（2-（2-（3-（（2-（（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）-3-メチルフェニル）アミノ）-3-オキソプロポキシ）エトキシ）エチル）カルバメートの合成

【1625】

2-アミノ-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-6-メチルベンズアミド（400 mg、1.52 mmol）、2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-oic酸（422 mg、1.52 mmol）、HATU（870 mg、2.29 mmol）、およびDIEA（592 mg、4.57 mmol）のDMF（3 mL）溶液を、室温で2時間攪拌した。混合物を次いで水（50 mL）で希釈し、EtOAc（50 mLで3回）で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル/EtOAc=1:1）によって精製することで、表題化合物（250 mg、32%の収率）を黄色固形物として得た。MS（ESI） $m/z = 521.1$ [M+H]⁺。

20

【1626】

工程4. 2-（3-（2-（2-アミノエトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-6-メチルベンズアミドの合成

【1627】

DCM（2 mL）およびTFA（2 mL）中のtert-ブチル（2-（2-（3-（（2-（（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）-3-メチルフェニル）アミノ）-3-オキソプロポキシ）エトキシ）エチル）カルバメート（200 mg、0.384 mmol）の溶液を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を逆相HPLC（0.1% TFA）によって精製することで、表題化合物（TFA塩、102.2 mg、50%の収率）を茶色固形物として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 12.11（br s, 1H），9.39（s, 1H），7.76（br s, 3H），7.42（d, J=7.6 Hz, 1H），7.33（t, J=7.8 Hz, 1H），7.11（d, J=7.2 Hz, 1H），3.54-3.49（m, 10H），2.98-2.94（m, 2H），2.28（s, 3H），2.26（s, 3H），2.18（s, 3H）。MS（ESI） $m/z = 421.1$ [M+H]⁺。

40

【1628】

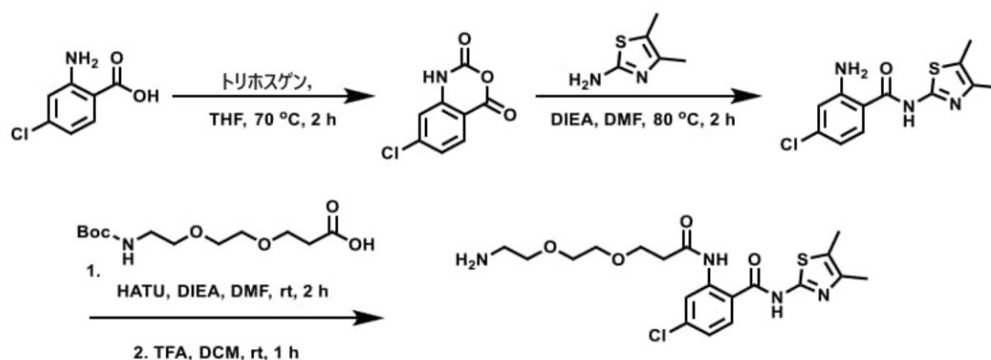
実施例259. 2-（3-（2-（2-アミノエトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-4-クロロ-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（BL1-135）

【1629】

50

【化 3 3 6】

スキーム 259



10

【1 6 3 0】

BL1-135を、BL1-134の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した（TFA塩、95.2mg、4工程にわたり3%の収率）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆） δ 11.73 (brs, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.7 (brs, 3H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.74 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.59–3.53 (m, 6H), 2.94–2.89 (m, 2H), 2.70–2.67 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* = 441.13 [M + H]⁺。

20

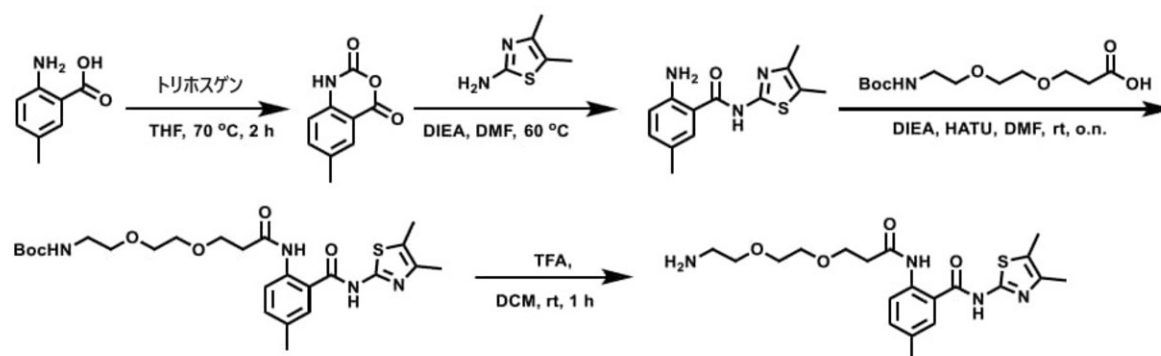
【1 6 3 1】

実施例 260. 2-（3-（2-（2-アミノエトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-5-メチルベンズアミド（BL1-136）

【1 6 3 2】

【化 3 3 7】

スキーム 260



30

40

【1 6 3 3】

BL1-136を、BL1-134の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（TFA塩、372mg、4工程にわたり9%の収率）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆） δ 11.03 (brs, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.82–7.78 (m, 4H), 7.32 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 3.71 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.59–3.54 (m, 6H), 2.94–2.90 (m, 2H), 2.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* = 421.1 [M + H]⁺。

【1 6 3 4】

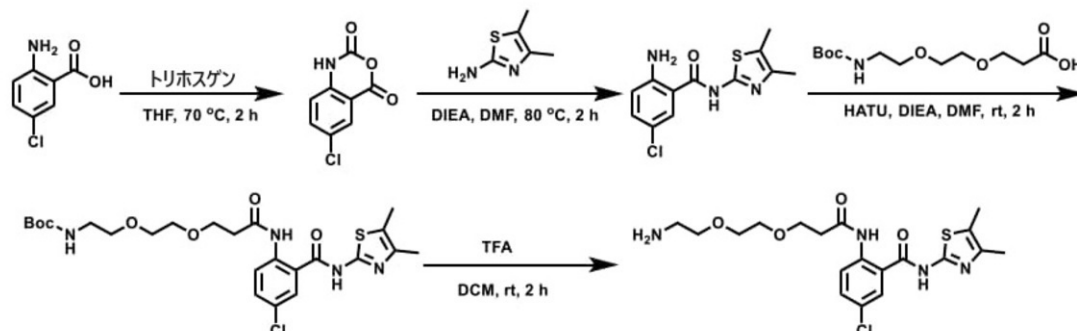
50

実施例 261. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-5-クロロ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-137)

【1635】

【化338】

スキーム 261



10

【1636】

BL1-137を、BL1-134の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (TFA塩、60.1 mg、4工程にわたり5%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (brs, 1H), 8.11 (brs, 1H), 7.69 (brs, 3H), 7.57-7.54 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 6H), 2.95-2.90 (m, 2H), 2.67-2.64 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。MS (ESI) m/z = 441.1 [M+H]⁺。

20

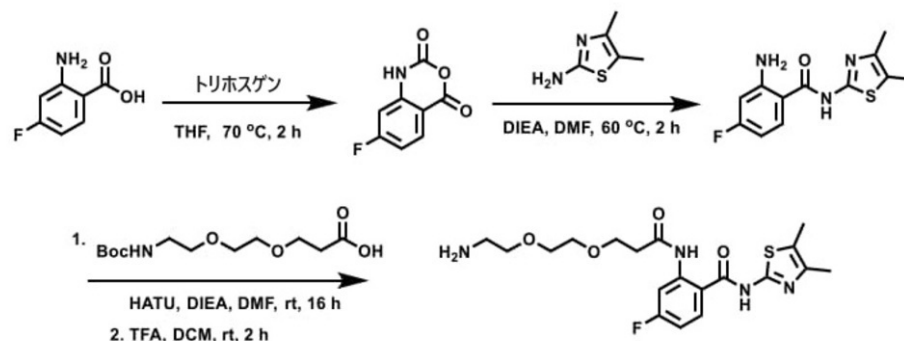
【1637】

実施例 262. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-4-フルオロベンズアミド (BL1-138)

【1638】

【化339】

スキーム 262



40

【1639】

BL1-138を、BL1-134の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (TFA塩、100 mg、4工程にわたり5%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.8 (s, 1H), 8.27-8.18 (m, 2H), 7.74 (brs, 3H), 7.02-7.01 (m, 1H), 3.76-3.73 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 6H), 2.94-2.90 (m, 2H), 2.70-2.67 (m, 2H), 2.24 (brs, 3H), 2.20 (brs, 3H)。

50

MS (ESI) $m/z = 425.1 [M+H]^+$.

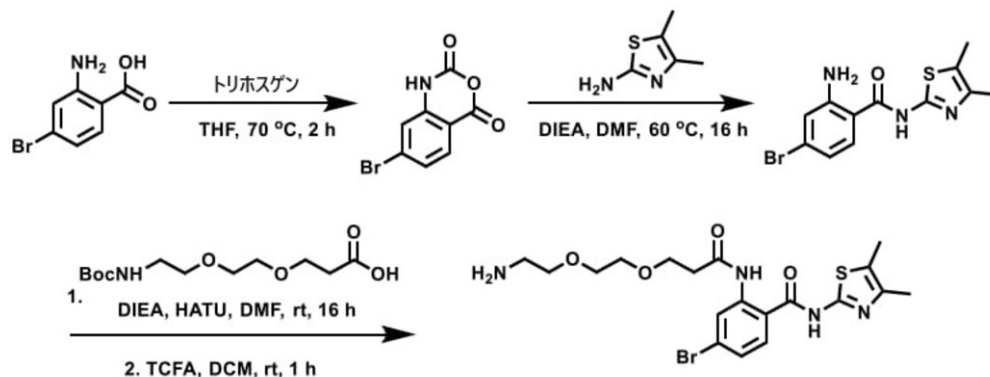
【1640】

実施例 263. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-4-ブロモ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-139)

【1641】

【化340】

スキーム 263



10

20

【1642】

BL1-139を、BL1-134の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (TFA塩、58.6 mg、4工程にわたり2%の収率)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (brs, 1H), 8.04 (brs, 1H), 7.71 (brs, 3H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.74 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.58–3.45 (m, 6H), 2.94–2.92 (m, 2H), 2.69–2.68 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。MS (ESI) $m/z = 485.1 / 487.1 [M+H]^+$.

【1643】

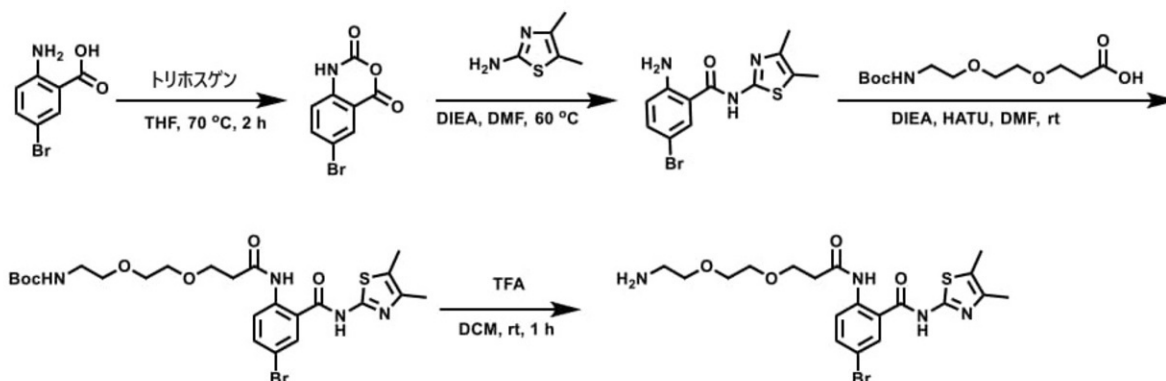
実施例 264. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-5-ブロモ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-140)

30

【1644】

【化341】

スキーム 264



40

【1645】

BL1-140を、BL1-134の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (TFA塩、510 mg、4工程にわたり24%の収率)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (brs, 1H), 8.04 (brs, 1H), 7.71 (brs, 3H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.74 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.58–3.45 (m, 6H), 2.94–2.92 (m, 2H), 2.69–2.68 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。

50

H z, DMSO- d_6) δ 11.61 (brs, 1H), 8.35–8.25 (m, 2H), 7.75 (brs, 3H), 7.69–7.66 (m, 1H), 3.73 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.57–3.53 (m, 6H), 2.94–2.91 (m, 2H), 2.67–2.64 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。MS (ESI) m/z = 485.0 / 487.0 [M+H]⁺。

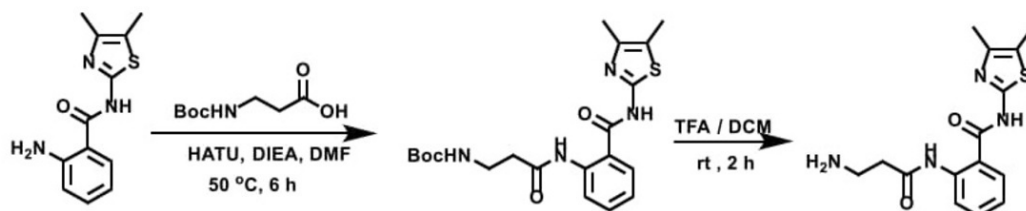
【1646】

実施例265. 2-(3-アミノプロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-141)

【1647】

【化342】

スキーム 265



【1648】

BL1-141を、BL1-144の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (933 mg、2工程にわたり90%の収率)。MS (ESI) m/z = 319.1 [M+H]⁺。

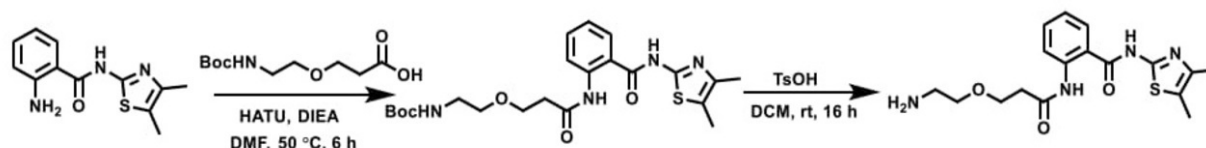
【1649】

実施例266. 2-(3-(2-アミノエトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-142)

【1650】

【化343】

スキーム 266



【1651】

工程1. tert-ブチル(2-(3-(2-アミノエトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エチル)カルバメートの合成

【1652】

2-アミノ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (400 mg、1.62 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、3-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エトキシ)プロパン酸 (754 mg、3.23 mmol)、HATU (1.23 g、3.23 mmol)、および DIEA (418 mg、3.23 mmol) を添加した。混合物を 50 °C で 6 時間攪拌した。完了後、混合物を EtOAc (20 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。残渣を逆相クロマトグラフィー (H₂O および CAN 中で 0.1% TFA) によって精製することで、表題化合物 (550 mg、74% の収率) を黄色の油状物として得た。MS (ESI) m/z = 463.1 [M+H]⁺。

10

20

30

40

50

【1653】

工程 2. 2 - (3 - (2 - アミノエトキシ) プロパンアミド) - N - (4, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) ベンズアミドの合成

【1654】

tert-ブチル (2 - (3 - ((2 - ((4, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロポキシ) エチル) カルバメート (550 mg、1.19 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、TsOH (1.02 g、5.92 mmol) を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。完了後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (H₂O および CAN 中で 0.1% NH₄HCO₃) によって精製することで、表題化合物 (215 mg、50% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 363.1 [M+H]⁺。

10

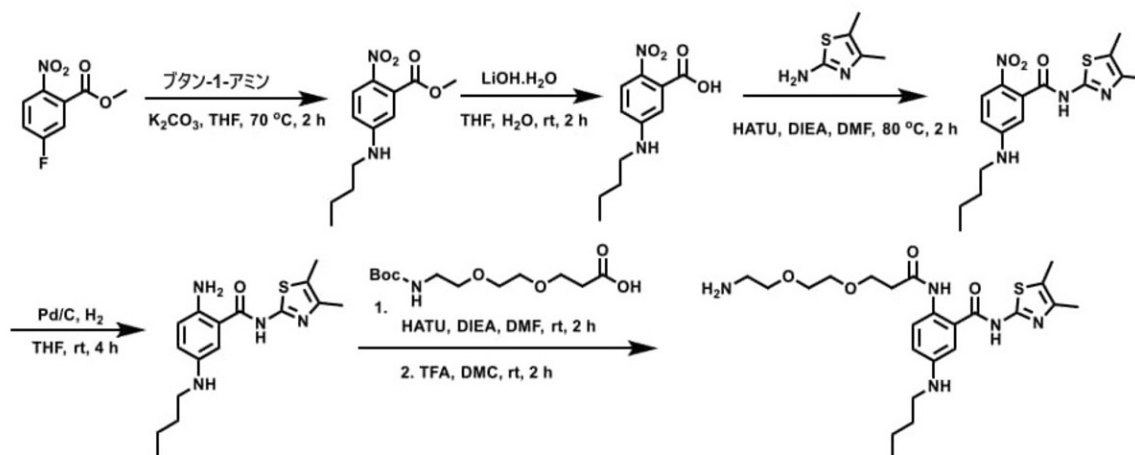
【1655】

実施例 267. 2 - (3 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミド) - 5 - (ブチルアミノ) - N - (4, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (BL1-143)

【1656】

【化344】

スキーム 267



20

30

【1657】

工程 1. メチル 5 - (ブチルアミノ) - 2 - ニトロベンゾエートの合成

【1658】

メチル 5 - フルオロ - 2 - ニトロベンゾエート (2.00 g、10.1 mmol)、ブタン-1-アミン (1.47 g、20.1 mmol)、および K₂CO₃ (2.77 g、20.1 mmol) の THF (10 mL) 溶液を、70 °C で 2 時間攪拌した。室温に降温した後、混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 5 : 1) によって精製することで、表題化合物 (1.60 g、63% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 253.1 [M+H]⁺。

40

【1659】

工程 2. 5 - (ブチルアミノ) - 2 - ニトロ安息香酸の合成

【1660】

THF および H₂O (20 mL、v/v = 4 : 1) 中のメチル 5 - (ブチルアミノ) - 2 - ニトロベンゾエート (1.60 g、6.35 mmol) と LiOH·H₂O (1.87 g、44.6 mmol) との溶液を、室温で 2 時間攪拌した。水 (100 mL) を添加した。混合物の pH を HCl (1 M) で 4 に調整した。得られた混合物を EtOAc (5

50

0 mLで2回)で抽出した。合わせた有機相をブライン(100 mLで2回)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮することで、表題化合物(1.20 g、79%の収率)を黄色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 239.1$ [M+H]⁺。

【1661】

工程3. 5-(ブチルアミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-ニトロベンズアミドの合成

【1662】

5-(ブチルアミノ)-2-ニトロ安息香酸(700 mg、2.94 mmol)、4,5-ジメチルチアゾール-2-アミン(564 mg、4.41 mmol)、HATU(1.34 g、3.53 mmol)、およびDIEA(1.14 g、8.82 mmol)のDMF(10 mL)溶液を、80℃で2時間攪拌した。室温に降温した後、混合物を水(100 mL)で希釈し、EtOAc(50 mLで2回)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=3:1)によって精製することで、表題化合物(600 mg、59%の収率)を黄色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 349.1$ [M+H]⁺。

10

【1663】

工程4. 2-アミノ-5-(ブチルアミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成

20

【1664】

5-(ブチルアミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-ニトロベンズアミド(600 mg、1.72 mmol)とPd/C(10%、100 mg)とのTHF(15 mL)溶液を、 H_2 下、室温で4時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=2:1)によって精製することで、表題化合物(500 mg、91%の収率)を無色の油状物として得た。MS (ESI) $m/z = 319.1$ [M+H]⁺。

【1665】

工程5. tert-ブチル(2-(2-(3-(4-(ブチルアミノ)-2-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメートの合成

30

【1666】

2-アミノ-5-(ブチルアミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(300 mg、0.943 mmol)、2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-oi c酸(287 mg、1.03 mmol)、HATU(783 mg、2.06 mmol)、およびDIEA(266 mg、2.06 mmol)のDMF(3 mL)溶液を、室温で2時間攪拌した。混合物を逆相HPLC(水およびACN中で0.1%ギ酸)によって精製することで、表題化合物(150 mg、28%の収率)を茶色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 578.2$ [M+H]⁺。

40

【1667】

工程6. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-5-(ブチルアミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成

【1668】

TFA(2 mL)およびDCM(2 mL)中のtert-ブチル(2-(2-(3-(4-(ブチルアミノ)-2-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメート(150 mg、0.260 mmol)の溶液を、室温で2時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮することで、表題化合物(TFA塩、136 mg、88%の収率)を黄色の油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76-7.71

50

(m, 5 H), 7.01 (brs, 1 H), 6.83–6.80 (brs, 1 H), 3.67 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 3.57–3.50 (m, 8 H), 3.06 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.95–2.91 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.59–1.51 (m, 2 H), 1.44–1.36 (m, 2 H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。MS (ESI) m/z = 478.2 [M + H]⁺。

【1669】

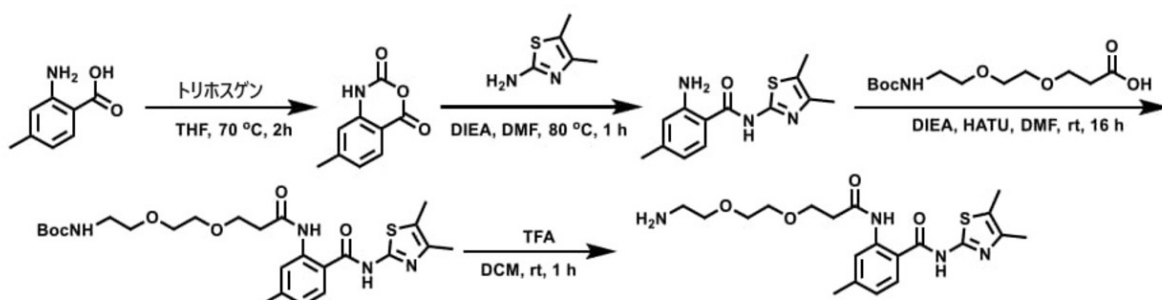
実施例 268. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-4-メチルベンズアミド (BL1-144)

10

【1670】

【化345】

スキーム 268



20

【1671】

工程 1. 7-メチル-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオンの合成

【1672】

2-アミノ-4-メチル安息香酸 (1.00 g、6.62 mmol) とトリホスゲン (647 mg、2.19 mmol) との THF (10 mL) 溶液を、不活性雰囲気下、70 °C で 2 時間加熱した。室温に降温した後、混合物を濾過した。固形物を減圧下で乾燥させることで、表題化合物 (1.00 g、85% の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 178.1 [M + H]⁺。

30

【1673】

工程 2. 2-アミノ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-4-メチルベンズアミドの合成

【1674】

7-メチル-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン (1.00 g、5.65 mmol)、4,5-ジメチルチアゾール-2-アミン (1.08 g、8.47 mmol)、および DIEA (1.45 g、11.3 mmol) の DMF (10 mL) 溶液を、80 °C で 1 時間攪拌した。室温に降温した後、混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、ブライン (50 mL で 2 回) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 4:1) によって精製することで、表題化合物 (638 mg、43% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 262.0 [M + H]⁺。

40

【1675】

工程 3. tert-ブチル(2-(2-(3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-5-メチルフェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメートの合成

【1676】

2-アミノ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-4-メチルベンズアミ

50

ド (588 mg、2.25 mmol)、2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-oi c 酸 (749 mg、2.70 mmol)、HATU (1.11 g、2.90 mmol)、および DIEA (871 mg、6.75 mmol) の DMF (6 mL) 溶液を、室温で 16 時間攪拌した。完了後、混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL で 2 回) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 2:1) によって精製することで、表題化合物 (867 mg、74% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 521.2 [M+H]⁺。

【1677】

工程 4. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-4-メチルベンズアミドの合成

【1678】

TFA (2 mL) および DCM (2 mL) 中の (2-(2-(3-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-5-メチルフェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメート (867 mg、1.67 mmol) の溶液を、室温で 1 時間攪拌した。完了後、混合物を濃縮することで、表題化合物 (TFA 塩、547 mg、61% の収率) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (brs, 3H), 7.90 (dd, J = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.59-3.54 (m, 6H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.63 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。MS (ESI) m/z = 421.1 [M+H]⁺。

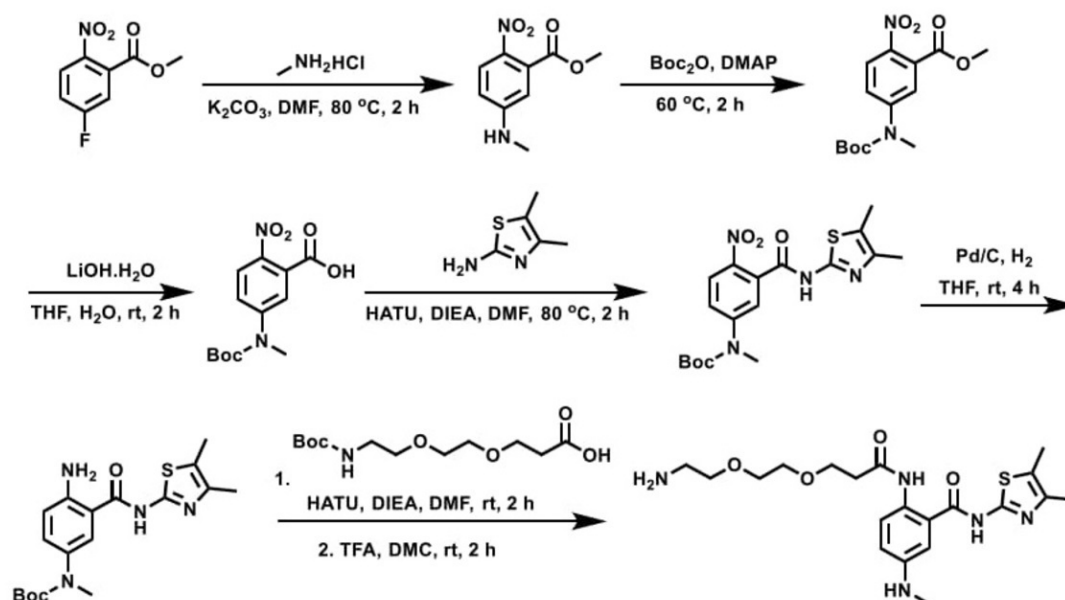
【1679】

実施例 269. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5-(メチルアミノ)ベンズアミド (BL1-145)

【1680】

【化346】

スキーム 269



【1681】

工程 1. メチル 5- (メチルアミノ) - 2- ニトロベンゾエートの合成

【1682】

メチル 5-フルオロ-2-ニトロベンゾエート (2.00 g、10.1 mmol)、メチルアミンヒドロクロリド (1.36 g、20.1 mmol)、および K_2CO_3 (2.77 g、20.1 mmol) の DMF (20 mL) 溶液を、80℃で2時間撹拌した。室温に降温した後、混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL で2回) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 3:1) によって精製することで、表題化合物 (2.00 g、94% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 211.1 [M+H]⁺。

10

【1683】

工程 2. メチル 5- (tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ - 2- ニトロベンゾエートの合成

【1684】

メチル 5- (メチルアミノ) - 2- ニトロベンゾエート (2.00 g、9.52 mmol) と DMAP (116 mg、0.952 mmol) との Boc_2O (20 mL) 溶液を、60℃で2時間撹拌した。室温に降温した後、混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10:1) によって精製することで、表題化合物 (1.30 g、44% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 255.0 [M-56+H]⁺。

20

【1685】

工程 3. 5- (tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ - 2- ニトロ安息香酸の合成

【1686】

THF (10 mL) および H_2O (5 mL) 中のメチル 5- (tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ - 2- ニトロベンゾエート (1.30 g、4.19 mmol) と $LiOH \cdot H_2O$ (881 mg、21.0 mmol) との溶液を、室温で2時間撹拌した。混合物を水 (100 mL) で希釈した。pH を HCl 水溶液 (1 M) で4に調整した。混合物を EtOAc (50 mL で2回) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮することで、表題化合物 (1.00 g、81% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 295.1 [M-H]⁻。

30

【1687】

工程 4. tert-ブチル (3- ((4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) カルバモイル) - 4-ニトロフェニル) (メチル) カルバメートの合成

【1688】

5- (tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ - 2- ニトロ安息香酸 (1.00 g、3.38 mmol)、4, 5-ジメチルチアゾール-2-アミン (649 mg、5.07 mmol)、HATU (1.93 g、5.07 mmol)、および DIEA (872 mg、6.76 mmol) の DMF (10 mL) 溶液を、80℃で2時間撹拌した。室温に降温した後、混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL で2回) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 5:1) によって精製することで、表題化合物 (600 mg、44% の収率) を茶色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 407.0 [M+H]⁺。

40

【1689】

工程 5. tert-ブチル (4-アミノ-3- ((4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) カルバモイル) フェニル) (メチル) カルバメートの合成

【1690】

tert-ブチル (3- ((4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) カルバモイル)

50

－4－ニトロフェニル）（メチル）カルバメート（600mg、1.48mmol）とPd/C（10%、100mg）とのTHF（6mL）溶液を、室温で4時間攪拌した。完了後、混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc＝5：1）によって精製することで、表題化合物（500mg、90%の収率）を白色固形物として得た。MS（ESI）m/z＝377.1 [M+H]⁺。

【1691】

工程6. tert-ブチル（4－（2，2－ジメチル－4－オキソ－3，8，11－トリオキサ－5－アザテトラデカン－14－アミド）－3－（（4，5－ジメチルチアゾール－2－イル）カルバモイル）フェニル）（メチル）カルバメートの合成

10

【1692】

tert-ブチル（4－アミノ－3－（（4，5－ジメチルチアゾール－2－イル）カルバモイル）フェニル）（メチル）カルバメート（500mg、1.33mmol）、2，2－ジメチル－4－オキソ－3，8，11－トリオキサ－5－アザテトラデカン－14－oic酸（368mg、1.33mmol）、HATU（1.01g、2.66mmol）、およびDIEA（343mg、2.66mmol）のDMF（5mL）溶液を、室温で2時間攪拌した。残渣を逆相HPLC（水およびACN中で0.1%FA）によって精製することで、表題化合物（200mg、24%の収率）を茶色固形物として得た。MS（ESI）m/z＝636.4 [M+H]⁺。

【1693】

20

工程7. 2－（3－（2－（2－アミノエトキシ）エトキシ）プロパンアミド）－N－（4，5－ジメチルチアゾール－2－イル）－5－（メチルアミノ）ベンズアミドの合成

【1694】

TFA（2mL）およびDCM（2mL）中のtert-ブチル（4－（2，2－ジメチル－4－オキソ－3，8，11－トリオキサ－5－アザテトラデカン－14－アミド）－3－（（4，5－ジメチルチアゾール－2－イル）カルバモイル）フェニル）（メチル）カルバメート（200mg、0.315mmol）の溶液を、室温で2時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮することで、表題化合物（TFA塩、150mg、87%の収率）を黄色の油状物として得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 7.73（brs，4H），7.055（brs，1H），6.80－6.76（m，1H），3.67（t，J＝5.6Hz，2H），3.58－3.52（m，6H），2.95－2.91（m，2H），2.74（s，3H），2.53－2.50（m，2H），2.25（s，3H），2.19（s，3H）。MS（ESI）m/z＝436.1 [M+H]⁺。

30

【1695】

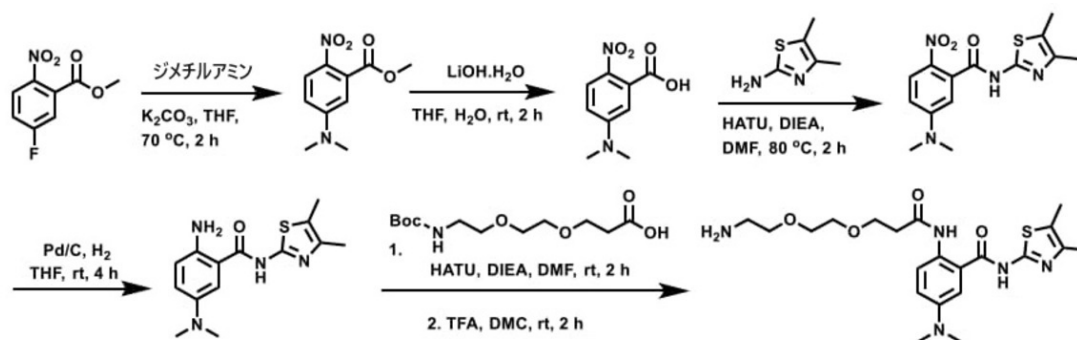
実施例270. 2－（3－（2－（2－アミノエトキシ）エトキシ）プロパンアミド）－5－（ジメチルアミノ）－N－（4，5－ジメチルチアゾール－2－イル）ベンズアミド（BL1-146）

【1696】

40

【化 3 4 7】

スキーム 270



10

【1 6 9 7】

B L 1 - 1 4 6 を、B L 1 - 1 4 3 の調製における標準手順に従い黄色の油状物として合成した (T F A 塩、90 mg、6 工程にわたり 4 % の収率)。¹ H N M R (400 MHz, D M S O - d₆) δ 10.36 (b r s, 1 H), 7.90 (b r s, 1 H), 7.74 (b r s, 3 H), 7.21 (b r s, 1 H), 6.96 - 6.94 (m, 1 H), 3.68 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.56 - 3.54 (m, 6 H), 2.92 - 2.91 (m, 8 H), 2.54 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H)。M S (E S I) m / z = 450.2 [M + H]⁺。

20

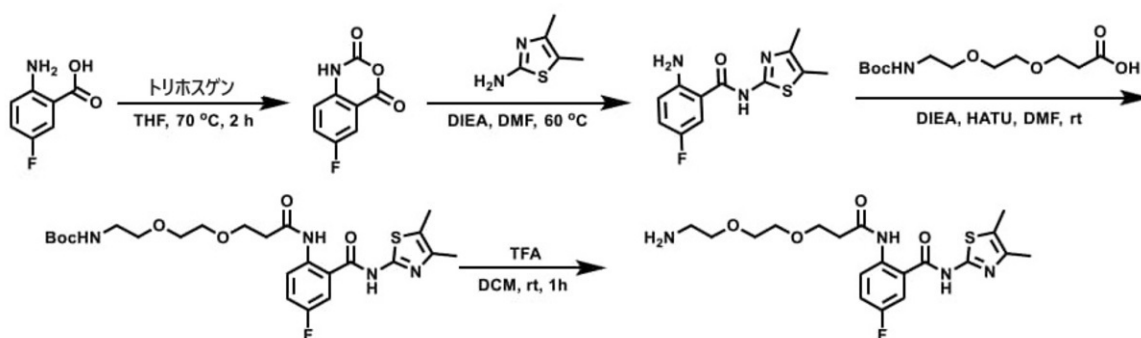
【1 6 9 8】

実施例 2 7 1. 2 - (3 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミド) - N - (4, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - フルオロベンズアミド (B L 1 - 1 4 7)

【1 6 9 9】

【化 3 4 8】

スキーム 271



30

【1 7 0 0】

B L 1 - 1 4 7 を、B L 1 - 1 4 4 の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (372 mg、4 工程にわたり 13 % の収率)。¹ H N M R (400 MHz, D M S O - d₆) δ 11.3 (b r s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.79 - 7.69 (m, 4 H), 7.39 - 7.35 (m, 1 H), 3.87 - 3.85 (m, 2 H), 3.73 - 3.70 (m, 6 H), 2.94 - 2.91 (m, 2 H), 2.65 - 2.62 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H)。M S (E S I) m / z = 425.1 [M + H]⁺。

40

【1 7 0 1】

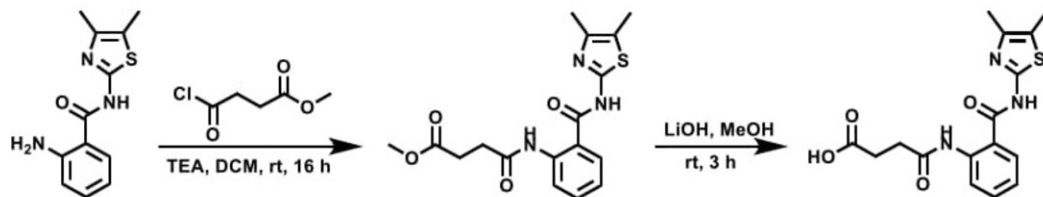
実施例 2 7 2. 4 - ((2 - ((4, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) フェニル) アミノ) - 4 - オキソブタン酸 (B L 1 - 1 4 8)

50

【1702】

【化349】

スキーム 272



10

【1703】

BL1-148を、BL1-123の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した(202mg、2工程にわたり36%の収率)。MS(ESI) $m/z = 348.0$ [M+H]⁺。

【1704】

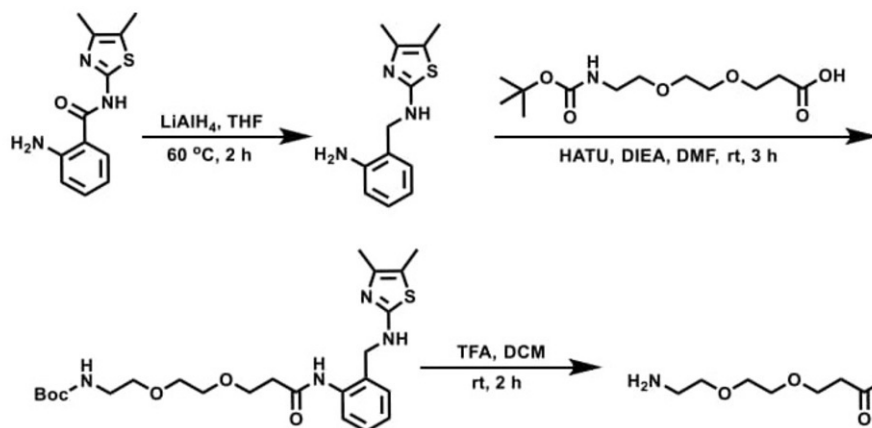
実施例273. 3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)-N-(2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)アミノ)メチル)フェニル)プロパンアミド(BL1-149)

【1705】

【化350】

20

スキーム 273



30

【1706】

工程1. N-(2-アミノベンジル)-4,5-ジメチルチアゾール-2-アミンの合成

【1707】

2-アミノ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(600mg、2.43mmol)のTHF(10mL)溶液に、0°CでLiAlH₄(184mg、4.86mmol)を添加した。混合物を60°Cで2時間加熱した。室温に降温した後、混合物をNaOH水溶液(10%、15mL)でクエンチし、濾過した。濾液をEtOAc(30mLで3回)で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮することで、表題化合物(640mg、粗製)を黄色固形物として得て、これを次の工程に直接使用した。MS(ESI) $m/z = 234.2$ [M+H]⁺。

40

【1708】

工程2. tert-ブチル(2-(2-(3-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)アミノ)メチル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメートの合成

50

【1709】

N-(2-アミノベンジル)-4,5-ジメチルチアゾール-2-アミン(320mg、粗製)、2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-酸(673mg、2.43mmol)、HATU(1.05g、2.74mmol)、およびDIEA(626mg、4.80mmol)のDMF(5mL)溶液を、室温で3時間攪拌した。混合物を逆相HPLC(水およびACN中で0.1% TFA)によって精製することで、表題化合物(160mg、2工程にわたり27%の収率)を茶色の油状物として得た。MS(ESI) m/z = 493.3 $[M+H]^+$ 。

【1710】

工程3. 3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)-N-(2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)アミノ)メチル)フェニル)プロパンアミドの合成

【1711】

TFA(3mL)およびDCM(3mL)中のtert-ブチル(2-(2-(3-(2-(2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)アミノ)メチル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメート(160mg、0.407mmol)の溶液を、室温で2時間攪拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆相HPLC(水およびACN中で0.1% TFA)によって精製することで、表題化合物(83.1mg、52%の収率)を茶色の油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.91(brs, 1H), 7.78(brs, 3H), 7.42(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.20(m, 3H), 4.41(d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.74(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.60-3.53(m, 6H), 2.98-2.94(m, 2H), 2.62(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.13(s, 3H), 2.09(s, 3H)。MS(ESI) m/z = 393.2 $[M+H]^+$ 。

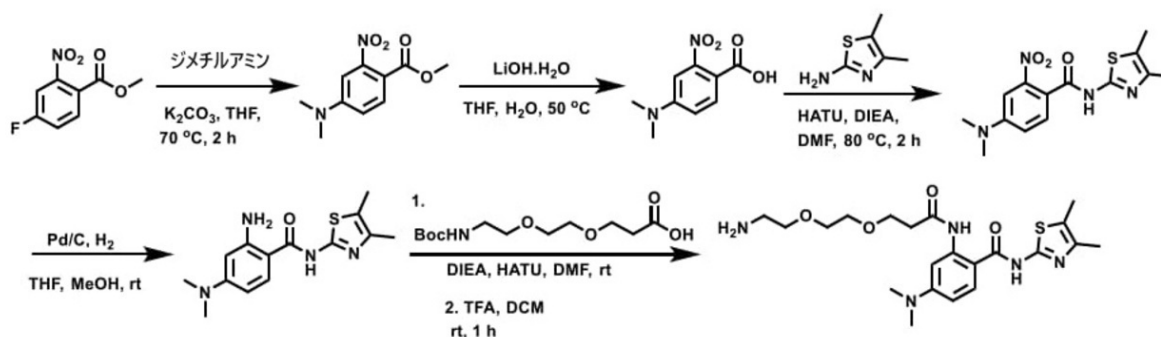
【1712】

実施例274. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-4-(ジメチルアミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(BL1-150)

【1713】

【化351】

スキーム274



【1714】

BL1-150を、BL1-143の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(TFA塩、372mg、6工程にわたり6%の収率)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.72(brs, 1H), 7.99-7.98(m, 2H), 7.69(brs, 3H), 6.44-6.42(m, 1H), 3.74(t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.59-3.54(m, 6H), 2.99(s, 6H), 2.92-2.91(m, 2H), 2.63-2.60(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.19(s, 3H)。MS(ESI) m/z = 450.0 $[M+H]^+$ 。

【1715】

10

20

30

40

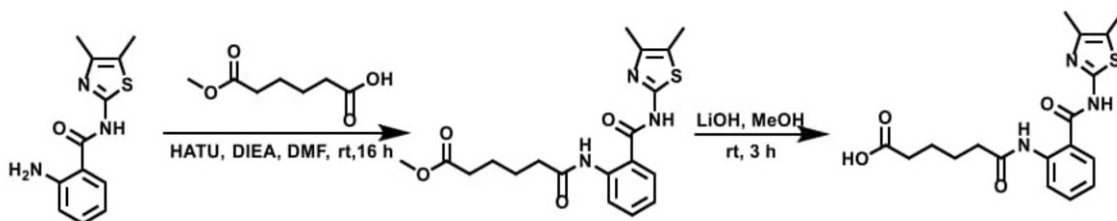
50

実施例 275. 6-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-6-オキソヘキサン酸 (BL1-151)

【1716】

【化352】

スキーム 275



10

【1717】

BL1-151を、BL1-171の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (302 mg、2工程にわたり50%の収率)。MS (ESI) $m/z = 375$. 9 [M+H]⁺。

【1718】

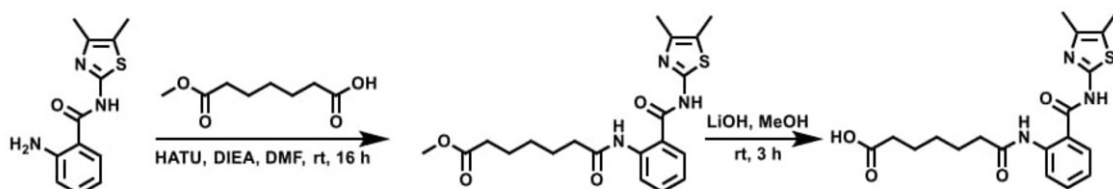
実施例 276. 7-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-7-オキソヘプタン酸 (BL1-152)

20

【1719】

【化353】

スキーム 276



30

【1720】

BL1-152を、BL1-171の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (178 mg、2工程にわたり28%の収率)。MS (ESI) $m/z = 389$. 9 [M+H]⁺。

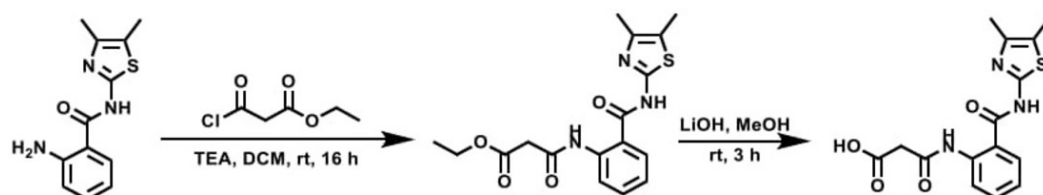
【1721】

実施例 277. 3-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン酸 (BL1-153)

【1722】

【化354】

スキーム 277



40

【1723】

BL1-153を、BL1-123の調製における標準手順に従い白色固形物として合

50

成した（172 mg、2工程にわたり32%の収率）。MS（ESI） $m/z = 334$ 。
0 [M+H]⁺。

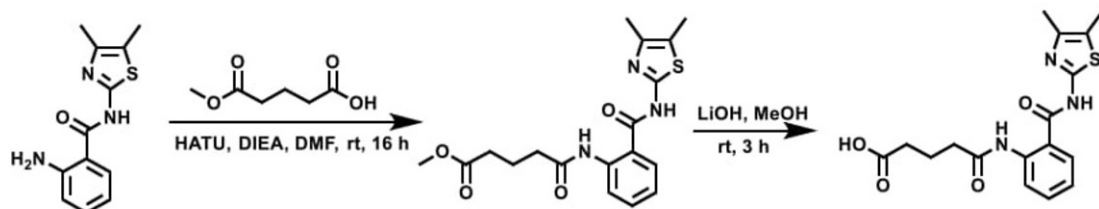
【1724】

実施例278．5-（（2-（（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）フェニル）アミノ）-5-オキソペンタン酸（BL1-154）

【1725】

【化355】

スキーム278



10

【1726】

BL1-154を、BL1-171の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した（178 mg、2工程にわたり40%の収率）。MS（ESI） $m/z = 389$ 。
9 [M+H]⁺。

20

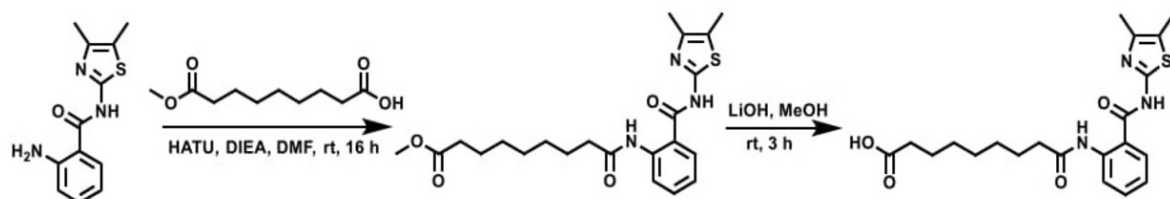
【1727】

実施例279．9-（（2-（（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）フェニル）アミノ）-9-オキソノナン酸（BL1-155）

【1728】

【化356】

スキーム279



30

【1729】

BL1-155を、BL1-171の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した（318 mg、2工程にわたり47%の収率）。MS（ESI） $m/z = 417$ 。
9 [M+H]⁺。

【1730】

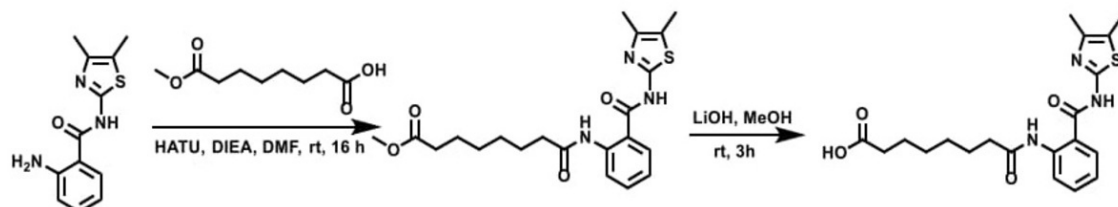
実施例280．8-（（2-（（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）フェニル）アミノ）-8-オキソオクタン酸（BL1-156）

40

【1731】

【化357】

スキーム280



50

【1732】

BL1-156を、BL1-171の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した(402mg、2工程にわたり収率：62%)。MS(ESI) $m/z = 404$ 。
1 [M+H]⁺。

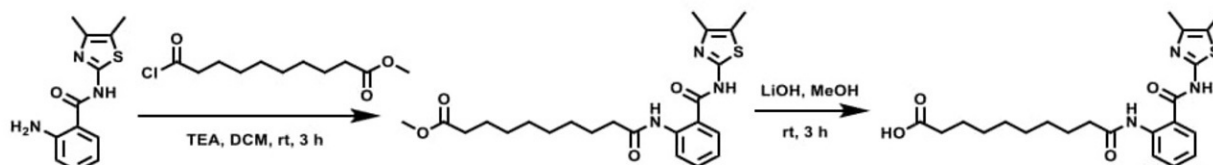
【1733】

実施例281. 10-(2-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-10-オキソデカン酸(BL1-157)

【1734】

【化358】

スキーム 281



10

【1735】

BL1-157を、BL1-123の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した(203mg、2工程にわたり29%の収率)。MS(ESI) $m/z = 431$ 。
9 [M+H]⁺。

20

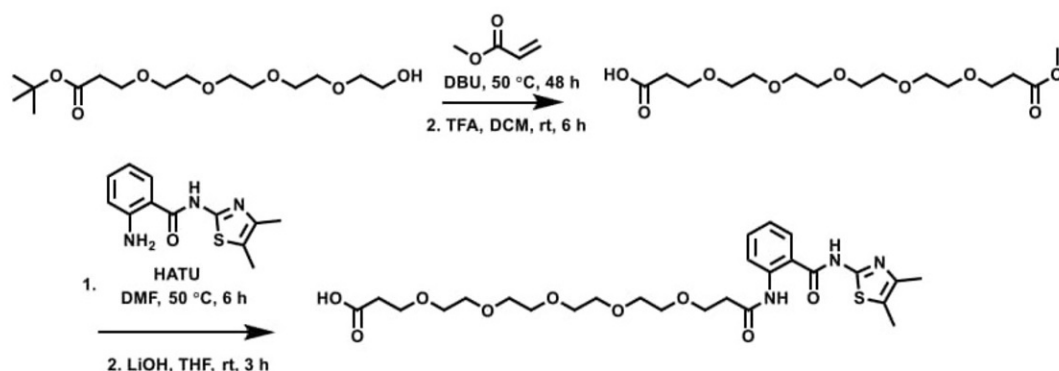
【1736】

実施例282. 19-(2-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-19-オキソ-4,7,10,13,16-ペンタオキサノナデカン酸(BL1-158)

【1737】

【化359】

スキーム 282



30

【1738】

BL1-158を、BL1-171の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した(270mg、4工程にわたり16%の収率)。MS(ESI) $m/z = 568$ 。
2 [M+H]⁺。

【1739】

実施例283. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-4-(メチルアミノ)ベンズアミド(BL1-159)

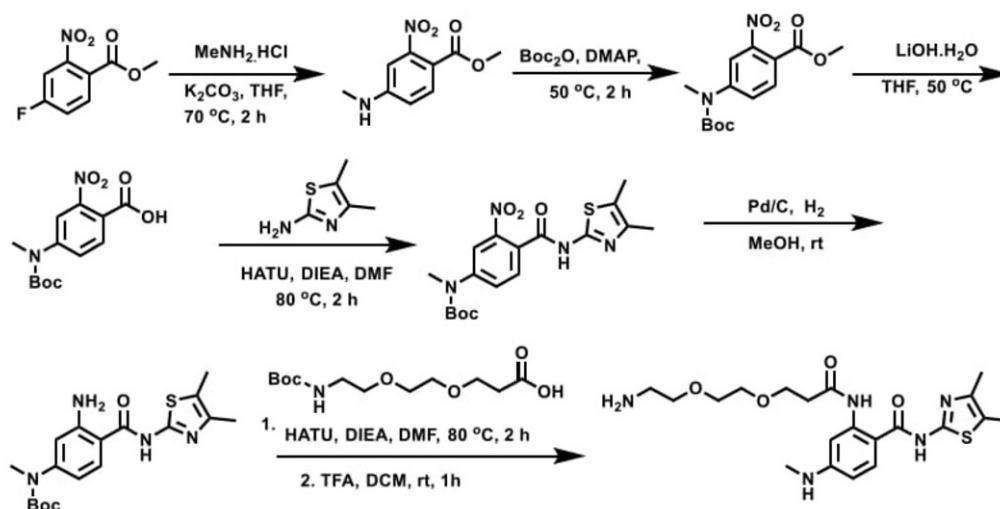
【1740】

40

50

【化 3 6 0】

スキーム 283



10

【1 7 4 1】

B L 1 - 1 5 9 を、B L 1 - 1 4 5 の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (TFA 塩、99.1 mg、7 工程にわたり 16 % の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.75 (br s, 1H), 7.93–7.91 (m, 1H), 7.82–7.81 (m, 1H), 7.74–7.70 (m, 3H), 6.29–6.26 (m, 1H), 3.75 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.62–3.55 (m, 6H), 2.95–2.91 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* = 436.2 [M+H]⁺。

20

【1 7 4 2】

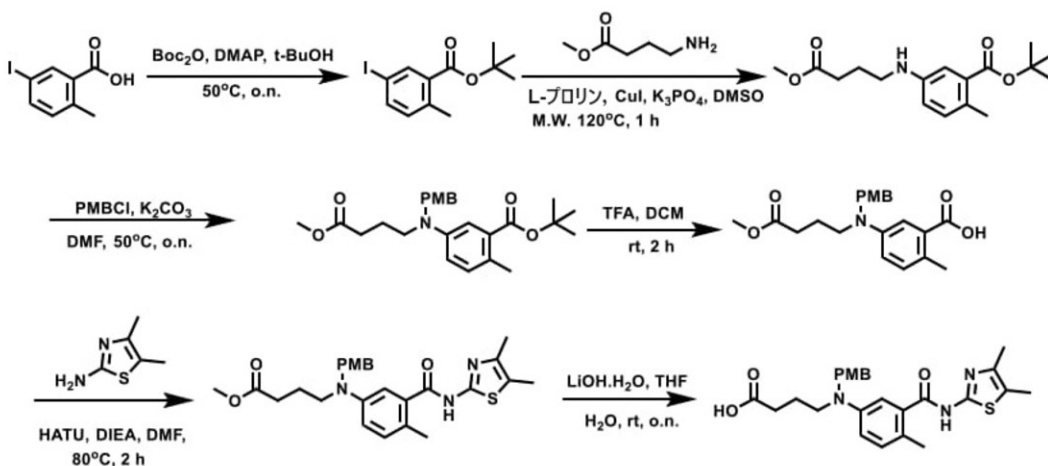
実施例 284. 4 - ((3 - ((4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) - 4 - メチルフェニル) (4 - メトキシベンジル) アミノ) ブタン酸 (B L 1 - 1 6 0)

30

【1 7 4 3】

【化 3 6 1】

スキーム 284



40

【1 7 4 4】

工程 1. tert-ブチル 5-ヨード-2-メチルベンゾエートの合成

【1 7 4 5】

50

5-ヨード-2-メチル安息香酸 (5.00 g、19.1 mmol)、 Boc_2O (8.33 g、38.2 mmol)、および DMAP (233 mg、1.91 mmol) の $t\text{-BuOH}$ (60 mL) 溶液を、50℃で一晩撹拌した。完了後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/ EtOAc = 10:1) によって精製することで、表題化合物 (5.00 g、82%の収率) を無色の油状物として得た。

【1746】

工程2. $t\text{-tert}$ -ブチル 5-((4-メトキシ-4-オキソブチル)アミノ)-2-メチルベンゾエートの合成

【1747】

$t\text{-tert}$ -ブチル 5-ヨード-2-メチルベンゾエート (1.50 g、4.72 mmol)、メチル 4-アミノブタノエート (1.11 g、9.44 mmol)、 CuI (902 mg、4.72 mmol)、 L-プロリン (543 mg、4.72 mmol)、および K_3PO_4 (3.00 g、14.2 mmol) の DMSO (6 mL) 溶液を、マイクロウェーブリアクタ中、不活性雰囲気下、120℃で1時間撹拌した。室温に降温した後、混合物を逆相 HPLC (水および ACN 中で 0.1% TFA) によって精製することで、表題化合物 (650 mg、45%の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 308.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【1748】

工程3. $t\text{-tert}$ -ブチル 5-((4-メトキシ-4-オキソブチル)(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-メチルベンゾエートの合成

【1749】

$t\text{-tert}$ -ブチル 5-((4-メトキシ-4-オキソブチル)アミノ)-2-メチルベンゾエート (550 mg、1.79 mmol)、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (838 mg、5.37 mmol)、および K_2CO_3 (741 mg、5.37 mmol) の DMF (5 mL) 溶液を、50℃で一晩撹拌した。室温に降温した後、混合物を水 (50 mL) で希釈し、 EtOAc (50 mL で3回) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL で2回) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/ EtOAc = 8:1) によって精製することで、表題化合物 (300 mg、39%の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 428.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【1750】

工程4. 5-((4-メトキシ-4-オキソブチル)(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-メチル安息香酸の合成

【1751】

TFA (2 mL) および DCM (2 mL) 中の $t\text{-tert}$ -ブチル 5-((4-メトキシ-4-オキソブチル)(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-メチルベンゾエート (300 mg、0.703 mmol) の溶液を、室温で2時間撹拌した。完了後、混合物を真空下で濃縮することで、表題化合物 (220 mg、85%の収率) を茶色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 372.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【1752】

工程5. メチル 4-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)ブタノエートの合成

【1753】

5-((4-メトキシ-4-オキソブチル)(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-メチル安息香酸 (100 mg、0.270 mmol)、4,5-ジメチルチアゾール-2-アミン (69 mg、0.540 mmol)、および HATU (205 mg、0.540 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、 DIEA (140 mg、1.08 mmol) を80℃で添加した。混合物を80℃で2時間撹拌した。水 (50 mL) を添加した。混合物を EtOAc (50 mL で3回) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL で2

10

20

30

40

50

回)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/ $\text{EtOAc}=2:1$)によって精製することで、表題化合物(100mg、77%の収率)を黄色の油状物として得た。 $\text{MS}(\text{ESI})m/z=482.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【1754】

工程6. 4-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)ブタン酸の合成

【1755】

THF(5mL)および H_2O (5mL)中のメチル4-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)(4-メトキシベンジル)アミノ)ブタノエート(100mg、0.208mmol)と $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (44mg、1.04mmol)との溶液を、室温で一晩撹拌した。完了後、混合物を水(50mL)で希釈し、HCl水溶液(1M)で酸性化して $\text{pH}=2$ とした。混合物を EtOAc (50mLで3回)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮することで、表題化合物(70.0mg、72%の収率)を白色固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.12(s, 2H), 7.12(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.02(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.88-6.85(m, 3H), 6.73(dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.8Hz, 1H), 4.51(s, 2H), 3.72(s, 3H), 3.41-3.37(m, 2H), 2.29-2.27(m, 5H), 2.22(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.84-1.78(m, 2H)。MS(ESI) $m/z=468.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

20

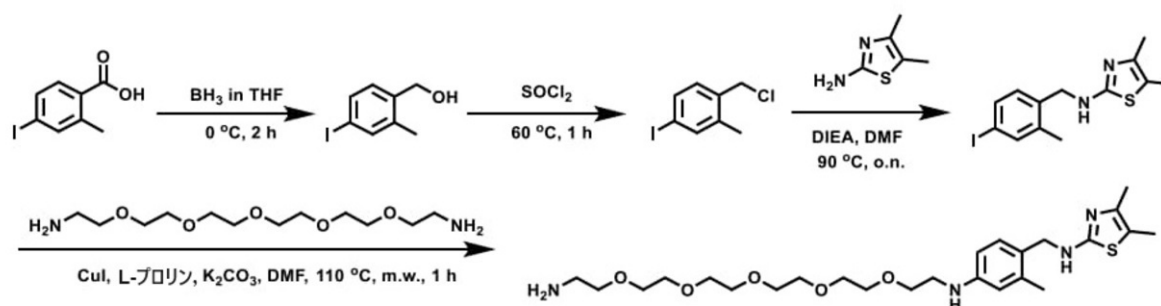
【1756】

実施例285. N^1 -((4-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-3-メチルフェニル)-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデカン-1,17-ジアミン(BL1-161)

【1757】

【化362】

スキーム285



30

【1758】

工程1. (4-ヨード-2-メチルフェニル)メタノールの合成

【1759】

4-ヨード-2-メチル安息香酸(2.00g、7.63mmol)の BH_3 -THF(THF中で1M、20mL)溶液を、0°Cで2時間撹拌した。混合物を MeOH (10mL)でクエンチし、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/ $\text{EtOAc}=2:1$)によって精製することで、表題化合物(1.60g、85%の収率)を無色の油状物として得た。 $\text{MS}(\text{ESI})m/z=249.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

【1760】

工程2. 1-(クロロメチル)-4-ヨード-2-メチルベンゼンの合成

50

【1761】

(4-ヨード-2-メチルフェニル)メタノール(1.60g、6.45mmol)の塩化チオニル(10mL)溶液を、60℃で1時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=5:1)によって精製することで、表題化合物(1.50g、87%の収率)を無色の油状物として得た。

【1762】

工程3. N-(4-ヨード-2-メチルベンジル)-4,5-ジメチルチアゾール-2-アミンの合成

【1763】

1-(クロロメチル)-4-ヨード-2-メチルベンゼン(1.50g、5.64mmol)、4,5-ジメチルチアゾール-2-アミン(866mg、6.77mmol)、およびDIEA(1.45g、11.3mmol)のDMF(15mL)溶液を、90℃で一晩攪拌した。室温に降温した後、残渣を水(30mL)で希釈し、EtOAc(30mLで3回)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=0:1)によって精製することで、表題化合物(500mg、25%の収率)を黄色固形物として得た。MS(ESI)m/z=359.1[M+H]⁺。

10

【1764】

工程4. N¹-(4-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-3-メチルフェニル)-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデカン-1,17-ジアミンの合成

20

【1765】

N-(4-ヨード-2-メチルベンジル)-4,5-ジメチルチアゾール-2-アミン(200mg、0.558mmol)、3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデカン-1,17-ジアミン(467mg、1.67mmol)、L-プロリン(64mg、0.558mmol)、CuI(106mg、0.806mmol)、およびK₂CO₃(230mg、1.67mmol)のDMSO(3mL)溶液を、マイクロウェーブリアクタ中、N₂下、110℃で1時間攪拌した。室温に降温した後、混合物を逆相HPLC(水およびACN中で0.1%TFA)によって精製することで、表題化合物(TFA塩、60.0mg、17%の収率)を黄色の油状物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.74(brs, 4H), 7.02(d, J=8.4Hz, 1H), 6.50-6.41(m, 2H), 4.33(d, J=3.2Hz, 2H), 3.60-3.52(m, 20H), 3.19-3.16(m, 2H), 2.99-2.96(m, 2H), 2.18(s, 3H), 2.14(s, 3H), 2.11(s, 3H)。MS(ESI)m/z=511.3[M+H]⁺。

30

【1766】

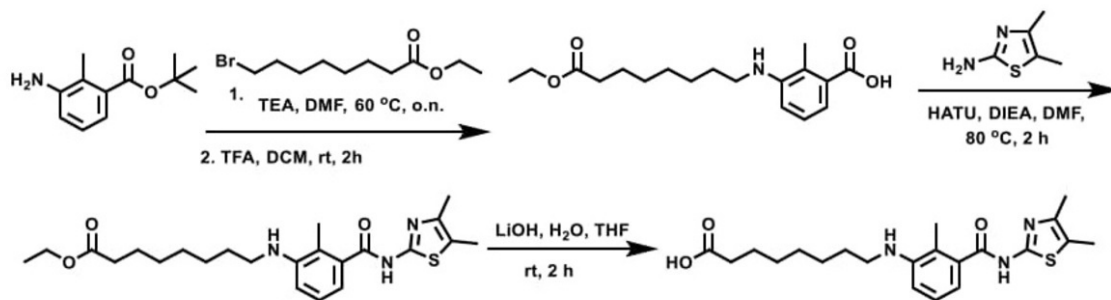
実施例286. 8-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)オクタン酸(BL1-162)

【1767】

40

【化 3 6 3】

スキーム 286



10

【1 7 6 8】

BL1-162を、BL1-120の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した(35.4mg、4工程にわたり6%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.02(b r s, 1H), 11.9(b r s, 1H), 7.09(t, J = 7.8Hz, 1H), 6.64(t, J = 7.2Hz, 2H), 4.99(t, J = 5.6Hz, 1H), 3.11–3.08(m, 2H), 2.27(s, 3H), 2.21(t, J = 7.2Hz, 2H), 2.17(s, 3H), 2.05(s, 3H), 1.60–1.49(m, 4H), 1.31–1.26(m, 6H)。MS(ESI) m/z = 404.4 [M+H]⁺。

20

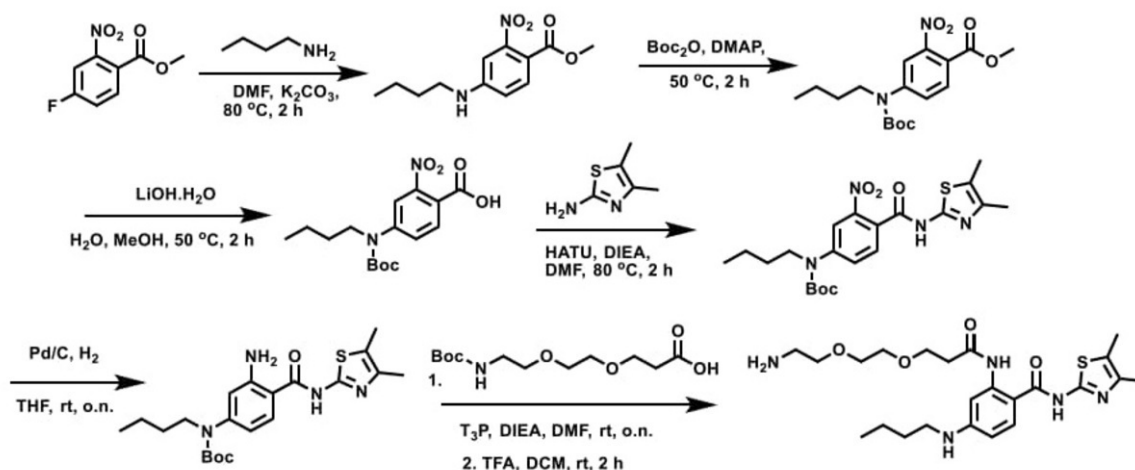
【1 7 6 9】

実施例287. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-4-(ブチルアミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(BL1-163)

【1 7 7 0】

【化 3 6 4】

スキーム 287



30

40

【1 7 7 1】

BL1-163を、BL1-145の調製における標準手順に従い黄色の油状物として合成した(TFA塩、49.0mg、7工程にわたり5%の収率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.73(b r s, 1H), 7.89(d, J = 9.2Hz, 1H), 7.84(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.73(b r s, 3H), 6.30(dd, J = 8.8Hz, 2.4Hz, 1H), 3.75(t, J = 5.6Hz, 2H), 3.62–3.56(m, 6H), 3.06(t, J = 7.2Hz, 2H), 2

50

． 9 5 - 2 . 9 1 (m , 2 H) , 2 . 6 1 (t , J = 6 . 0 H z , 2 H) , 2 . 2 5 (s , 3 H) , 2 . 2 0 (s , 3 H) , 1 . 5 7 - 1 . 5 1 (m , 2 H) , 1 . 4 3 - 1 . 3 4 (m , 2 H) , 0 . 9 3 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) 。 M S (E S I) m / z = 4 7 8 . 3 [M + H] ⁺。

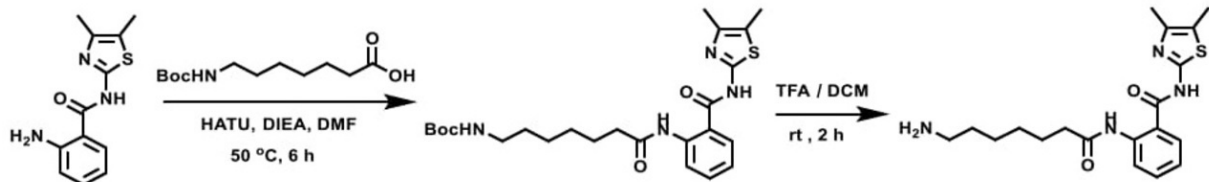
【 1 7 7 2 】

実施例 288． 2 - (7 - アミノヘプタンアミド) - N - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (B L 1 - 1 6 4)

【 1 7 7 3 】

【 化 3 6 5 】

スキーム 288



10

【 1 7 7 4 】

B L 1 - 1 6 4 を、 B L 1 - 1 4 4 の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (6 1 7 m g 、 2 工程にわたり 7 5 % の収率) 。 M S (E S I) m / z = 3 7 5 . 0 [M + H] ⁺。

20

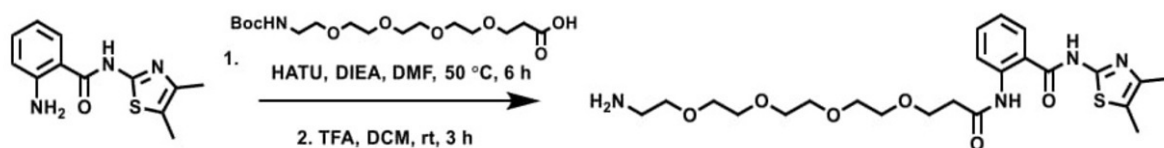
【 1 7 7 5 】

実施例 289． 1 - アミノ - N - (2 - ((4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) フェニル) - 3 , 6 , 9 , 1 2 - テトラオキサペンタデカン - 1 5 - アミド (B L 1 - 1 6 5)

【 1 7 7 6 】

【 化 3 6 6 】

スキーム 289



30

【 1 7 7 7 】

B L 1 - 1 6 5 を、 B L 1 - 1 4 4 の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (4 8 0 m g 、 収率 : 2 工程にわたり 4 9 %) 。 M S (E S I) m / z = 4 9 4 . 9 [M + H] ⁺。

【 1 7 7 8 】

実施例 290． 2 - (4 - アミノブタンアミド) - N - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (B L 1 - 1 6 6)

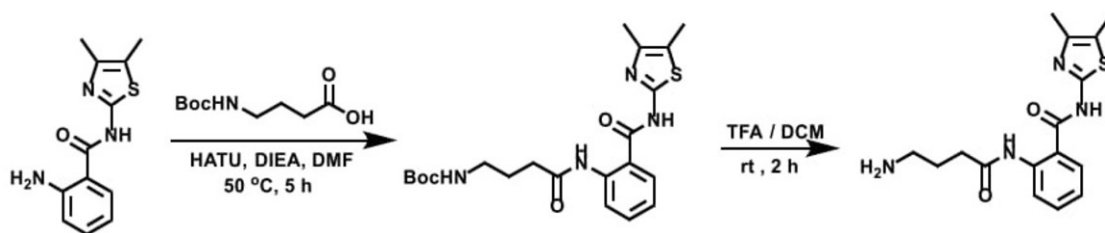
40

【 1 7 7 9 】

50

【化 3 6 7】

スキーム 290



10

【1 7 8 0】

B L 1 - 1 6 6 を、B L 1 - 1 4 4 の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した（53.2 mg、2工程にわたり35%の収率）。MS（ESI） $m/z = 333.0$ [M+H]⁺。

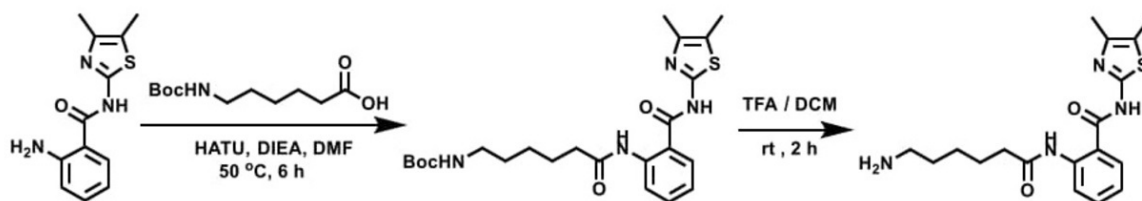
【1 7 8 1】

実施例 291. 2-（4-アミノブタンアミド）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（B L 1 - 1 6 7）

【1 7 8 2】

【化 3 6 8】

スキーム 291



20

【1 7 8 3】

B L 1 - 1 6 7 を、B L 1 - 1 4 4 の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した（710 mg、2工程にわたり46%の収率）。MS（ESI） $m/z = 361.0$ [M+H]⁺。

30

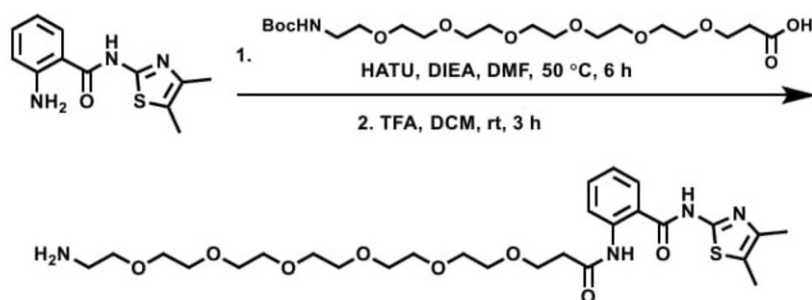
【1 7 8 4】

実施例 292. 1-アミノ-N-（2-（（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）フェニル）-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサヘンアイコサン-21-アミド（B L 1 - 1 6 8）

【1 7 8 5】

【化 3 6 9】

スキーム 292



40

【1 7 8 6】

50

BL1-168を、BL1-144の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(470mg、2工程にわたり41%の収率)。MS (ESI) $m/z = 583$. 2 [M+H]⁺。

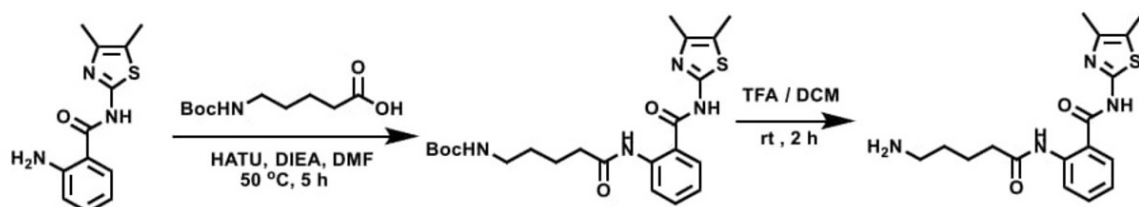
【1787】

実施例293. 2-(5-アミノペンタンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-169)

【1788】

【化370】

スキーム 293



10

【1789】

BL1-169を、BL1-144の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した(384mg、2工程にわたり89%の収率)。MS (ESI) $m/z = 347$. 1 [M+H]⁺。

20

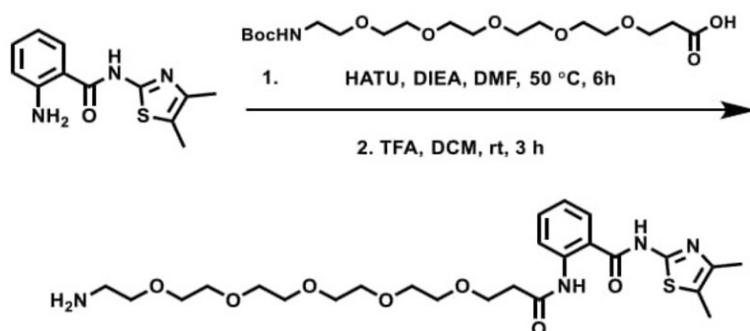
【1790】

実施例294. 1-アミノ-N-(2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)-3,6,9,12,15-ペンタオキサオクタデカン-18-アミド (BL1-170)

【1791】

【化371】

スキーム 294



30

【1792】

BL1-170を、BL1-144の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(770mg、2工程にわたり72%の収率)。MS (ESI) $m/z = 538$. 9 [M+H]⁺。

40

【1793】

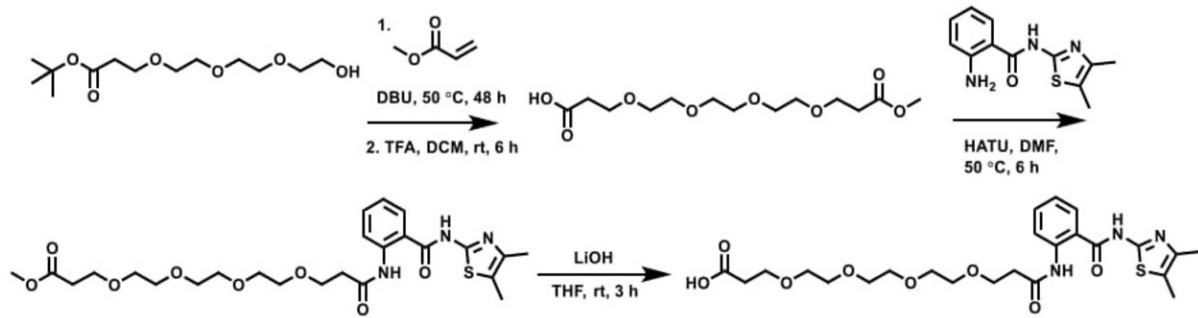
実施例295. 16-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-16-オキソ-4,7,10,13-テトラオキサヘキサデカン酸 (BL1-171)

【1794】

50

【化 3 7 2】

スキーム 295



10

【1 7 9 5】

B L 1 - 1 7 1 を、B L 1 - 1 7 7 の調製における標準手順に従い白色固形物として得た合成した (410 mg、4 工程にわたり 13 % の収率)。MS (ESI) $m/z = 523.8$ [M + H]⁺。

【1 7 9 6】

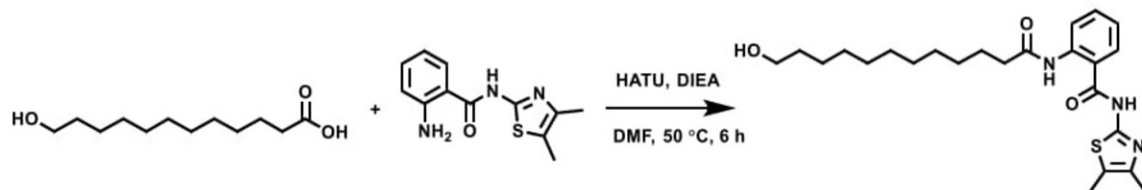
実施例 296. 16 - ((2 - ((4, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) フェニル) アミノ) - 16 - オキソ - 4, 7, 10, 13 - テトラオキサヘキサデカン酸 (B L 1 - 1 7 2)

20

【1 7 9 7】

【化 3 7 3】

スキーム 296



30

【1 7 9 8】

B L 1 - 1 7 2 を、B L 1 - 1 4 4 の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (250 mg、56 % の収率)。MS (ESI) $m/z = 445.9$ [M + H]⁺。

【1 7 9 9】

実施例 297. 2 - (3 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミド) - N - (4, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) シクロヘキサン - 1 - カルボキサミド (B L 1 - 1 7 4)

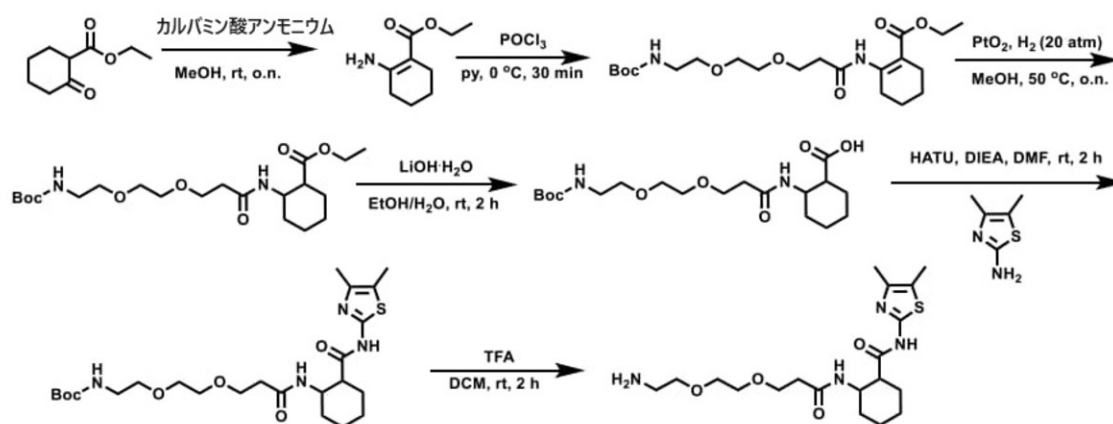
【1 8 0 0】

40

50

【化 3 7 4】

スキーム 297



10

【1801】

工程 1. エチル 2-アミノシクロヘキサン-1-エン-1-カルボキシレートの合成

【1802】

エチル 2-オキソシクロヘキサン-1-カルボキシレート (5.00 g、29.4 mmol) とカルバミン酸アンモニウム (11.5 g、147 mmol) との MeOH (50 mL) 溶液を、室温で一晩攪拌した。混合物を水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機相をブライン (200 mL で 2 回) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 5 : 1) によって精製することで、表題化合物 (2.00 g、粗製) を無色の油状物として得て、これを次の工程に直接使用した。MS (ESI) m/z = 170.1 [M+H]⁺。

20

【1803】

工程 2. エチル 2-(2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-アミド)シクロヘキサン-1-エン-1-カルボキシレートの合成

30

【1804】

エチル 2-アミノシクロヘキサン-1-エン-1-カルボキシレート (2.00 g、粗製) のピリジン (20 mL) 溶液に、0 °C で POCl₃ (1.81 g、11.8 mmol) を添加した。混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。完了後、冷水 (100 mL) をゆっくり添加した。混合物を EtOAc (50 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機相を HCl 水溶液 (1 M、100 mL) とブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 5 : 1) によって精製することで、表題化合物 (500 mg、2 工程にわたり 4 % の収率) を無色の油状物として得た。MS (ESI) m/z = 451.2 [M+Na]⁺。

40

【1805】

工程 3. エチル 2-(2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-アミド)シクロヘキサン-1-カルボキシレートの合成

【1806】

エチル 2-(2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-アミド)シクロヘキサン-1-エン-1-カルボキシレート (500 mg、1.17 mmol) と PtO₂ (796 mg、3.50 mmol) との MeOH (5 mL) 溶液を、H₂ (20 atm) 下、50 °C で一晩攪拌した。室温に降温した後、混合物を濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (水および ACN 中で 0.1 % FA) によって精製することで、表題化合物 (70 mg、14 % の収率) を無色の油状物として得た。MS (ESI) m/z = 431.6 [M+H]⁺。

50

【1807】

工程4. 2- (2, 2-ジメチル-4-オキソ-3, 8, 11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-アミド) シクロヘキサン-1-カルボン酸の合成

【1808】

EtOH (2 mL) および H₂O (1 mL) 中のエチル 2- (2, 2-ジメチル-4-オキソ-3, 8, 11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-アミド) シクロヘキサン-1-カルボキシレート (70 mg、0.163 mmol) と LiOH・H₂O (34 mg、0.813 mmol) との溶液を、室温で2時間攪拌した。次いで混合物を水 (10 mL) で希釈し、HCl 水溶液 (1 M) で酸性化して pH = 4 とした。混合物を EtOAc (20 mL で2回) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL で2回) で洗淨し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮することで、表題化合物 (35 mg、53% の収率) を無色の油状物として得た。MS (ESI) m/z = 403.2 [M+H]⁺。

10

【1809】

工程5. tert-ブチル (2- (2- (3- ((2- ((4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) カルバモイル) シクロヘキシル) アミノ) -3-オキソプロポキシ) エトキシ) エチル) カルバメートの合成

【1810】

2- (2, 2-ジメチル-4-オキソ-3, 8, 11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-アミド) シクロヘキサン-1-カルボン酸 (35 mg、0.0871 mmol)、4, 5-ジメチルチアゾール-2-アミン (17 mg、0.131 mmol)、HATU (50 mg、0.131 mmol)、および DIEA (22 mg、0.174 mmol) の DMF (1 mL) 溶液を、室温で2時間攪拌した。混合物を分取 HPLC (水および ACN 中で 0.1% FA) によって精製することで、表題化合物 (40 mg、90% の収率) を無色の油状物として得た。MS (ESI) m/z = 513.2 [M+H]⁺。

20

【1811】

工程6. 2- (3- (2- (2-アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミド) -N- (4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) シクロヘキサン-1-カルボキサミドの合成

【1812】

TFA (1 mL) および DCM (1 mL) 中の tert-ブチル (2- (2- (3- ((2- ((4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) カルバモイル) シクロヘキシル) アミノ) -3-オキソプロポキシ) エトキシ) エチル) カルバメート (40 mg、0.0781 mmol) の溶液を、室温で2時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮することで、表題化合物 (TFA 塩、25 mg、61% の収率) を茶色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.69 (brs, 1H), 7.73 (brs, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 8H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.57-1.23 (m, 6H)。MS (ESI) m/z = 413.2 [M+H]⁺。

30

40

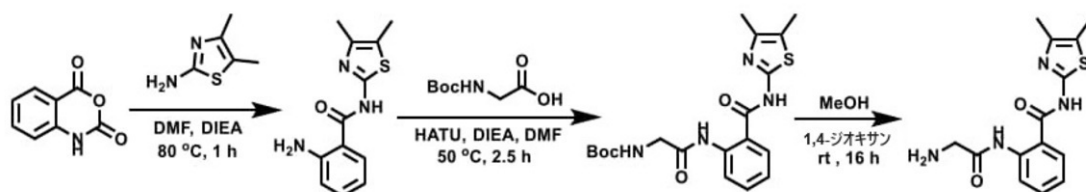
【1813】

実施例298. 2- (2-アミノアセトアミド) -N- (4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) ベンズアミド (CLI-yy-C001、BL1-175)

【1814】

【化 3 7 5】

スキーム 298



【1 8 1 5】

10

B L 1 - 1 7 5 を、B L 1 - 1 4 4 の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した（1 4 0 m g、3 工程にわたり 1 9 % の収率）。M S（E S I） $m/z = 304.9 [M+H]^+$ 。

【1 8 1 6】

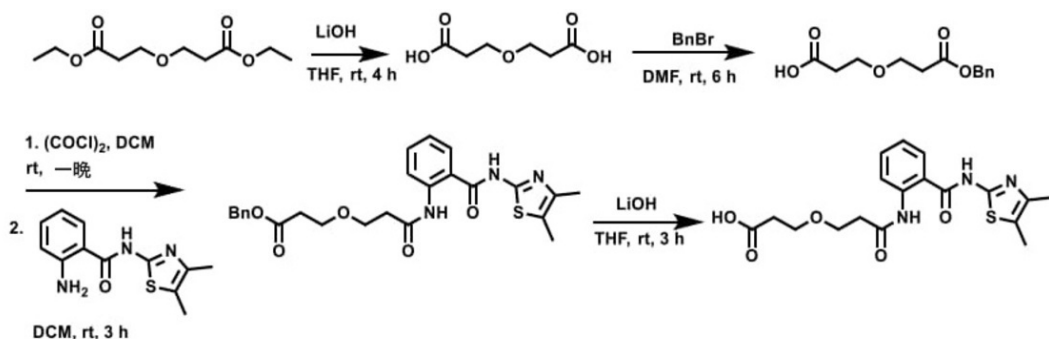
実施例 2 9 9 . 3 - (3 - ((2 - ((4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロポキシ) プロパン酸 (B L 1 - 1 7 6)

【1 8 1 7】

【化 3 7 6】

スキーム 299

20



30

【1 8 1 8】

工程 1 . 3 , 3 ' - オキシジプロピオン酸の合成

【1 8 1 9】

T H F（4 0 m L）および H₂ O（1 0 m L）中のジエチル 3 , 3 ' - オキシジプロピオネート（5 . 0 g、2 2 m m o l）の溶液に、L i O H（4 . 8 g、1 1 4 m m o l）を添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応物を T L C によりモニタリングした。完了後、混合物を酸性化して p H = 1 ~ 2 とし、E t O A c で抽出した。有機層を濃縮することで、表題化合物（2 . 7 g、7 0 %）を黄色固形物として得た。

【1 8 2 0】

工程 2 . 3 - (3 - (ベンジルオキシ) - 3 - オキソプロポキシ) プロパン酸の合成

40

【1 8 2 1】

3 , 3 ' - オキシジプロピオン酸（2 . 7 g、1 6 . 7 m m o l）の D M F（1 0 m L）溶液に、D I E A（4 . 3 g、3 3 . 3 m m o l）および B n B r（2 . 8 5 g、1 6 . 7 m m o l）を添加した。混合物を室温で 1 6 時間攪拌し、次いで酸性化して p H = 1 ~ 2 とした。混合物を E t O A c（2 0 m L で 3 回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（3 0 m L）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮することで、表題化合物（1 . 0 g、2 3 % の収率）を黄色の油状物として得た。

【1 8 2 2】

工程 3 . 2 - アミノ - N - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) ベンズアミドの合成

50

【1823】

3-(3-(ベンジルオキシ)-3-オキソプロポキシ)プロパン酸(1.0 g、4 mmol)のDCM(5 mL)溶液に、塩化オキサリル(604 mg、5 mmol)およびDMF(一滴)を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、次いで濃縮することで、表題化合物(1.0 g、93%の収率)を黄色の油状物として得た。

【1824】

工程4. ジエチルベンジル3-(3-(2-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)プロパノエートの合成

【1825】

2-アミノ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(400 mg、1.6 mmol)のDCM(10 mL)溶液に、DIEA(418 mg、3.2 mmol)およびベンジル3-(3-クロロ-3-オキソプロポキシ)プロパノエート(525 mg、1.9 mmol)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー(H₂OおよびACN中で0.1% TFA)によって精製することで、表題化合物(500 mg、64%の収率)を黄色の油状物として得た。MS(ESI) m/z = 482.2 [M+H]⁺。

10

【1826】

工程5. 3-(3-(2-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)プロパン酸の合成

【1827】

THF(5 mL)およびH₂O(2 mL)中のジエチルベンジル3-(3-(2-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)プロパノエート(400 mg、0.8 mmol)の溶液に、LiOH(175 mg、4.2 mmol)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。完了後、混合物を酸性化してpH=1~2とし、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮することで、表題化合物(290 mg、89%の収率)を白色固形物として得た。MS(ESI) m/z = 391.9 [M+H]⁺。

20

【1828】

実施例300. 22-(2-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-22-オキソ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサドコサン酸(BL1-177)

30

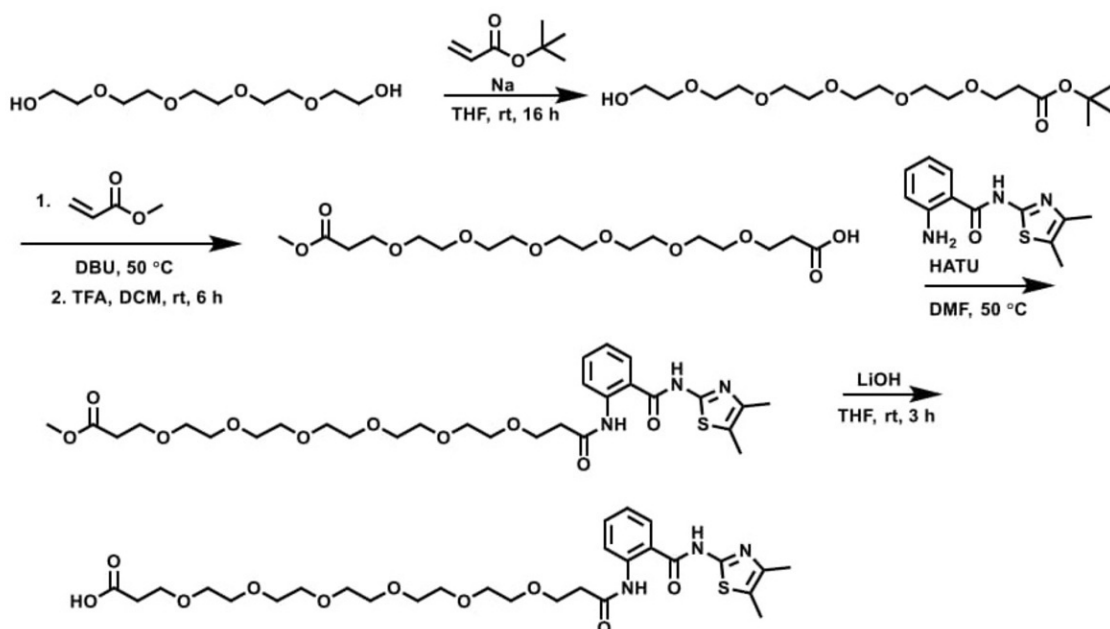
【1829】

40

50

【化 3 7 7】

スキーム 300



10

20

【1 8 3 0】

工程 1. *tert*-ブチル 1-ヒドロキシ-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサオクタデカン-18-オエートの合成

【1 8 3 1】

ペンタエチレングリコール (16.7 g、70 mmol) の THF (50 mL) 溶液に、ナトリウム (27 mg、1.2 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで *tert*-ブチルアクリレート (3.0 g、23 mmol) を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を TLC によりモニタリングした。完了後、混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/石油エーテル = 0:1 から 1:1) によって精製することで、表題化合物 (1.8 g、16% の収率) を無色の油状物として得た。

30

【1 8 3 2】

工程 2. 1-(*tert*-ブチル) 22-メチル 4, 7, 10, 13, 16, 19-ヘキサオキサドコサンジオエートの合成

【1 8 3 3】

tert-ブチル 1-ヒドロキシ-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサオクタデカン-18-オエート (1.8 g、5 mmol)、メチルアクリレート (5 mL)、および DBU (2.2 g、10 mmol) の混合物を、50 °C で 48 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/石油エーテル = 0:1 から 1:1) によって精製することで、表題化合物 (900 mg、47% の収率) を無色の油状物として得た。

40

【1 8 3 4】

工程 3. 2-アミノ-N-(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) ベンズアミドの合成

【1 8 3 5】

1-(*tert*-ブチル) 22-メチル 4, 7, 10, 13, 16, 19-ヘキサオキサドコサンジオエート (800 mg、1.8 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、TFA (2 mL) を添加した。混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応物を TLC によりモニタリングした。完了後、混合物を濃縮することで、表題化合物 (600 mg、95% の収率) を得た。

50

率)を無色の油状物として得た。

【1836】

工程4. メチル22-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-22-オキソ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサドコサノエートの合成

【1837】

2-アミノ-N-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(350 mg、0.9 mmol)のDMF(5 mL)溶液に、3-オキソ-2,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサテトラコサン-24-oid酸(577 mg、0.9 mmol)、HATU(808 mg、1.3 mmol)、およびDIEA(313 mg、1.8 mmol)を添加した。混合物を50℃で6時間攪拌した。完了後、混合物をEtOAc(20 mLで3回)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。残渣を逆相クロマトグラフィー(水およびACN中で0.1% TFA)によって精製することで、表題化合物(300 mg、57%の収率)を黄色の油状物として得た。MS(ESI) $m/z = 625.8 [M+H]^+$ 。

10

【1838】

工程5. 22-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-22-オキソ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサドコサン酸の合成

20

【1839】

THF(8 mL)およびH₂O(2 mL)中のメチル22-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-22-オキソ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサドコサノエート(300 mg、0.5 mmol)の溶液に、LiOH(101 mg、26.2 mmol)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。完了後、混合物を酸性化してpH=1~2とし、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮することで、表題化合物(230 mg、78%の収率)を白色固形物として得た。MS(ESI) $m/z = 611.8 [M+H]^+$ 。

【1840】

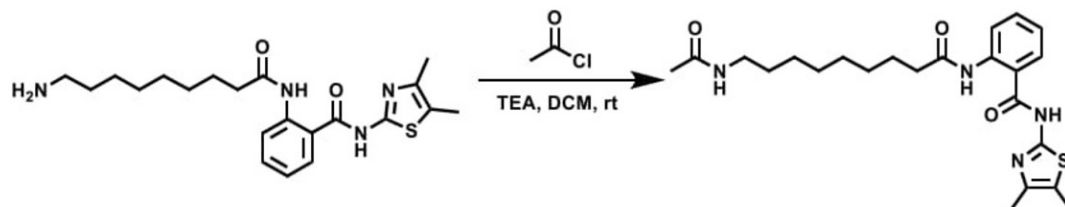
実施例301. 22-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-22-オキソ-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサドコサン酸(B1-79)

30

【1841】

【化378】

スキーム301



40

【1842】

2-(9-アミノノナンアミド)-N-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(5 mg、12.4 μmol)、塩化アセチル(1.5 mg、18.6 μmol)、およびTEA(3.8 mg、37.2 μmol)のDCM(2 mL)溶液を、室温で攪拌した。完了後、混合物を減圧下、室温で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=30:1)によって精製することで、表題化合物(2.13 mg、39%の収率)を白色固形物として得た。MS(ESI) $m/z = 445.6 [M+H]^+$ 。

50

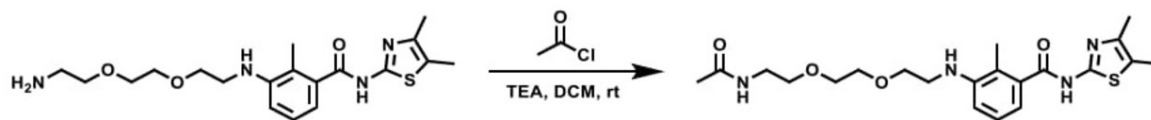
【1843】

実施例302. 3-((2-(2-(2-アセトアミドエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (B1-80)

【1844】

【化379】

スキーム 302



10

【1845】

B1-80を、B1-79の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (1.01 mg、18%の収率)。MS (ESI) $m/z = 435.6$ [M+H]⁺。

【1846】

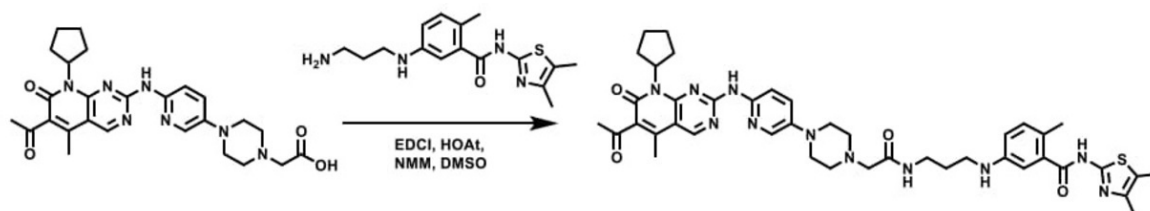
実施例303. 5-((3-((2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)プロピル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-087)

20

【1847】

【化380】

スキーム 303



30

【1848】

CPD-087を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した (4.0 mg、25%の収率)。MS (ESI) $m/z = 806.8$ [M+H]⁺。

【1849】

実施例304. 5-((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)アセトアミド)ブチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-088)

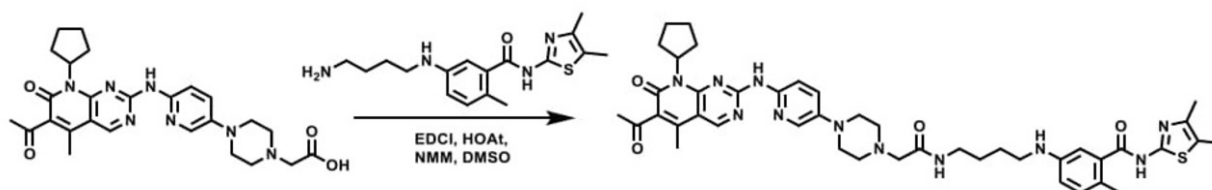
40

【1850】

50

【化 3 8 1】

スキーム 304



【1 8 5 1】

CPD-088を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（3.6 mg、22%の収率）。MS（ESI） $m/z = 820.9$ [M+H]⁺。

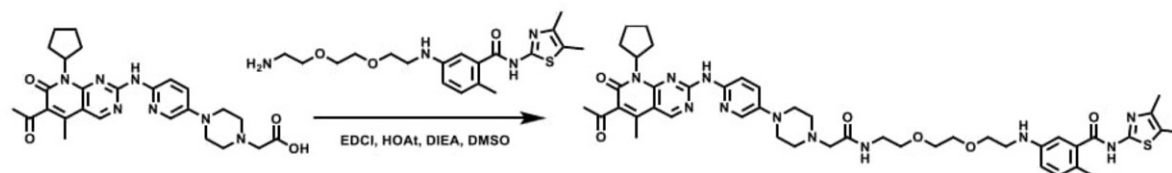
【1 8 5 2】

実施例 305. 5-((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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-089)

【1 8 5 3】

【化 3 8 2】

スキーム 305



【1 8 5 4】

CPD-089を、CPD-167の調製における標準手順に従い合成した（3.4 mg、19%の収率）。MS（ESI） $m/z = 881.0$ [M+H]⁺。

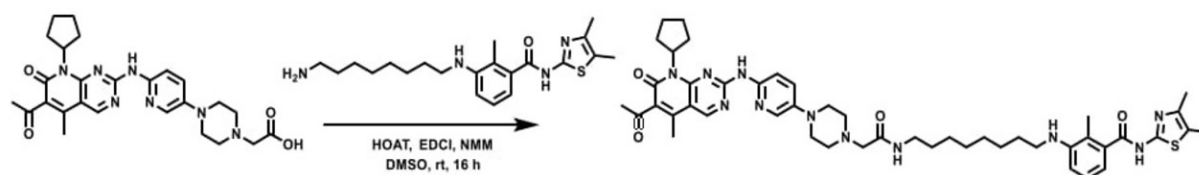
【1 8 5 5】

実施例 306. 3-((8-((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)アセトアミド)オクチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-090)

【1 8 5 6】

【化 3 8 3】

スキーム 306



【1 8 5 7】

CPD-090を、CPD-042の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（TFA塩、1.3 mg、1%の収率）。MS（ESI） $m/z = 876.9$ [M

10

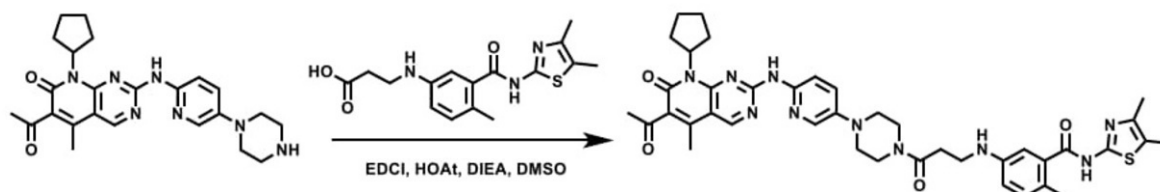
20

30

40

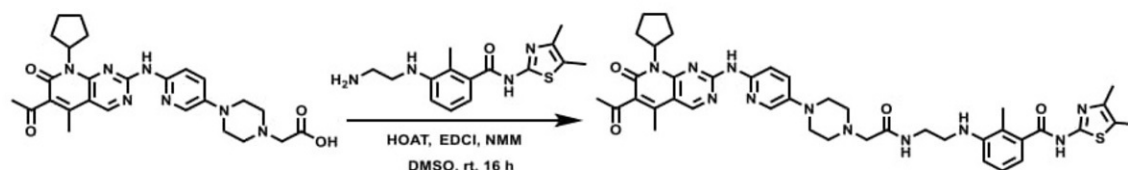
50

スキーム 307



【化 3 8 5】

スキーム 308

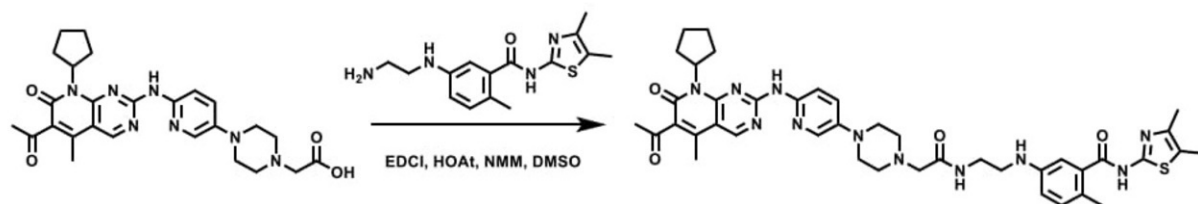


【 1 8 6 5 】

50

【化 3 8 6】

スキーム 309



10

【1 8 6 6】

CPD-093を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（1.8 mg、12%の収率）。MS（ESI） $m/z = 792.9$ [M+H]⁺。

【1 8 6 7】

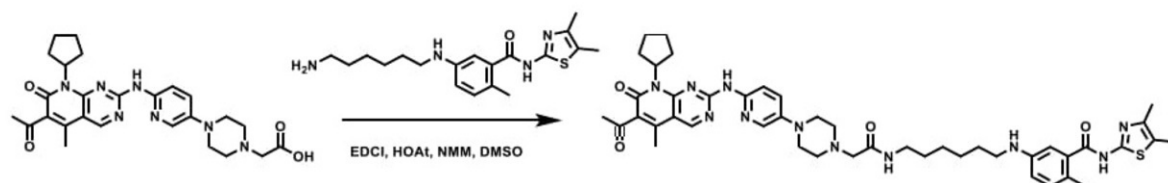
実施例 310. 5-（（6-（2-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）ヘキシル）アミノ）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-メチルベンズアミド（CPD-094）

【1 8 6 8】

20

【化 3 8 7】

スキーム 310



【1 8 6 9】

30

CPD-094を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（2.6 mg、16%の収率）。MS（ESI） $m/z = 848.9$ [M+H]⁺。

【1 8 7 0】

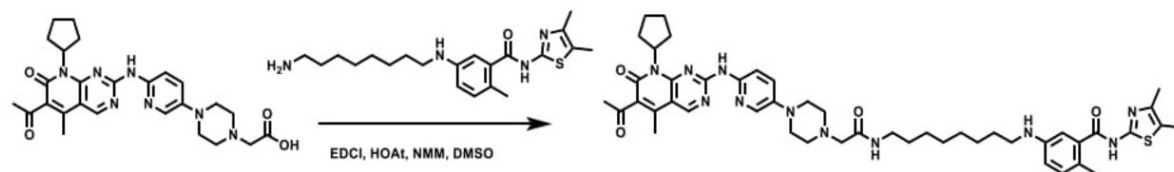
実施例 311. 5-（（8-（2-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）オクチル）アミノ）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-メチルベンズアミド（CPD-095）

【1 8 7 1】

【化 3 8 8】

40

スキーム 311



【1 8 7 2】

CPD-095を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（4.8 mg

50

g、28%の収率)。MS (ESI) $m/z = 877.0$ $[M+H]^+$ 。

【1873】

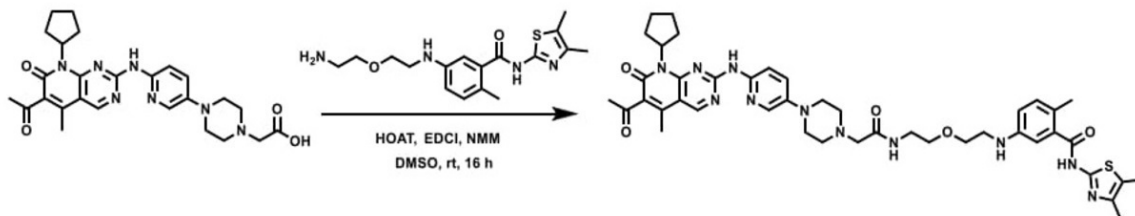
実施例312. 5-((2-((2-((2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド(CPD-096)

【1874】

【化389】

スキーム312

10



【1875】

CPD-096を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した(TFA塩、3.93mg、2%の収率)。MS (ESI) $m/z = 837.0$ $[M+H]^+$ 。

20

【1876】

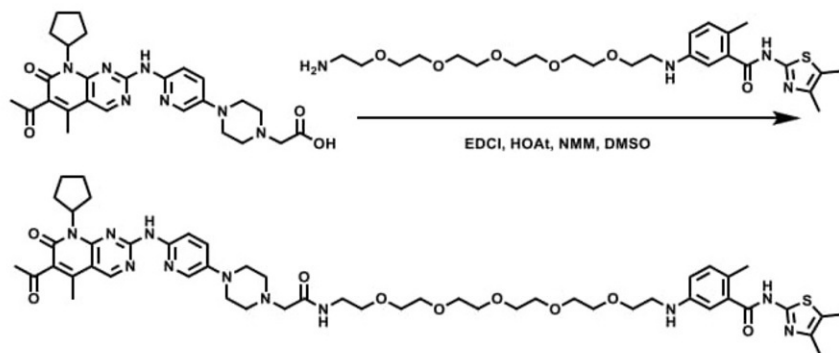
実施例313. 5-((1-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド(CPD-097)

【1877】

【化390】

スキーム313

30



40

【1878】

CPD-097を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した(1.0mg、5%の収率)。MS (ESI) $m/z = 1013.2$ $[M+H]^+$ 。

【1879】

実施例314. 3-((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-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)アセトアミド)プロピル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド(C

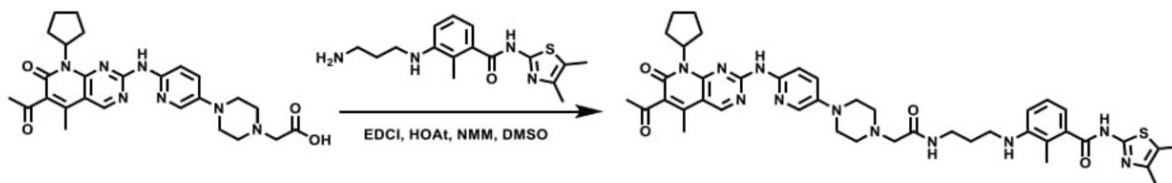
50

P D - 0 9 8)

【 1 8 8 0 】

【 化 3 9 1 】

スキーム 314



10

【 1 8 8 1 】

C P D - 0 9 8 を、C P D - 0 4 2 の調製における標準手順に従い合成した (6 . 2 5 m g 、 2 6 % の収率) 。 M S (E S I) m / z = 8 0 6 . 9 [M + H] ⁺。

【 1 8 8 2 】

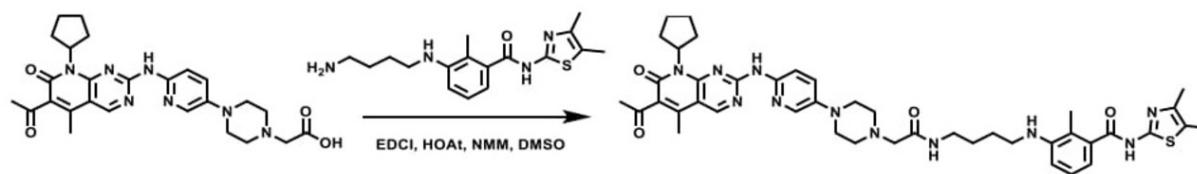
実施例 3 1 5 . 3 - ((4 - (2 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド) ブチル) アミノ) - N - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - メチルベンズアミド (C P D - 0 9 9)

20

【 1 8 8 3 】

【 化 3 9 2 】

スキーム 315



30

【 1 8 8 4 】

C P D - 0 9 9 を、C P D - 0 4 2 の調製における標準手順に従い合成した (9 . 1 1 m g 、 3 7 % の収率) 。 M S (E S I) m / z = 8 2 0 . 9 [M + H] ⁺。

【 1 8 8 5 】

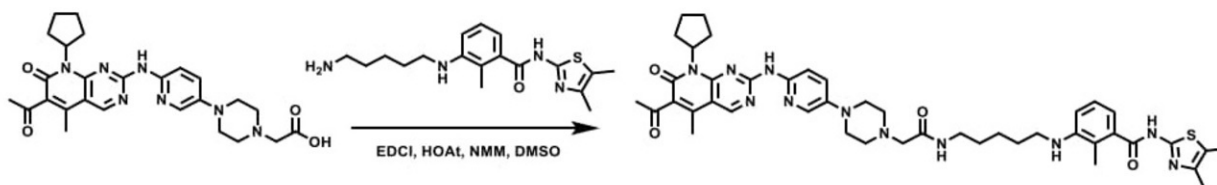
実施例 3 1 6 . 3 - ((5 - (2 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド) ペンチル) アミノ) - N - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - メチルベンズアミド (C P D - 1 0 0)

【 1 8 8 6 】

【 化 3 9 3 】

40

スキーム 316



【 1 8 8 7 】

50

CPD-100を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（12.23 mg、49%の収率）。MS（ESI） $m/z = 834.8$ [M+H]⁺。

【1888】

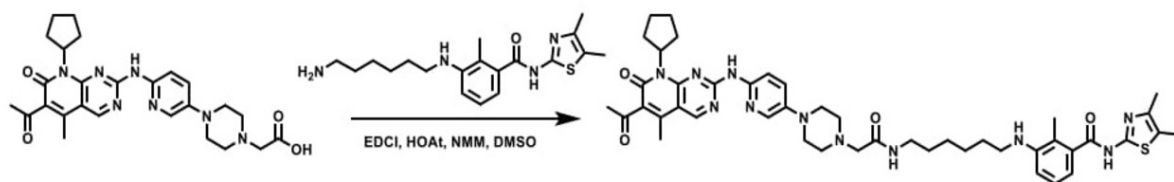
実施例317. 3-((6-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘキシル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-101)

【1889】

【化394】

10

スキーム 317



【1890】

CPD-101を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（12.80 mg、50%の収率）。MS（ESI） $m/z = 849.0$ [M+H]⁺。

20

【1891】

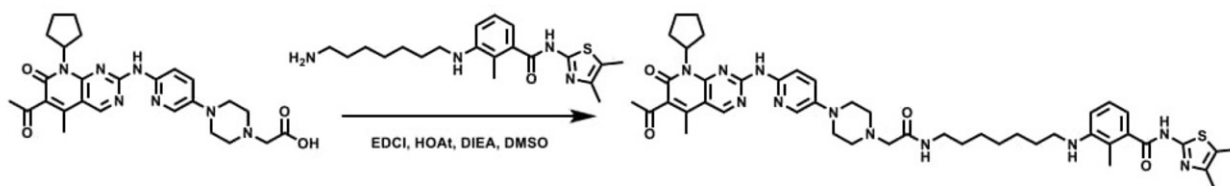
実施例318. 3-((7-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-102)

【1892】

【化395】

30

スキーム 318



【1893】

CPD-102を、CPD-167の調製における標準手順に従い合成した（3.7 mg、21%の収率）。MS（ESI） $m/z = 862.9$ [M+H]⁺。

40

【1894】

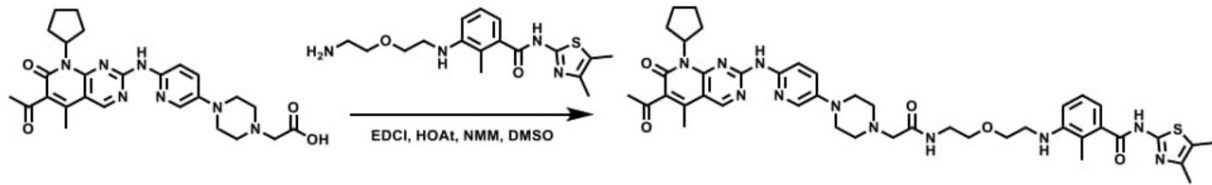
実施例319. 3-((2-(2-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-103)

【1895】

50

【化 3 9 6】

スキーム 319



【1 8 9 6】

10

CPD-103を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（3.5 mg、22%の収率）。MS（ESI） $m/z = 836.9 [M+H]^+$ 。

【1 8 9 7】

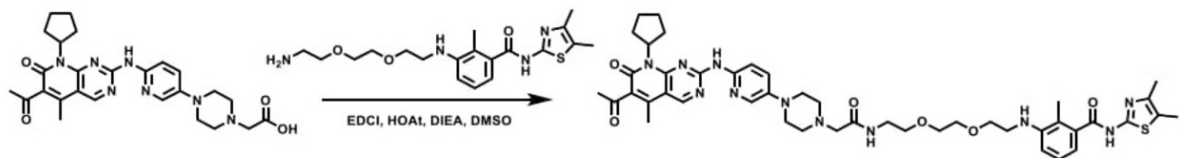
実施例 320. 3-((2-((2-((2-((2-((4-((6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-104)

【1 8 9 8】

【化 3 9 7】

20

スキーム 320



【1 8 9 9】

30

CPD-104を、CPD-167の調製における標準手順に従い合成した（3.6 mg、21%の収率）。MS（ESI） $m/z = 881.0 [M+H]^+$ 。

【1 9 0 0】

実施例 321. 3-((1-((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-6,9,12-トリオキサ-3-アザテトラデカン-14-イル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-105)

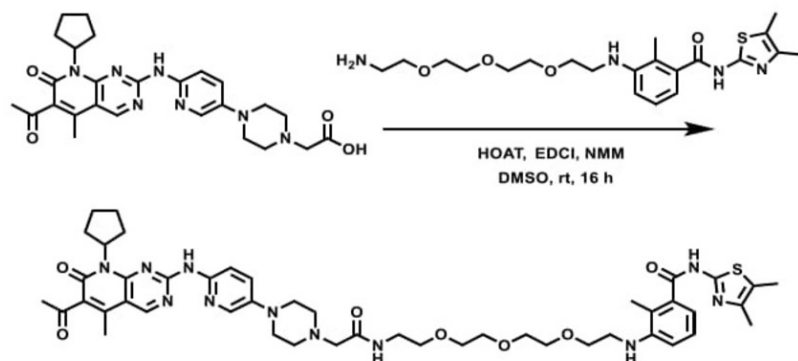
【1 9 0 1】

40

50

【化 3 9 8】

スキーム 321



10

【1 9 0 2】

CPD-105を、CPD-042の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（TFA塩、3.51 mg、2%の収率）。MS（ESI） $m/z = 925.1$ [M+H]⁺。

【1 9 0 3】

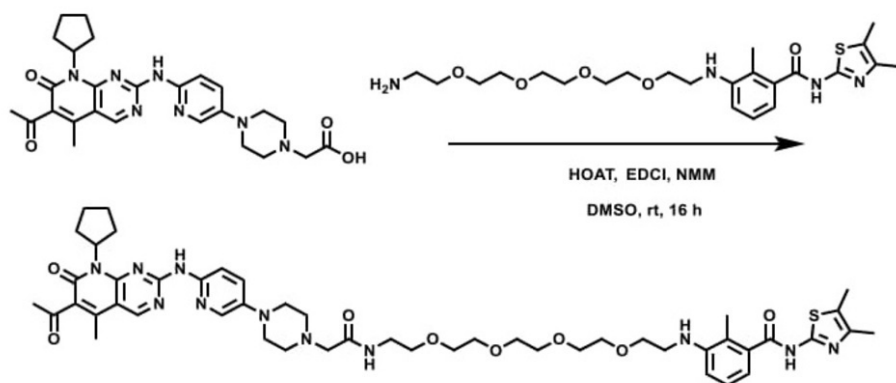
実施例 322. 3-((1-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザヘプタデカン-17-イル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド（CPD-106）

20

【1 9 0 4】

【化 3 9 9】

スキーム 322



30

【1 9 0 5】

CPD-106を、CPD-042の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（TFA塩、5.49 mg、3%の収率）。MS（ESI） $m/z = 969.1$ [M+H]⁺。

40

【1 9 0 6】

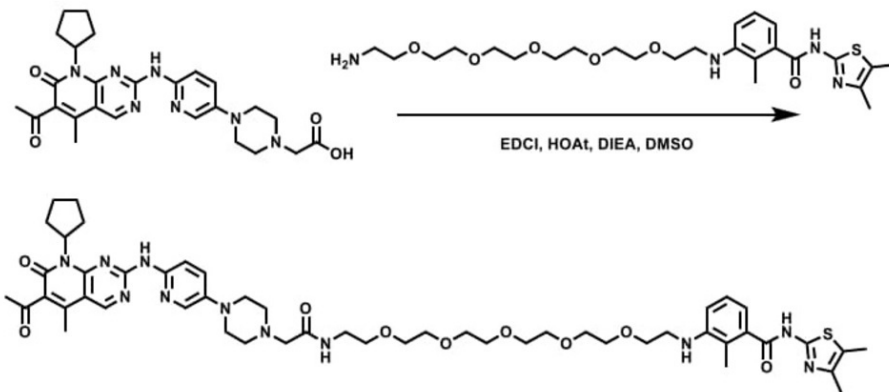
実施例 323. 3-((1-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド（CPD-107）

【1 9 0 7】

50

【化 4 0 0】

スキーム 323



10

【1 9 0 8】

CPD-107を、CPD-167の調製における標準手順に従い合成した（2.9 mg、14%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1013.1$ [M+H]⁺。

【1 9 0 9】

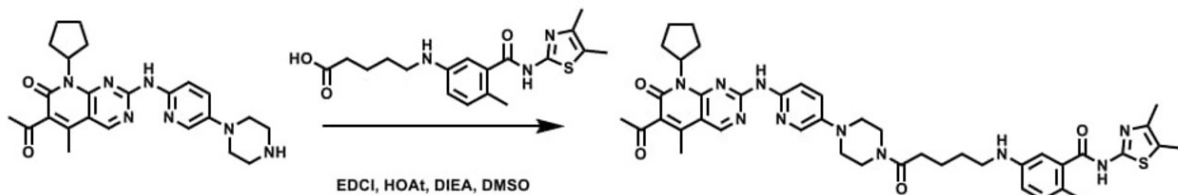
実施例 324. 5-((5-((4-((6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-108)

20

【1 9 1 0】

【化 4 0 1】

スキーム 324



30

【1 9 1 1】

CPD-108を、CPD-167の調製における標準手順に従い合成した（0.86 mg、6%の収率）。MS（ESI） $m/z = 791.8$ [M+H]⁺。

【1 9 1 2】

実施例 325. 5-((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)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-109)

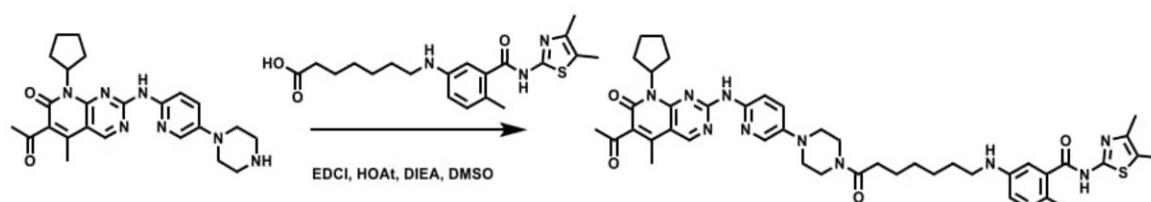
40

【1 9 1 3】

50

【化 4 0 2】

スキーム 325



10

【1 9 1 4】

CPD-109を、CPD-167の調製における標準手順に従い合成した（1.95 mg、10%の収率）。MS（ESI） $m/z = 819.9 [M+H]^+$ 。

【1 9 1 5】

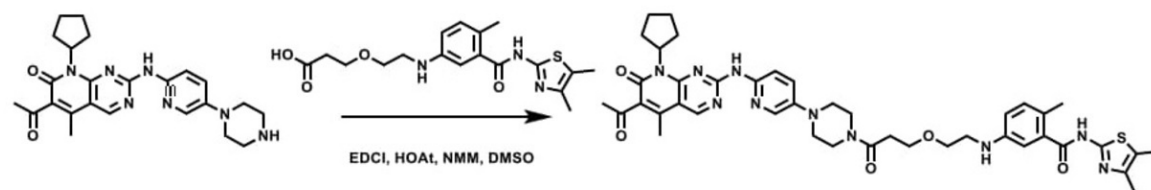
実施例 326. 5-((2-(3-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロポキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-110)

【1 9 1 6】

【化 4 0 3】

20

スキーム 326



【1 9 1 7】

30

CPD-110を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（6.9 mg、38%の収率）。MS（ESI） $m/z = 807.9 [M+H]^+$ 。

【1 9 1 8】

実施例 327. 5-((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-オキソプロポキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-111)

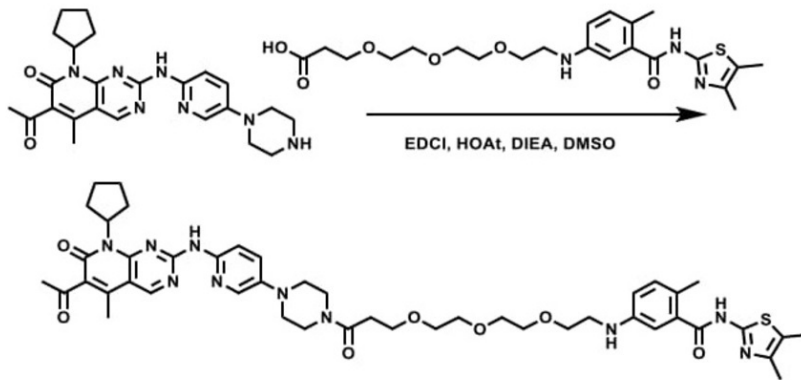
【1 9 1 9】

40

50

【化 4 0 4】

スキーム 327



10

【1 9 2 0】

CPD-111を、CPD-167の調製における標準手順に従い合成した（6.3 mg、31%の収率）。MS（ESI） $m/z = 895.9$ [M+H]⁺。

【1 9 2 1】

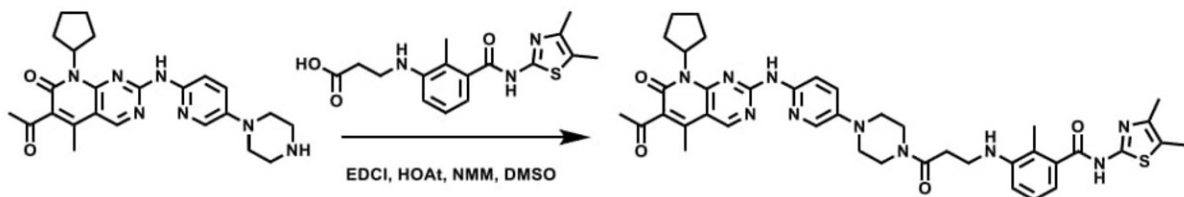
実施例 328. 3-((3-((4-((6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-112)

20

【1 9 2 2】

【化 4 0 5】

スキーム 328



30

【1 9 2 3】

CPD-112を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（2.7 mg、16%の収率）。MS（ESI） $m/z = 763.8$ [M+H]⁺。

【1 9 2 4】

実施例 329. 2-(9-(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)アセトアミド)ノナンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-113)

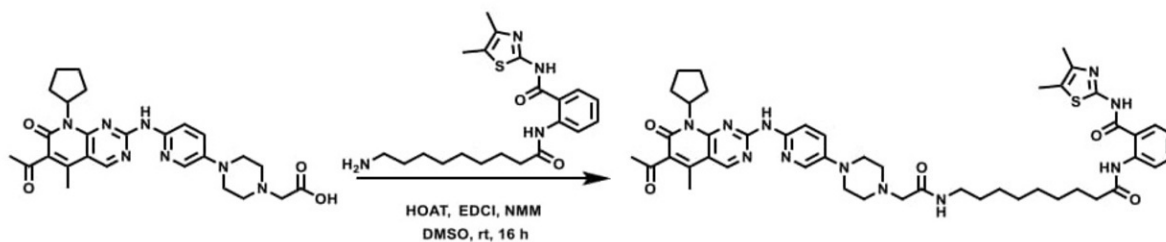
40

【1 9 2 5】

50

【化 4 0 6】

スキーム 329



10

【1 9 2 6】

CPD-113を、CPD-042の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（TFA塩、6.62 mg、4%の収率）。MS（ESI） $m/z = 890.9$ [M+H]⁺。

【1 9 2 7】

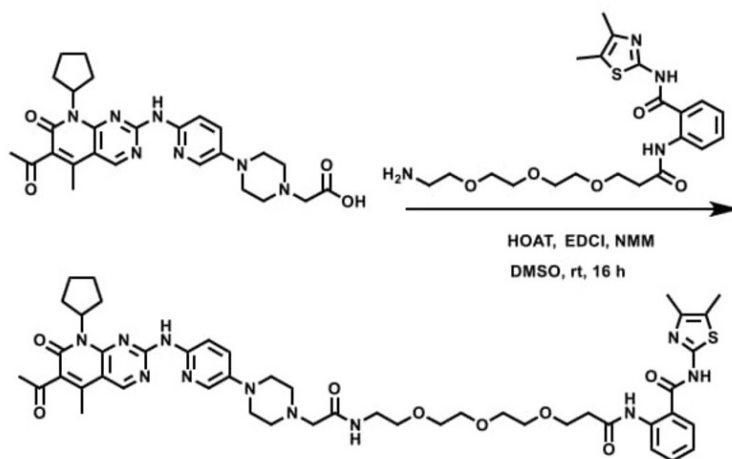
実施例 330. 2-（1-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）-2-オキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザペンタデカン-15-アミド）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-114）

20

【1 9 2 8】

【化 4 0 7】

スキーム 330



30

【1 9 2 9】

CPD-114を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（TFA塩、5.65 mg、3%の収率）を黄色固形物として得た。MS（ESI） $m/z = 939.0$ [M+H]⁺。

40

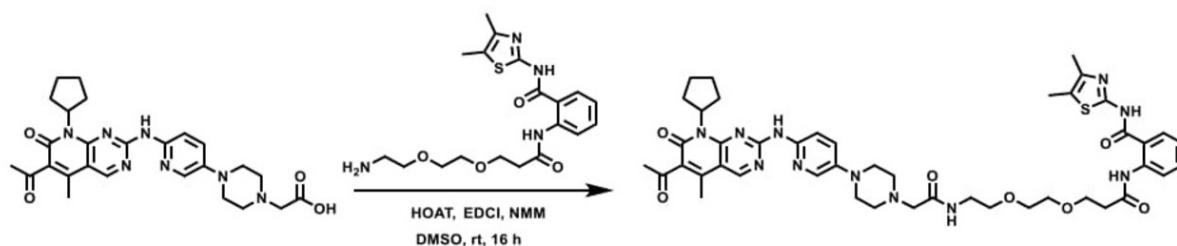
【1 9 3 0】

実施例 331. 2-（3-（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）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-115）

【1 9 3 1】

50

スキーム 331



10

CPD-115を、CPD-042の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(TFA塩、11.74 mg、7%の収率)。MS (ESI) m/z = 895.0 [M+H]⁺。

実施例 332. 5-(5-(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)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド(CPD-116)

20

【化 4 0 9】

30

CPD-116を、CPD-167の調製における標準手順に従い合成した(3.0 mg、18%の収率)。MS (ESI) $m/z = 834.9$ [M+H]⁺。

実施例 333. 5-(7-(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)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド(CPD-117)

40

【化 4 1 0】

50

【 1 9 3 8 】

CPD-117を、CPD-167の調製における標準手順に従い合成した（2.5 mg、13%の収率）。MS（ESI） $m/z = 862.9$ [M+H]⁺。

【1939】

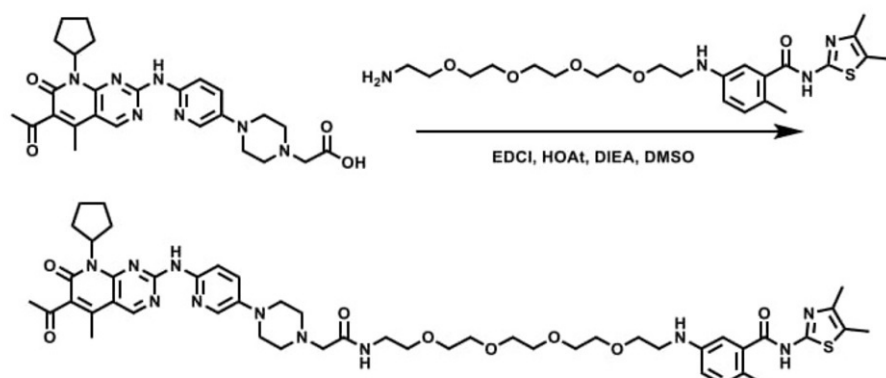
実施例334. 5-（（1-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）-2-オキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザヘプタデカン-17-イル）アミノ）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-メチルベンズアミド（CPD-118）

【1940】

【化411】

10

スキーム 334



20

【1941】

CPD-118を、CPD-167の調製における標準手順に従い合成した（2.13 mg、11%の収率）。MS（ESI） $m/z = 968.9$ [M+H]⁺。

【1942】

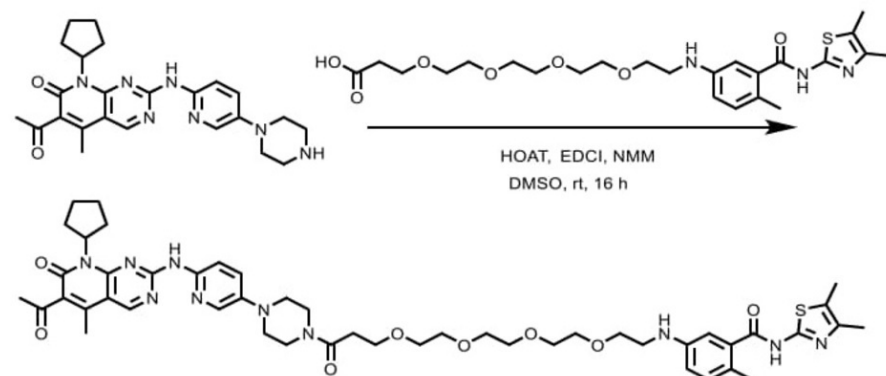
実施例335. 5-（（15-（1-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペリジン-4-イル）-15-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサペンタデシル）アミノ）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-メチルベンズアミド（CPD-119）

30

【1943】

【化412】

スキーム 335



40

【1944】

CPD-119を、CPD-042の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（TFA塩、3.0 mg、2%の収率）。MS（ESI） $m/z = 940.0$ [M

50

+ H]⁺。

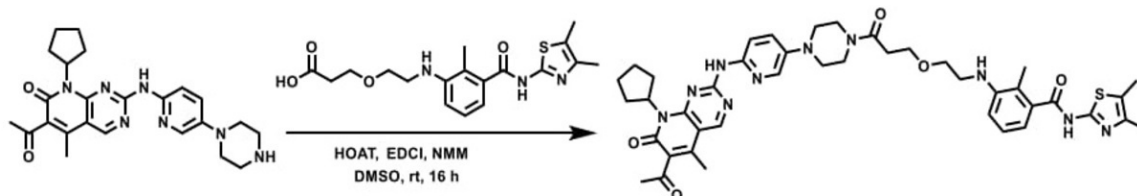
【1945】

実施例336．3-((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)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド(CPD-120)

【1946】

【化413】

スキーム 336



10

【1947】

CPD-120を、CPD-042の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(TFA塩、5.18mg、4%の収率)。MS(ESI) m/z = 807.8 [M+H]⁺。

20

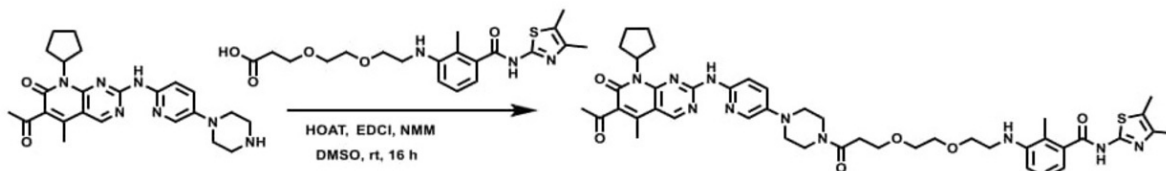
【1948】

実施例337．3-((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)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド(CPD-121)

【1949】

【化414】

スキーム 337



30

【1950】

CPD-121を、CPD-042の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(TFA塩、2.53mg、2%の収率)。MS(ESI) m/z = 851.8 [M+H]⁺。

40

【1951】

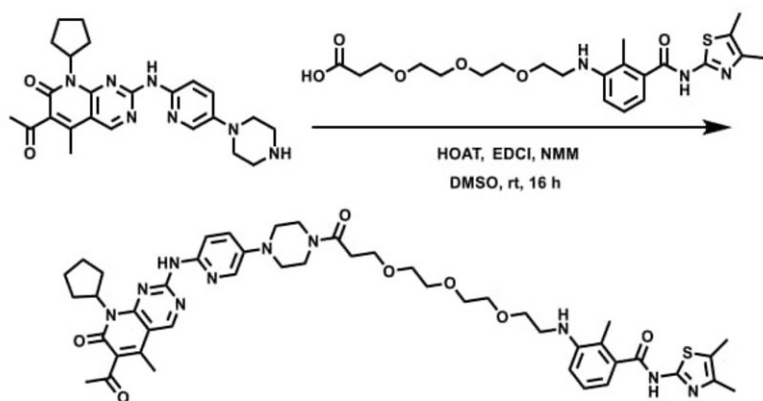
実施例338．3-((2-(2-(2-(3-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド(CPD-122)

【1952】

50

【化 4 1 5】

スキーム 338



10

【1953】

CPD-122を、CPD-042の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（TFA塩、5.26 mg、4%の収率）。MS（ESI） $m/z = 895.9$ [M+H]⁺。

【1954】

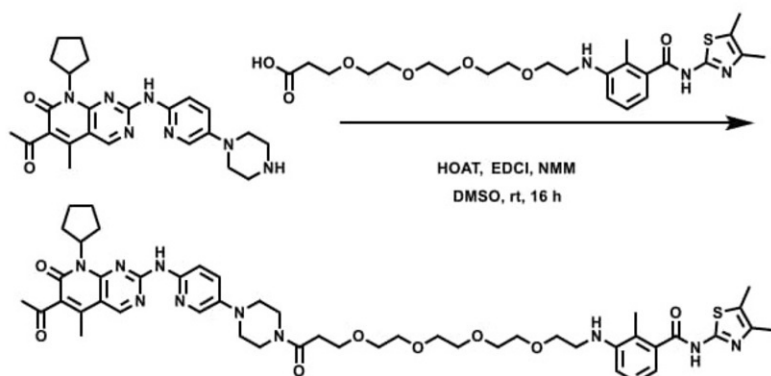
実施例339. 3-((15-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-15-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサペンタデシル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド（CPD-123）

20

【1955】

【化 4 1 6】

スキーム 339



30

【1956】

CPD-123を、CPD-042の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（TFA塩、2.22 mg、2%の収率）。MS（ESI） $m/z = 940.0$ [M+H]⁺。

【1957】

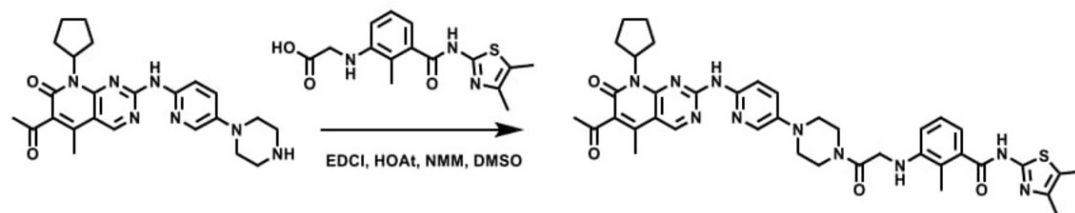
実施例340. 3-((2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド（CPD-124）

40

50

【化 4 1 7】

スキーム 340



10

CPD-124を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した(8.3 mg、61%の収率)。MS (ESI) $m/z = 749.8$ [M+H]⁺。

【 1 9 6 0 】

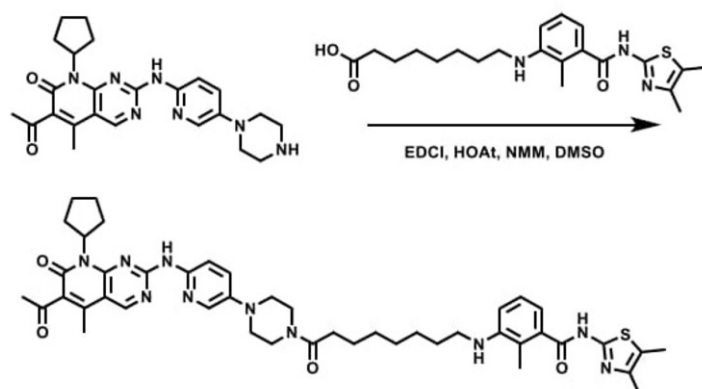
実施例 3 4 1 . 3 - ((8 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 -
メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) ア
ミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 8 - オキソオクチル) アミノ) -
N - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - メチルベンズアミド (C P D - 1
2 5)

20

【 1 9 6 1 】

【化 4 1 8】

スキーム 341



30

【 1 9 6 2 】

CPD-125を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した(10.2 mg、68%の収率)。MS (ESI) m/z = 833.8 [M+H]⁺。

【 1 9 6 3 】

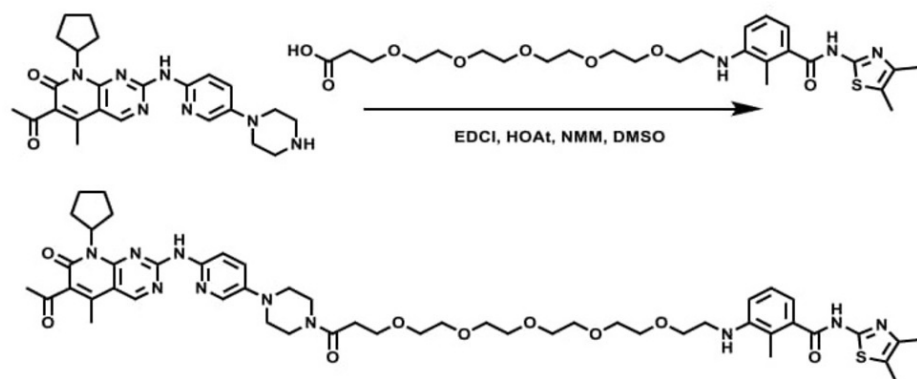
実施例 3 4 2 . 3 - ((1 8 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 8 - オキソ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 - ペンタオキサオクタデシル) アミノ) - N - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - メチルベンズアミド (C P D - 1 2 6)

40

【 1 9 6 4 】

【化 4 1 9】

スキーム 342



10

【1 9 6 5】

CPD-126を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（10.5 mg、59%の収率）。MS（ESI） $m/z = 984.1 [M+H]^+$ 。

【1 9 6 6】

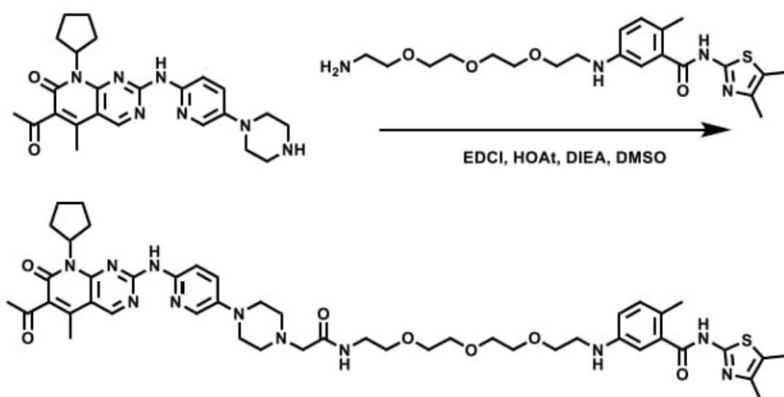
実施例343. 5-（（1-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）-2-オキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザテトラデカン-14-イル）アミノ）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-メチルベンズアミド（CPD-127）

20

【1 9 6 7】

【化 4 2 0】

スキーム 343



30

【1 9 6 8】

CPD-127を、CPD-167の調製における標準手順に従い合成した（2.5 mg、14%の収率）。MS（ESI） $m/z = 924.9 [M+H]^+$ 。

40

【1 9 6 9】

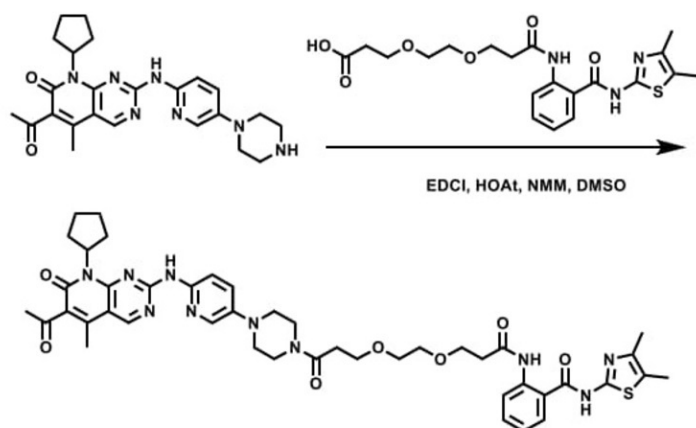
実施例344. 2-（3-（2-（3-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）-3-オキソプロポキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-128）

【1 9 7 0】

50

【化 4 2 1】

スキーム 344



10

【1 9 7 1】

CPD-128を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（7.0 mg、41%の収率）。MS（ESI） $m/z = 865.8$ [M+H]⁺。

【1 9 7 2】

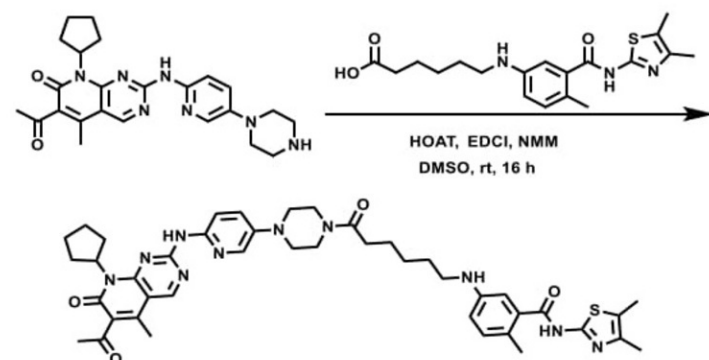
実施例 345. 5-((6-((4-((6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-6-オキソヘキシル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-129)

20

【1 9 7 3】

【化 4 2 2】

スキーム 345



30

【1 9 7 4】

CPD-129を、CPD-042の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（6.5 mg、30%の収率）。MS（ESI） $m/z = 403.65$ [M+H]⁺。

40

【1 9 7 5】

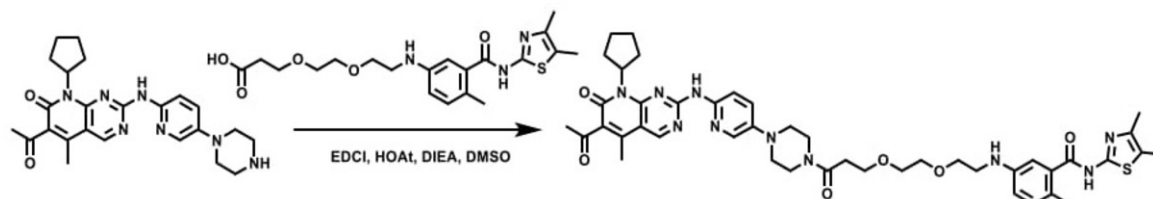
実施例 346. 5-((2-((2-((3-((4-((6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-130)

【1 9 7 6】

50

【化 4 2 3】

スキーム 346



10

【1 9 7 7】

CPD-130を、CPD-167の調製における標準手順に従い合成した（3.4 mg、19%の収率）。MS（ESI） $m/z = 851.9$ [M+H]⁺。

【1 9 7 8】

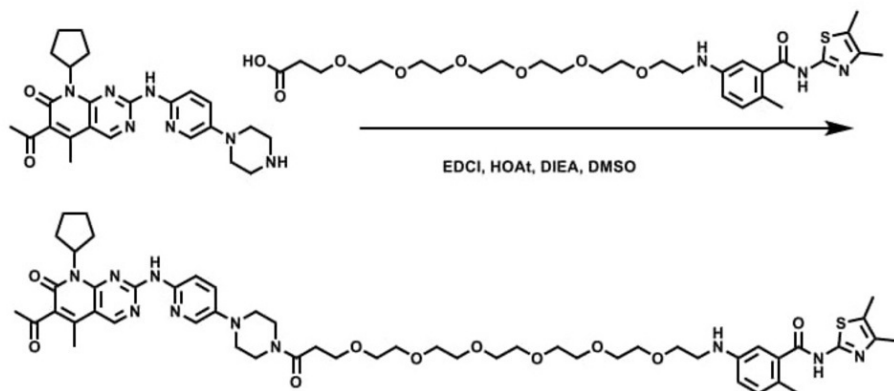
実施例 347. 5-((21-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-21-オキソ-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサヘンアイコシル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-131)

【1 9 7 9】

20

【化 4 2 4】

スキーム 347



30

【1 9 8 0】

CPD-131を、CPD-001の調製における標準手順に従い合成した（2.5 mg、13%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1027.9$ [M+H]⁺。

【1 9 8 1】

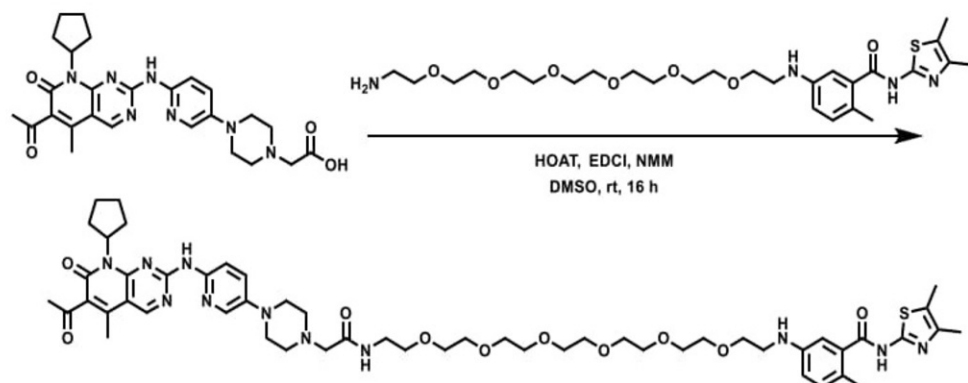
実施例 348. 5-((1-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-6,9,12,15,18,21-ヘキサオキサ-3-アザトリコサン-23-イル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-132)

40

【1 9 8 2】

50

スキーム 348



10

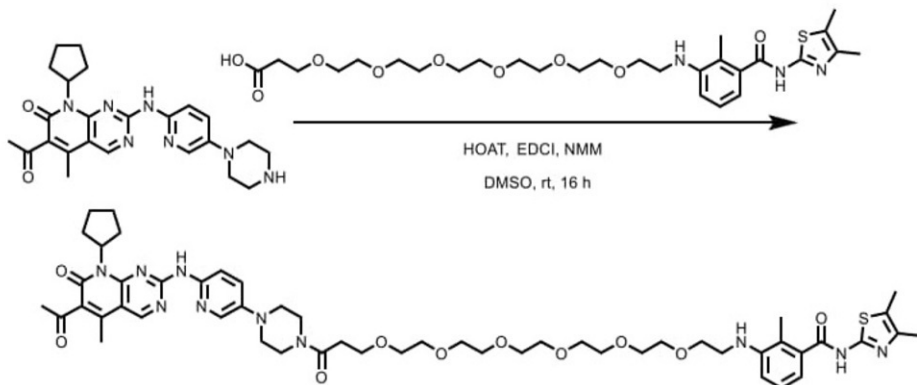
CPD-132を、CPD-042と同じ手順に従い黄色固形物として合成した(TFA塩、4.73mg、2%の収率)。MS(ESI)m/z=529.08[M/2+H]⁺。

実施例 349. 3 - ((2 1 - (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 1 - オキソ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 - ヘキサオキサヘンアイコシル) アミノ) - N - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - メチルベンズアミド (C P D - 1 3 3)

20

【化 4 2 6】

スキーム 349



30

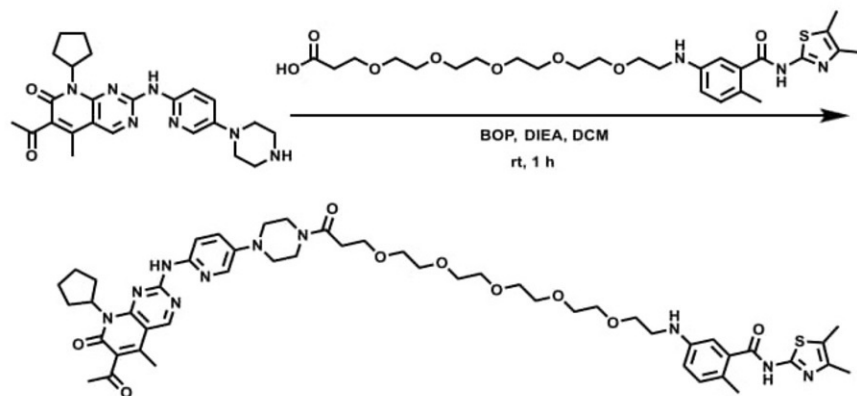
CPD-133を、CPD-042の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(8.95 mg、52%の収率)。MS (ESI) $m/z = 1028.1$ [M+H]⁺。

実施例 350. 5 - ((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) - N - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - メチルベンズアミド (CPD - 134)

50

【化 4 2 7】

スキーム 350



10

【 1 9 8 9 】

6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-2-((5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(8.89mg、0.020mmol)と1-((3-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-4-メチルフェニル)アミノ)-3,6,9,12,15-ペンタオキサオクタデカン-18-oi c 酸(10mg、0.018mmol)とのDCM(1.0mL)溶液に、BOP(14.75mg、0.072mmol)およびDIPEA(11.67mg、0.090mmol、14.93μL)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物(TFA塩、15.82mg、13%の収率)を黄色固形物として得た。MS(ESI)m/z=983.9[M+H]⁺。

20

【 1 9 9 0 】

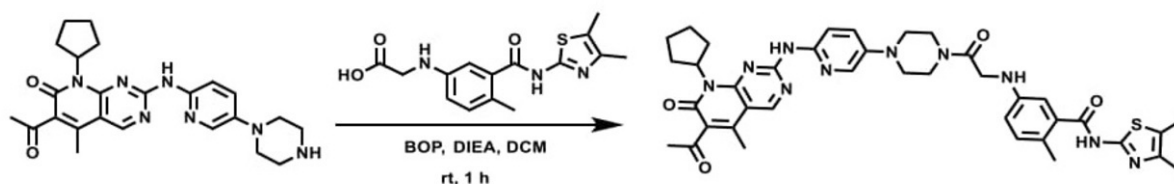
実施例 351. 5 - ((2 - (4 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 -
メチル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) ア
ミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) アミノ) - N
- (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - メチルベンズアミド (C P D - 1 3
5)

30

【 1 9 9 1 】

【化 4 2 8】

スキーム 351



40

【 1 9 9 2 】

CPD-135を、CPD-134の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(TFA塩、24.06 mg、15%の収率)。MS (ESI) $m/z = 749.8 [M+H]^+$ 。

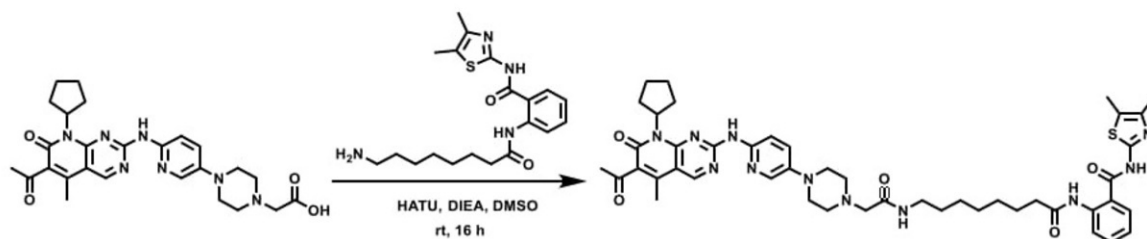
【 1 9 9 3 】

実施例 352. 2-(8-(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)アセトアミド)オクタンアミド

50

)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(CPD-136)
 【1994】
 【化429】

スキーム 352



10

【1995】

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)酢酸(11.3mg、0.022mmol)と2-(8-アミノオクタナミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(9.55mg、0.025mmol)とのDMSO(0.5mL)溶液に、HATU(12.75mg、0.034mmol)およびDIEA(14.44mg、0.112mmol、18.47μL)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。完了後、混合物を逆相クロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物(TFA塩、0.94mg、1%の収率)を黄色固形物として得た。MS(ESI)m/z=439.1[M/2+H]⁺。

20

【1996】

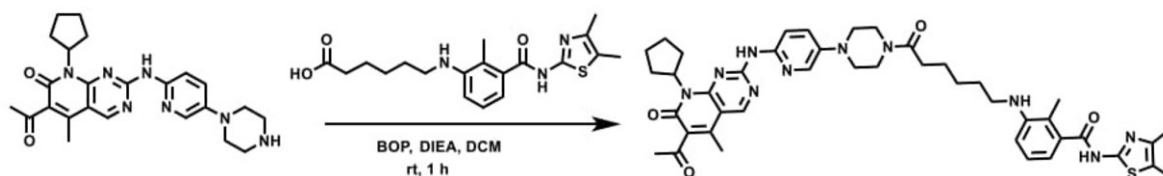
実施例353. 3-(6-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-6-オキソヘキシル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド(CPD-137)

30

【1997】

【化430】

スキーム 353



40

【1998】

CPD-137を、CPD-134の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(TFA塩、15.82mg、11%の収率:11%)。MS(ESI)m/z=805.8[M+H]⁺。

【1999】

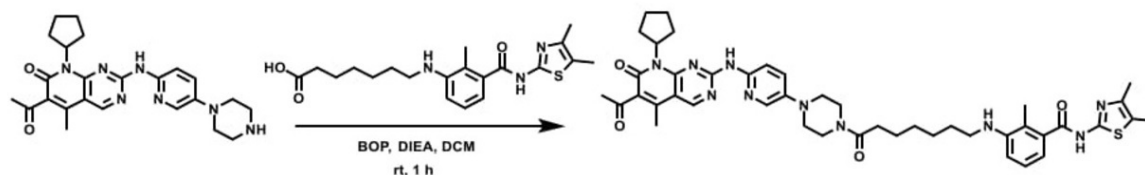
実施例354. 3-(7-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-7-オキソヘプチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド(CPD-138)

50

【2000】

【化431】

スキーム 354



10

【2001】

CPD-138を、CPD-134の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（TFA塩、16.08 mg、11%の収率）。MS（ESI） $m/z = 819.9$ [M+H]⁺。

【2002】

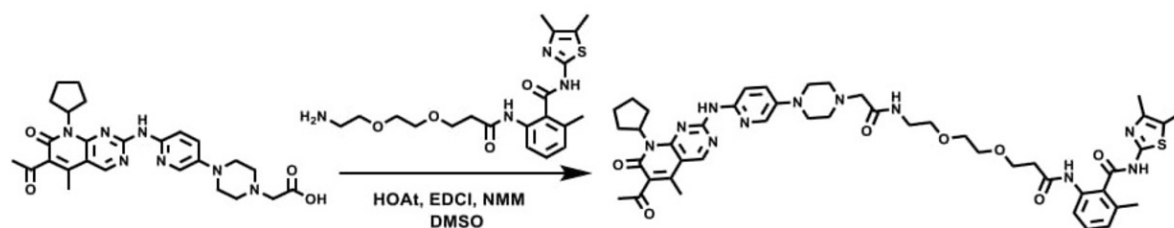
実施例355. 2-（3-（2-（2-（2-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-6-メチルベンズアミド（CPD-139）

20

【2003】

【化432】

スキーム 355



30

【2004】

CPD-139を、CPD-042の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（TFA塩、8.0 mg、40%の収率）。MS（ESI） $m/z = 909.0$ [M+H]⁺。

【2005】

実施例356. 2-（3-（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）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-4-クロロ-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-140）

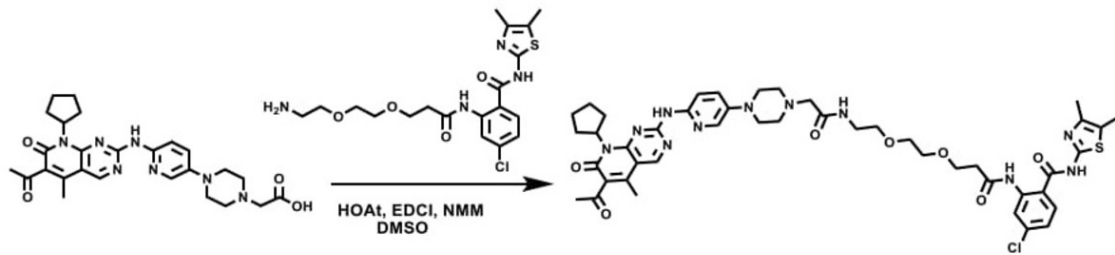
40

【2006】

50

【化 4 3 3】

スキーム 356



10

【2007】

CPD-140を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（8.20 mg、40%の収率）。MS（ESI） $m/z = 928.9$ [M+H]⁺。

【2008】

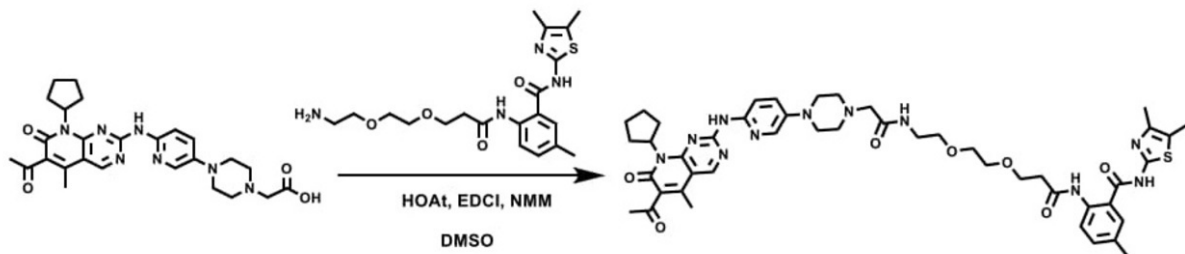
実施例357. 2-（3-（2-（2-（2-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-5-メチルベンズアミド（CPD-141）

20

【2009】

【化 4 3 4】

スキーム 357



30

【2010】

CPD-141を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（7.10 mg、35%の収率）。MS（ESI） $m/z = 909.0$ [M+H]⁺。

【2011】

実施例358. 2-（3-（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）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-5-クロロ-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-142）

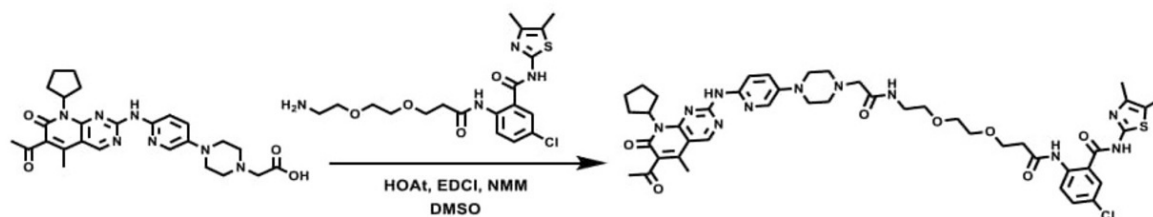
40

【2012】

50

【化 4 3 5】

スキーム 358



10

【2 0 1 3】

CPD-142を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（3.06 mg、30%の収率）。MS（ESI） $m/z = 910.0$ [M+H]⁺。

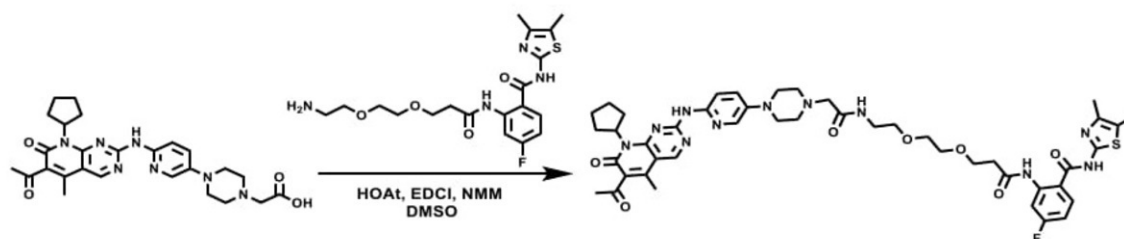
【2 0 1 4】

実施例 359. 2-（3-（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）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-4-フルオロベンズアミド（CPD-143）

【2 0 1 5】

【化 4 3 6】

スキーム 359



30

【2 0 1 6】

CPD-143を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（1.44 mg、14%の収率）。MS（ESI） $m/z = 912.8$ [M+H]⁺。

【2 0 1 7】

実施例 360. 2-（3-（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）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-4-ブromo-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-144）

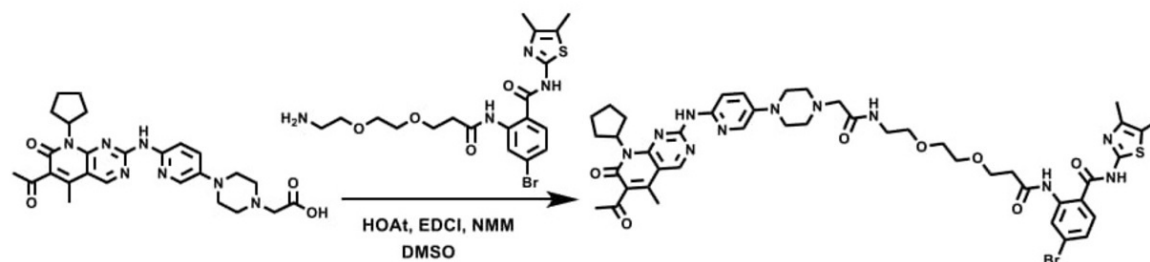
【2 0 1 8】

40

50

【化 4 3 7】

スキーム 360



10

【2019】

CPD-144を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（1.98 mg、18%の収率）。MS（ESI） $m/z = 974.7$ [M+H]⁺。

【2020】

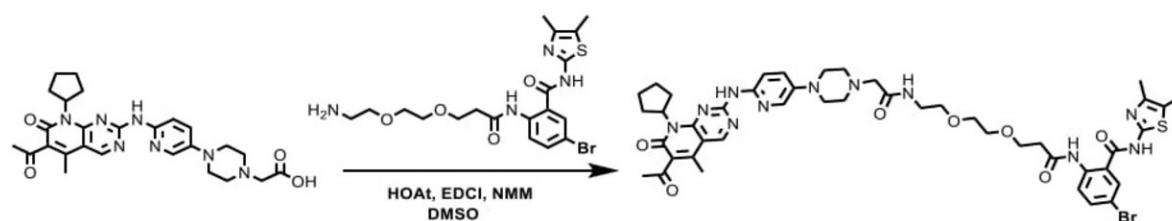
実施例361. 2-（3-（2-（2-（2-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-5-プロモ-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-145）

20

【2021】

【化 4 3 8】

スキーム 361



30

【2022】

CPD-145を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（1.45 mg、13%の収率）。MS（ESI） $m/z = 974.7$ [M+H]⁺。

【2023】

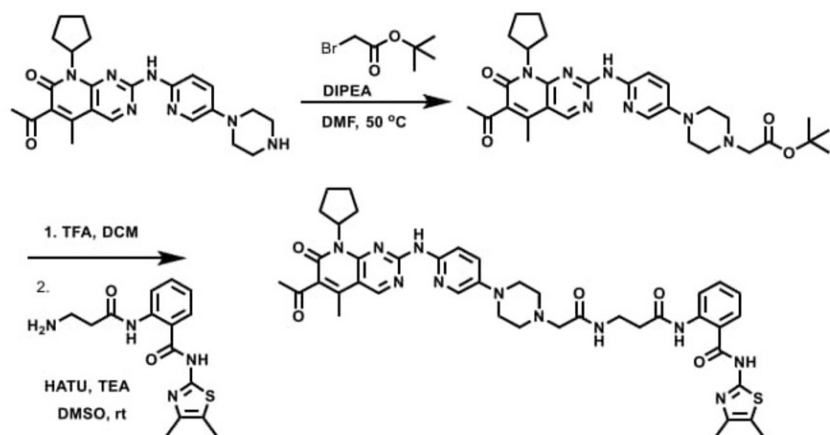
実施例362. 2-（3-（2-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）プロパンアミド）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-146）

【2024】

40

【化 4 3 9】

スキーム 362



10

【2025】

工程 1. tert-ブチル 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) アセテートの合成

20

6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-2- ((5- (ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル) アミノ) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン (100 mg、223.4 μmol) の DMF (5 mL) 溶液に、tert-ブチル 2-ブロモアセテート (87 mg、446.9 μmol) および DIPEA (57 mg、446.9 μmol) を添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌し、次いで逆相クロマトグラフィー (水: MeOH = 1:1 において 0.1% TFA) によって精製することで、表題化合物 (105 mg、84% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 562.4 [M+H]⁺。

【2026】

工程 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) 酢酸の合成

30

tert-ブチル 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) アセテート (105 mg、186.9 μmol) の DCM (1 mL) 溶液に、TFA (1 mL) を添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー (水/MeOH = 1:1) によって精製することで、表題化合物 (90 mg、95% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 506.3 [M+H]⁺。

【2027】

40

工程 3. 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-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) アセトアミド) プロパンアミド) -N- (4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) ベンズアミドの合成

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) 酢酸 (10 mg、19.9 μmol) と 2- (3-アミノプロパノイルアミノ) -N- (4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) ベンズアミド (6 mg、19.8 μmol) との DMSO (0.5 mL) 混合物に、HATU (15 mg、39 μmol) および TEA (7 mg、59.3 μmol) を添加した。反応混合物を

50

室温で1時間攪拌し、次いで逆相クロマトグラフィー（H₂O中で0～70% MeCN）によって精製することで、表題化合物（2.4 mg、15%の収率）を黄色固形物として得た。MS（ESI）m/z = 806.8 [M+H]⁺。

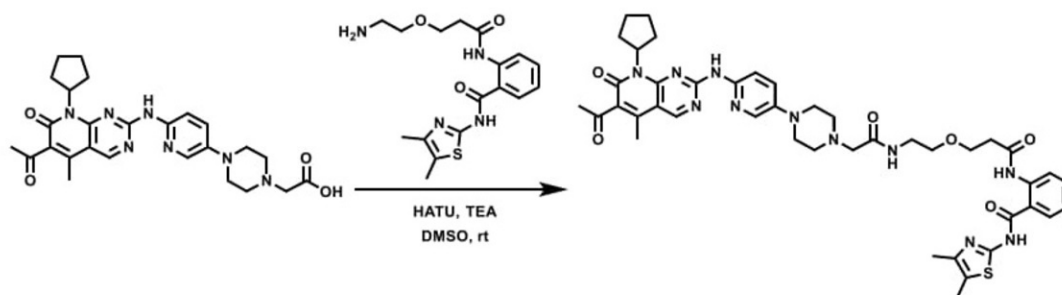
【2028】

実施例363. 2-（3-（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）アセトアミド）エトキシ）プロパンアミド）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-147）

【2029】

【化440】

スキーム 363



10

20

【2030】

CPD-147を、CPD-146の調製における標準手順に従い合成した（2.4 mg、14%の収率）。MS（ESI）m/z = 850.8 [M+H]⁺。

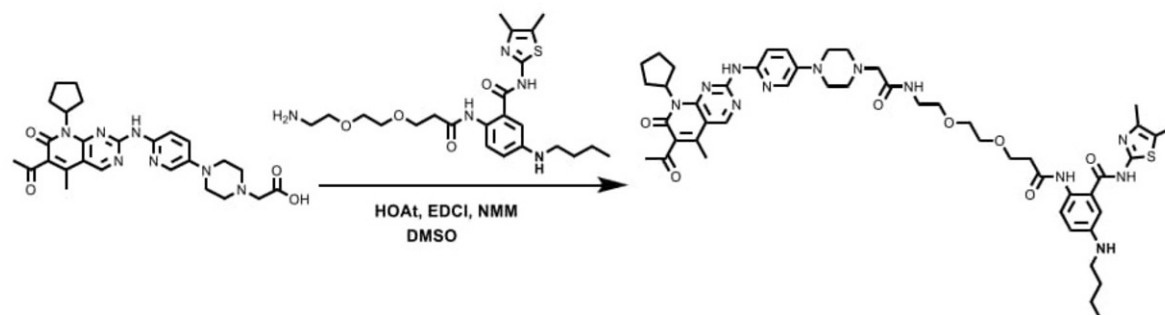
【2031】

実施例364. 2-（3-（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）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-5-（ブチルアミノ）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-148）

【2032】

【化441】

スキーム 364



30

40

【2033】

CPD-148を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（2.19 mg、20%の収率）。MS（ESI）m/z = 966.0 [M+H]⁺。

【2034】

実施例365. 2-（3-（2-（2-（2-（4-（6-（（6-アセチル-8-シク

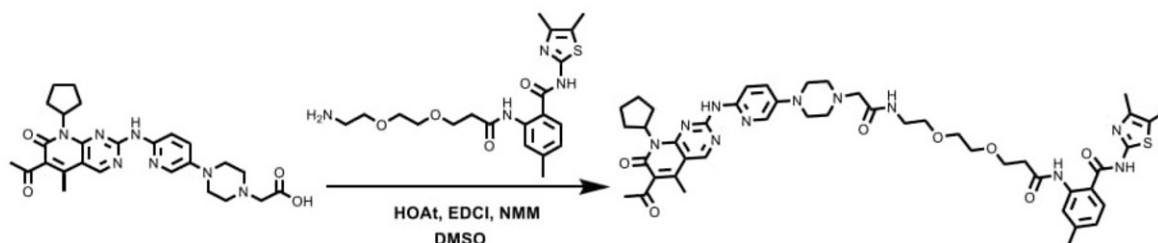
50

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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-4-メチルベンズアミド(CPD-149)

【2035】

【化442】

スキーム 365



10

【2036】

CPD-149を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した(1.87 mg、18%の収率)。MS(ESI) $m/z = 908.8$ [M+H]⁺。

【2037】

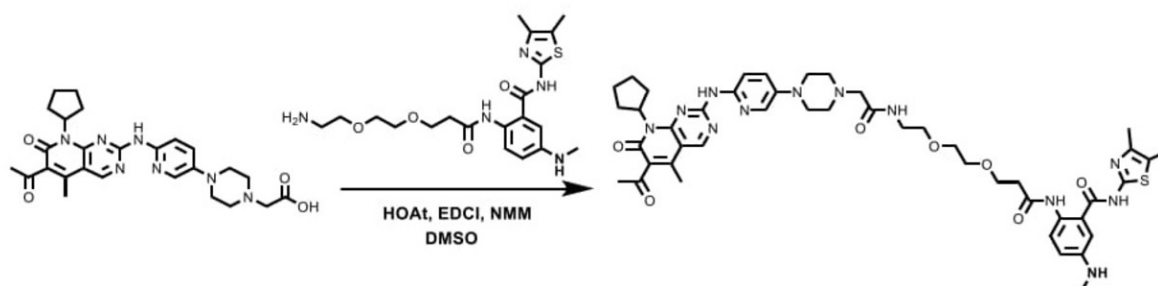
実施例366. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5-(メチルアミノ)ベンズアミド(CPD-150)

20

【2038】

【化443】

スキーム 366



30

【2039】

CPD-150を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した(2.33 mg、22%の収率)。MS(ESI) $m/z = 923.8$ [M+H]⁺。

40

【2040】

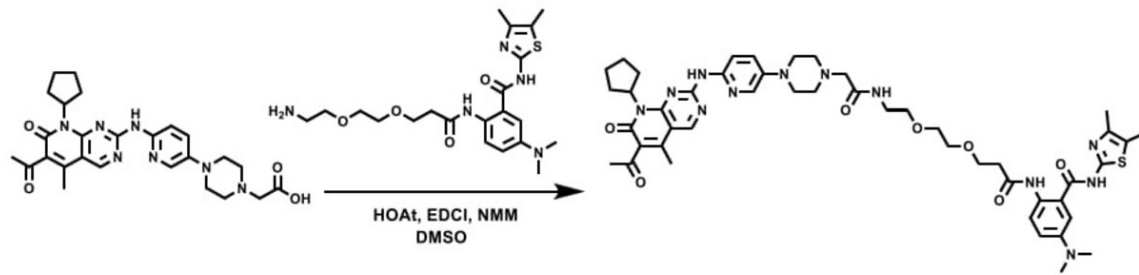
実施例367. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-5-(ジメチルアミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(CPD-151)

【2041】

50

【化 4 4 4】

スキーム 367



10

【2 0 4 2】

CPD-151を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（2.12 mg、20%の収率）。MS（ESI） $m/z = 937.8$ [M+H]⁺。

【2 0 4 3】

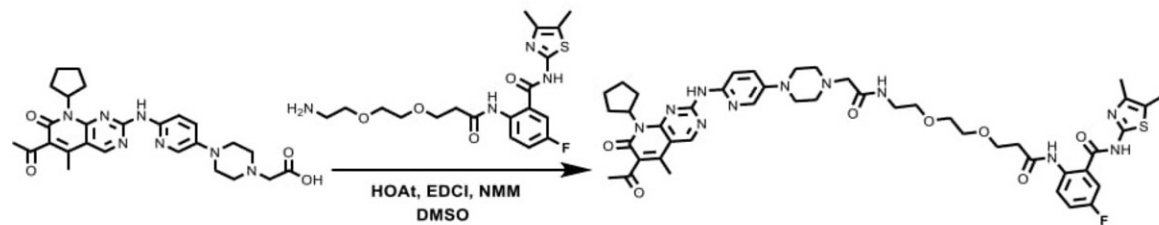
実施例 368. 2-（3-（2-（2-（2-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-5-フルオロベンズアミド（CPD-152）

20

【2 0 4 4】

【化 4 4 5】

スキーム 368



30

【2 0 4 5】

CPD-152を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（1.18 mg、12%の収率）。MS（ESI） $m/z = 912.8$ [M+H]⁺。

【2 0 4 6】

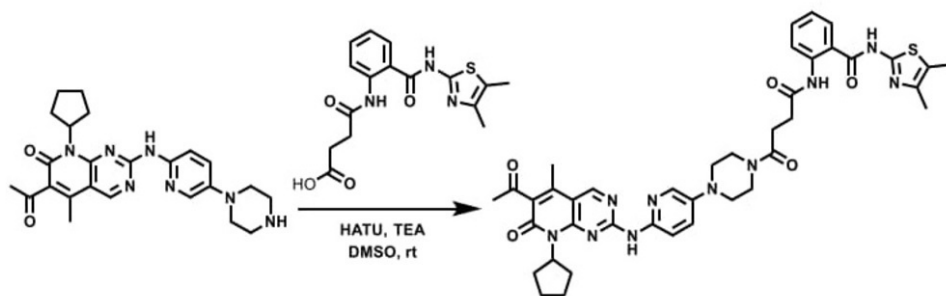
実施例 369. 2-（4-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）-4-オキソブタンアミド）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-153）

【2 0 4 7】

40

【化 4 4 6】

スキーム 369



10

【2048】

CPD-153を、CPD-146の調製における標準手順に従い合成した（0.6 mg、3%の収率）。MS（ESI） $m/z = 777.5$ [M+H]⁺。

【2049】

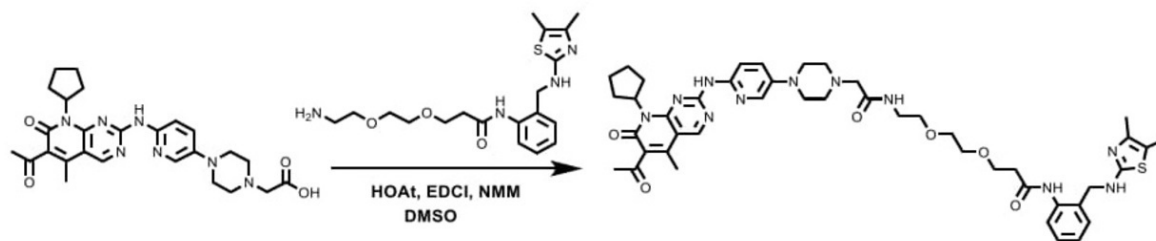
実施例370. 3-（2-（2-（2-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）-N-（2-（（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）アミノ）メチル）フェニル）プロパンアミド（CPD-154）

20

【2050】

【化 4 4 7】

スキーム 370



30

【2051】

CPD-154を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（2.25 mg、26%の収率）。MS（ESI） $m/z = 881.1$ [M+H]⁺。

【2052】

実施例371. 2-（3-（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）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-4-（ジメチルアミノ）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-155）

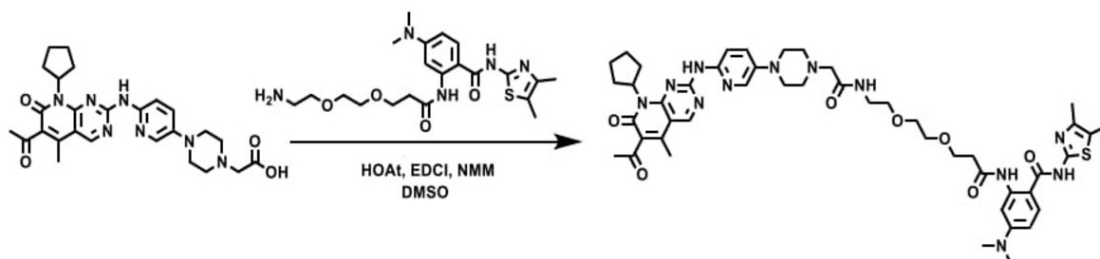
40

【2053】

50

【化 4 4 8】

スキーム 371



10

【 2 0 5 4 】

CPD-155を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した(2.79 mg、27%の収率)。MS (ESI) $m/z = 938.0$ [M+H]⁺。

【 2 0 5 5 】

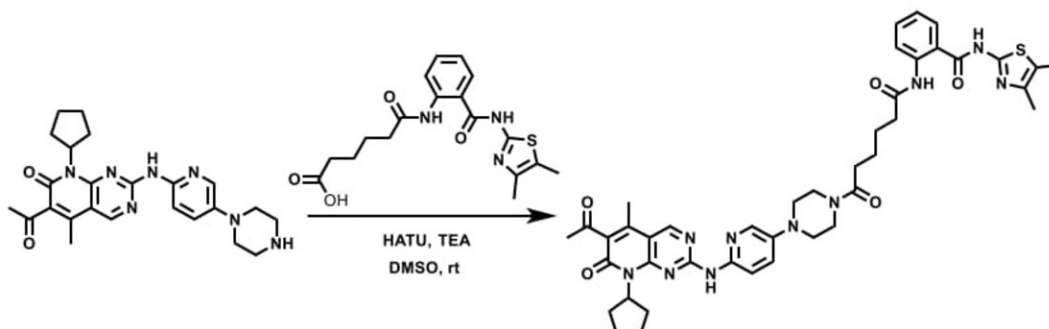
実施例 372. 2 - (6 - (4 - (6 - (6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキサナムイド) - N - (4, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (C P D - 156)

【 2 0 5 6 】

20

【化 4 4 9】

スキーム 372



30

【 2 0 5 7 】

CPD-156を、CPD-146の調製における標準手順に従い合成した(1.0 mg、5%の収率)。MS (ESI) $m/z = 805.8 [M+H]^+$ 。

【 2 0 5 8 】

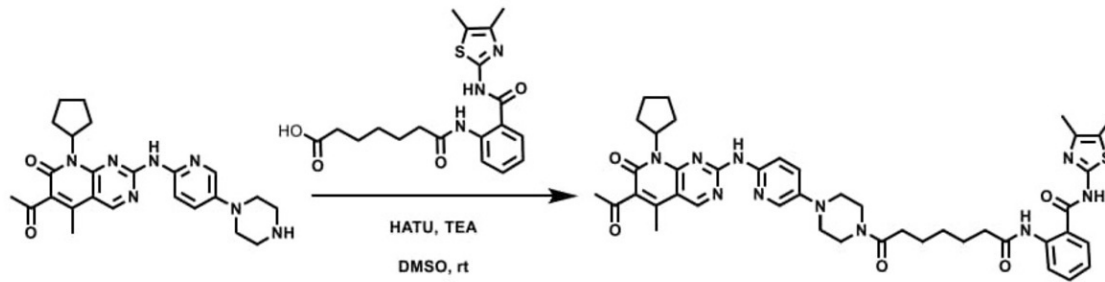
実施例 373. 2-(7-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-7-オキソヘプタンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-157)

40

【 2 0 5 9 】

【化 4 5 0】

スキーム 373



10

【2060】

CPD-157を、CPD-146の調製における標準手順に従い合成した（1.4 mg、収率：7%）。MS（ESI） $m/z = 819.8$ [M+H]⁺。

【2061】

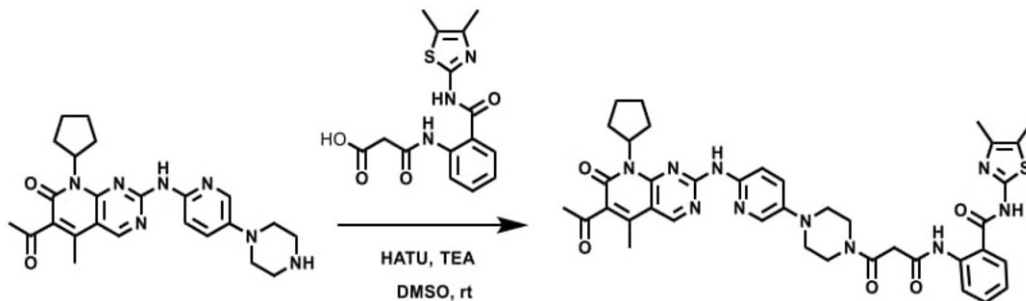
実施例374. 2-（3-（4-（6-（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）-3-オキソプロパンアミド）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-158）

【2062】

20

【化 4 5 1】

スキーム 374



30

【2063】

CPD-158を、CPD-146の調製における標準手順に従い合成した（0.5 mg、2%の収率）。MS（ESI） $m/z = 763.8$ [M+H]⁺。

【2064】

実施例375. 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）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-159）

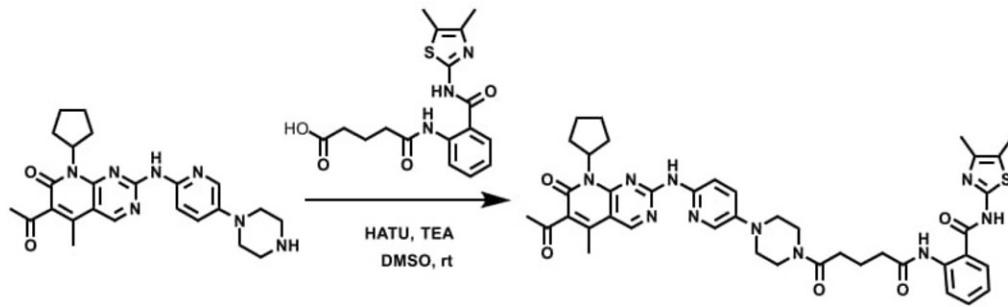
40

【2065】

50

【化 4 5 2】

スキーム 375



10

【2066】

CPD-159を、CPD-146の調製における標準手順に従い合成した（1.0 mg、5%の収率）。MS（ESI） $m/z = 791.8$ [M+H]⁺。

【2067】

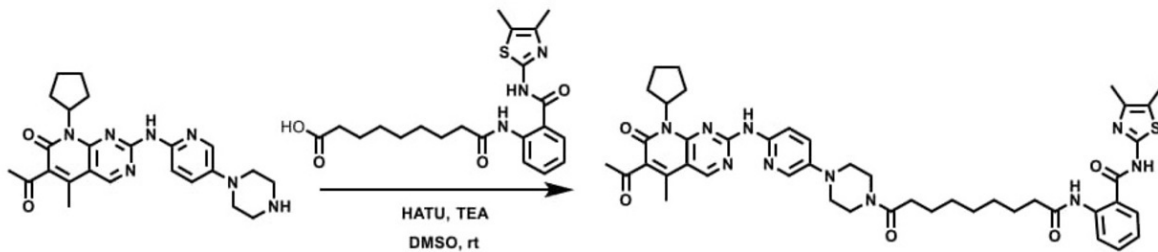
実施例 376. 2-（9-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）-9-オキソノナンアミド）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-160）

20

【2068】

【化 4 5 3】

スキーム 376



30

【2069】

CPD-160を、CPD-146の調製における標準手順に従い合成した（4.6 mg、23%の収率）。MS（ESI） $m/z = 847.9$ [M+H]⁺。

【2070】

実施例 377. 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-オキソオクタンアミド）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-161）

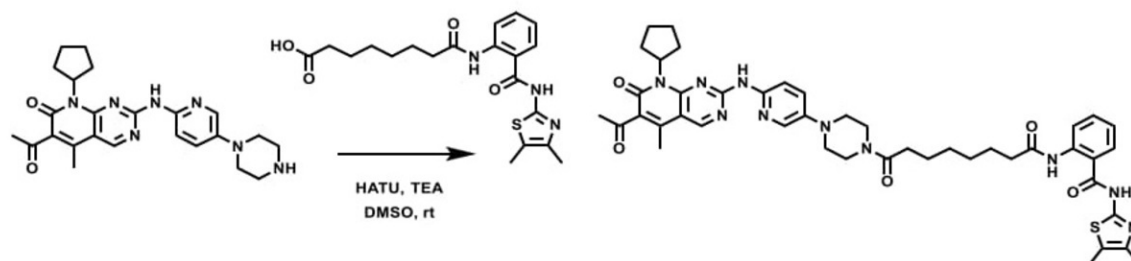
40

【2071】

50

【化 4 5 4】

スキーム 377



10

【2072】

CPD-161を、CPD-146の調製における標準手順に従い合成した（8.8 mg、43%の収率）。MS（ESI） $m/z = 833.8$ [M+H]⁺。

【2073】

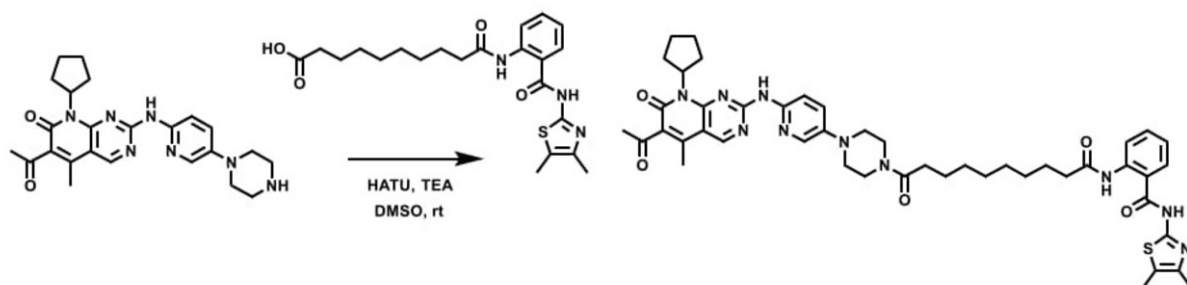
実施例378. 2-（10-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）-10-オキソデカンアミド）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-162）

【2074】

20

【化 4 5 5】

スキーム 378



30

【2075】

CPD-162を、CPD-146の調製における標準手順に従い合成した（9.6 mg、48%の収率）。MS（ESI） $m/z = 861.8$ [M+H]⁺。

【2076】

実施例379. 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）-N-（2-（（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）フェニル）-19-オキソ-4,7,10,13,16-ペンタオキサノナデカンアミド（CPD-163）

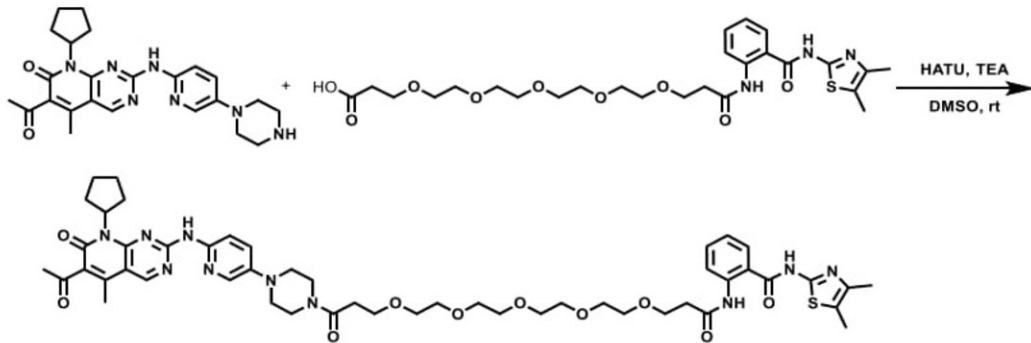
40

【2077】

50

【化 4 5 6】

スキーム 379



10

【2078】

CPD-163を、CPD-146の調製における標準手順に従い合成した（6.3 mg、36%の収率）。MS（ESI） $m/z = 997.8$ [M+H]⁺。

【2079】

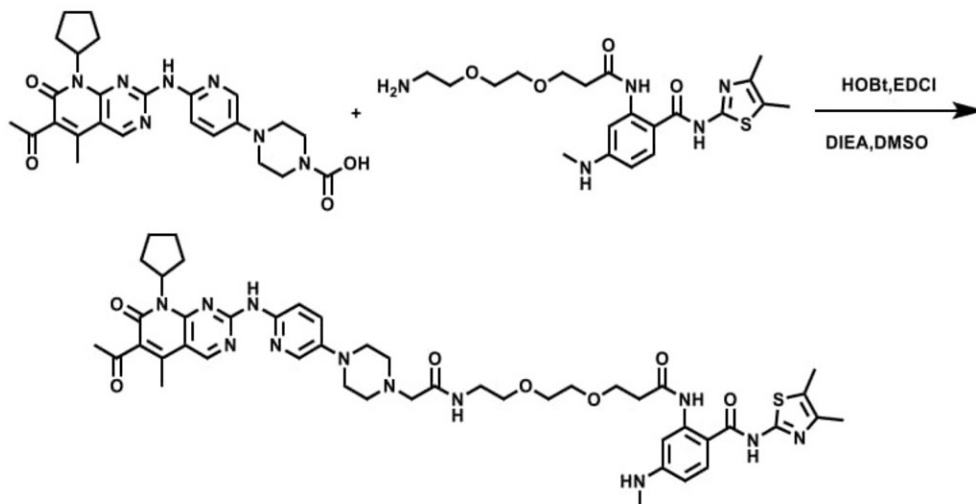
実施例380. 2-（3-（2-（2-（2-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-4-（メチルアミノ）ベンズアミド（CPD-164）

20

【2080】

【化 4 5 7】

スキーム 380



30

【2081】

CPD-164を、CPD-167の調製における標準手順に従い合成した（10.32 mg、55%の収率）。MS（ESI） $m/z = 924.0$ [M+H]⁺。

【2082】

実施例381. 5-（（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）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-メチルベンズアミド（CPD-165）

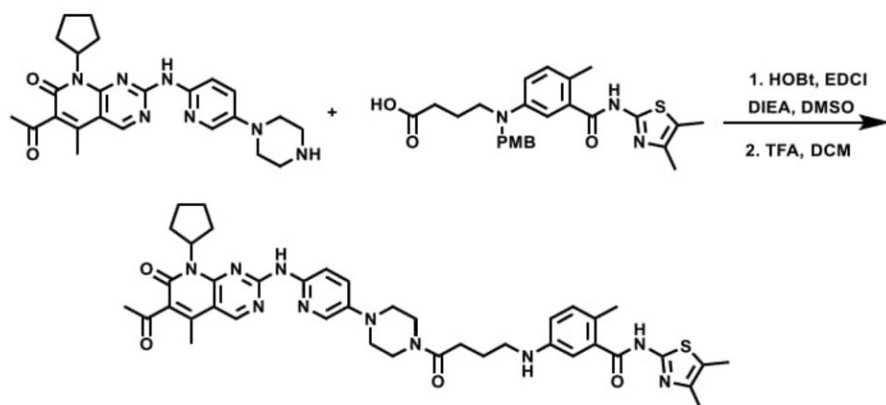
40

【2083】

50

【化 4 5 8】

スキーム 381



10

【2084】

工程 1. 5-((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)(4-メトキシベンジル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミドの合成

20

【2085】

2-(5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(15 mg、33.5 μmol)と4-(N-(3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イルカルバモイル)-4-メチルフェニル)-N-(4-メトキシベンジル)アミノ)ブタン酸(15.7 mg、33.5 μmol)とのDMSO(2.5 mL)溶液に、EDCI(12.8 mg、67.0 mmol)、HOBt(9.1 mg、67.0 mmol)、およびDIEA(43.0 mg、335 μmol)を0℃で添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20:1)によって精製することで、表題化合物(11.0 mg、36%の収率)を得た。MS(ESI)m/z=898.0[M+H]⁺。

30

【2086】

工程 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)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミドの合成

【2087】

5-((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)(4-メトキシベンジル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド(11.0 mg、12.2 μmol)のDCM(5 mL)溶液に、TFA(2.5 mL)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した後、減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物(7.43 mg、6%の収率)を得た。MS(ESI)m/z=777.8[M+H]⁺。

40

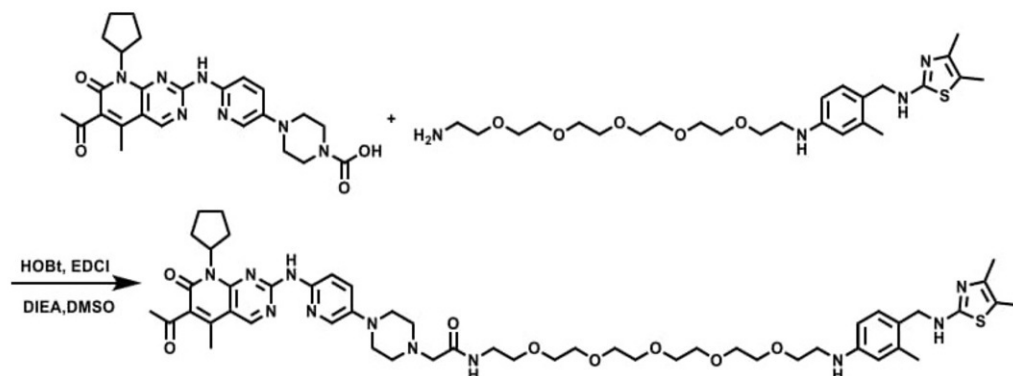
【2088】

実施例 382. 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-(17-((4-((4,5-ジメ

50

チルチアゾール-2-イル)アミノ)メチル)-3-メチルフェニル)アミノ)-3, 6, 9, 12, 15-ペンタオキサヘプタデシル)アセトアミド (CPD-166)
 【2089】
 【化459】

スキーム 382



10

【2090】

CPD-166を、CPD-167の調製における標準手順に従い合成した(1.26 mg、6%の収率)。MS (ESI) $m/z = 999.0 [M+H]^+$ 。

20

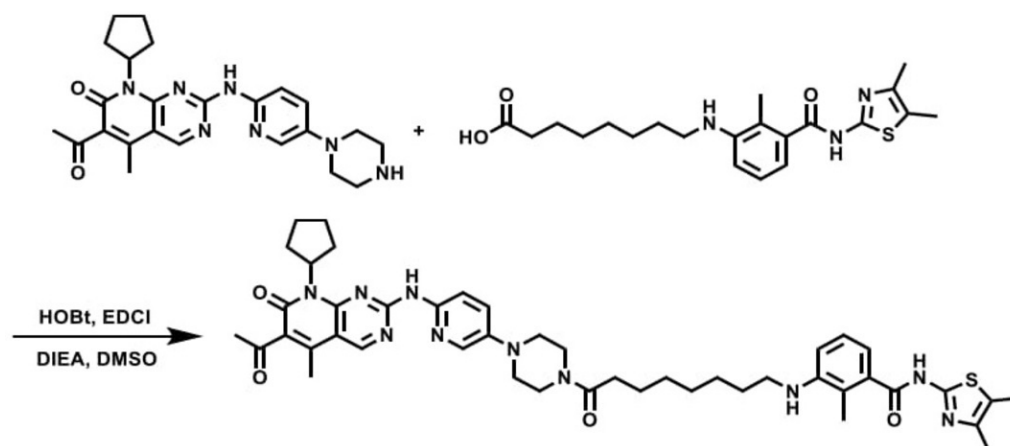
【2091】

実施例383. 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)アミノ)-N-(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-167)

【2092】

【化460】

スキーム 383



30

40

【2093】

6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-2-((5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(10 mg、22.34 μmol)、8-((3-((4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)オクタン酸 (BL1-120、9.02 mg、22.34 μmol)、およびDIEA (28.82 mg、223.40 μmol)のDMSO (2.5 mL)溶液に、EDCI (8.57 mg、44.68 μmol)

50

ol) および HOBt (6.08 mg、44.68 μ mol) を 0℃ で添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。完了後、反応混合物を水に注ぎ入れ、DCM で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 20 : 1) によって精製することで、表題化合物 (10.35 mg、56% の収率) を得た。MS (ESI) m/z = 833.9 [M+H]⁺。

【2094】

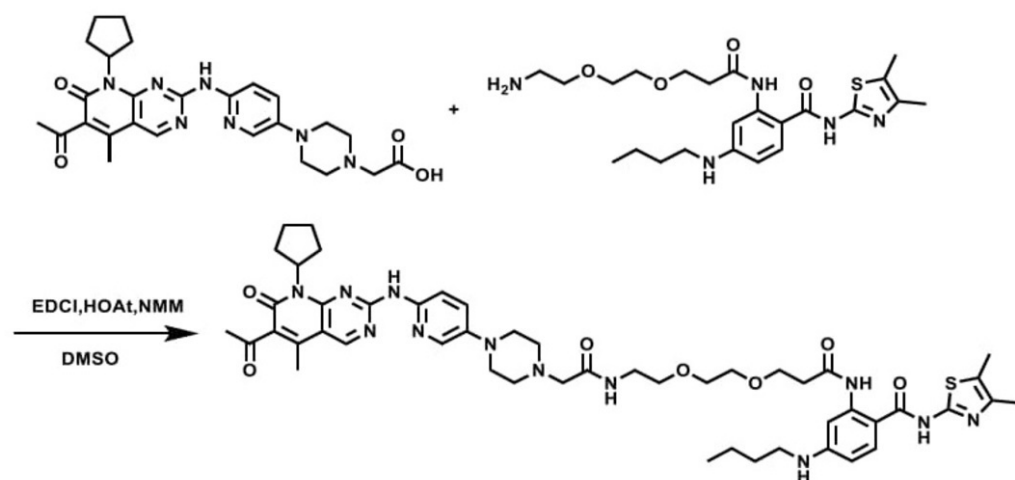
実施例 384. 2-((3-((2-((2-((2-((4-((6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-4-(ブチルアミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-168)

10

【2095】

【化461】

スキーム 384



20

【2096】

CPD-168 を、CPD-042 の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (4.1 mg、43% の収率)。MS (ESI) m/z = 966.0 [M+H]⁺。

30

【2097】

実施例 385. 2-((7-((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)アセトアミド)ヘプタンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-169)

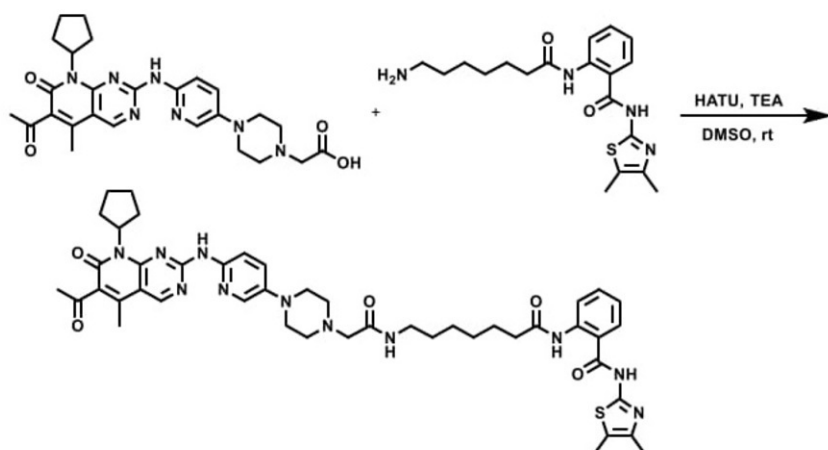
【2098】

40

50

【化 4 6 2】

スキーム 385



10

【2099】

CPD-169を、CPD-146の調製における標準手順に従い合成した（2.6 mg、11%の収率）。MS（ESI） $m/z = 862.9$ [M+H]⁺。

【2100】

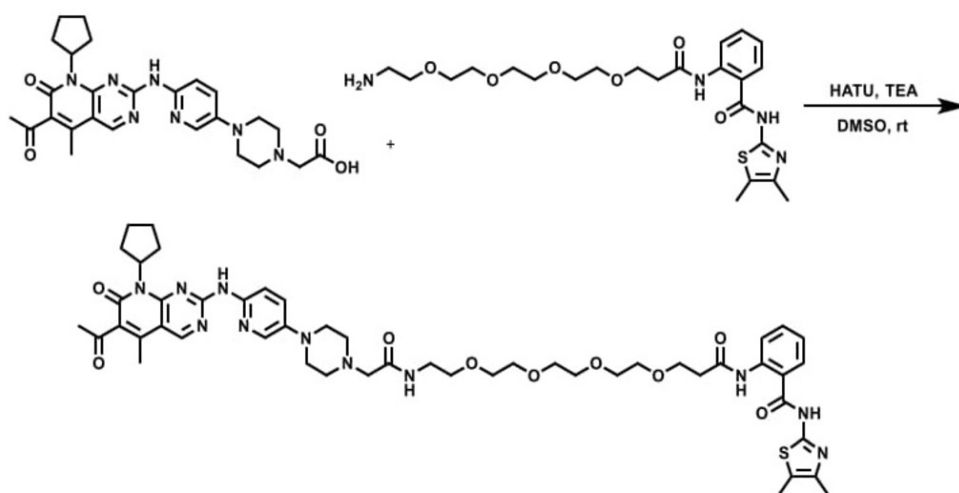
実施例386. 2-（1-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）-2-オキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザオクタデカン-18-アミド）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-170）

20

【2101】

【化 4 6 3】

スキーム 386



30

40

【2102】

CPD-170を、CPD-146の調製における標準手順に従い合成した（2.9 mg、15%の収率）。MS（ESI） $m/z = 982.9$ [M+H]⁺。

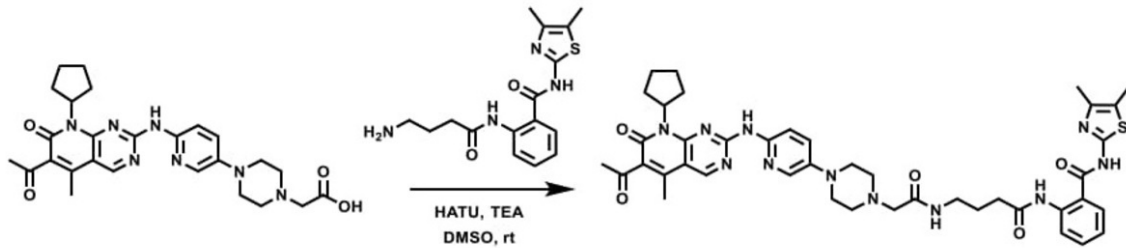
【2103】

実施例387. 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）アセトアミド）ブタンアミド）

50

－N－（４，５－ジメチルチアゾール－２－イル）ベンズアミド（ＣＰＤ－１７１）
 【２１０４】
 【化４６４】

スキーム 387



10

【２１０５】

ＣＰＤ－１７１を、ＣＰＤ－１４６の調製における標準手順に従い合成した（２．８ ｍｇ、１１％の収率）。ＭＳ（ＥＳＩ） $m/z = 820.8$ $[M+H]^+$ 。

【２１０６】

実施例 388．２－（６－（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）アセトアミド）ヘキサンアミド

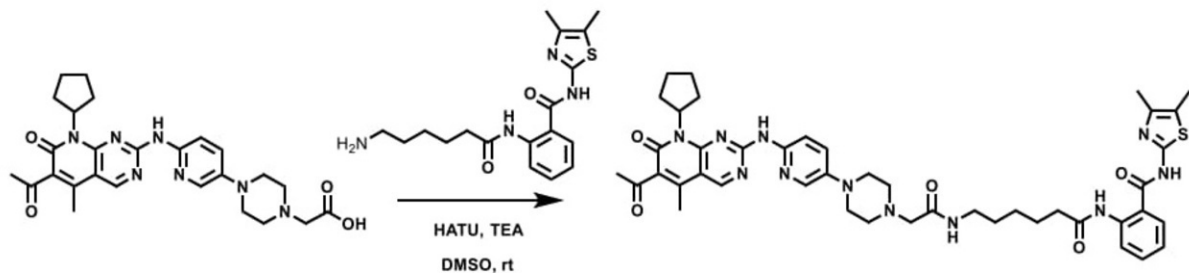
20

）－N－（４，５－ジメチルチアゾール－２－イル）ベンズアミド（ＣＰＤ－１７２）

【２１０７】

【化４６５】

スキーム 388



30

【２１０８】

ＣＰＤ－１７２を、ＣＰＤ－１４６の調製における標準手順に従い合成した（２．５ ｍｇ、１１％の収率）。ＭＳ（ＥＳＩ） $m/z = 848.9$ $[M+H]^+$ 。

【２１０９】

実施例 389．２－（１－（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

40

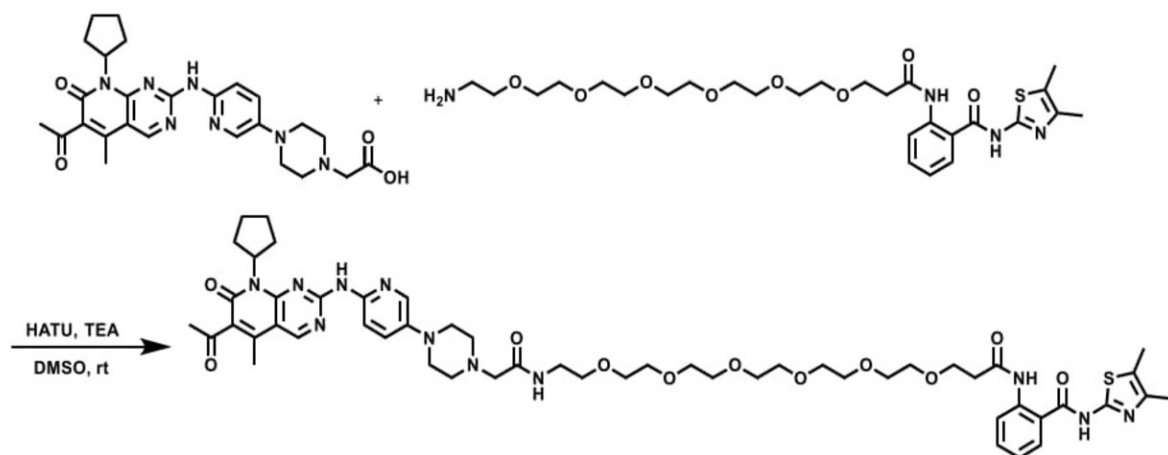
ノ）ピリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１－ヘキサオキサ－３－アザテトラコサン－２４－アミド）－N－（４，５－ジメチルチアゾール－２－イル）ベンズアミド（ＣＰＤ－１７３）

【２１１０】

50

【化 4 6 6】

スキーム 389



【2 1 1 1】

CPD-173を、CPD-146の調製における標準手順に従い合成した（2.6 mg、14%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1071.0$ [M+H]⁺。

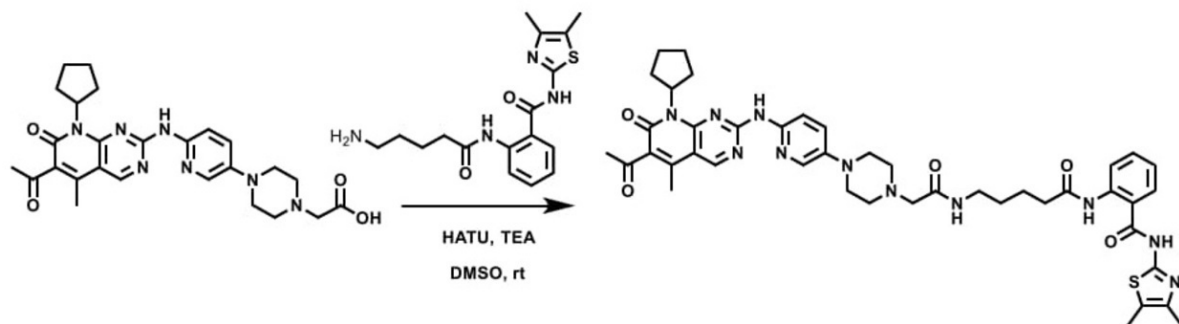
【2 1 1 2】

実施例 390. 2-（5-（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）アセトアミド）ペンタンアミド）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-174）

【2 1 1 3】

【化 4 6 7】

スキーム 390



【2 1 1 4】

CPD-174を、CPD-146の調製における標準手順に従い合成した（1.4 mg、6%の収率）。MS（ESI） $m/z = 834.8$ [M+H]⁺。

【2 1 1 5】

実施例 391. 2-（1-（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-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザヘンアイコサン-21-アミド）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-175）

【2 1 1 6】

10

20

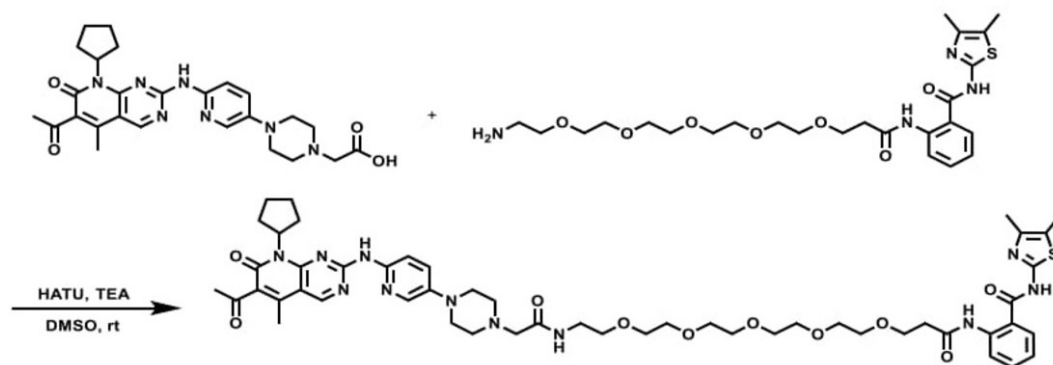
30

40

50

【化 4 6 8】

スキーム 391



10

【2 1 1 7】

CPD-175を、CPD-146の調製における標準手順に従い合成した（2.2 mg、12%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1027.1$ $[M+H]^+$ 。

【2 1 1 8】

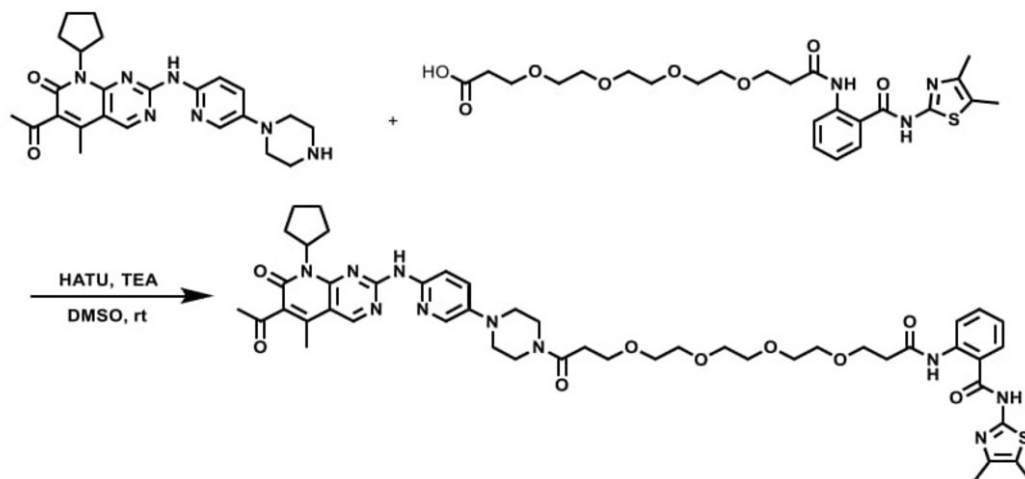
実施例 392. 16-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）-N-（2-（（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）フェニル）-16-オキソ-4,7,10,13-テトラオキサヘキサデカンアミド（CPD-176）

20

【2 1 1 9】

【化 4 6 9】

スキーム 392



30

40

【2 1 2 0】

CPD-176を、CPD-146の調製における標準手順に従い合成した（2.7 mg、3%の収率）。MS（ESI） $m/z = 953.9$ $[M+H]^+$ 。

【2 1 2 1】

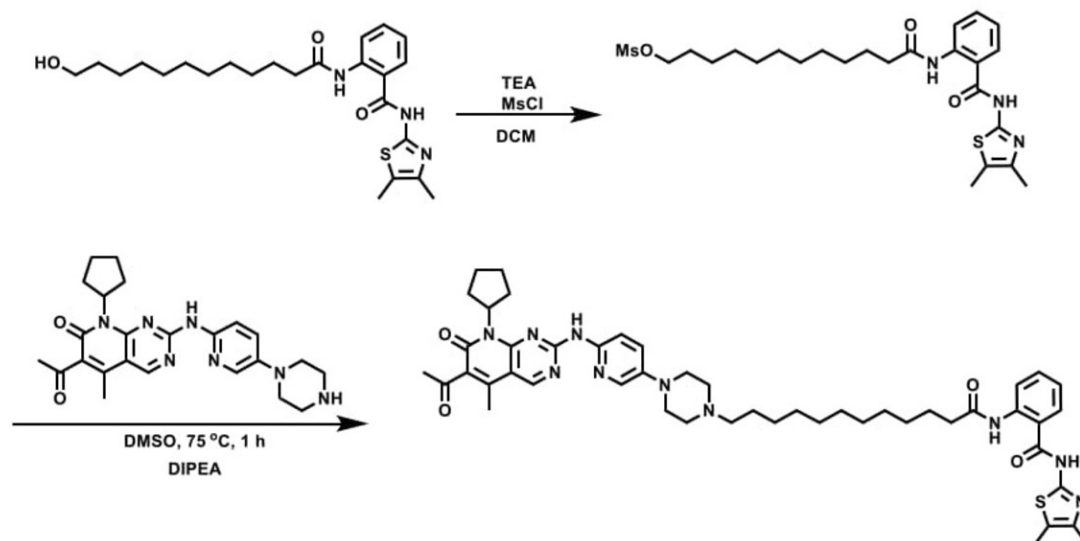
実施例 393. 2-（12-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）ドデカンアミド）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-177）

【2 1 2 2】

50

【化 4 7 0】

スキーム 393



10

【2 1 2 3】

工程 1. 2-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-12-オキソドデシルメタンスルホネートの合成

【2 1 2 4】

DCM (0.5 mL) 中の N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(12-ヒドロキシドデカノイルアミノ)ベンズアミド (20 mg、44.9 μmol) と TEA (13 mg、134.6 μmol) との攪拌混合物に、MsCl (10 mg、89.7 μmol) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。完了後、混合物を濃縮し、残渣を分取 TLC (DCM/MeOH = 20:1) によって精製することで、表題化合物 (20 mg、85% の収率) を明るい色の油状物 (bright oil) として得た。

【2 1 2 5】

工程 2. 2-(12-((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)ドデカンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成

【2 1 2 6】

2-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-12-オキソドデシルメタンスルホネート (15 mg、28.6 μmol) と 6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-2-((5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン (15.38 mg、34.4 μmol) との DMSO (0.5 mL) 混合物に、DIPEA (11 mg、85.9 μmol) を添加した。反応物を 70 °C で 1 時間攪拌した。溶液を逆相クロマトグラフィー (H₂O 中で 0~70% MeCN) によって精製することで、表題化合物 (1.2 mg、5% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 875.9 [M+H]⁺。

30

40

【2 1 2 7】

実施例 394. 2-(3-(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)エトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-178)

50

【化 4 7 1】

[illegible]

10

CPD-178を、CPD-177の調製における標準手順に従い合成した(2.0 mg、12%の収率)。MS (ESI) $m/z = 881.8 [M+H]^+$ 。

20

実施例 395. 2-(3-(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) アセトアミド) エトキシ) エトキシ) プロパンアミド) -N-(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) シクロヘキサン-1-カルボキサミド (CPD-179)

【化 4 7 2】

30

CPD-179を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した(3.23 mg、36%の収率)。MS (ESI) $m/z = 901.0 [M+H]^+$ 。

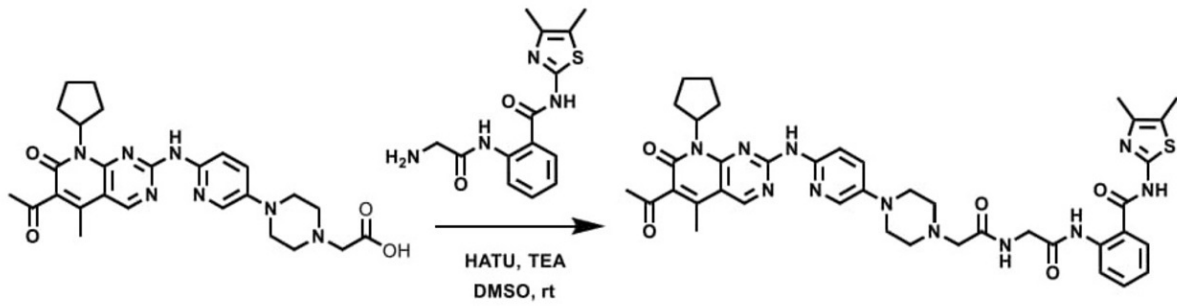
40

実施例 396. 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) アセトアミド) アセトアミド) - N - (4, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (CPD - 180)

【 2 1 3 4 】

【化 4 7 3】

スキーム 396



10

【2 1 3 5】

CPD-180を、CPD-146の調製における標準手順に従い合成した（3.2 mg、12%の収率）。MS（ESI） $m/z = 792.8$ [M+H]⁺。

【2 1 3 6】

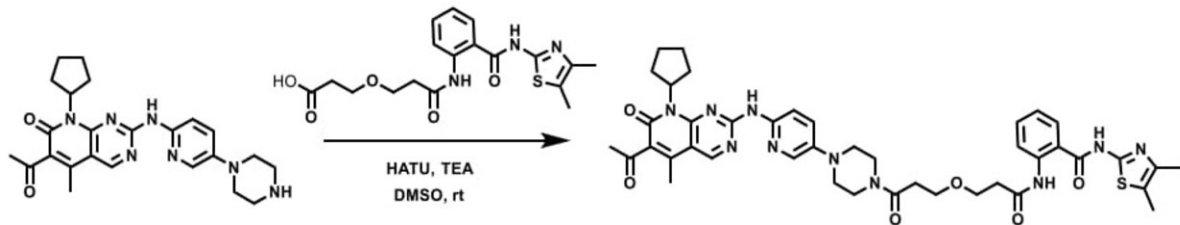
実施例 397. 2-（3-（3-（4-（6-（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）-3-オキソプロポキシ）プロパンアミド）-N-（4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-181）

20

【2 1 3 7】

【化 4 7 4】

スキーム 397



30

【2 1 3 8】

CPD-181を、CPD-146の調製における標準手順に従い合成した（3.6 mg、20%の収率）。MS（ESI） $m/z = 822.0$ [M+H]⁺。

【2 1 3 9】

実施例 398. 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-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-（4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）フェニル）-22-オキソ-4, 7, 10, 13, 16, 19-ヘキサオキサドコサンアミド（CPD-182）

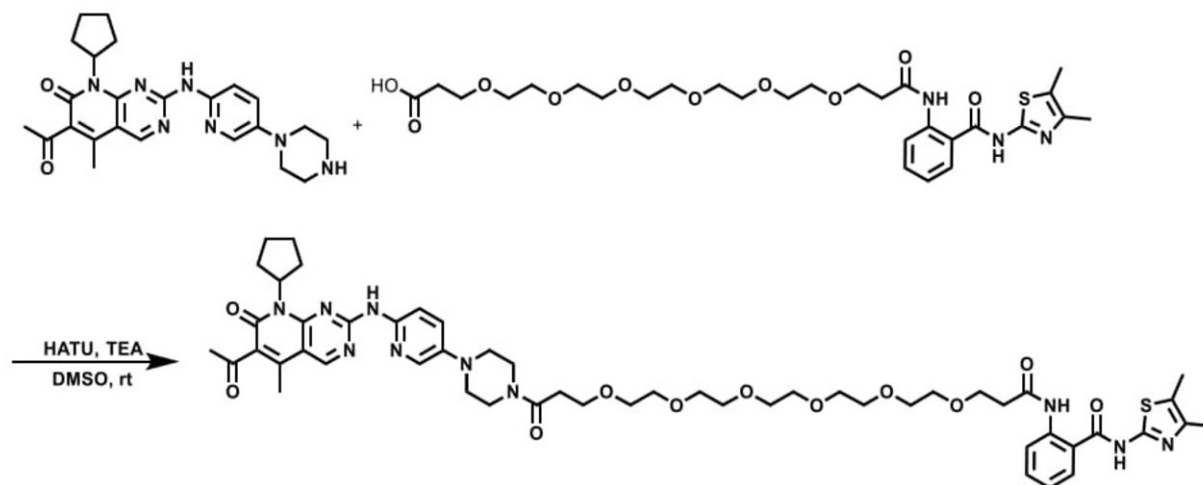
40

【2 1 4 0】

50

【化 4 7 5】

スキーム 398



10

【2 1 4 1】

CPD-182を、CPD-146の調製における標準手順に従い合成した（7.5 mg、44%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1064.1 [M+H]^+$ 。

20

【2 1 4 2】

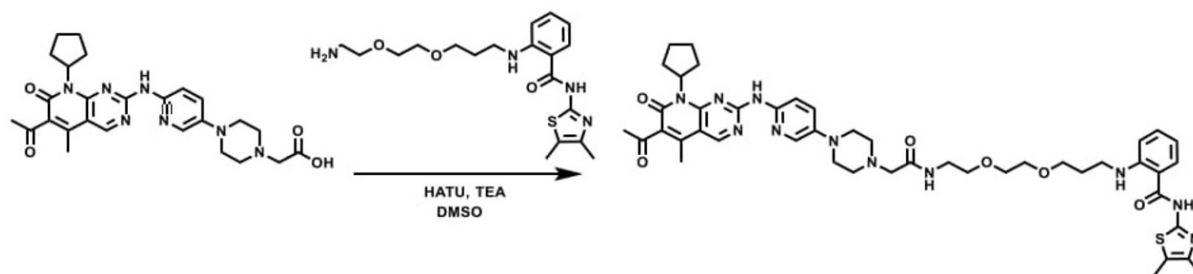
実施例 399. 2-((3-(2-(2-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロピル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-267)

【2 1 4 3】

【化 4 7 6】

30

スキーム 399



40

【2 1 4 4】

CPD-267を、CPD-146の調製における標準手順に従い合成した（4.0 mg、18%の収率）。MS（ESI） $m/z = 881.0 [M+H]^+$ 。

【2 1 4 5】

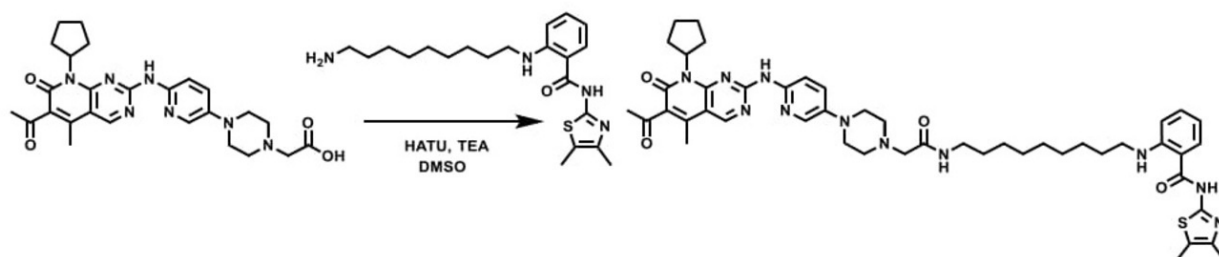
実施例 400. 2-((9-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ノニル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-268)

【2 1 4 6】

50

【化 4 7 7】

スキーム 400



10

【2 1 4 7】

CPD-268を、CPD-146の調製における標準手順に従い合成した（1.4 mg、2%の収率）。MS（ESI） $m/z = 876.9$ [M+H]⁺。

【2 1 4 8】

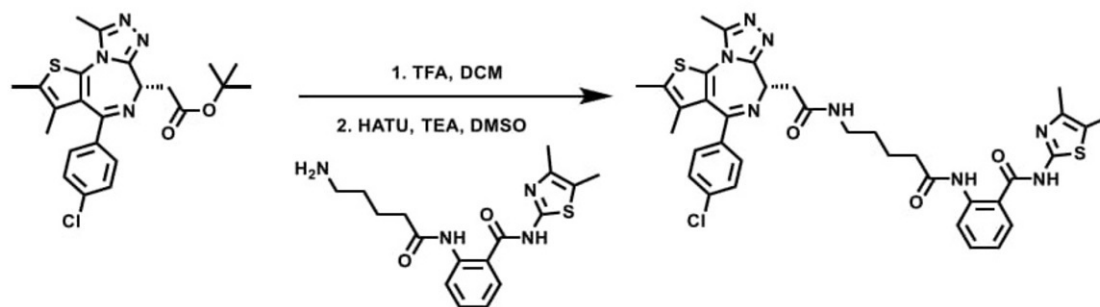
実施例 401. (S)-2-(5-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)ペンタンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド（CPD-219）

【2 1 4 9】

20

【化 4 7 8】

スキーム 401



30

【2 1 5 0】

工程 1. (S)-2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)酢酸の合成

【2 1 5 1】

tert-ブチル (S)-2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート（100 mg、218 μmol ）のDCM（1 mL）溶液に、TFA（1 mL）を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで濃縮することで、表題化合物（80 mg、91%の収率）を黄色固形物として得た。MS（ESI） $m/z = 401.2$ [M+H]⁺。

40

【2 1 5 2】

工程 2. (S)-2-(5-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)ペンタンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成

【2 1 5 3】

50

2-((5-アミノペンタノイルアミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (BL1-169、10 mg、29 μmol) と (S)-2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)酢酸 (14 mg、35 μmol) との DMSO (0.5 mL) 混合物に、HATU (22 mg、58 μmol) および TEA (9 mg、86 μmol) を添加した。反応混合物を室温で 30 分間撹拌した後、逆相クロマトグラフィー (H₂O 中で 0~70% MeCN) によって精製することで、表題化合物 (1.5 mg、7% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 729.7$ [M+H]⁺。

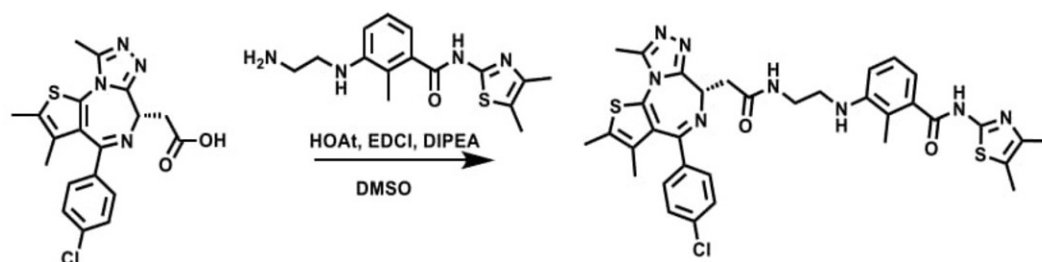
【2154】

実施例 402. (S)-3-((2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-220)

【2155】

【化 479】

スキーム 402



【2156】

(S)-2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)酢酸 (5 mg、12.5 μmol) と 3-((2-アミノエチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (3.7 mg、12.5 μmol) との DMSO (1 mL) 混合物に、HOAt (5.34 mg、25 μmol)、EDCI (7.58 mg、25 μmol)、および DIPEA (8 mg、62.5 μmol 、9.9 μL) を添加した。得られた混合物を 25 °C で 1 時間撹拌した後、逆相クロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物 (2.68 mg、31% の収率) をオフホワイト固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 687.7$ [M+H]⁺。

【2157】

実施例 403. (S)-3-((3-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)プロピル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-221)

【2158】

10

20

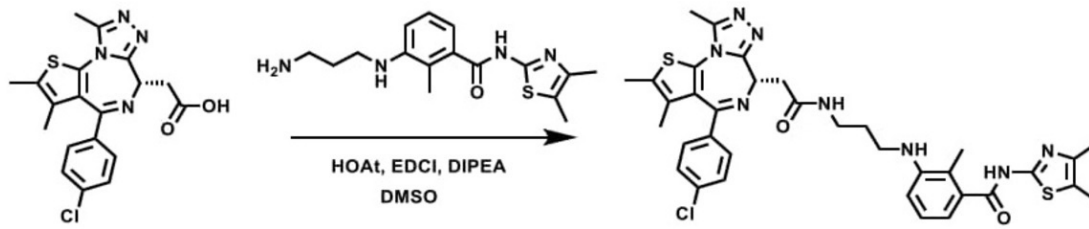
30

40

50

【化 4 8 0】

スキーム 403



10

【2 1 5 9】

CPD-221を、CPD-220の調製における標準手順に従い合成した（2.15 mg、25%の収率）。MS（ESI） $m/z = 701.6$ [M+H]⁺。

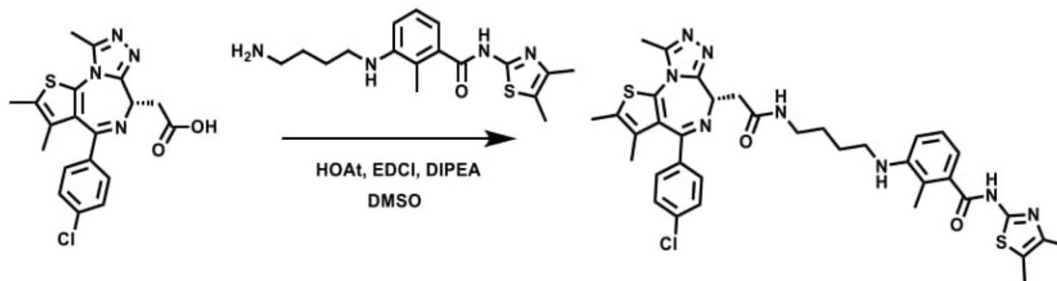
【2 1 6 0】

実施例 404. (S)-3-((4-(2-(4-(4-chlorophenyl)-2,3,9-trimethyl-6H-pyrido[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepine-6-yl) acetamide) butyl) amino)-N-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2-methylbenzamide (CPD-222)

【2 1 6 1】

【化 4 8 1】

スキーム 404



30

【2 1 6 2】

CPD-222を、CPD-220の調製における標準手順に従い合成した（3.07 mg、34%の収率）。MS（ESI） $m/z = 715.7$ [M+H]⁺。

【2 1 6 3】

実施例 405. (S)-3-((5-(2-(4-(4-chlorophenyl)-2,3,9-trimethyl-6H-pyrido[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepine-6-yl) acetamide) pentyl) amino)-N-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2-methylbenzamide (CPD-223)

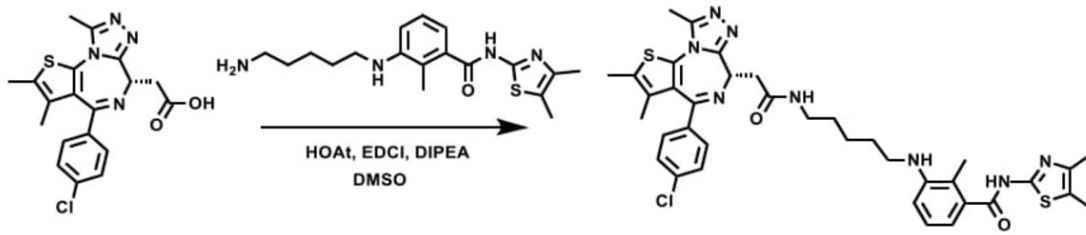
【2 1 6 4】

40

50

【化 4 8 2】

スキーム 405



10

【2 1 6 5】

CPD-223を、CPD-220の調製における標準手順に従い合成した（2.23 mg、25%の収率）。MS（ESI） $m/z = 729.7$ [M+H]⁺。

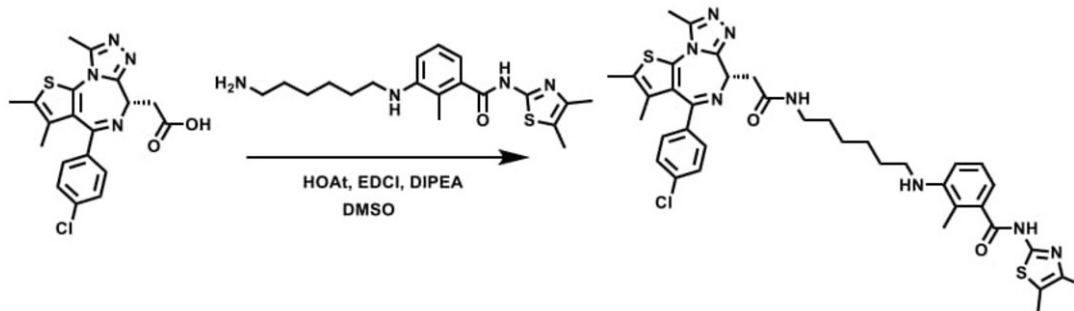
【2 1 6 6】

実施例 406. (S)-3-((6-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)ヘキシル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-224)

【2 1 6 7】

【化 4 8 3】

スキーム 406



30

【2 1 6 8】

CPD-224を、CPD-220の調製における標準手順に従い合成した（2.93 mg、31%の収率）。MS（ESI） $m/z = 743.7$ [M+H]⁺。

【2 1 6 9】

実施例 407. (S)-3-((7-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-225)

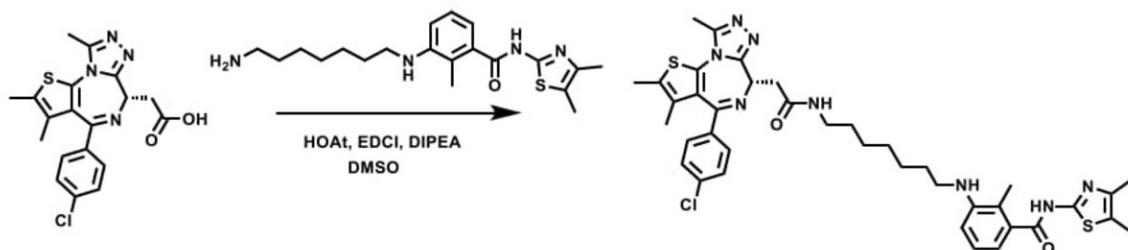
【2 1 7 0】

40

50

【化 4 8 4】

スキーム 407



10

【 2 1 7 1 】

CPD-225を、CPD-220の調製における標準手順に従い合成した（3.13 mg、33%の収率）。MS (ESI) m/z = 757.7 [M+H]⁺。

【 2 1 7 2 】

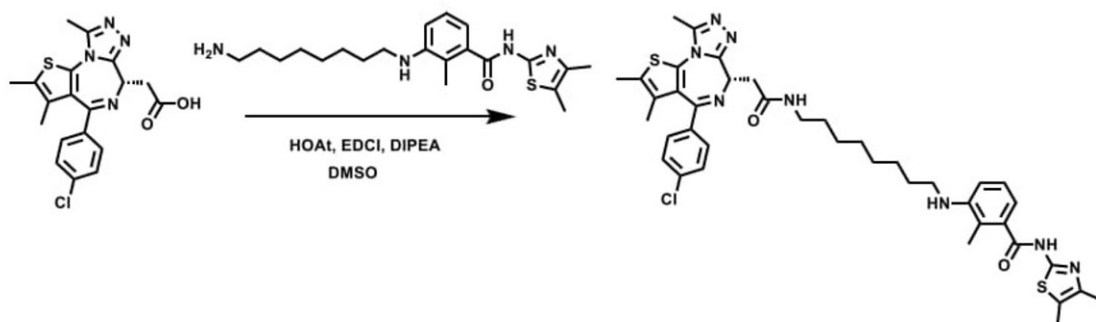
実施例 408. (S) - 3 - ((8 - (2 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル) アセトアミド) オクチル) アミノ) - N - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - メチルベンズアミド (C P D - 2 2 6)

【 2 1 7 3 】

20

【化 4 8 5】

スキーム 408



30

【 2 1 7 4 】

CPD-226を、CPD-220の調製における標準手順に従い合成した(2.44 mg、25%の収率)。MS (ESI) $m/z = 771.7 [M+H]^+$ 。

【 2 1 7 5 】

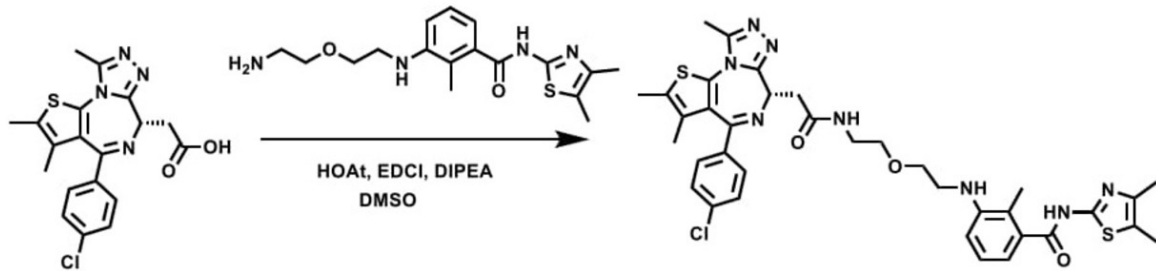
実施例 409. (S) - 3 - ((2 - (2 - (2 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル) アセトアミド) エトキシ) エチル) アミノ) - N - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - メチルベンズアミド (C P D - 2 2 7)

40

【 2 1 7 6 】

【化 4 8 6】

スキーム 409



10

【2 1 7 7】

CPD-227を、CPD-220の調製における標準手順に従い合成した（2.45 mg、27%の収率）。MS（ESI） $m/z = 731.7$ [M+H]⁺。

【2 1 7 8】

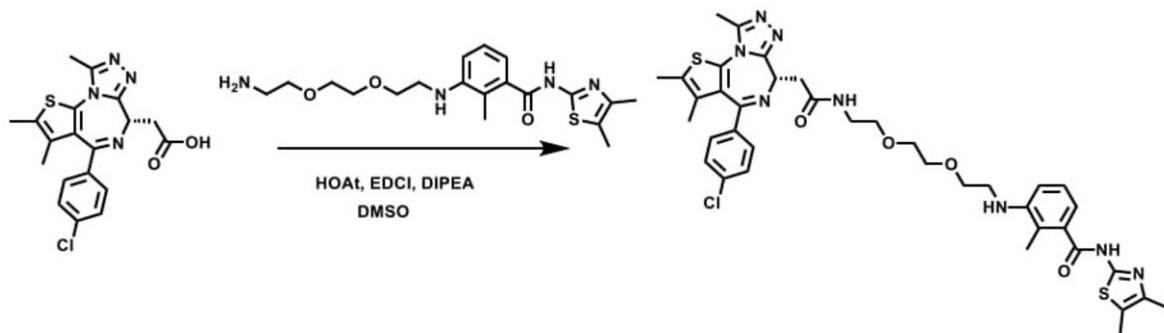
実施例 410. (S)-3-((2-((2-((2-((4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-228)

20

【2 1 7 9】

【化 4 8 7】

スキーム 410



30

【2 1 8 0】

CPD-228を、CPD-220の調製における標準手順に従い合成した（2.11 mg、22%の収率）。MS（ESI） $m/z = 775.7$ [M+H]⁺。

【2 1 8 1】

実施例 411. (S)-3-((1-((4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-2-オキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザテトラデカン-14-イル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-229)

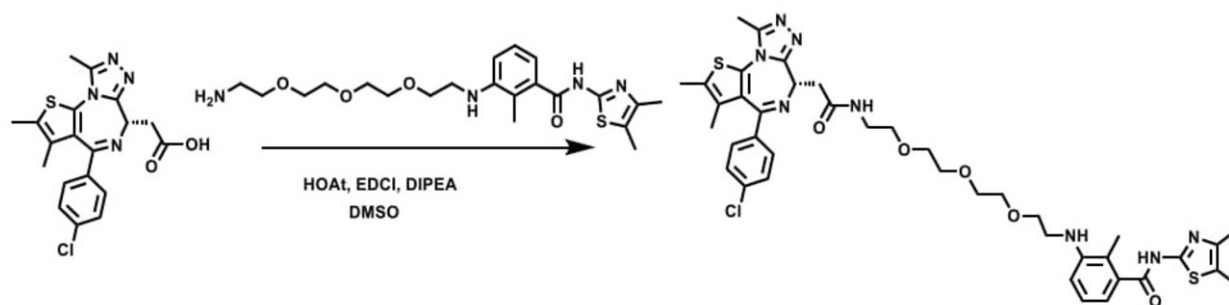
40

【2 1 8 2】

50

【化 4 8 8】

スキーム 411



10

【2 1 8 3】

CPD-229を、CPD-220の調製における標準手順に従い合成した（2.02 mg、20%の収率）。MS（ESI） $m/z = 819.7$ [M+H]⁺。

【2 1 8 4】

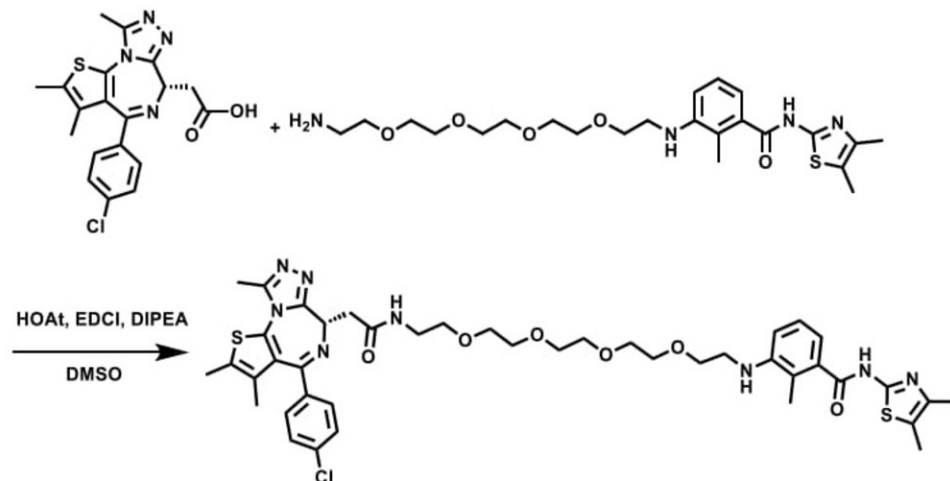
実施例 412. (S)-3-((1-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-2-オキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザヘプタデカン-17-イル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド（CPD-230）

20

【2 1 8 5】

【化 4 8 9】

スキーム 412



30

【2 1 8 6】

CPD-230を、CPD-220の調製における標準手順に従い合成した（3.27 mg、30%の収率）。MS（ESI） $m/z = 863.7$ [M+H]⁺。

40

【2 1 8 7】

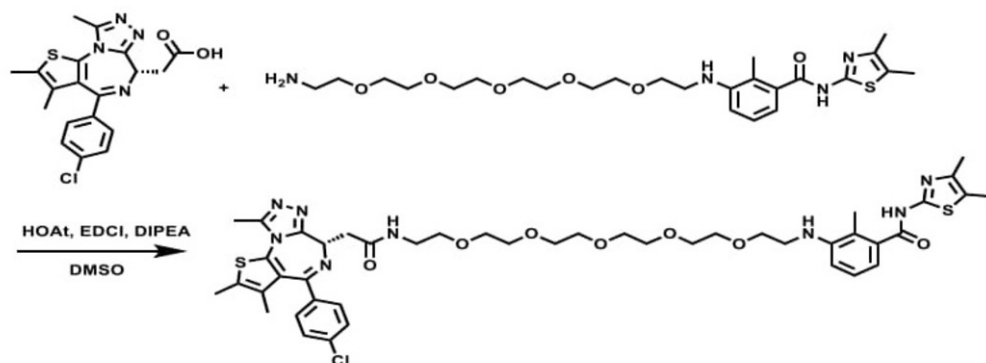
実施例 413. (S)-3-((1-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-2-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザアイコサン-20-イル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド（CPD-231）

【2 1 8 8】

50

【化 4 9 0】

スキーム 413



10

【2 1 8 9】

CPD-231を、CPD-220の調製における標準手順に従い合成した（1.99 mg、18%の収率）。MS（ESI） $m/z = 907.8$ [M+H]⁺。

【2 1 9 0】

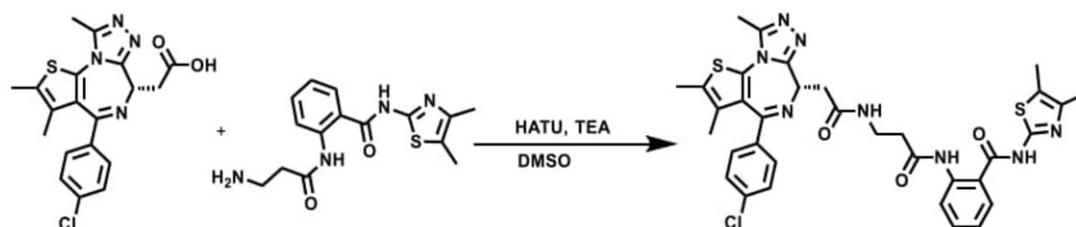
実施例 414. (S)-2-(3-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-232)

20

【2 1 9 1】

【化 4 9 1】

スキーム 414



30

【2 1 9 2】

CPD-232を、CPD-219の調製における標準手順に従い合成した（5.4 mg、25%の収率）。MS（ESI） $m/z = 701.6$ [M+H]⁺。

【2 1 9 3】

実施例 415. (S)-2-(4-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)ブタンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-233)

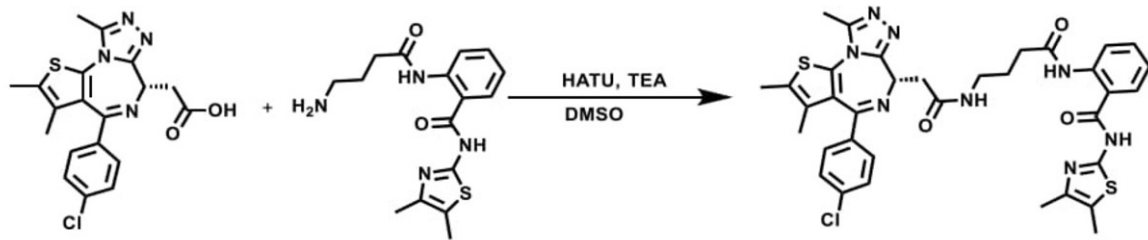
40

【2 1 9 4】

50

【化 4 9 2】

スキーム 415



10

【2 1 9 5】

CPD-233を、CPD-219の調製における標準手順に従い合成した（7.9 mg、36%の収率）。MS（ESI） $m/z = 715.7$ [M+H]⁺。

【2 1 9 6】

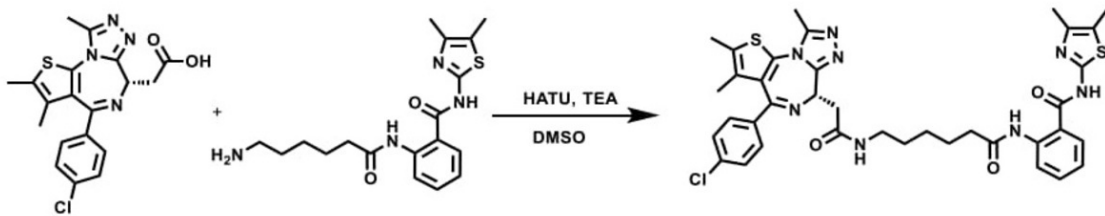
実施例 416. (S)-2-(6-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)ヘキサナムイド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-234)

【2 1 9 7】

20

【化 4 9 3】

スキーム 416



30

【2 1 9 8】

CPD-234を、CPD-219の調製における標準手順に従い合成した（3.4 mg、14%の収率）。MS（ESI） $m/z = 743.7$ [M+H]⁺。

【2 1 9 9】

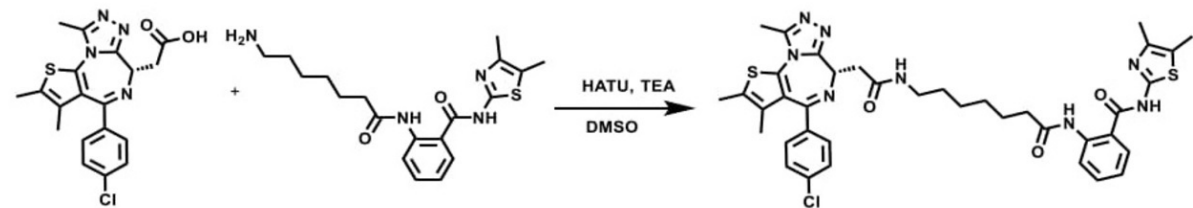
実施例 417. (S)-2-(7-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)ヘプタンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-235)

【2 2 0 0】

【化 4 9 4】

40

スキーム 417



【2 2 0 1】

50

CPD-235を、CPD-219の調製における標準手順に従い合成した（2.6 mg、13%の収率）。MS（ESI） $m/z = 757.7$ [M+H]⁺。

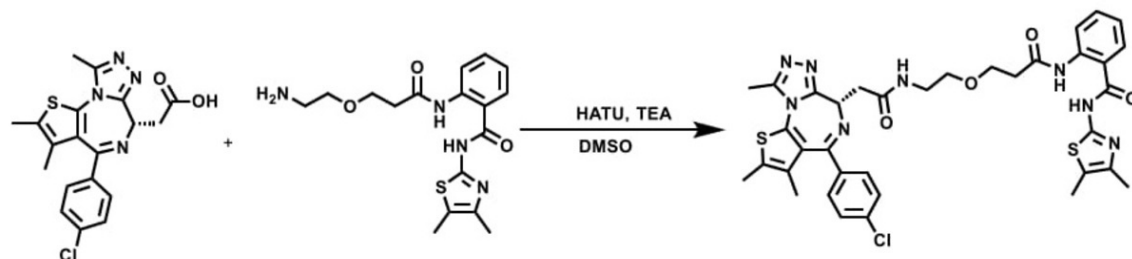
【2202】

実施例418. (S)-2-(3-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド（CPD-236）

【2203】

【化495】

スキーム418



10

【2204】

CPD-236を、CPD-219の調製における標準手順に従い合成した（8.2 mg、41%の収率）。MS（ESI） $m/z = 745.6$ [M+H]⁺。

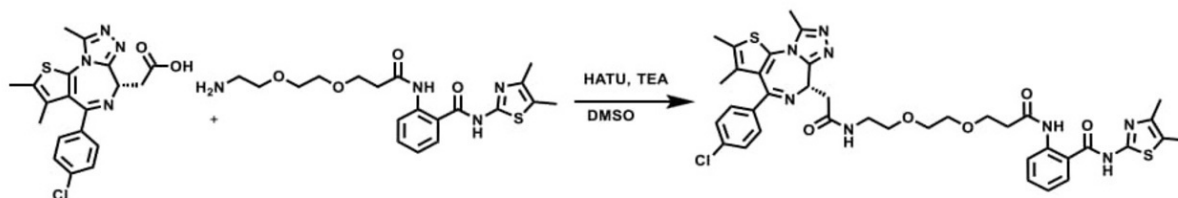
【2205】

実施例419. (S)-2-(3-(2-(2-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド（CPD-237）

【2206】

【化496】

スキーム419



20

30

【2207】

CPD-237を、CPD-219の調製における標準手順に従い合成した（4.0 mg、21%の収率）。MS（ESI） $m/z = 789.7$ [M+H]⁺。

【2208】

実施例420. (S)-2-(1-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-2-オキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザペンタデカン-15-アミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド（CPD-238）

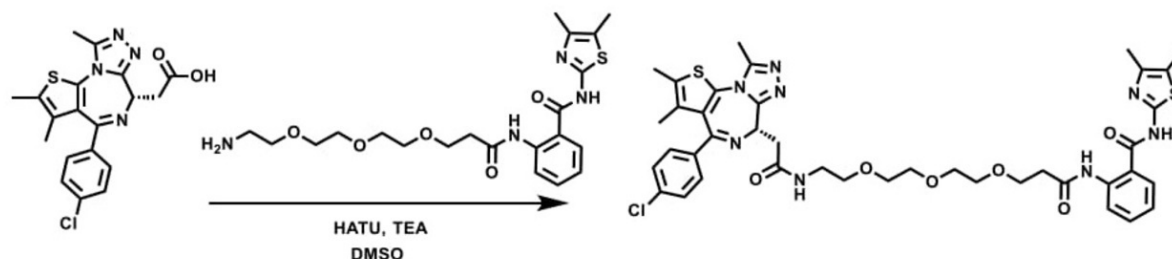
【2209】

40

50

【化 4 9 7】

スキーム 420



10

【 2 2 1 0 】

CPD-238を、CPD-219の調製における標準手順に従い合成した（5.5 mg、30%の収率）。MS (ESI) m/z = 833.7 [M+H]⁺。

【 2 2 1 1 】

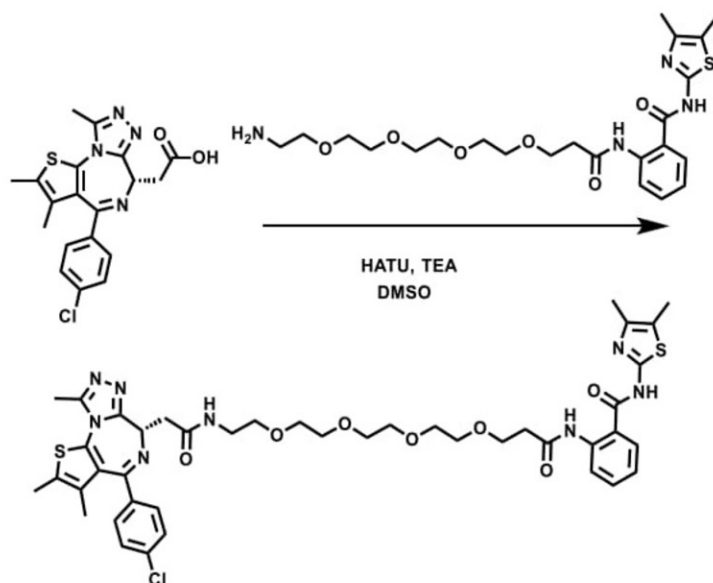
実施例 4 2 1. (S) - 2 - (1 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル) - 2 - オキソ - 6, 9, 12, 15 - テトラオキサ - 3 - アザオクタデカン - 18 - アミド) - N - (4, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (CPD - 239)

20

【 2 2 1 2 】

【化 4 9 8】

スキーム 421



30

40

【 2 2 1 3 】

CPD-239を、CPD-219の調製における標準手順に従い合成した（6.0 mg、34%の収率）。MS（ESI） m/z = 877.9 [M+H]⁺。

【2 2 1 4】

実施例 4 2 2 . (S) - 2 - (1 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル) - 2 - オキソ - 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 - ペンタオキサ - 3 - アザヘンアイコサン - 2 1 - アミド) - N - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) ベンズアミド (C P D - 2 4 0)

50

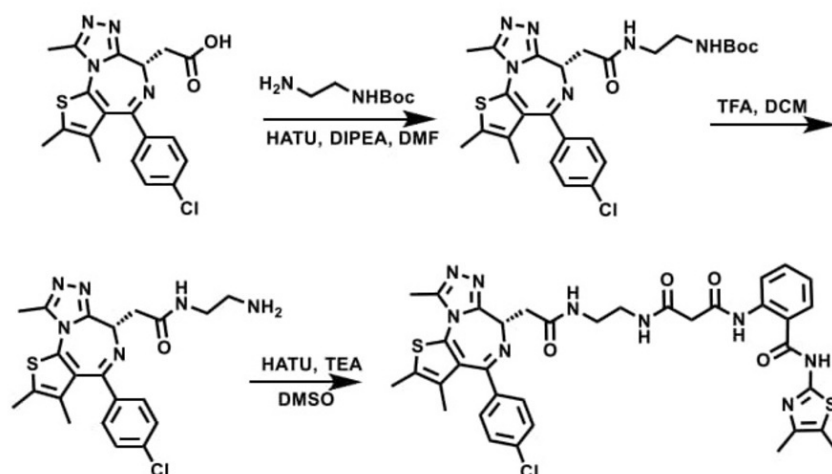
【 2 2 1 5 】

1, 4] ジアゼピン-6-イル) アセトアミド) エチル) -N³-(2-(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) カルバモイル) フェニル) マロンアミド (CPD-242)

【2221】

【化501】

スキーム 424



10

20

【2222】

工程1. tert-ブチル (S) - (2 - (2 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル) アセトアミド) エチル) カルバメートの合成

【2223】

(S) - 2 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル) 酢酸 (50 mg、124 μmol) の DMF (3 mL) 溶液に、tert-ブチル N - (2 - アミノエチル) カルバメート (20 mg、124 μmol)、HATU (71 mg、187 μmol)、および DIPEA (48 mg、374 μmol) を添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌した後、逆相クロマトグラフィー (水 : MeOH = 1 : 1 において 0.1% TFA) によって精製することで、表題化合物 (50 mg、74% の収率) を黄色の油状物として得た。MS (ESI) m/z = 543.2 [M+H]⁺。

30

【2224】

工程2. (S) - N - (2 - アミノエチル) - 2 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル) アセトアミドの合成

【2225】

tert-ブチル (S) - (2 - (2 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル) アセトアミド) エチル) カルバメート (50 mg、92 μmol) の DCM (2 mL) 溶液に、TFA (2 mL) を添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌した後、逆相クロマトグラフィー (水 : MeOH = 1 : 1 において 0.1% TFA) によって精製することで、表題化合物 (36 mg、88% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 443.2 [M+H]⁺。

40

【2226】

工程3. (S) - N¹ - (2 - (2 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル) アセトアミド) エチル) - N³ - (2 - (4, 5 - ジメチル

50

チアゾール-2-イル) カルバモイル) フェニル) マロンアミドの合成

【2227】

(S)-N-(2-アミノエチル)-2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド(16mg、36 μ mol)のDMSO(0.5mL)混合物に、HATU(23mg、60 μ mol)およびTEA(9mg、90 μ mol)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。溶液を逆相クロマトグラフィー(H₂O中で0~70%MeCN)によって精製することで、表題化合物(3.3mg、15%の収率)を白色固形物として得た。MS(ESI)m/z=758.6[M+H]⁺。

10

【2228】

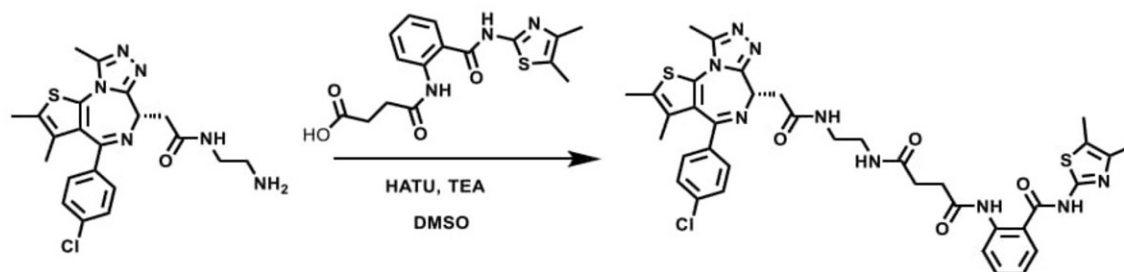
実施例425.(S)-N¹-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)-N⁴-(2-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)スクシンアミド(CPD-243)

【2229】

【化502】

スキーム 425

20



【2230】

30

CPD-243を、CPD-242の調製における標準手順に従い合成した(2.6mg、12%の収率)。MS(ESI)m/z=772.7[M+H]⁺。

【2231】

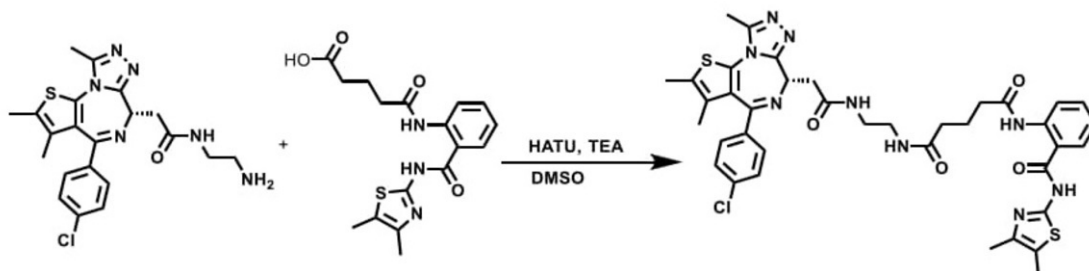
実施例426.(S)-N¹-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)-N⁵-(2-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)グルタルアミド(CPD-244)

【2232】

【化503】

40

スキーム 426



50

【2233】

CPD-244を、CPD-242の調製における標準手順に従い合成した（1.6 mg、7%の収率）。MS（ESI） $m/z = 786.7 [M+H]^+$ 。

【2234】

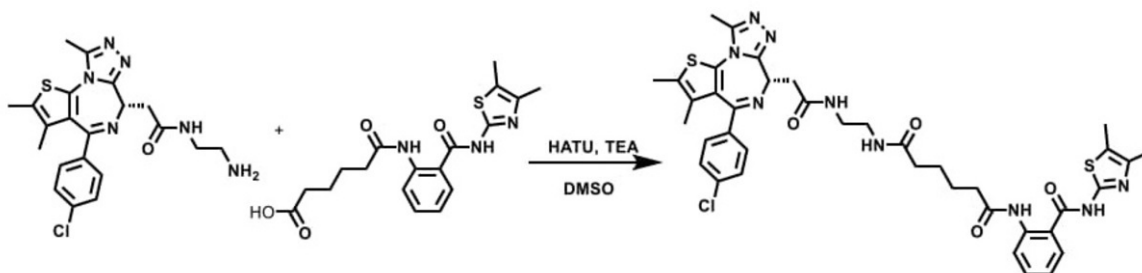
実施例427. (S)-N¹-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)-N⁶-(2-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アジポアミド (CPD-245)

【2235】

10

【化504】

スキーム 427



20

【2236】

CPD-245を、CPD-242の調製における標準手順に従い合成した（2.4 mg、11%の収率）。MS（ESI） $m/z = 800.7 [M+H]^+$ 。

【2237】

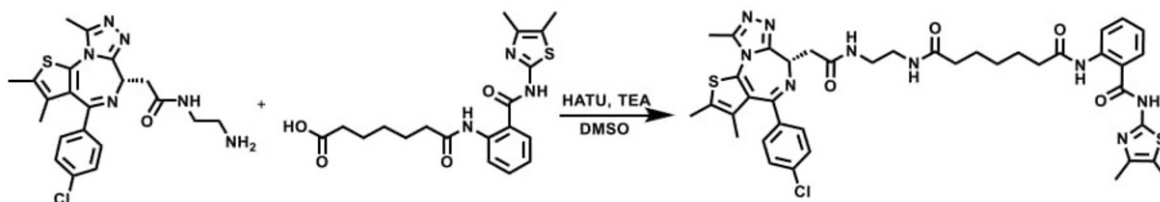
実施例428. (S)-N¹-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)-N⁷-(2-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)ヘプタンジアミド (CPD-246)

30

【2238】

【化505】

スキーム 428



40

【2239】

CPD-246を、CPD-242の調製における標準手順に従い合成した（2.0 mg、10%の収率）。MS（ESI） $m/z = 814.7 [M+H]^+$ 。

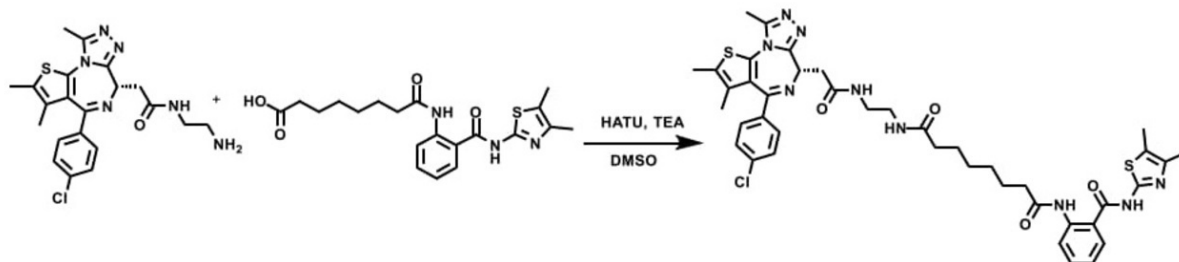
【2240】

実施例429. (S)-N¹-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)-N⁸-(2-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)オクタンジアミド (CPD-247)

50

【化 5 0 6】

スキーム 429



10

【 2 2 4 2 】

CPD-247を、CPD-242の調製における標準手順に従い合成した（2.9 mg、14%の収率）。MS (ESI) $m/z = 828.7 [M+H]^+$ 。

【 2 2 4 3 】

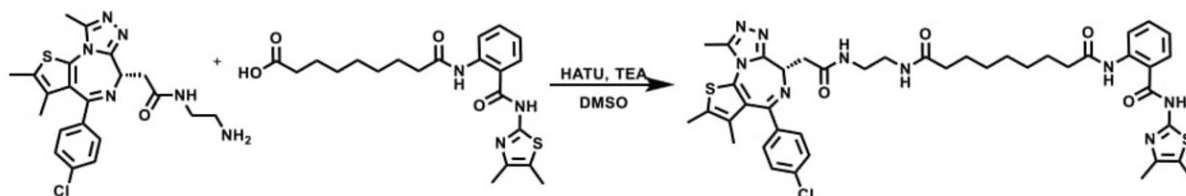
実施例 430. (S)-N¹-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル))-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)-N⁹-(2-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)ノナンジアミド (CPD-248)

20

【 2 2 4 4 】

【化 5 0 7】

スキーム 430



30

【 2 2 4 5 】

CPD-248を、CPD-242の調製における標準手順に従い合成した(3.5 mg、17%の収率)。MS (ESI) $m/z = 842.8 [M+H]^+$ 。

【 2 2 4 6 】

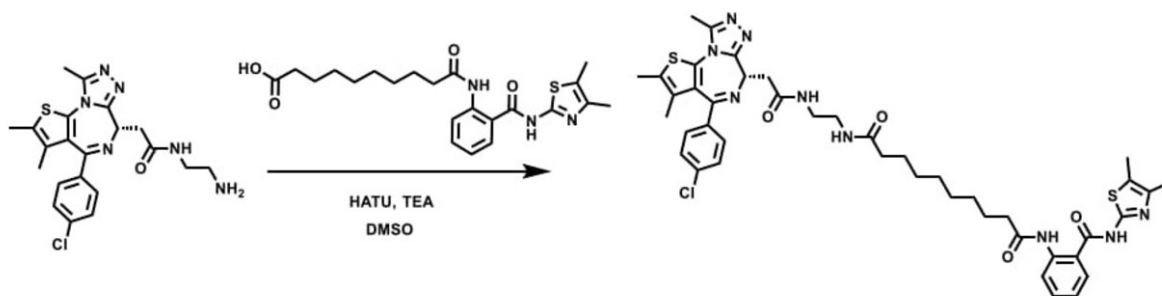
実施例 431. (S)-N¹-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル))-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)-N¹⁰-(2-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)デカンジアミド (CPD-249)

40

【 2 2 4 7 】

【化 5 0 8】

スキーム 431



10

【2 2 4 8】

CPD-249を、CPD-242の調製における標準手順に従い合成した（3.3 mg、17%の収率）。MS（ESI） $m/z = 856.7$ [M+H]⁺。

【2 2 4 9】

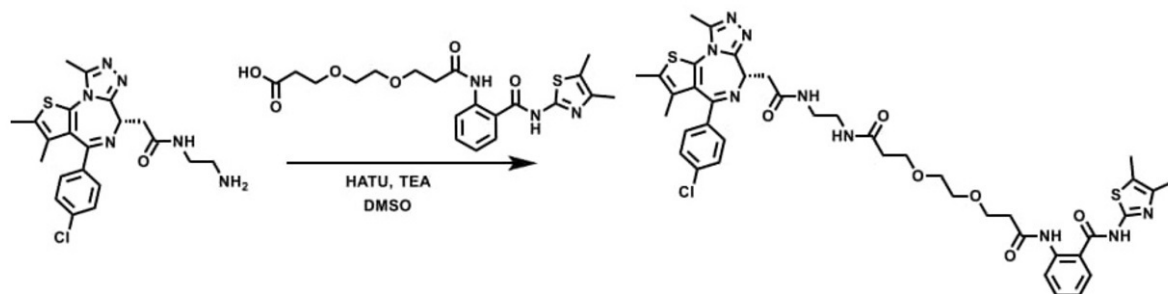
実施例 432. (S)-2-(1-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-2,7-ジオキソ-10,13-ジオキサ-3,6-ジアザヘキサデカン-16-アミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド（CPD-250）

20

【2 2 5 0】

【化 5 0 9】

スキーム 432



30

【2 2 5 1】

CPD-250を、CPD-242の調製における標準手順に従い合成した（3.0 mg、15%の収率）。MS（ESI） $m/z = 860.7$ [M+H]⁺。

【2 2 5 2】

実施例 433. (S)-N¹-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)-N¹⁶-(2-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)-4,7,10,13-テトラオキサヘキサデカンジアミド（CPD-251）

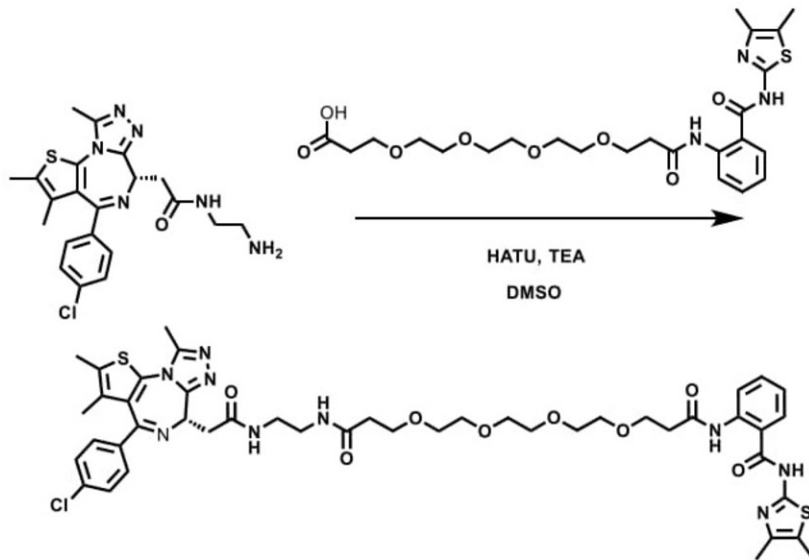
40

【2 2 5 3】

50

【化 5 1 0】

スキーム 433



10

【2 2 5 4】

20

CPD-251を、CPD-242の調製における標準手順に従い合成した（3.7 mg、20%の収率）。MS（ESI） $m/z = 948.8$ [M+H]⁺。

【2 2 5 5】

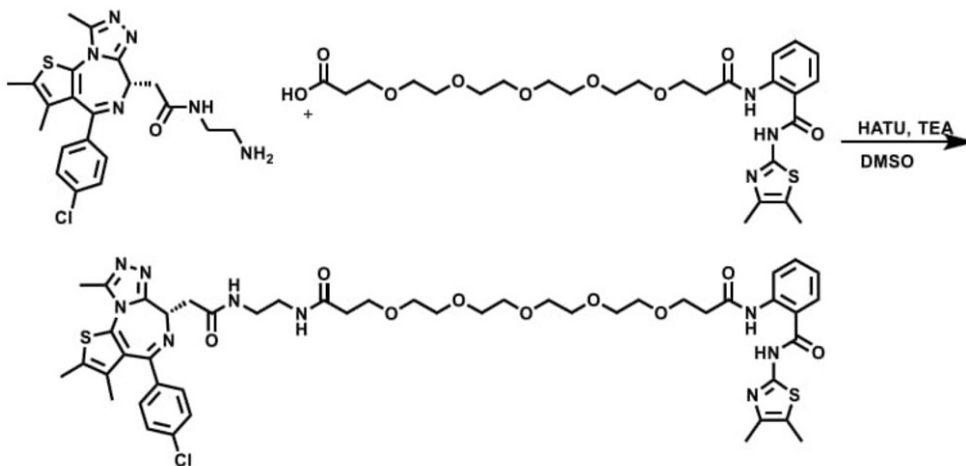
実施例 434. (S)-N¹-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)-N¹⁹-(2-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)-4,7,10,13,16-ペンタオキサノナデカンジアミド (CPD-252)

【2 2 5 6】

【化 5 1 1】

30

スキーム 434



40

【2 2 5 7】

CPD-252を、CPD-242の調製における標準手順に従い合成した（7.7 mg、44%の収率）。MS（ESI） $m/z = 992.7$ [M+H]⁺。

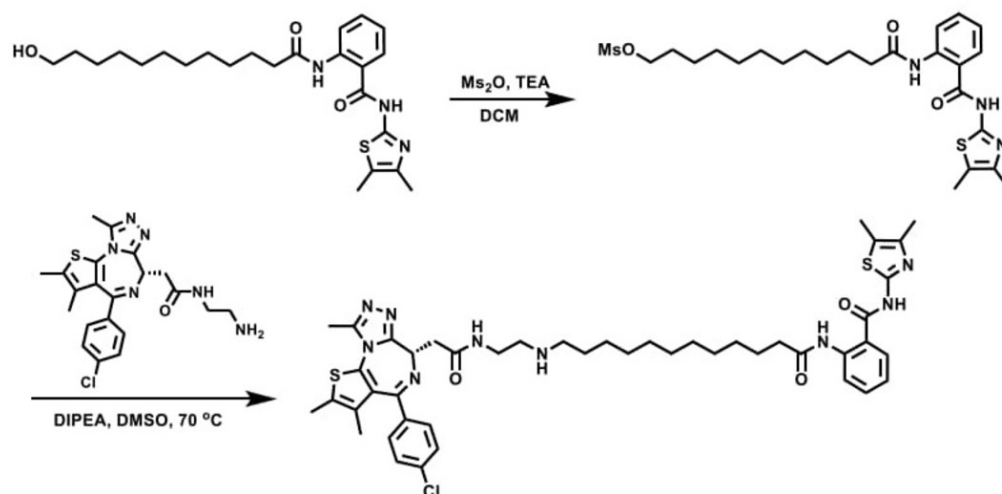
【2 2 5 8】

実施例 435. (S)-2-(12-((2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)-N¹⁹-(2-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)-4,7,10,13,16-ペンタオキサノナデカンジアミド (CPD-252))

50

， 3， 9-トリメチル-6H-チエノ[3， 2-f][1， 2， 4]トリアゾロ[4， 3-a][1， 4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)アミノ)ドデカンアミド)-N-(4， 5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(CPD-253)【2259】
【化512】

スキーム 435



10

20

【2260】

工程1. 12-(2-(4， 5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-12-オキシドデシルメタンスルホネートの合成

【2261】

DCM(0.5mL)中のN-(4， 5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(12-ヒドロキシドデカノイルアミノ)ベンズアミド(20mg、45μmol)とTEA(14mg、134μmol)との攪拌混合物に、MsCl(10mg、90μmol)を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取TLC(石油エーテル/EtOAc=1:1)によって精製することで、表題化合物(20mg、85%の収率)を明るい色の油状物として得た。MS(ESI)m/z=524.3[M+H]⁺。

30

【2262】

工程2. (S)-2-(12-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2， 3， 9-トリメチル-6H-チエノ[3， 2-f][1， 2， 4]トリアゾロ[4， 3-a][1， 4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)アミノ)ドデカンアミド)-N-(4， 5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成

【2263】

12-(2-(4， 5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-12-オキシドデシルメタンスルホネート(20mg、38μmol)と(S)-N-(2-アミノエチル)-2-(4-(4-クロロフェニル)-2， 3， 9-トリメチル-6H-チエノ[3， 2-f][1， 2， 4]トリアゾロ[4， 3-a][1， 4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド(20mg、46μmol)とのDMSO(1mL)混合物に、DIPEA(15mg、114μmol)を添加した。反応混合物を70℃で1時間攪拌した。溶液を逆相クロマトグラフィー(H₂O中で0~70%MeCN)によって精製することで、表題化合物(5.3mg、16%の収率)を黄色固形物として得た。MS(ESI)m/z=870.8[M+H]⁺。

40

【2264】

実施例436. (S)-2-(1-(4-(4-クロロフェニル)-2， 3， 9-トリメチル-6H-チエノ[3， 2-f][1， 2， 4]トリアゾロ[4， 3-a][1， 4]ジアゼピン-6-イル)-2-オキソ-9， 12， 15-トリオキサ-3， 6-ジアザオ

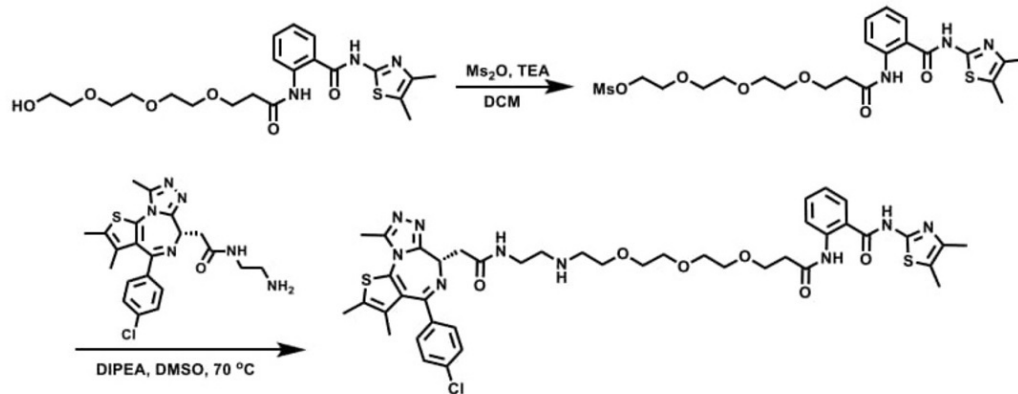
50

クタデカン-18-アミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-254)

【2265】

【化513】

スキーム 436



10

【2266】

CPD-254を、CPD-253の調製における標準手順に従い合成した (5.5 mg、16%の収率)。MS (ESI) $m/z = 856.7 [M+H]^+$ 。

20

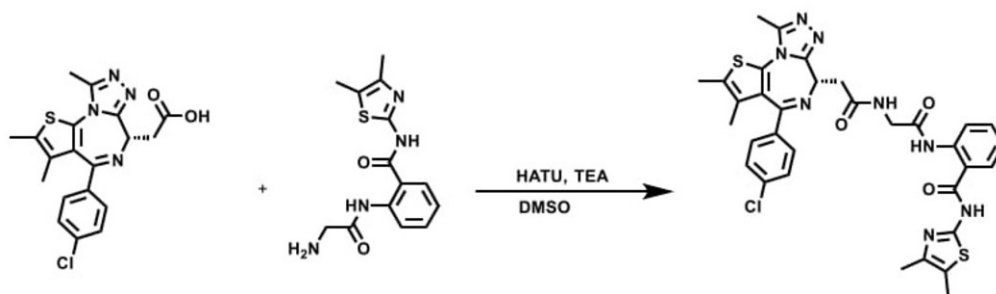
【2267】

実施例 437. (S)-2-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)アセトアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-255)

【2268】

【化514】

スキーム 437



30

【2269】

CPD-255を、CPD-219の調製における標準手順に従い合成した (7.9 mg、35%の収率)。MS (ESI) $m/z = 687.7 [M+H]^+$ 。

40

【2270】

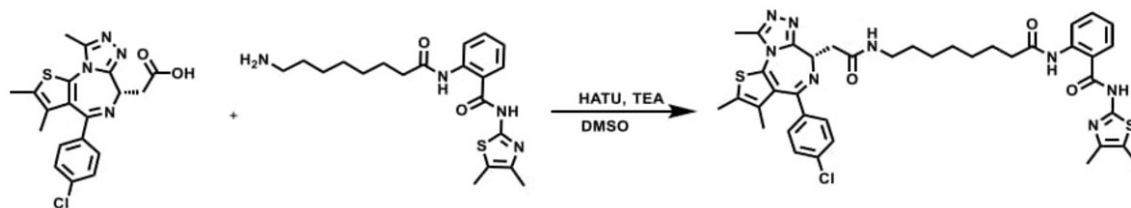
実施例 438. (S)-2-(8-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)オクタンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-256)

【2271】

50

【化 5 1 5】

スキーム 438



10

【2 2 7 2】

CPD-256を、CPD-219の調製における標準手順に従い合成した（5.7 mg、30%の収率）。MS（ESI） $m/z = 771.5$ [M+H]⁺。

【2 2 7 3】

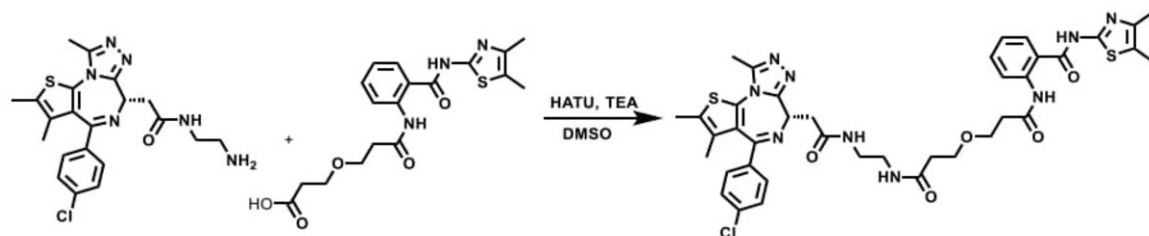
実施例 439. (S)-2-(3-(3-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-257)

【2 2 7 4】

20

【化 5 1 6】

スキーム 439



30

【2 2 7 5】

CPD-257を、CPD-242の調製における標準手順に従い合成した（5.9 mg、28%の収率）。MS（ESI） $m/z = 816.6$ [M+H]⁺。

【2 2 7 6】

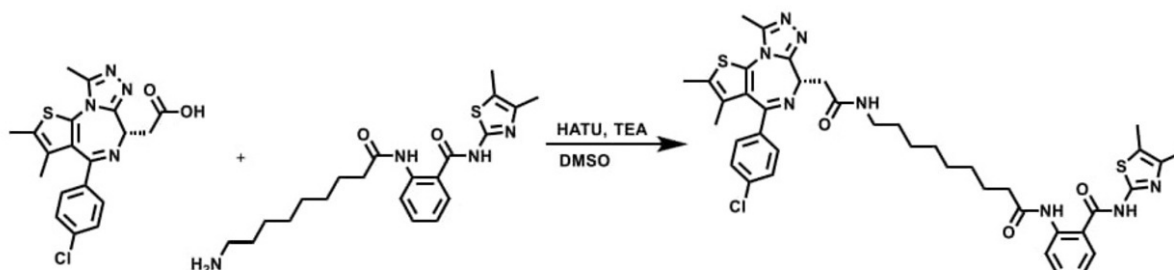
実施例 440. (S)-2-(9-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)ノナンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-258)

【2 2 7 7】

【化 5 1 7】

40

スキーム 440



50

【2278】

CPD-258を、CPD-219の調製における標準手順に従い合成した（2.4 mg、12%の収率）。MS（ESI） $m/z = 785.6$ [M+H]⁺。

【2279】

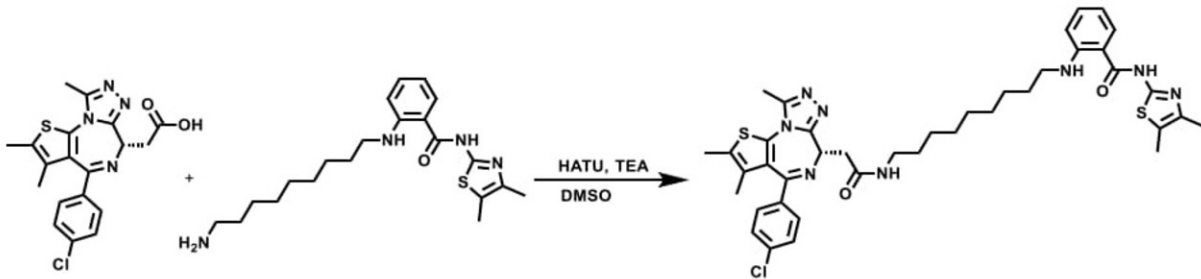
実施例441. (S)-2-((9-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)ノニル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-259)

【2280】

【化518】

10

スキーム 441



20

【2281】

CPD-259を、CPD-219の調製における標準手順に従い合成した（1.6 mg、8%の収率）。MS（ESI） $m/z = 771.5$ [M+H]⁺。

【2282】

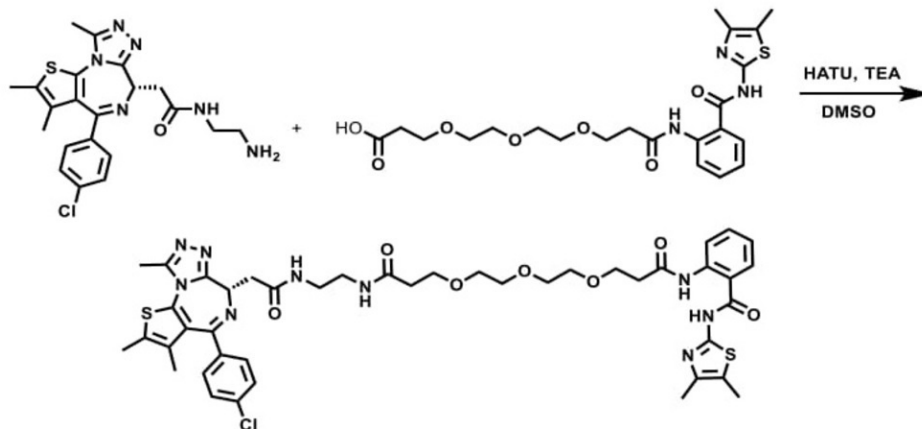
実施例442. (S)-2-((1-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-2,7-ジオキソ-10,13,16-トリオキサ-3,6-ジアザノナデカン-19-アミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-260)

【2283】

【化519】

30

スキーム 442



40

【2284】

CPD-260を、CPD-242の調製における標準手順に従い合成した（2.9 mg、15%の収率）。MS（ESI） $m/z = 904.6$ [M+H]⁺。

【2285】

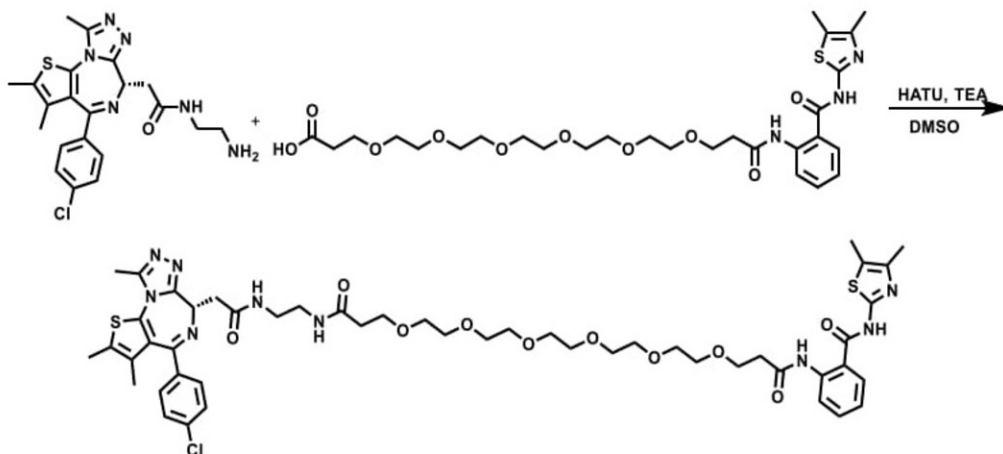
50

実施例 443. (S)-N¹-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)-N^{2,2}-(2-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)-4,7,10,13,16,19-ヘキサオキサドコサンジアミド (CPD-261)

【2286】

【化520】

スキーム 443



10

20

【2287】

CPD-261を、CPD-242の調製における標準手順に従い合成した(7.9 mg、45%の収率)。MS (ESI) m/z = 1036.6 [M+H]⁺。

【2288】

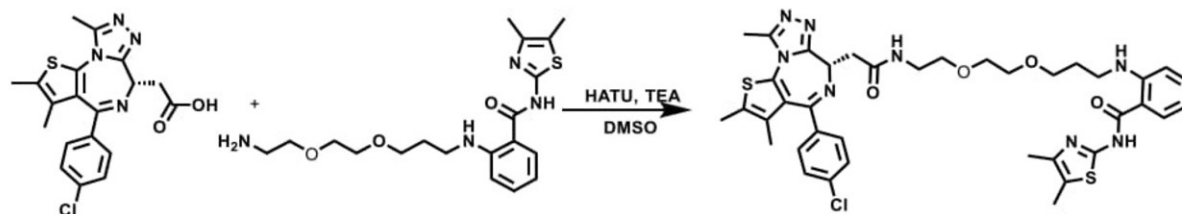
実施例 444. (S)-2-(3-(3-(2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エトキシ)プロポキシ)プロピル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-262)

30

【2289】

【化521】

スキーム 444



40

【2290】

CPD-262を、CPD-219の調製における標準手順に従い合成した(1.1 mg、収率: 6%)。MS (ESI) m/z = 775.8 [M+H]⁺。

【2291】

実施例 445. (S)-2-アセトアミド-4-(3-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)プロピル)アミノ)-N-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-263)

50

)

【 2 2 9 2 】

【 化 5 2 2 】

スキーム 445



10

【 2 2 9 3 】

(S)-2-(4-(4-chlorophenyl)-2,3,9-trimethyl-6H-chieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-yl)acetic acid (4.0 mg, 9.9 μmol), HOAt (2.01 mg, 14.8 μmol), and EDCI (2.82 mg, 14.8 μmol) in DMSO (0.2 mL) mixture, NMM (2.99 mg, 29.7 μmol) and 2-acetamid-4-((3-aminopropyl)amino)-N-(4-methyl-5-nitro-1H-benzotriazol-2-yl)benzamide (3.92 mg, 9.9 μmol) were added. The mixture was stirred at 25 °C for 16 hours. After extraction, HPLC was used for purification to obtain the title compound (4.96 mg, 65% yield) as a white solid. MS (ESI) m/z = 775.5 $[M+H]^+$.

20

【 2 2 9 4 】

実施例 446. (S)-2-acetamid-4-((5-(2-(4-(4-chlorophenyl)-2,3,9-trimethyl-6H-chieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-yl)acetamido)pentyl)amino)-N-(4-methyl-5-nitro-1H-benzotriazol-2-yl)benzamide (CPD-264)

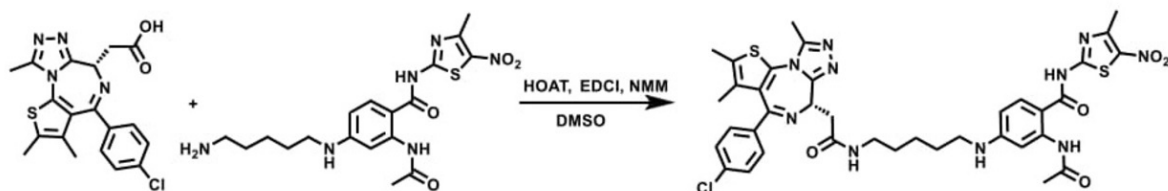
)

【 2 2 9 5 】

【 化 5 2 3 】

30

スキーム 446



40

【 2 2 9 6 】

CPD-264 was synthesized according to the standard procedure for CPD-263 (4.19 mg, 53% yield). MS (ESI) m/z = 803.6 $[M+H]^+$.

【 2 2 9 7 】

実施例 447. (S)-2-acetamid-4-((9-(2-(4-(4-chlorophenyl)-2,3,9-trimethyl-6H-chieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-yl)acetamido)nonyl)amino)-N-(4-methyl-5-nitro-1H-benzotriazol-2-yl)benzamide (CPD-265)

【 2 2 9 8 】

50

【化 5 2 4】

スキーム 447



10

【2 2 9 9】

CPD-265を、CPD-263の調製における標準手順に従い合成した（5.37 mg、63%の収率）。MS（ESI） $m/z = 859.6 [M+H]^+$ 。

【2 3 0 0】

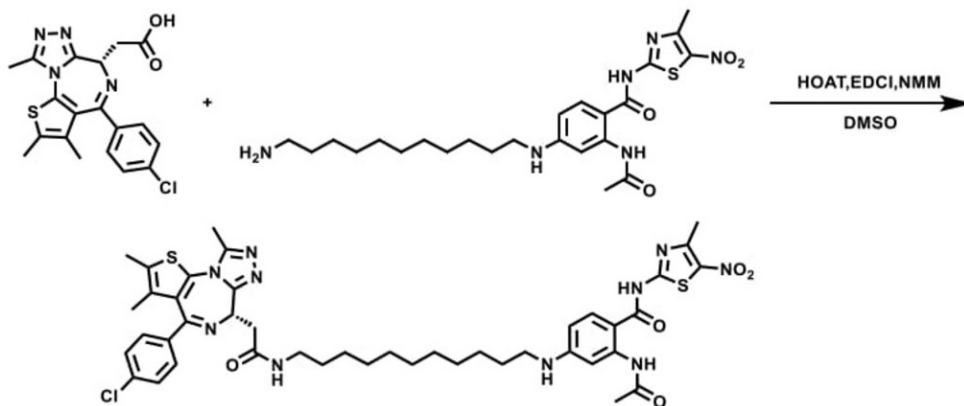
実施例 448. (S)-2-アセトアミド-4-((11-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)ウンデシル)アミノ)-N-(4-メチル-5-ニトロチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-266)

【2 3 0 1】

20

【化 5 2 5】

スキーム 448



30

【2 3 0 2】

CPD-266を、CPD-263の調製における標準手順に従い合成した（5.03 mg、57%の収率）。MS（ESI） $m/z = 887.6 [M+H]^+$ 。

【2 3 0 3】

実施例 449. N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(3-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)ベンズアミド (BL1-173)

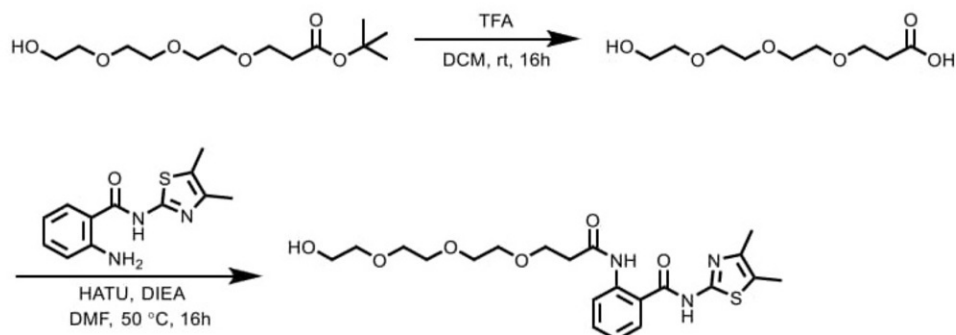
40

【2 3 0 4】

50

【化 5 2 6】

スキーム 449



10

【2 3 0 5】

工程 1. 3-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパン酸の合成

【2 3 0 6】

tert-ブチル 3-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノエート (800 mg、2.9 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、TFA (3 mL) を添加した。混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応物を TLC によりモニタリングした。完了後、混合物を濃縮することで、表題化合物 (600 mg、94% の収率) を無色の油状物として得た。

20

【2 3 0 7】

工程 2. N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(3-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)ベンズアミドの合成

【2 3 0 8】

2-アミノ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (400 mg、1.6 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、3-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパン酸 (540 mg、2.4 mmol)、HATU (1.23 g、3.2 mmol)、および DIEA (418 mg、3.2 mmol) を添加した。混合物を 50 °C で 6 時間攪拌した。完了後、混合物を水でクエンチし、EtOAc (20 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。残渣を逆相クロマトグラフィー (H₂O および ACN 中で 0.1% TFA) によって精製することで、表題化合物 (220 mg、30% の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 451.9 [M+H]⁺。

30

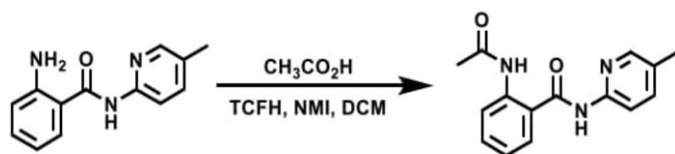
【2 3 0 9】

実施例 450. 2-アセトアミド-N-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド (B1-31)

【2 3 1 0】

【化 5 2 7】

スキーム 450



40

【2 3 1 1】

2-アミノ-N-(5-メチル-2-ピリジル)ベンズアミド (30 mg、0.13 mmol)

50

mol) と酢酸 (11.9 mg、0.19 mmol) との DCM (5 mL) 混合物に、NMI (54.1 mg、0.66 mmol) および TCFH (9.5 mg、0.26 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を室温に温め、2 時間攪拌した後、濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーおよび分取 TLC によって精製することで、所望の生成物 (9.2 mg、26% の収率) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.66 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.22 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 0.4, 0.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 0.4, 0.8 Hz, 1H), 7.50 (dt, J = 0.4, 0.8 Hz, 1H), 7.19 (dt, J = 0.4, 0.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。MS (ESI) m/z = 270.2 [M+H]⁺。

10

【2312】

実施例 451. 2-アセトアミド-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド (B1-53)

【2313】

【化528】

スキーム 451



20

【2314】

B1-53 を、B1-31 の調製における標準手順に従い合成した (6.5 mg、28% の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.20 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。MS (ESI) m/z = 287.1 [M+H]⁺。

30

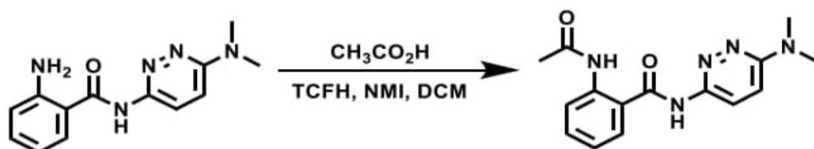
【2315】

実施例 452. 2-アセトアミド-N-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)ベンズアミド (B1-71)

【2316】

【化529】

スキーム 452



40

【2317】

B1-71 を、B1-31 の調製における標準手順に従い合成した (8.5 mg、37% の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.11 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

50

MS (ESI) $m/z = 300.1 [M+H]^+$.

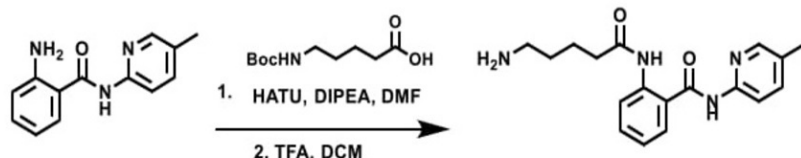
【2318】

実施例453. 2-(5-アミノペンタンアミド)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド (BL1-197)

【2319】

【化530】

スキーム 453



10

【2320】

工程1. tert-ブチル(5-(2-(2-(5-メチルピリジン-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-5-オキソペンチル)カルバメートの合成

【2321】

表題化合物を、BL1-53の調製における標準手順に従い合成した(319mg、85%の収率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.68 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.76-6.74 (m, 1H), 2.92-2.87 (m, 2H), 2.33-2.29 (m, 5H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.43-1.36 (m, 11H)。MS (ESI) $m/z = 427.3 [M+H]^+$ 。

20

【2322】

工程2. 2-(5-アミノペンタンアミド)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【2323】

表題化合物を、BL1-53の調製における標準手順に従いTFA塩として合成した(11mg、71%の収率)。MS (ESI) $m/z = 327.3 [M+H]^+$ 。

30

【2324】

実施例454. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-シクロプロピル-5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド (BL1-198)

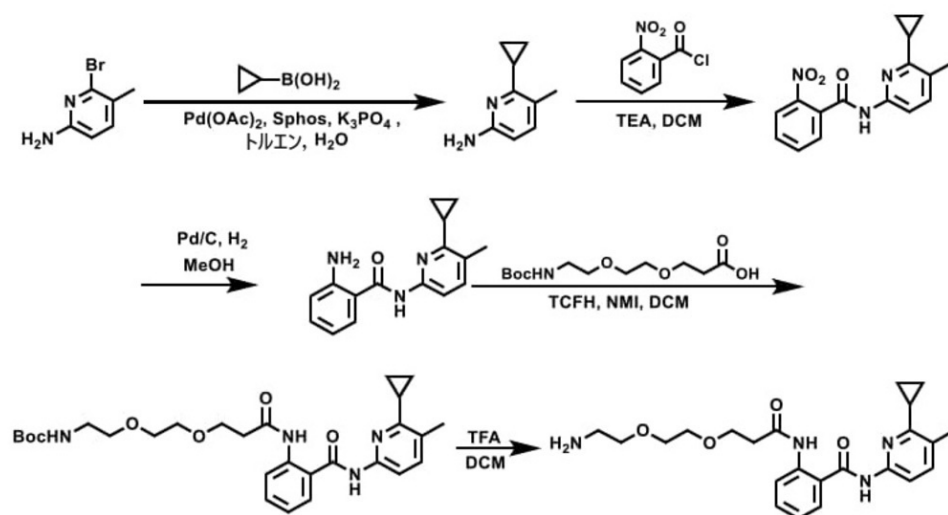
【2325】

40

50

【化 5 3 1】

スキーム 454



10

【 2 3 2 6 】

工程 1. 6-シクロプロピル-5-メチルピリジン-2-アミンの合成

【 2 3 2 7 】

表題化合物を、B L 1 - 1 7 9 の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (8 2 7 m g 、 5 2 % の収率) 。 M S (E S I) m / z = 1 4 9 . 2 [M + H] ⁺。

【 2 3 2 8 】

工程 2. N-(6-シクロプロピル-5-メチルピリジン-2-イル)-2-ニトロベン
ズアミドの合成

【 2 3 2 9 】

表題化合物を、B L 1 - 6 4 の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (6 4 7 m g、3 9 % の収率)。M S (E S I) m/z = 2 9 8 . 1 [M + H]⁺。

【 2 3 3 0 】

工程 3. 2-アミノ-N-(6-シクロプロピル-5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【 2 3 3 1 】

表題化合物を、B L 1-55の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した(201mg、34%の収率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.86 (brs, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.74 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.56 (t, J=8.0Hz, 1H) 6.35 (brs, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.91-0.87 (m, 2H)。MS (ESI) m/z=268.2 [M+H]⁺。

【 2 3 3 2 】

残りの工程を、B L 1 - 5 5 の調製における手順に従い行うことで、所望の生成物 (2 5 m g 、 2 工程にわたり 6 6 % の収率) を T F A 塩として得た。M S (E S I) m / z = 4 2 7 . 3 [M + H] ⁺。

【 2 3 3 3 】

実施例 455. N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-3-((2-(2-(5-ヒドロキシペンチル)オキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-メチルベンズアミド (BL1-199)

【 2 3 3 4 】

20

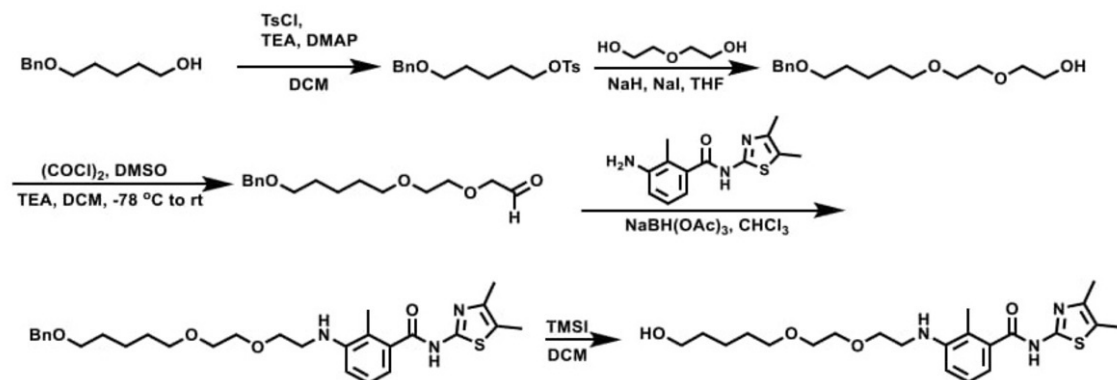
30

40

50

【化 5 3 2】

スキーム 455



10

【2 3 3 5】

工程 1. 5 - (ベンジルオキシ) ペンチル 4 - メチルベンゼンスルホネートの合成

【2 3 3 6】

5 - (ベンジルオキシ) ペンタン-1-オール (3.8 g、19.6 mmol) と Et₃N (3.0 g、29.4 mmol) との乾燥 DCM (100 mL) 溶液に、TsCl (5.6 g、29.4 mmol) と DMAP (0.2 g、1.9 mmol) とを室温で添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を DCM (100 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液、水、およびブラインで順次洗浄した。有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 15 : 1) によって精製することで、所望の生成物 (5.5 g、81% の収率) を無色の油状物として得た。

20

【2 3 3 7】

工程 2. 2 - (2 - ((5 - (ベンジルオキシ) ペンチル) オキシ) エトキシ) エタン-1-オールの合成

【2 3 3 8】

THF (300 mL) 中の 2, 2'-オキシジエタノール (11.2 g、105.2 mmol) の攪拌溶液に、NaH (2.1 g、52.6 mmol、鉱油中で 60%) を窒素下、0 °C で滴加した。得られた混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。上記混合物に、5 - (ベンジルオキシ) ペンチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (6.1 g、17.5 mmol) と NaI (0.3 g、1.7 mmol) との THF (10 mL) 溶液を室温で添加した。室温で一晩攪拌した後、反応物を水 (50 mL) でゆっくりクエンチし、次いで EtOAc (125 mL) および飽和ブライン (50 mL) で洗浄した。水層を分離し、さらに EtOAc (75 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 3 : 1) によって精製することで、所望の生成物 (3.2 g、65% の収率) を茶色の油状物として得た。

30

40

【2 3 3 9】

工程 3. 2 - (2 - ((5 - (ベンジルオキシ) ペンチル) オキシ) エトキシ) アセトアルデヒドの合成

【2 3 4 0】

(COCl)₂ (900 mg、7.08 mmol) の無水 CH₂Cl₂ (20 mL) 溶液に、DMSO (830 mg、10.62 mmol) を窒素下、-78 °C で添加した。-78 °C で 50 分間攪拌した後、2 - (2 - ((5 - (ベンジルオキシ) ペンチル) オキシ) エトキシ) エタノール (1.0 g、3.54 mmol) の無水 CH₂Cl₂ (10 mL) 溶液を滴加した。混合物を同じ温度で 50 分間攪拌し、次いで Et₃N (1.8 g、1

50

7. 7 mmol) を滴加した。−78℃でさらに30分間攪拌した後、反応混合物を室温に温め、2時間攪拌した。反応混合物を1N HCl 溶液で酸性化し、次いでCH₂Cl₂ (400 mL で3回) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、所望の生成物 (900 mg、粗製) を無色の油状物として得て、これをさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

【2341】

工程4. 3-((2-(2-(5-(ベンジルオキシ)ペンチル)オキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミドの合成

【2342】

3-アミノ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (550 mg、2.1 mmol) と2-(2-(5-(ベンジルオキシ)ペンチル)オキシ)エトキシ)アセトアルデヒド (900 mg、粗製) とのCHCl₃ (20 mL) 溶液に、NaBH(OAc)₃ (900 mg、4.2 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) でクエンチし、DCM (10 mL で3回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=2:1) によって精製することで、所望の生成物 (400 mg、36%の収率) を黄色の油状物として得た。MS (ESI) m/z = 526.1 [M+H]⁺。

【2343】

工程5. N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-3-((2-(2-(5-ヒドロキシペンチル)オキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-メチルベンズアミドの合成

【2344】

3-((2-(2-(5-(ベンジルオキシ)ペンチル)オキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-メチルベンズアミド (390 mg、0.74 mmol) のDCM (20 mL) 溶液に、TMSI (380 mg、1.85 mmol) のDCM (2 mL) 溶液を室温で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、H₂O (10 mL) でクエンチし、DCM (10 mL で3回) で抽出した。合わせた有機層をNa₂S₂O₃ 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル) によって精製することで、所望の生成物 (170 mg、52%の収率) を淡黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.05 (s, 1H), 7.10 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.72-6.59 (m, 2H), 4.94 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.32 (t, J=5.2 Hz, 1H), 3.61 (t, J=6.0 MHz, 1H), 3.57-3.54 (m, 3H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 4H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.54-1.36 (m, 4H), 1.31-1.23 (m, 2H)。MS (ESI) m/z = 436.3 [M+H]⁺。

【2345】

実施例456. 2-(5-(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)アセトアミド)ペンタンアミド)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド (CPD-269)

【2346】

10

20

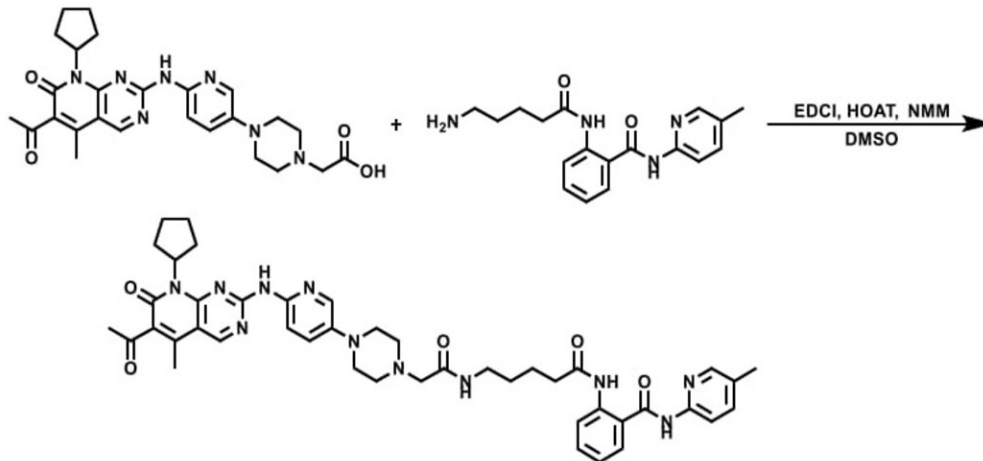
30

40

50

【化 5 3 3】

スキーム 456



10

【2 3 4 7】

CPD-269を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（3.4 mg、15%の収率）。MS（ESI） $m/z = 814.6$ [M+H]⁺。

20

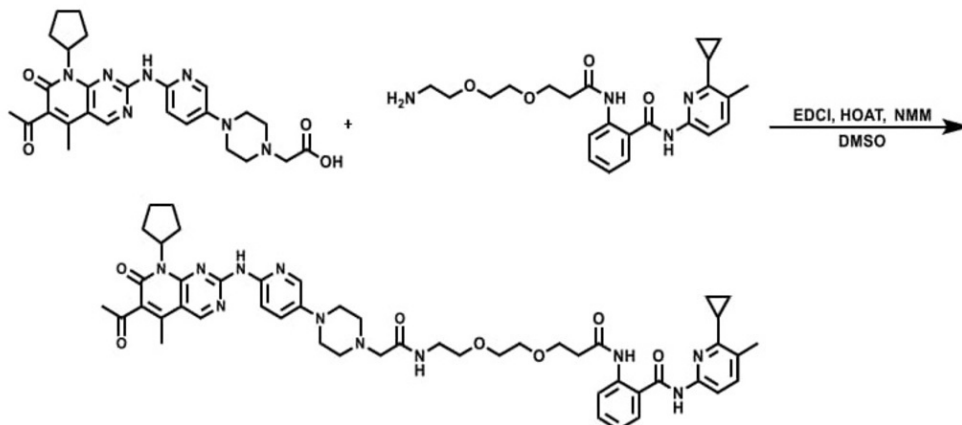
【2 3 4 8】

実施例 457. 2-（3-（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）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（6-シクロプロピル-5-メチルピリジン-2-イル）ベンズアミド（CPD-270）

【2 3 4 9】

【化 5 3 4】

スキーム 457



30

40

【2 3 5 0】

CPD-270を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（11.6 mg、21%の収率）。MS（ESI） $m/z = 914.5$ [M+H]⁺。

【2 3 5 1】

実施例 458. 3-（（2-（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）ペンチル）オキシ）

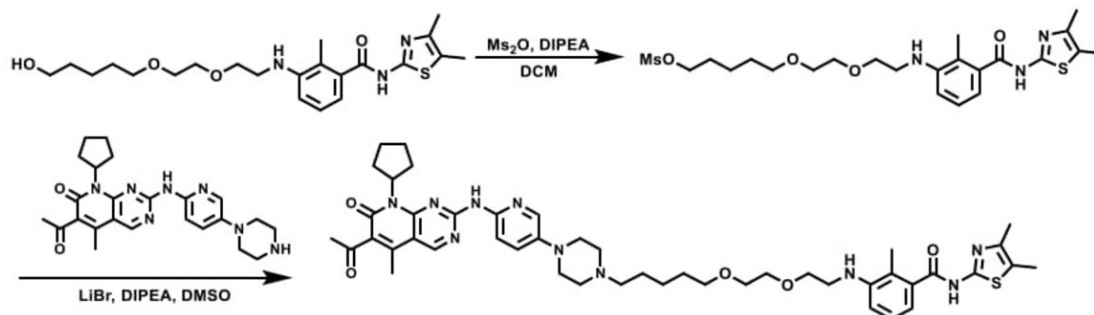
50

エトキシ) エチル) アミノ) - N - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - メチルベンズアミド (C P D - 2 7 1)

【 2 3 5 2 】

【 化 5 3 5 】

スキーム 458



10

【 2 3 5 3 】

C P D - 2 7 1 を、C P D - 0 7 8 の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (9 . 3 m g 、 2 工程にわたり 2 3 % の収率) 。 M S (E S I) m / z = 8 6 5 . 5 [M + H] ⁺。

20

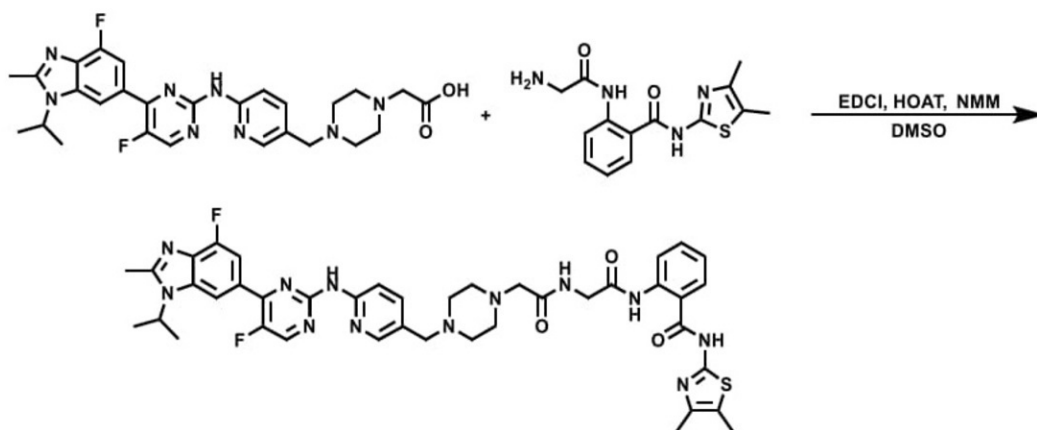
【 2 3 5 4 】

実施例 4 5 9 . N - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - (2 - (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) アセトアミド) アセトアミド) ベンズアミド (C P D - 2 7 2)

【 2 3 5 5 】

【 化 5 3 6 】

スキーム 459



30

40

【 2 3 5 6 】

C P D - 2 7 2 を、C P D - 0 0 8 の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (3 . 1 m g 、 2 5 % の収率) 。 M S (E S I) m / z = 8 2 3 . 4 [M + H] ⁺。

【 2 3 5 7 】

実施例 4 6 0 . N - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - (3 - (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

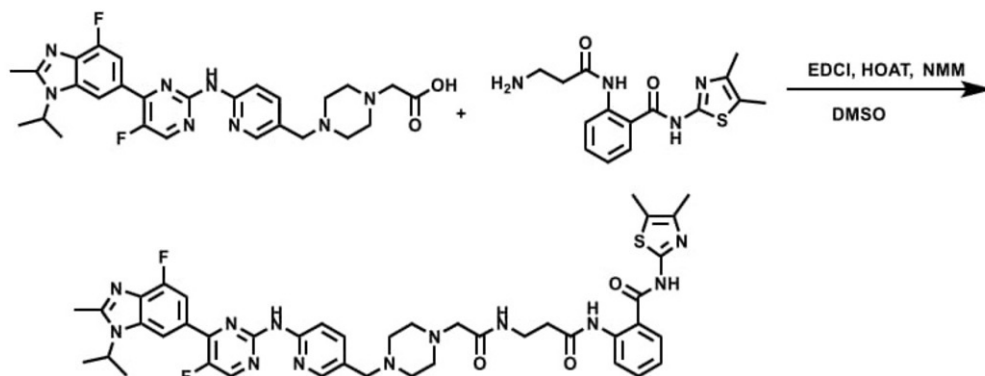
50

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)アセトアミド)プロパンアミド)ベンズアミド(CPD-273)

【2358】

【化537】

スキーム 460



10

【2359】

CPD-273を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(3.2mg、24%の収率)。MS(ESI) $m/z = 837.5 [M+H]^+$ 。

20

【2360】

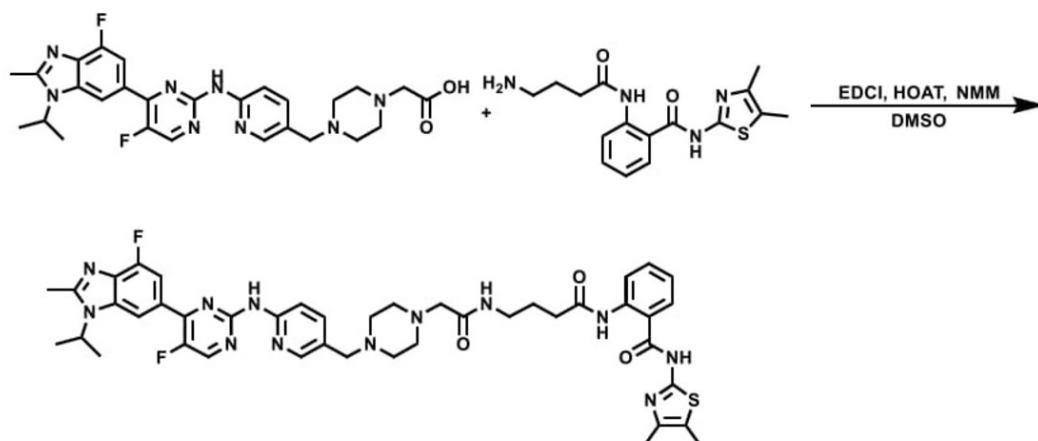
実施例461. N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(4-(2-(4-(6-(5-フルオロ-4-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ブタンアミド)ベンズアミド(CPD-274)

【2361】

【化538】

30

スキーム 461



40

【2362】

CPD-274を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(4.1mg、31%の収率)。MS(ESI) $m/z = 851.5 [M+H]^+$ 。

【2363】

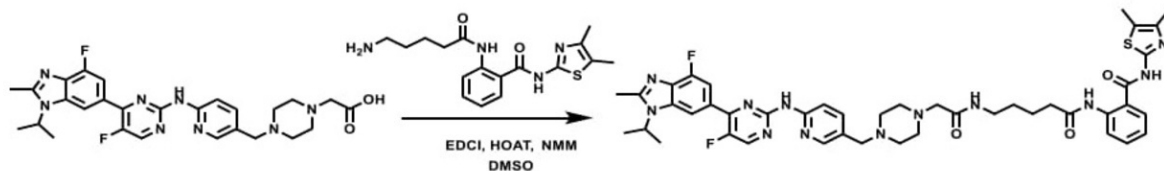
50

実施例 462. N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(5-(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-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)アセトアミド)ペンタンアミド)ベンズアミド (CPD-275)

【2364】

【化539】

スキーム 462



10

【2365】

CPD-275を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(2.8mg、21%の収率)。MS(ESI) $m/z = 865.5 [M+H]^+$ 。

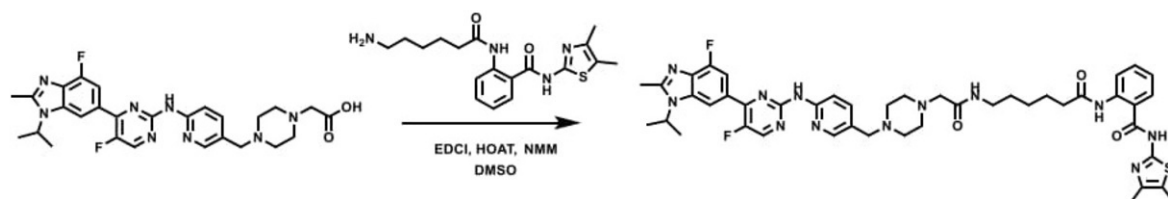
【2366】

実施例 463. N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(6-(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-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)アセトアミド)ヘキサンアミド)ベンズアミド (CPD-276)

【2367】

【化540】

スキーム 463



30

【2368】

CPD-276を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(2.3mg、17%の収率)。MS(ESI) $m/z = 879.5 [M+H]^+$ 。

【2369】

実施例 464. N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(7-(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-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)アセトアミド)ヘプタンアミド)ベンズアミド (CPD-277)

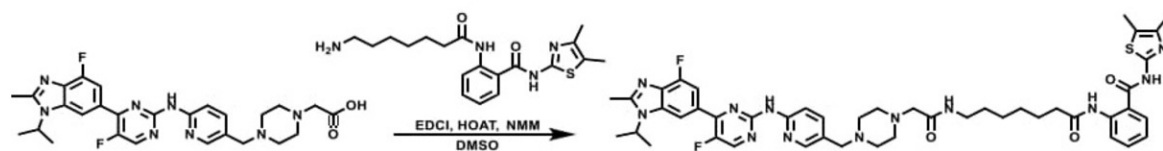
【2370】

40

50

【化 5 4 1】

スキーム 464



【2 3 7 1】

CPD-277を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（3.1 mg、22%の収率）。MS（ESI） $m/z = 893.5$ [M+H]⁺。

10

【2 3 7 2】

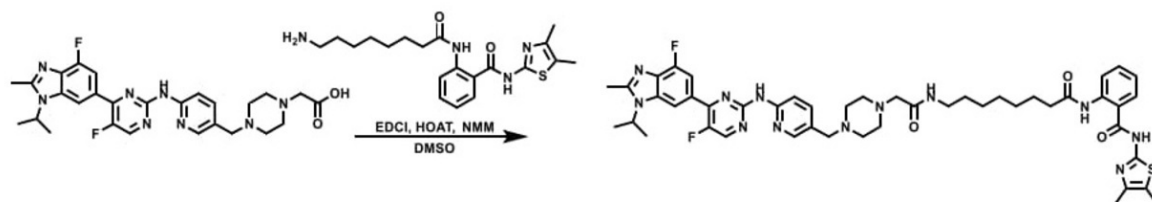
実施例 465. N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（8-（2-（4-（（6-（（5-フルオロ-4-（4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）オクタンアミド）ベンズアミド（CPD-278）

【2 3 7 3】

【化 5 4 2】

20

スキーム 465



【2 3 7 4】

CPD-278を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（3.4 mg、24%の収率）。MS（ESI） $m/z = 907.5$ [M+H]⁺。

30

【2 3 7 5】

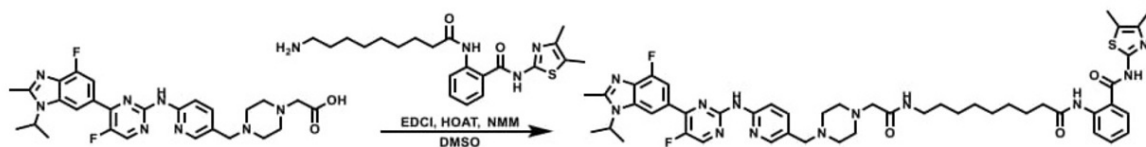
実施例 466. N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（9-（2-（4-（（6-（（5-フルオロ-4-（4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）ノナンアミド）ベンズアミド（CPD-279）

【2 3 7 6】

【化 5 4 3】

40

スキーム 466



【2 3 7 7】

CPD-279を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合

50

成した（2.7 mg、19%の収率）。MS（ESI） $m/z = 921.5$ [M+H]⁺。

【2378】

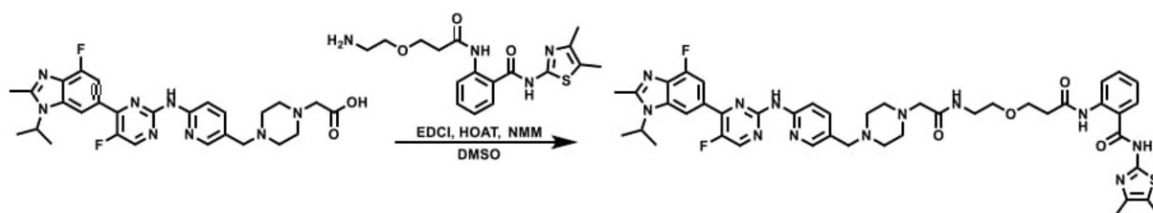
実施例467. N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（3-（2-（2-（4-（（6-（（5-フルオロ-4-（4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）エトキシ）プロパンアミド）ベンズアミド（CPD-280）

【2379】

【化544】

10

スキーム 467



20

【2380】

CPD-280を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（3.6 mg、26%の収率）。MS（ESI） $m/z = 881.5$ [M+H]⁺。

【2381】

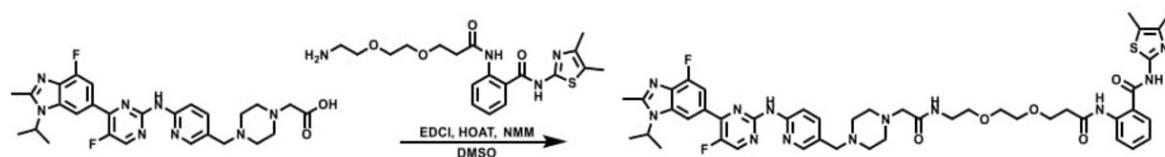
実施例468. N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（3-（2-（2-（2-（4-（（6-（（5-フルオロ-4-（4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）ベンズアミド（CPD-281）

30

【2382】

【化545】

スキーム 468



40

【2383】

CPD-281を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（4.2 mg、29%の収率）。MS（ESI） $m/z = 925.6$ [M+H]⁺。

【2384】

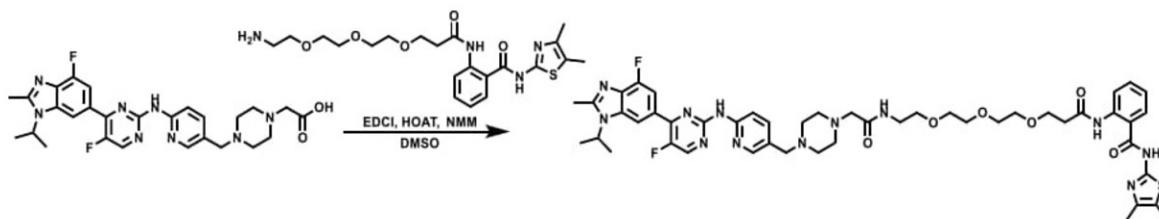
実施例469. N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（1-（4-（（6-（（5-フルオロ-4-（4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）-2-オキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザペンタデカン-15-アミド）ベンズアミド（CPD-282）

【2385】

50

【化 5 4 6】

スキーム 469



10

【2 3 8 6】

CPD-282を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（5.2 mg、34%の収率）。MS（ESI） $m/z = 969.5$ [M+H]⁺。

【2 3 8 7】

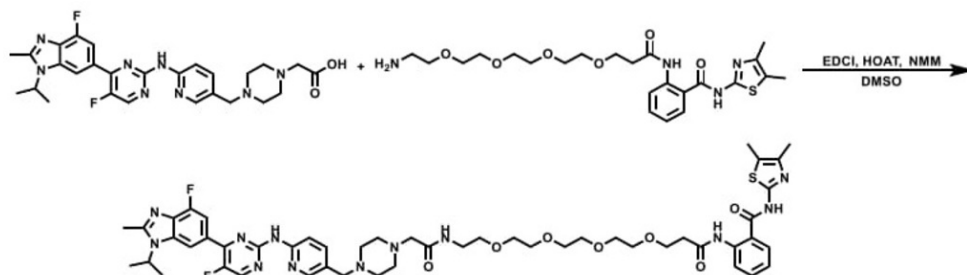
実施例 470. N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（1-（4-（6-（（5-フルオロ-4-（4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）-2-オキソ-6，9，12，15-テトラオキサ-3-アザオクタデカン-18-アミド）ベンズアミド（CPD-283）

20

【2 3 8 8】

【化 5 4 7】

スキーム 470



30

【2 3 8 9】

CPD-283を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（3.1 mg、20%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1013.5$ [M+H]⁺。

【2 3 9 0】

実施例 471. N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（1-（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）-2-オキソ-6，9，12，15，18-ペンタオキサ-3-アザヘンアイコサン-21-アミド）ベンズアミド（CPD-284）

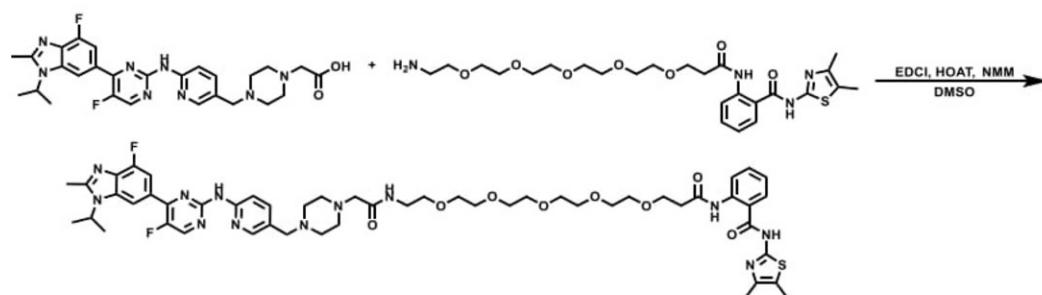
40

【2 3 9 1】

50

【化 5 4 8】

スキーム 471



10

【2 3 9 2】

CPD-284を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（4.0 mg、24%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1058.0$ [M+H]⁺。

【2 3 9 3】

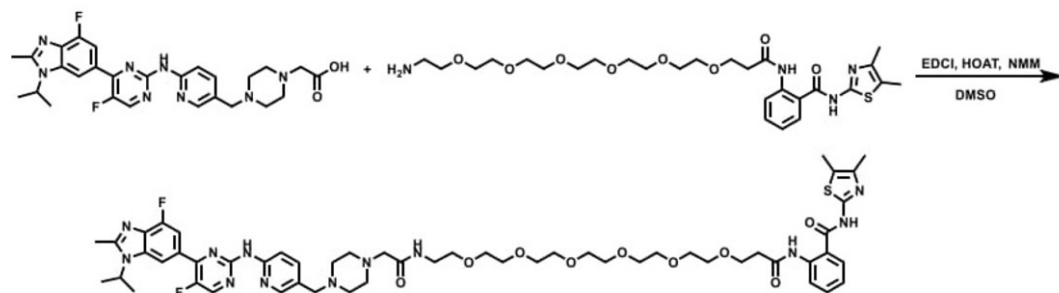
実施例 472. N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（1-（4-（6-（（5-フルオロ-4-（4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）-2-オキソ-6，9，12，15，18，21-ヘキサオキサ-3-アザテトラコサン-24-アミド）ベンズアミド（CPD-285）

20

【2 3 9 4】

【化 5 4 9】

スキーム 472



30

【2 3 9 5】

CPD-285を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（3.5 mg、20%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1102.1$ [M+H]⁺。

【2 3 9 6】

実施例 473. 7-シクロペンチル-2-（（5-（4-（2-（（2-（（2-（（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）フェニル）アミノ）-2-オキソエチル）アミノ）-2-オキソエチル）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（CPD-286）

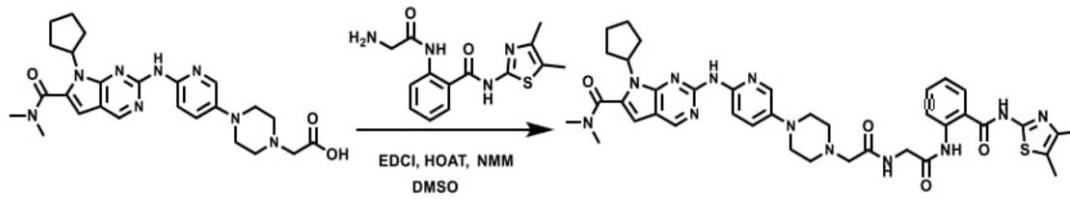
40

【2 3 9 7】

50

【化 5 5 0】

スキーム 473



10

【2 3 9 8】

CPD-286を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（3.6 mg、47%の収率）。MS（ESI） $m/z = 779.4$ [M+H]⁺。

【2 3 9 9】

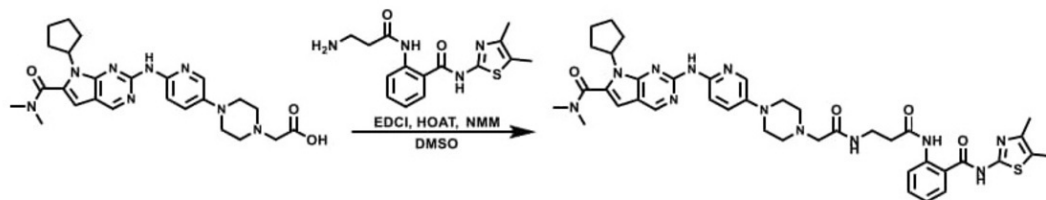
実施例 474. 7-シクロペンチル-2-((5-(4-(2-((3-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (CPD-287)

20

【2 4 0 0】

【化 5 5 1】

スキーム 474



30

【2 4 0 1】

CPD-287を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（4.5 mg、37%の収率）。MS（ESI） $m/z = 793.5$ [M+H]⁺。

【2 4 0 2】

実施例 475. 7-シクロペンチル-2-((5-(4-(2-((4-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-4-オキソブチル)アミノ)-2-オキソエチル)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 (CPD-288)

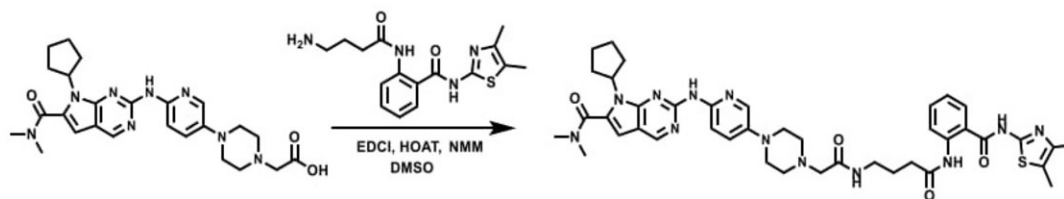
40

【2 4 0 3】

50

【化 5 5 2】

スキーム 475



10

【 2 4 0 4 】

CPD-288を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(4.5 mg、37%の収率)。MS (ESI) m/z = 807.4 [M+H]⁺

【 2 4 0 5 】

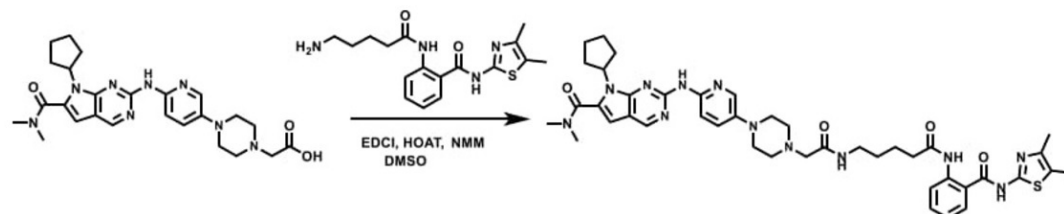
実施例 476. 7-シクロペンチル-2-(5-(4-(2-(5-(2-(4-
, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-5-オキソ
ペンチル)アミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)
アミノ)-N,N-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサ
ミド(CPD-289)

20

【 2 4 0 6 】

【化 5 5 3】

スキーム 476



30

【 2 4 0 7 】

CPD-289を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(5.1 mg、41%の収率)。MS (ESI) $m/z = 821.5 [M+H]^+$ 。

【 2 4 0 8 】

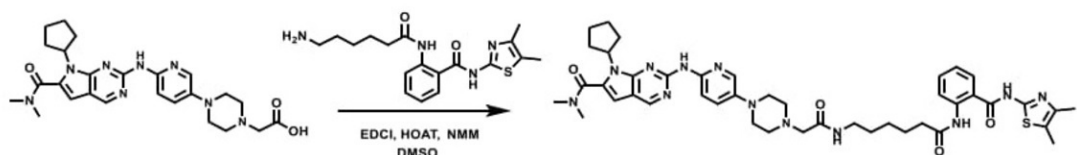
実施例 477. 7-シクロペンチル-2-(5-(4-(2-(6-(2-(4-
, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-6-オキソ
ヘキシル)アミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)
アミノ)-N,N-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサ
ミド (CPD-290)

40

【 2 4 0 9 】

【化 5 5 4】

スキーム 477



50

【2410】

CPD-290を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（5.1mg、40%の収率）。MS（ESI） $m/z = 835.5$ [M+H]⁺。

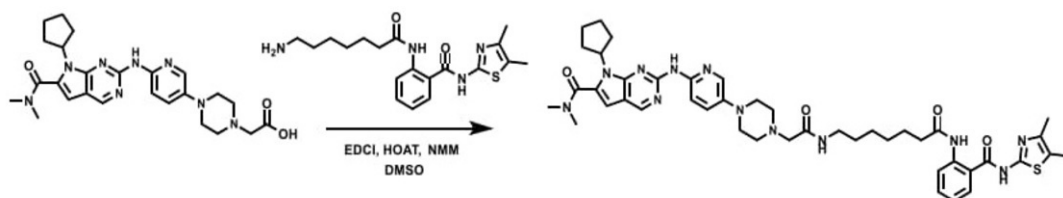
【2411】

実施例478．7-シクロペンチル-2-（（5-（4-（2-（（7-（（2-（（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）フェニル）アミノ）-7-オキソヘプチル）アミノ）-2-オキソエチル）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（CPD-291）

【2412】

【化555】

スキーム 478



10

20

【2413】

CPD-291を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（5.1mg、39%の収率）。MS（ESI） $m/z = 849.5$ [M+H]⁺。

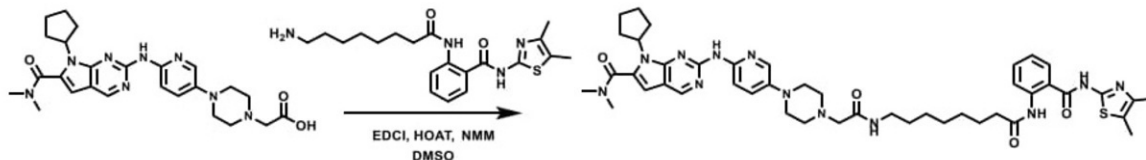
【2414】

実施例479．7-シクロペンチル-2-（（5-（4-（2-（（8-（（2-（（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）フェニル）アミノ）-8-オキソオクチル）アミノ）-2-オキソエチル）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（CPD-292）

【2415】

【化556】

スキーム 479



30

40

【2416】

CPD-292を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（4.5mg、34%の収率）。MS（ESI） $m/z = 863.5$ [M+H]⁺。

【2417】

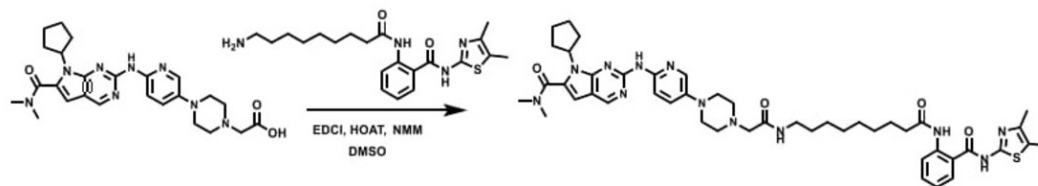
実施例480．7-シクロペンチル-2-（（5-（4-（2-（（9-（（2-（（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）フェニル）アミノ）-9-オキソノニル）アミノ）-2-オキソエチル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル）アミノ）-N，N-ジメチル-7H-ピロロ[2，3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド（CPD-293）

50

【 2 4 1 8 】

【 化 5 5 7 】

スキーム 480



10

【 2 4 1 9 】

CPD-293を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（4.2 mg、31%の収率）。MS（ESI） $m/z = 877.5$ [M+H]⁺。

【 2 4 2 0 】

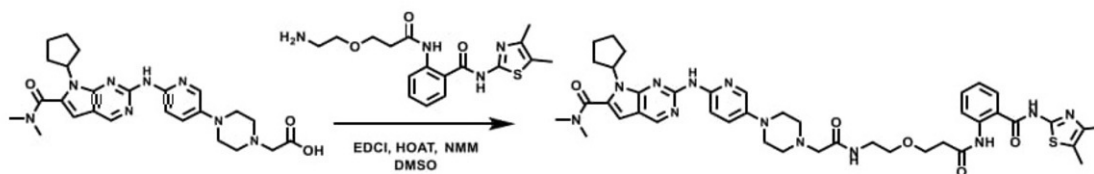
実施例 481．7-シクロペンチル-2-（（5-（4-（2-（（2-（3-（（2-（（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）フェニル）アミノ）-3-オキソプロポキシ）エチル）アミノ）-2-オキソエチル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル）アミノ）-N,N-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド（CPD-294）

20

【 2 4 2 1 】

【 化 5 5 8 】

スキーム 481



30

【 2 4 2 2 】

CPD-294を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（3.1 mg、26%の収率）。MS（ESI） $m/z = 837.5$ [M+H]⁺。

【 2 4 2 3 】

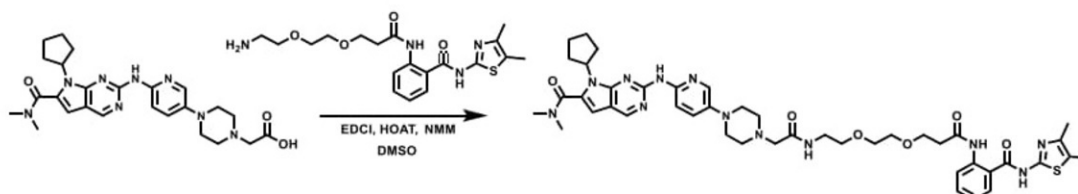
実施例 482．7-シクロペンチル-2-（（5-（4-（2-（（2-（2-（3-（（2-（（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）フェニル）アミノ）-3-オキソプロポキシ）エトキシ）エチル）アミノ）-2-オキソエチル）ピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル）アミノ）-N,N-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド（CPD-295）

40

【 2 4 2 4 】

【 化 5 5 9 】

スキーム 482



50

【2425】

CPD-295を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（3.5 mg、28%の収率）。MS（ESI） $m/z = 881.5$ [M+H]⁺。

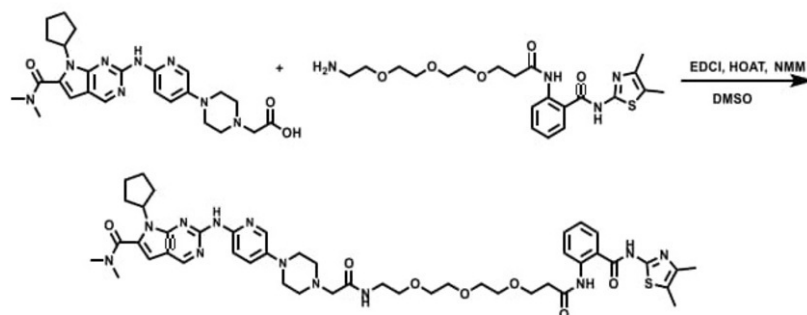
【2426】

実施例483．7-シクロペンチル-2-（（5-（4-（15-（（2-（（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）フェニル）アミノ）-2，15-ジオキソ-6，9，12-トリオキサ-3-アザペンタデシル）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（CPD-296）

【2427】

【化560】

スキーム 483



【2428】

CPD-296を、CPD-008の調製における標準手順に従い合成した（3.5 mg、27%の収率）を黄色固形物として得た。MS（ESI） $m/z = 925.5$ [M+H]⁺。

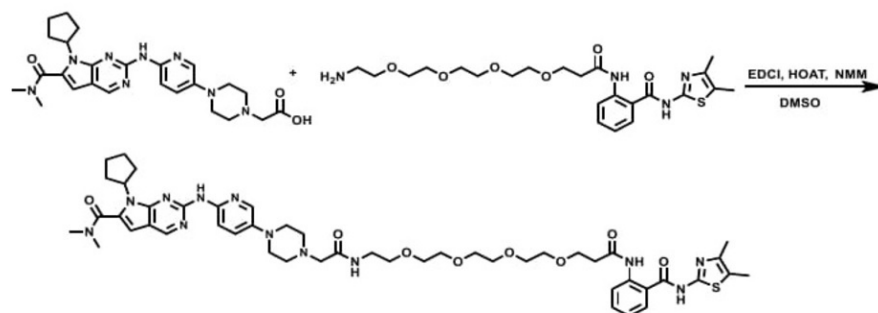
【2429】

実施例484．7-シクロペンチル-2-（（5-（4-（18-（（2-（（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）カルバモイル）フェニル）アミノ）-2，18-ジオキソ-6，9，12，15-テトラオキサ-3-アザオクタデシル）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（CPD-297）

【2430】

【化561】

スキーム 484



【2431】

CPD-297を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（4.5 mg、31%の収率）。MS（ESI） $m/z = 969.5$ [M+H]⁺。

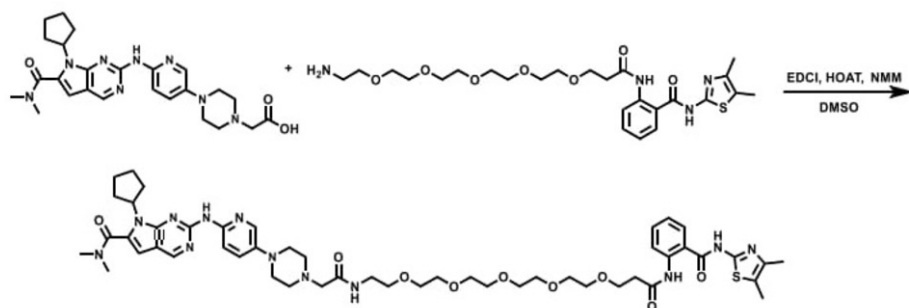
【2432】

実施例485．7-シクロペンチル-2-((5-(4-(21-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-2,21-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザヘンアイコシル)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(CPD-298)

【2433】

【化562】

スキーム485



10

【2434】

CPD-298を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(3.5mg、23%の収率)。MS(ESI) $m/z = 1013.6 [M+H]^+$ 。

20

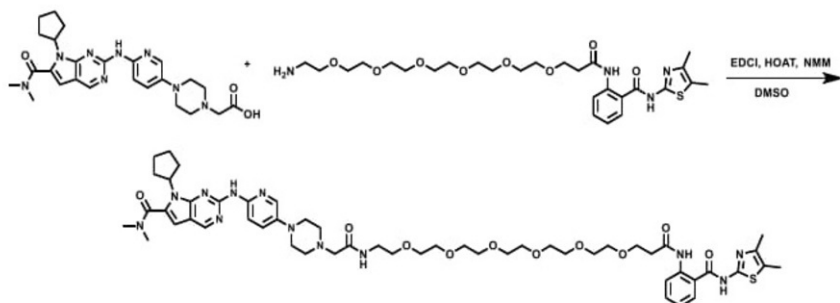
【2435】

実施例486．7-シクロペンチル-2-((5-(4-(24-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-2,24-ジオキソ-6,9,12,15,18,21-ヘキサオキサ-3-アザテトラコシル)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(CPD-299)

【2436】

【化563】

スキーム486



40

【2437】

CPD-299を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(4.2mg、26%の収率)。MS(ESI) $m/z = 1057.6 [M+H]^+$ 。

【2438】

実施例487．N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(2-(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-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

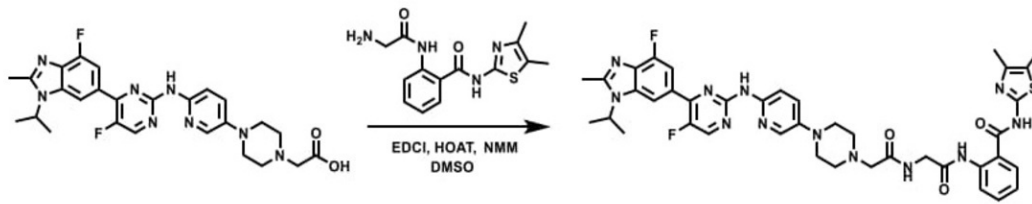
50

－イル) ピペラジン－１－イル) アセトアミド) アセトアミド) ベンズアミド (CPD－
300)

【2439】

【化564】

スキーム 487



10

【2440】

CPD－300を、CPD－008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(7.4mg、41%の収率)。MS (ESI) $m/z = 809.4$ [M+H]⁺。

【2441】

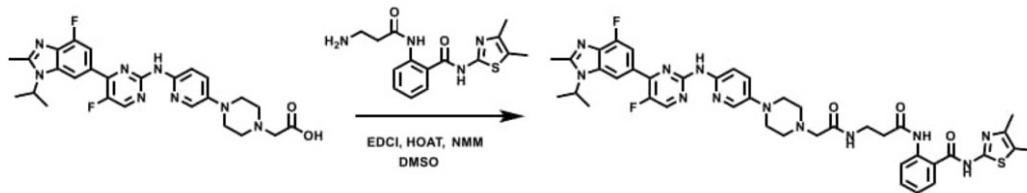
実施例488. N－(4,5-ジメチルチアゾール－2－イル)－2－(3－(2－(4－(6－((5-フルオロ－4－(4-フルオロ－1-イソプロピル－2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール－6-イル)ピリミジン－2-イル)アミノ)ピリジン－3-イル)ピペラジン－1-イル)アセトアミド)プロパンアミド)ベンズアミド (CPD－301)

20

【2442】

【化565】

スキーム 488



30

【2443】

CPD－301を、CPD－008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(4.9mg、27%の収率)。MS (ESI) $m/z = 823.4$ [M+H]⁺。

【2444】

実施例489. N－(4,5-ジメチルチアゾール－2－イル)－2－(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-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)ピペラジン－1-イル)アセトアミド)ブタンアミド)ベンズアミド (CPD－302)

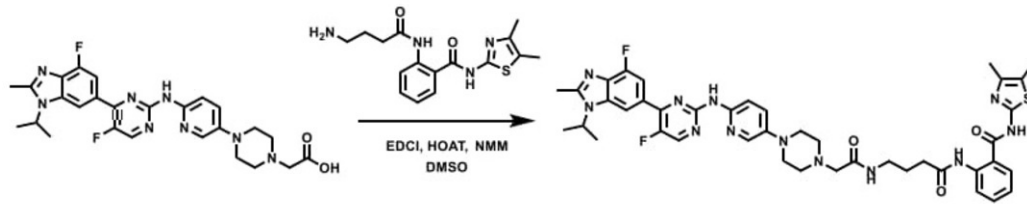
40

【2445】

50

【化 5 6 6】

スキーム 489



10

【2 4 4 6】

CPD-302を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（3.8 mg、20%の収率）。MS（ESI） $m/z = 837.4$ [M+H]⁺。

【2 4 4 7】

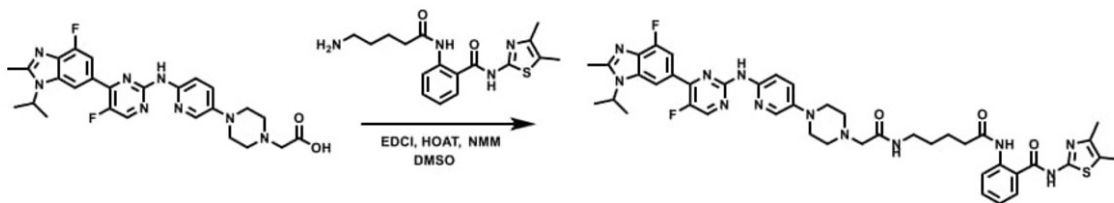
実施例 490. N-（4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（5-（2-（4-（6-（（5-フルオロ-4-（4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）ペンタンアミド）ベンズアミド（CPD-303）

20

【2 4 4 8】

【化 5 6 7】

スキーム 490



30

【2 4 4 9】

CPD-303を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（2.5 mg、13%の収率）。MS（ESI） $m/z = 831.4$ [M+H]⁺。

【2 4 5 0】

実施例 491. N-（4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（6-（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-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）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）ヘキサンアミド）ベンズアミド（CPD-304）

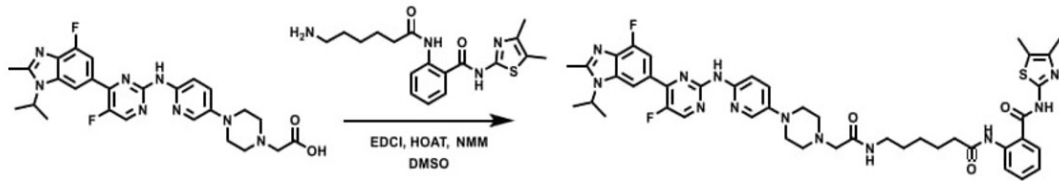
40

【2 4 5 1】

50

【化 5 6 8】

スキーム 491



【2 4 5 2】

CPD-304を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（2.9 mg、15%の収率）。MS（ESI） $m/z = 865.4 [M+H]^+$ 。

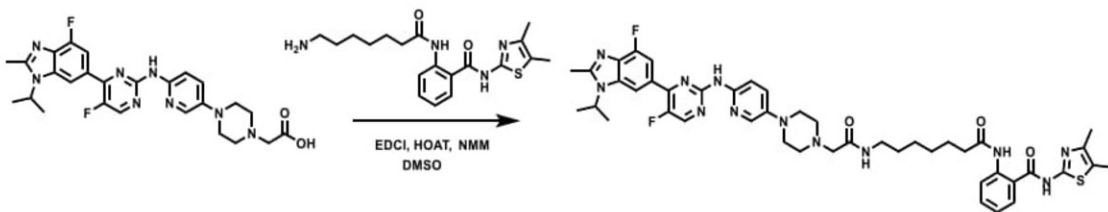
【2 4 5 3】

実施例 492. N-（4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（7-（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-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）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）ヘプタンアミド）ベンズアミド（CPD-305）。

【2 4 5 4】

【化 5 6 9】

スキーム 492



【2 4 5 5】

CPD-305を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（2.3 mg、12%の収率）。MS（ESI） $m/z = 879.4 [M+H]^+$ 。

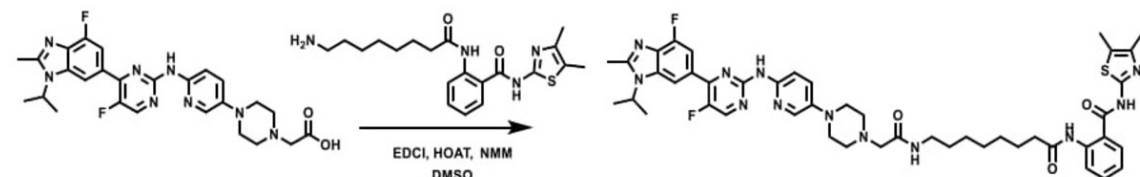
【2 4 5 6】

実施例 493. N-（4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（8-（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-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）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）オクタンアミド）ベンズアミド（CPD-306）。

【2 4 5 7】

【化 5 7 0】

スキーム 493



10

20

30

40

50

【 2 4 5 8 】

CPD-306を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(2.5 mg、12%の収率)。MS (ESI) $m/z = 893.4$ [M+H]⁺。

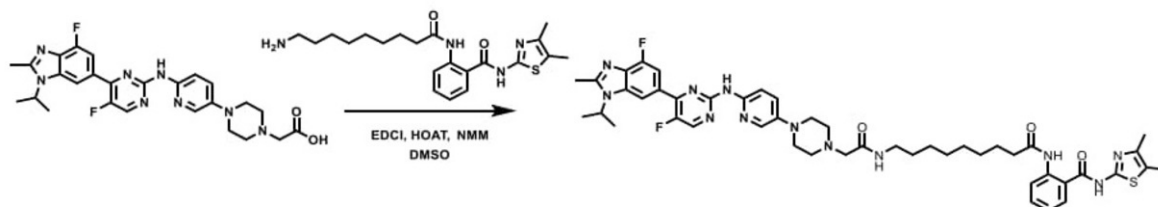
【 2 4 5 9 】

実施例 494. N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(9-(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-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)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ノナンアミド)ベンズアミド(CPD-307)

【 2 4 6 0 】

【化 5 7 1】

スキーム 494



【 2 4 6 1 】

CPD-307を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(0.9mg、5%の収率)。MS (ESI) $m/z = 907.5 [M+H]^+$ 。

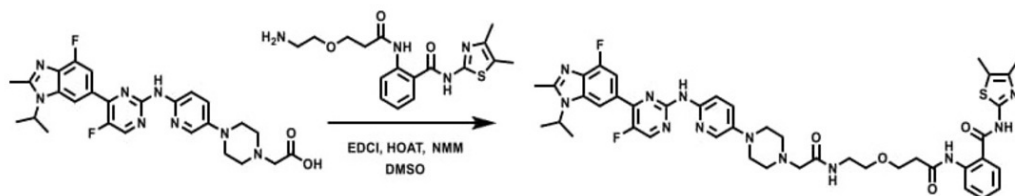
【 2 4 6 2 】

実施例 495. N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(3-(2-(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-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)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)プロパンアミド)ベンズアミド(CPD-308)

【 2 4 6 3 】

【化 5 7 2】

スキーム 495



【 2 4 6 4 】

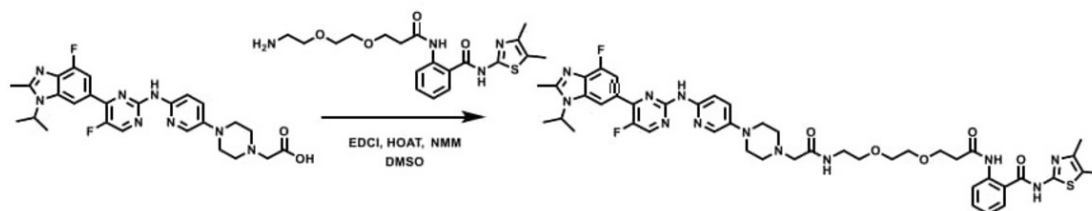
CPD-308を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(8.0mg、42%の収率)。MS(ESI)m/z=867.4[M+H]⁺。

【 2 4 6 5 】

実施例 496. N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(3-(2-(2-(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-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)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロ

【化 5 7 3】

スキーム 496



10

【 2 4 6 7 】

CPD-309を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(7.1 mg、36%の収率)。MS (ESI) $m/z = 911.4$ [M+H]⁺。

【 2 4 6 8 】

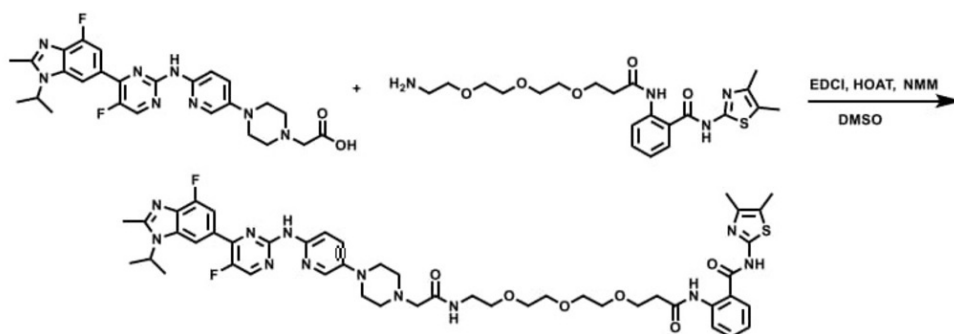
実施例 497. N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(1-(4-(6-(5-フルオロ-4-(4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザペンタデカン-15-アミド)ベンズアミド (CPD-310)

20

【 2 4 6 9 】

【化 5 7 4】

スキーム 497



30

【 2 4 7 0 】

CPD-310を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(4.3 mg、21%の収率)。MS (ESI) m/z = 955.5 [M+H]⁺

40

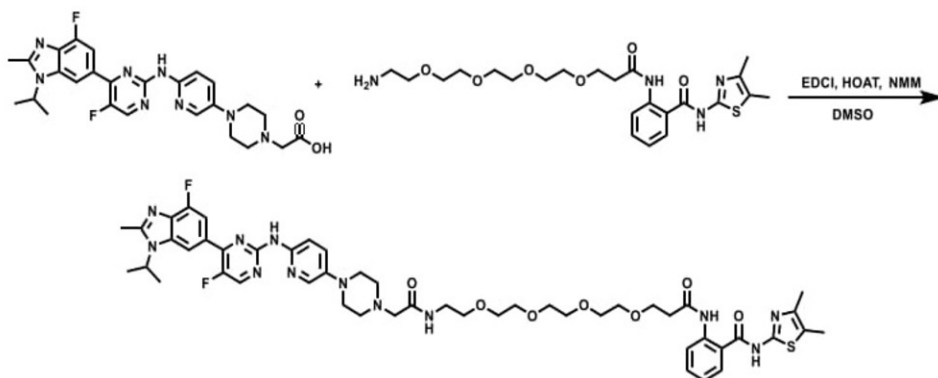
【 2 4 7 1 】

実施例 498. N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(1-(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)ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザオクタデカン-18-アミド)ベンズアミド(CPD-311)

【 2 4 7 2 】

【化 5 7 5】

スキーム 498



10

【2 4 7 3】

CPD-311を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（3.8 mg、17%の収率）。MS（ESI） $m/z = 999.5$ [M+H]⁺。

【2 4 7 4】

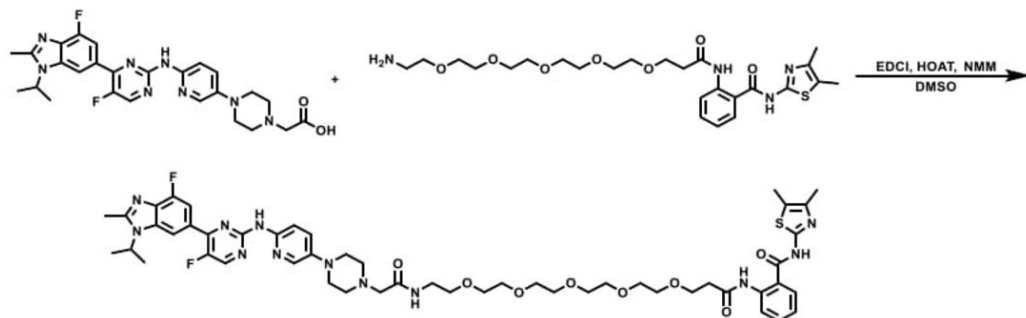
実施例 499. N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（1-（4-（6-（（5-フルオロ-4-（4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）-2-オキソ-6，9，12，15，18-ペンタオキサ-3-アザヘンアイコサン-21-アミド）ベンズアミド（CPD-312）

20

【2 4 7 5】

【化 5 7 6】

スキーム 499



30

【2 4 7 6】

CPD-312を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（5.1 mg、23%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1043.5$ [M+H]⁺。

40

【2 4 7 7】

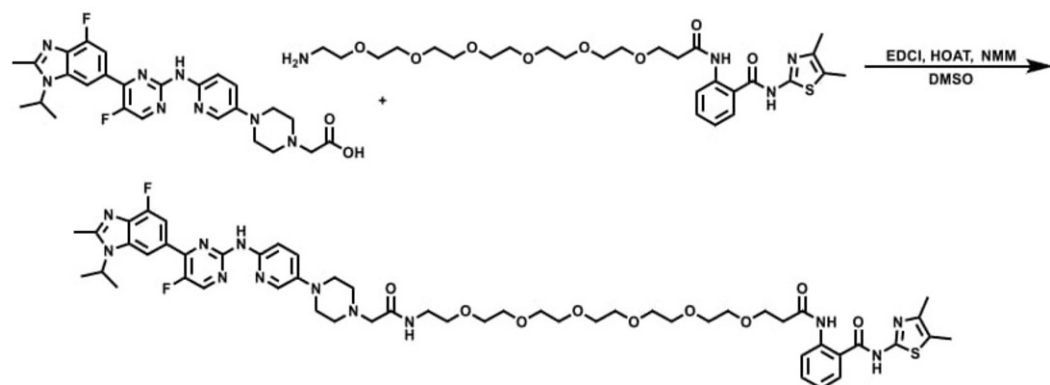
実施例 500. N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（1-（4-（6-（（5-フルオロ-4-（4-フルオロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）-2-オキソ-6，9，12，15，18，21-ヘキサオキサ-3-アザテトラコサン-24-アミド）ベンズアミド（CPD-313）

【2 4 7 8】

50

【化 5 7 7】

スキーム 500



10

【2 4 7 9】

CPD-313を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（1.8 mg、7%の収率）。MS（ESI） $m/z = 1087.5$ [M+H]⁺

。

【2 4 8 0】

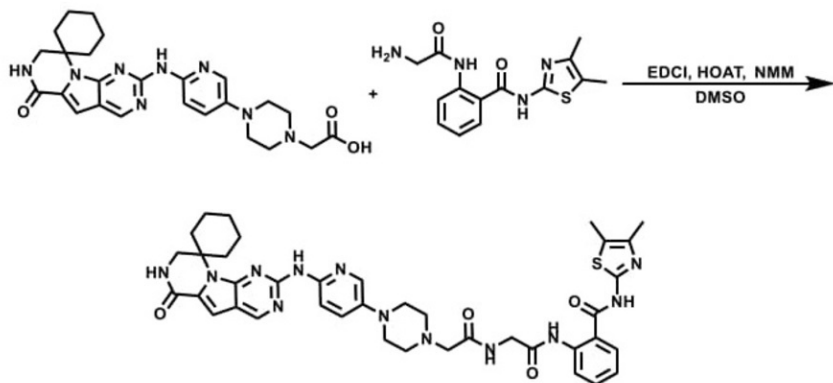
実施例 501. N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(2-(2-(4-(6-(6'-オキソ-7',8'-ジヒドロ-6'H-スピロ[シクロヘキサン-1,9'-ピラジノ[1',2':1,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン]-2'-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)アセトアミド)ベンズアミド (CPD-314)

20

【2 4 8 1】

【化 5 7 8】

スキーム 501



30

【2 4 8 2】

CPD-314を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（4.2 mg、23%の収率）。MS（ESI） $m/z = 777.4$ [M+H]⁺

。

【2 4 8 3】

実施例 502. N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(3-(2-(4-(6-(6'-オキソ-7',8'-ジヒドロ-6'H-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-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)アセトアミド)プロパンアミド)ベンズアミド (CPD-315)

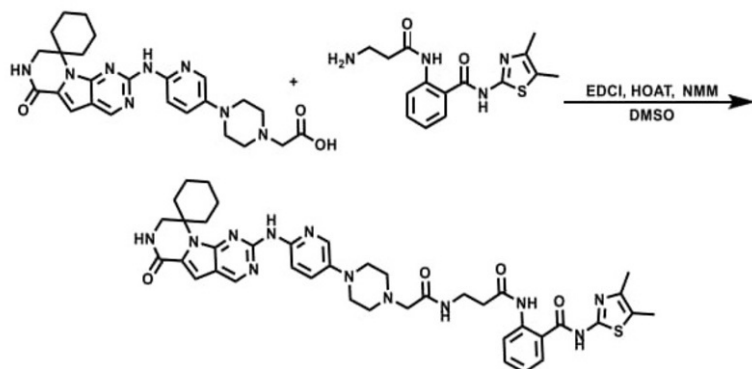
40

【2 4 8 4】

50

【化 5 7 9】

スキーム 502



10

【2 4 8 5】

CPD-315を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（1.8 mg、9%の収率）。MS（ESI） $m/z = 791.4 [M+H]^+$ 。

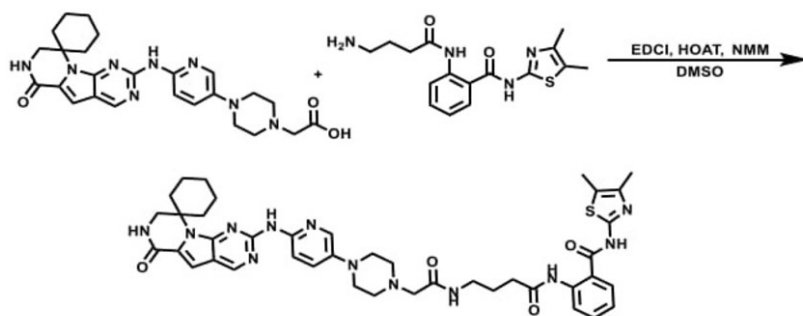
【2 4 8 6】

実施例 503. N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（4-（2-（4-（6-（（6'-オキソ-7'，8'-ジヒドロ-6'H-スピロ〔シクロヘキサン-1，209'-ピラジノ〔1'，2'：1，5〕ピロロ〔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）アセトアミド）ブタンアミド）ベンズアミド（CPD-316）

【2 4 8 7】

【化 5 8 0】

スキーム 503



30

【2 4 8 8】

CPD-316を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（1.5 mg、8%の収率）。MS（ESI） $m/z = 805.3 [M+H]^+$ 。

【2 4 8 9】

実施例 504. N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（5-（2-（4-（6-（（6'-オキソ-7'，8'-ジヒドロ-6'H-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-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）アセトアミド）ペンタンアミド）ベンズアミド（CPD-317）

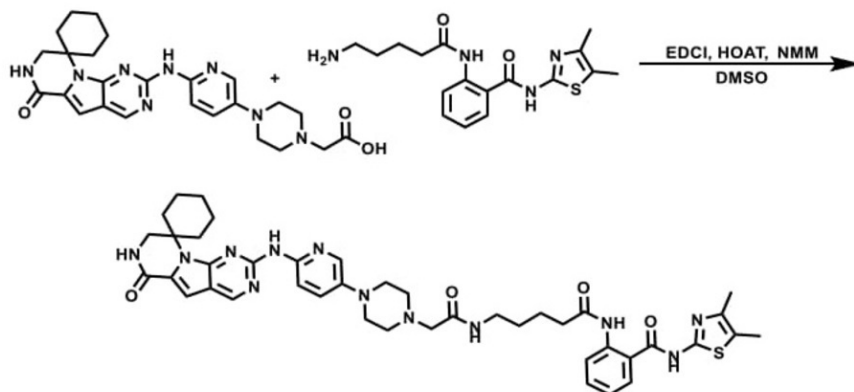
【2 4 9 0】

40

50

【化 5 8 1】

スキーム 504



10

【2 4 9 1】

CPD-317を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（1.0 mg、5%の収率）。MS（ESI） $m/z = 819.4$ [M+H]⁺。

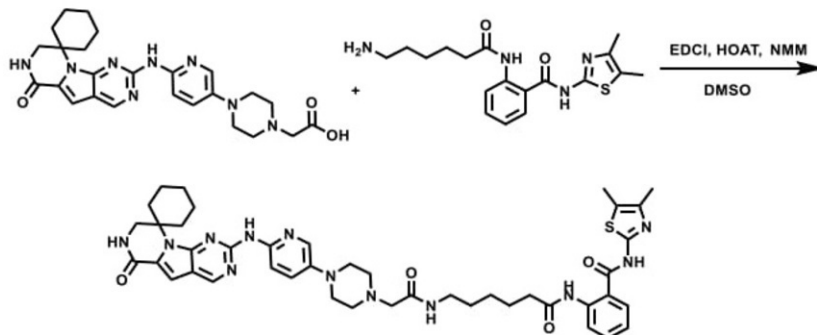
【2 4 9 2】

実施例 505. N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（6-（2-（4-（6-（（6'-オキソ-7'，8'-ジヒドロ-6'H-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-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）アセトアミド）ヘキサンアミド）ベンズアミド（CPD-318）

【2 4 9 3】

【化 5 8 2】

スキーム 505



30

【2 4 9 4】

CPD-318を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（1.1 mg、5%の収率）。MS（ESI） $m/z = 833.4$ [M+H]⁺。

【2 4 9 5】

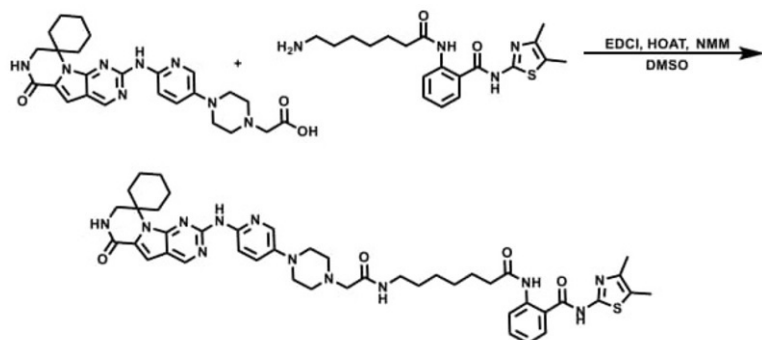
実施例 506. N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（7-（2-（4-（6-（（6'-オキソ-7'，8'-ジヒドロ-6'H-スピロ〔シクロヘキサン-1，9'-ピラジノ〔1'，2':1，5〕ピロロ〔2，3-d〕ピリミジン〕-2'-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）ヘプタンアミド）ベンズアミド（CPD-319）

【2 4 9 6】

50

【化 5 8 3】

スキーム 506



10

【2 4 9 7】

CPD-319を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（0.5 mg、2%の収率）。MS（ESI） $m/z = 847.4$ [M+H]⁺。

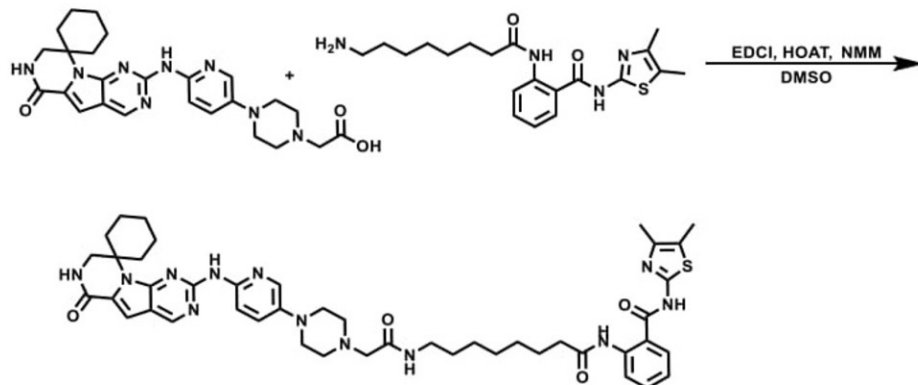
【2 4 9 8】

実施例 507. N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（8-（2-（4-（6-（（6'-オキソ-7'，8'-ジヒドロ-6'H-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-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）アセトアミド）オクタンアミド）ベンズアミド（CPD-320）

【2 4 9 9】

【化 5 8 4】

スキーム 507



30

【2 5 0 0】

CPD-320を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（1.2 mg、6%の収率）。MS（ESI） $m/z = 861.4$ [M+H]⁺。

40

【2 5 0 1】

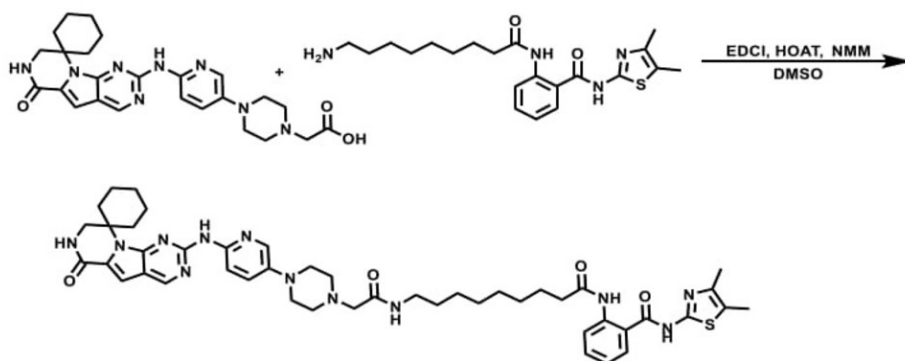
実施例 508. N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（9-（2-（4-（6-（（6'-オキソ-7'，8'-ジヒドロ-6'H-スピロ[シクロヘキサン-1，9'-ピラジノ[1'，2':1，5]ピロロ[2，3-d]ピリミジン]-2'-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）ノナンアミド）ベンズアミド（CPD-321）

【2 5 0 2】

50

【化 5 8 5】

スキーム 508



10

【2 5 0 3】

CPD-321を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（1.0 mg、5%の収率）。MS（ESI） $m/z = 875.5$ [M+H]⁺。

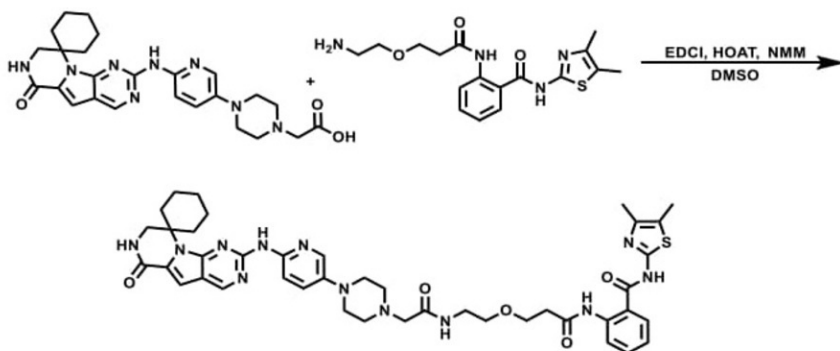
【2 5 0 4】

実施例 509. N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（3-（2-（2-（4-（6-（（6'-オキソ-7'，8'-ジヒドロ-6'H-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-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）アセトアミド）エトキシ）プロパンアミド）ベンズアミド（CPD-322）

【2 5 0 5】

【化 5 8 6】

スキーム 509



30

【2 5 0 6】

CPD-322を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（6.4 mg、33%の収率）。MS（ESI） $m/z = 835.4$ [M+H]⁺。

40

【2 5 0 7】

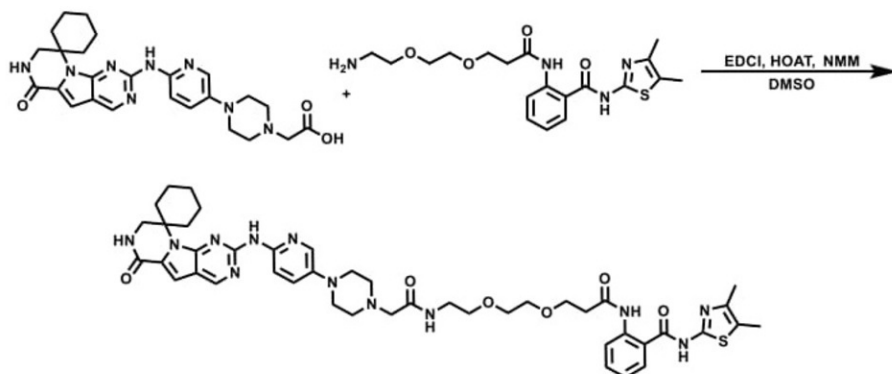
実施例 510. N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（3-（2-（2-（2-（4-（6-（（6'-オキソ-7'，8'-ジヒドロ-6'H-スピロ〔シクロヘキサン-1，9'-ピラジノ〔1'，2':1，5〕ピロロ〔2，3-d〕ピリミジン〕-2'-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）ベンズアミド（CPD-323）

【2 5 0 8】

50

【化 5 8 7】

スキーム 510



10

【2 5 0 9】

CPD-323を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（5.4 mg、26%の収率）。MS（ESI） $m/z = 879.4$ [M+H]⁺

。

【2 5 1 0】

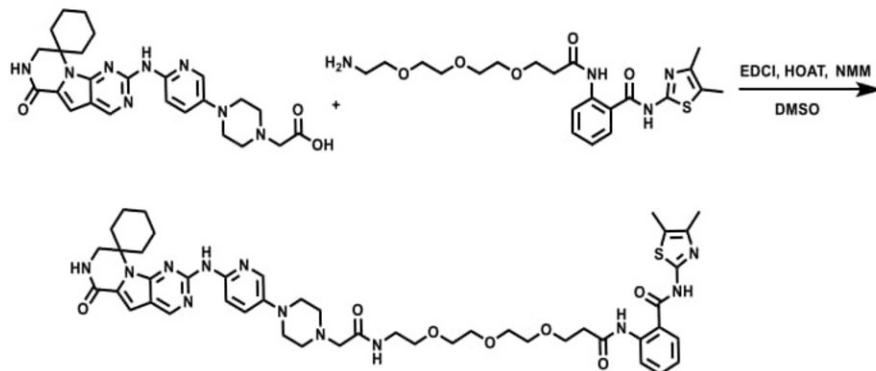
実施例 511. N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（2-オキソ-1-（4-（6-（（6'-オキソ-7'，8'-ジヒドロ-6'H-スピロ[シクロヘキサン-1，9'-ピラジノ[1'，2':1，5]ピロロ[2，3-d]ピリミジン]-2'-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）-6，9，12-トリオキサ-3-アザペンタデカン-15-アミド）ベンズアミド（CPD-324）

20

【2 5 1 1】

【化 5 8 8】

スキーム 511



30

【2 5 1 2】

CPD-324を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（4.0 mg、18%の収率）。MS（ESI） $m/z = 923.5$ [M+H]⁺

。

【2 5 1 3】

実施例 512. N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2-（2-オキソ-1-（4-（6-（（6'-オキソ-7'，8'-ジヒドロ-6'H-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-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）-6，9，12，15-テトラオキサ-3-アザオクタデカン-18-アミド）ベンズアミド（CPD-325）

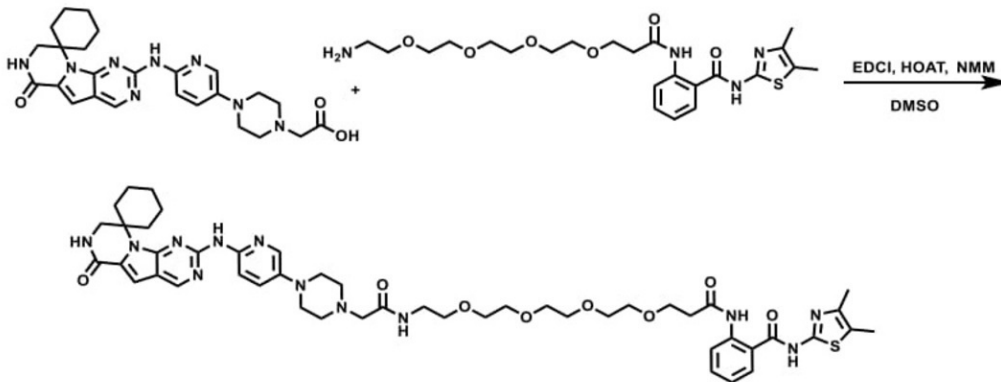
40

【2 5 1 4】

50

【化 5 8 9】

スキーム 512



10

【2 5 1 5】

CPD-325を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(3.6 mg、16%の収率)。MS (ESI) $m/z = 967.5 [M+H]^+$

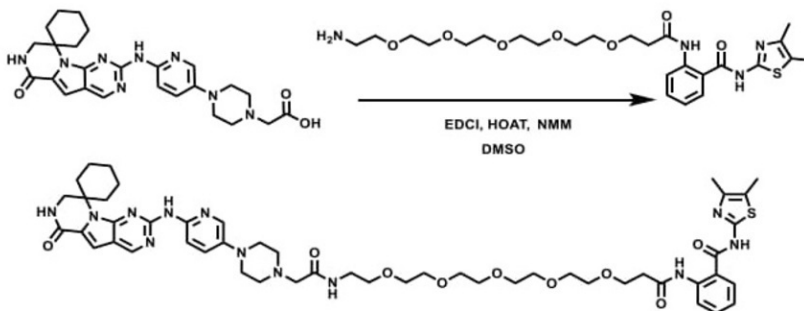
【2 5 1 6】

実施例 513. N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(2-オキソ-1-(4-(6-(6'-オキソ-7',8'-ジヒドロ-6'H-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-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)-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザヘンアイコサン-21-アミド)ベンズアミド (CPD-326)

【2 5 1 7】

【化 5 9 0】

スキーム 513



30

【2 5 1 8】

CPD-326を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(4.1 mg、17%の収率)。MS (ESI) $m/z = 1011.5 [M+H]^+$

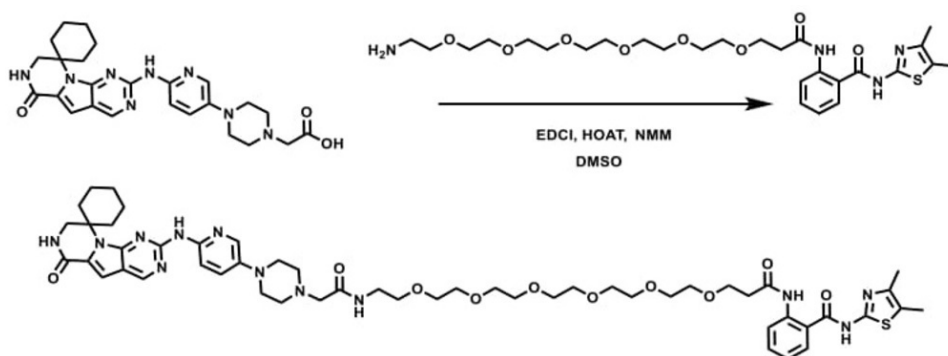
【2 5 1 9】

実施例 514. N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2-(2-オキソ-1-(4-(6-(6'-オキソ-7',8'-ジヒドロ-6'H-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-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)-6,9,12,15,18,21-ヘキサオキサ-3-アザテトラコサン-24-アミド)ベンズアミド (CPD-327)

【2 5 2 0】

50

スキーム 514



10

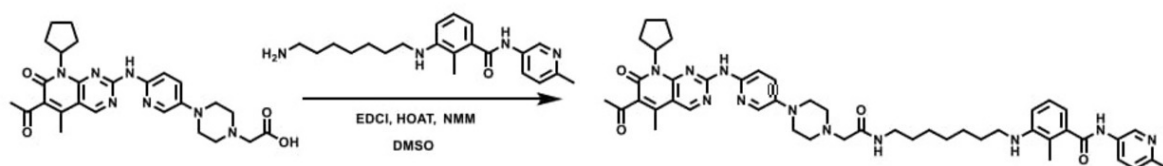
CPD-327を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(2.8mg、11%の収率)。MS(ESI)m/z=1055.6[M+H]⁺

実施例 515. 3-(7-(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) アセトアミド) ヘブチル) アミノ)-2-メチル-N-(6-メチルピリジン-3-イル) ベンズアミド (CPD-328)

20

【化 5 9 2】

スキーム 515



30

CPD-328を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(3.9 mg、21%の収率)。MS (ESI) $m/z = 842.9$ [M+H]⁺

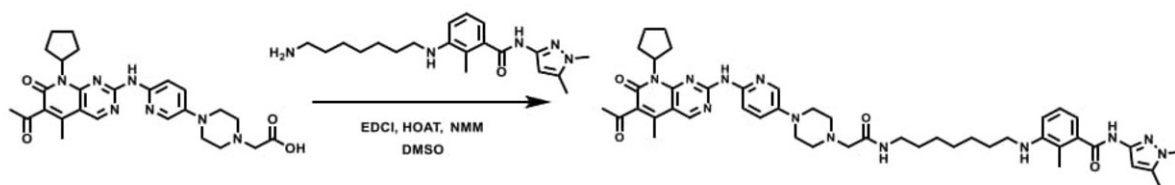
実施例 516. 3-(7-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘブチル)アミノ)-N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-メチルベンズアミド(CPD-329)

40

【 2 5 2 6 】

【化 5 9 3】

スキーム 516



【2 5 2 7】

10

CPD-329を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（2.9 mg、17%の収率）。MS（ESI） $m/z = 845.9$ [M+H]⁺。

【2 5 2 8】

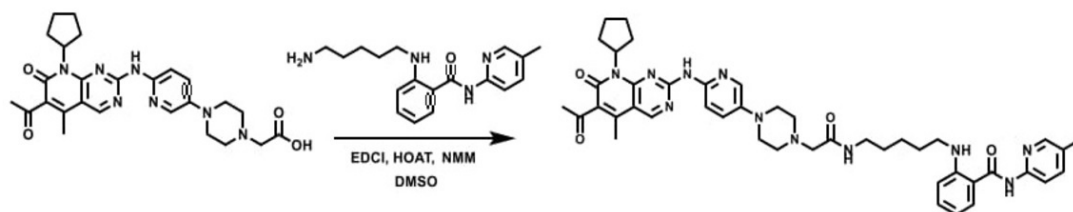
実施例 517. 2-((5-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド (CPD-330)

【2 5 2 9】

【化 5 9 4】

20

スキーム 517



【2 5 3 0】

30

CPD-330を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（15.9 mg、67%の収率）。MS（ESI） $m/z = 800.8$ [M+H]⁺。

【2 5 3 1】

実施例 518. 3-((7-(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)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-2-メチル-N-(6-メチルピリダジン-3-イル)ベンズアミド (CPD-331)

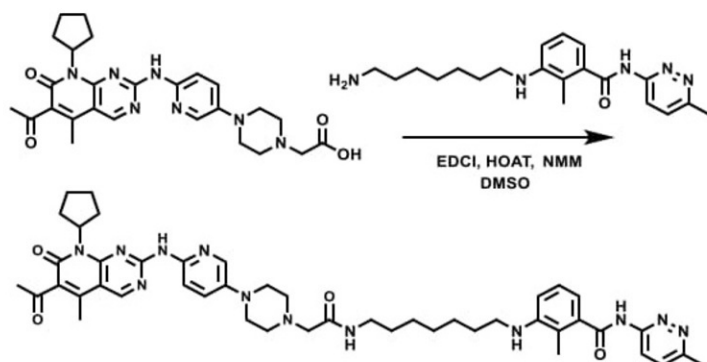
【2 5 3 2】

40

50

【化 5 9 5】

スキーム 518



10

【2 5 3 3】

CPD-331を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(4.6 mg、21%の収率)。MS (ESI) $m/z = 843.8 [M+H]^+$ 。

【2 5 3 4】

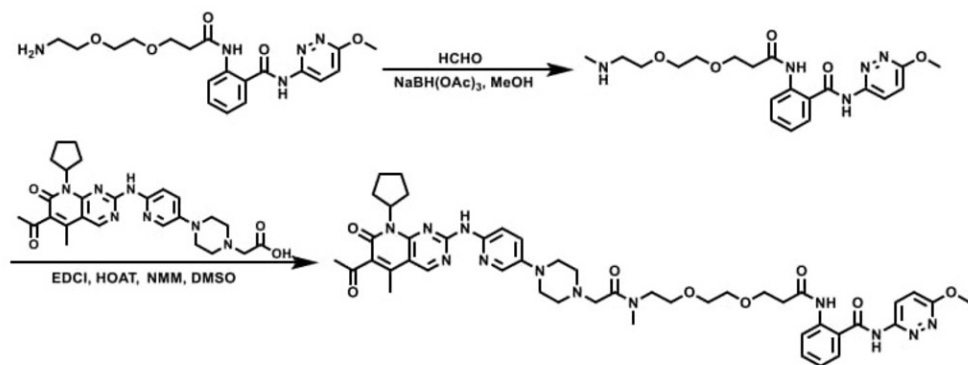
実施例 519. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド (CPD-332)

20

【2 5 3 5】

【化 5 9 6】

スキーム 519



30

【2 5 3 6】

工程 1. N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-2-(3-(2-(2-(メチルアミノ)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)ベンズアミドの合成

【2 5 3 7】

2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド (50 mg、0.12 mmol) の MeOH (10 mL) 溶液に、NaBH(OAc)₃ (52.5 mg、0.24 mmol) および HCHO (5.07 mg、0.14 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、濃縮し、分取 TLC によって精製することで、所望の生成物 (5.1 mg、9% の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 418.4 [M+H]^+$ 。

40

50

【2538】

工程 2. 2 - (3 - (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) - N - メチルアセトアミド) エトキシ) エトキシ) プロパンアミド) - N - (6 - メトキシピリダジン - 3 - イル) ベンズアミドの合成

【2539】

表題化合物を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (3.2 mg、28%の収率)。MS (ESI) $m/z = 905.8$ [M+H]⁺。

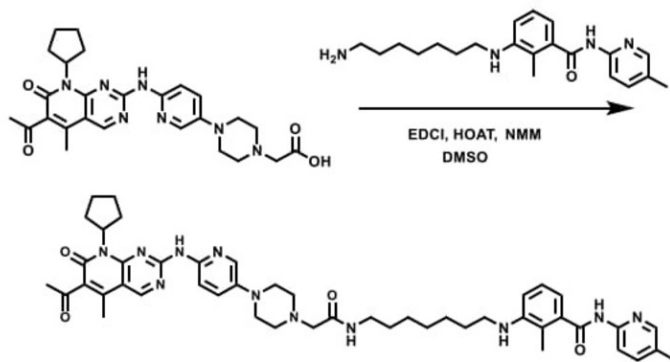
【2540】

実施例 520. 3 - ((7 - (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) アセトアミド) ヘプチル) アミノ) - 2 - メチル - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンズアミド (CPD-333)

【2541】

【化597】

スキーム 520



【2542】

CPD-333を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (6.8 mg、37%の収率)。MS (ESI) $m/z = 842.5$ [M+H]⁺。

【2543】

実施例 521. 3 - ((7 - (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) アセトアミド) ヘプチル) アミノ) - N - (6 - メトキシピリダジン - 3 - イル) - 2 - メチルベンズアミド (CPD-334)

【2544】

10

20

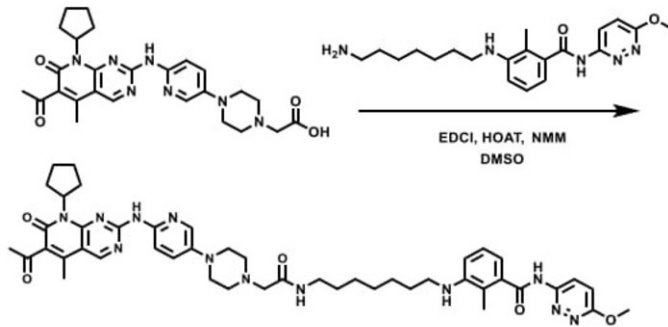
30

40

50

【化 5 9 8】

スキーム 521



10

【2 5 4 5】

CPD-334を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（13 mg、64%の収率）。MS（ESI） $m/z = 859.9$ [M+H]⁺。

【2 5 4 6】

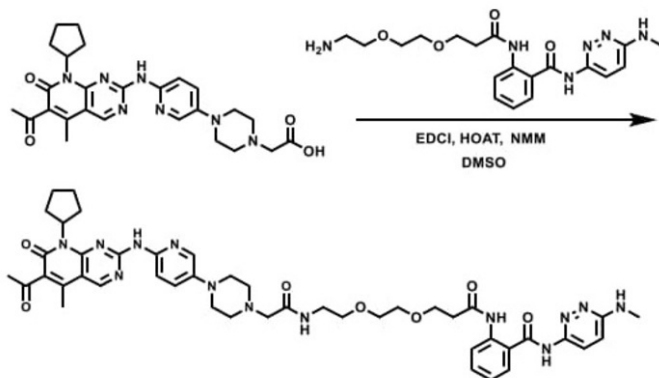
実施例 522. 2-（3-（2-（2-（2-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（6-（メチルアミノ）ピリダジン-3-イル）ベンズアミド（CPD-335）

20

【2 5 4 7】

【化 5 9 9】

スキーム 522



30

【2 5 4 8】

CPD-335を、CPD-008の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（7.1 mg、27%の収率）。MS（ESI） $m/z = 890.8$ [M+H]⁺。

40

【2 5 4 9】

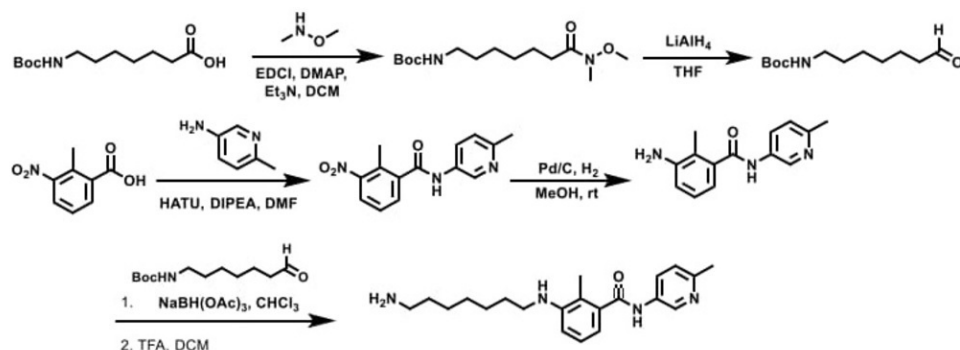
実施例 523. 3-（（7-アミノヘプチル）アミノ）-2-メチル-N-（6-メチルピリジン-3-イル）ベンズアミド（BL1-200）

【2 5 5 0】

50

【化 6 0 0】

スキーム 523



10

【2 5 5 1】

工程 1. *tert*-ブチル (7-(メトキシ(メチル)アミノ)-7-オキソヘプチル)カルバメートの合成

【2 5 5 2】

7-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)ヘプタン酸 (2.6 g、10 mmol) の DCM (30 mL) 溶液に、EDCI (2.9 g、15 mmol)、トリエチルアミン (2.0 g、20 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド (2.9 g、15 mmol)、および DMAP (0.22 g、1.0 mmol) を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、DCM (20 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 50:1) によって精製することで、所望の生成物 (2.6 g、90% の収率) を無色の油状物として得た。MS (ESI) *m/z* = 289.4.2 [M+H]⁺。

20

【2 5 5 3】

工程 2. *tert*-ブチル (7-オキソヘプチル)カルバメートの合成

【2 5 5 4】

tert-ブチル (7-(メトキシ(メチル)アミノ)-7-オキソヘプチル)カルバメート (2.1 g、7.3 mmol) の MeOH (5 mL) 溶液に、水素化アルミニウムリチウム (14.6 mL、THF 中で 1 M) を -78 °C で滴加した。反応混合物を 0 °C で温め、この温度で 30 分間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl でクエンチし、EtOAc (20 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮することで、所望の生成物 (1.3 g、粗製) を淡黄色の油状物として得た。MS (ESI) *m/z* = 252.2 [M+Na]⁺。

30

【2 5 5 5】

工程 3. 2-メチル-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-ニトロベンズアミドの合成

【2 5 5 6】

2-メチル-3-ニトロ安息香酸 (1.0 g、5.5 mmol) の DMF (20 mL) 溶液に、6-メチルピリジン-3-アミン (716 mg、6.6 mmol)、HATU (2.5 g、6.6 mmol)、および DIPEA (2.13 g、16.5 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、H₂O (50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 2:1) によって精製することで、所望の生成物 (1.19 g、80% の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) *m/z* = 272.1 [M+H]⁺。

40

50

【2557】

工程4. 3-アミノ-2-メチル-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミドの合成

【2558】

2-メチル-N-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-ニトロベンズアミド(600mg、2.2mmol)のTHF(20mL)溶液に、Pd/C(10%、120mg)を添加した。H₂雰囲気下、室温で8時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製することで、所望の生成物(560mg、粗製)を白色固形物として得た。MS(ESI)m/z=242.2[M+H]⁺。

【2559】

工程5. tert-ブチル(7-((2-メチル-3-((6-メチルピリジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)ヘプチル)カルバメートの合成

【2560】

3-アミノ-2-メチル-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミド(350mg、1.4mmol)のCHCl₃(10mL)溶液に、tert-ブチル(7-オキソヘプチル)カルバメート(321mg、1.4mmol)およびNaBH(OAc)₃(890mg、4.2mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、NaHCO₃水溶液でクエンチし、DCM(10mLで3回)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1:1)によって精製することで、所望の生成物(98mg、15%の収率)を白色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.30(s, 1H), 8.74(d, J=2.4Hz, 1H), 8.02(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.21(d, J=8.4Hz, 1H), 7.10(t, J=7.6Hz, 1H), 6.76-6.75(m, 1H), 6.64-6.63(m, 2H), 5.00(t, J=4.8Hz, 1H), 3.10(q, J=6.8Hz, 2H), 2.89(q, J=6.8Hz, 2H), 2.42(s, 3H), 2.07(s, 3H), 1.59-1.56(m, 2H), 1.37-1.26(m, 17H)。MS(ESI)m/z=455.4[M+H]⁺。

【2561】

工程6. 3-((7-アミノヘプチル)アミノ)-2-メチル-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミドの合成

【2562】

表題化合物を、BL1-46の調製における標準手順に従い黄色の油状物として合成した(TFA塩、8.0mg、78%の収率)。MS(ESI)m/z=355.5[M+H]⁺。

【2563】

実施例524. 3-((7-アミノヘプチル)アミノ)-N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-メチルベンズアミド(BL1-201)

【2564】

10

20

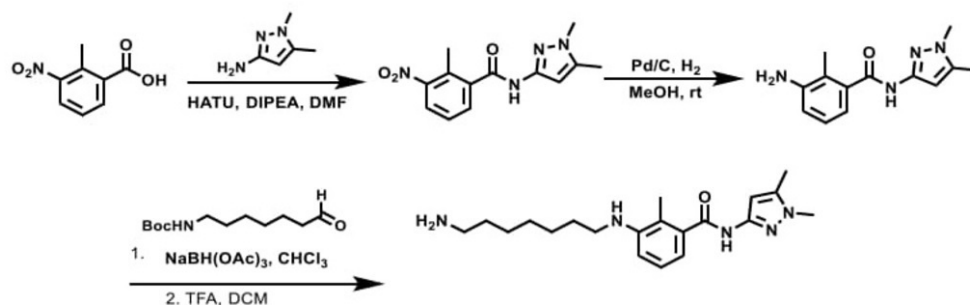
30

40

50

【化 6 0 1】

スキーム 524



10

【2 5 6 5】

工程 1. N- (1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) -2-メチル-3-ニトロベンズアミドの合成

【2 5 6 6】

表題化合物を、B L 1-200の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (900 mg、91%の収率)。MS (ESI) $m/z = 275.2 [M+H]^+$ 。

【2 5 6 7】

工程 2. 3-アミノ-N- (1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) -2-メチルベンズアミドの合成

20

【2 5 6 8】

表題化合物を、B L 1-200の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (370 mg、99%の収率)。MS (ESI) $m/z = 245.2 [M+H]^+$ 。

【2 5 6 9】

工程 3. tert-ブチル (7- ((3- ((1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) カルバモイル) -2-メチルフェニル) アミノ) ヘプチル) カルバメートの合成

【2 5 7 0】

表題化合物を、B L 1-200の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (109 mg、24%の収率)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 7.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.76 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.59-6.54 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.91-4.88 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.07 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.89 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.59-1.54 (m, 2H), 1.37-1.24 (m, 17H)。MS (ESI) $m/z = 458.4 [M+H]^+$ 。

30

【2 5 7 1】

工程 4. 3- ((7-アミノヘプチル) アミノ) -N- (1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル) -2-メチルベンズアミドの合成

【2 5 7 2】

表題化合物を、B L 1-46の調製における標準手順に従い黄色の油状物として合成した (TFA塩、9.5 mg、92%の収率)。MS (ESI) $m/z = 358.5 [M+H]^+$ 。

40

【2 5 7 3】

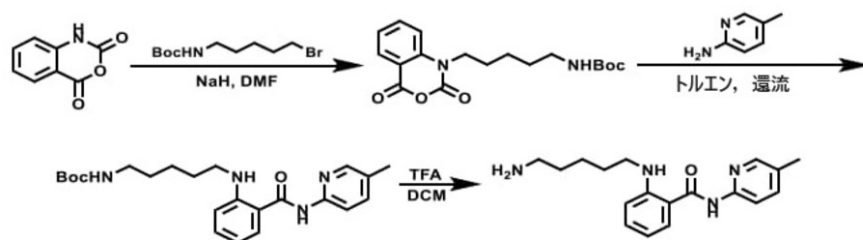
実施例 525. 2- ((5-アミノペンチル) アミノ) -N- (5-メチルピリジン-2-イル) ベンズアミド (B L 1-202)

【2 5 7 4】

50

【化 6 0 2】

スキーム 525



10

【2 5 7 5】

工程 1. tert-ブチル (5- (2, 4-ジオキソ-2H-ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-1 (4H) -イル) ペンチル) カルバメートの合成

【2 5 7 6】

1H-ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン-2, 4-ジオン (326mg、2.0mmol) の DMF (10mL) 溶液に、NaH (鉱油中で 60%、96mg、2.4mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を室温に温め、2 時間攪拌した。tert-ブチル (5-ブロモペンチル) カルバメート (638mg、2.4mmol) の DMF (2mL) 溶液を混合物に滴加した。室温で一晩攪拌した後、反応物を NH₄Cl 溶液でクエンチし、EtOAc (20mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=2:1) によって精製することで、所望の生成物 (180mg、26% の収率) を無色の油状物として得た。MS (ESI) m/z = 349.2 [M+H]⁺。

20

【2 5 7 7】

工程 2. tert-ブチル (5- ((2- ((5-メチルピリジン-2-イル) カルバモイル) フェニル) アミノ) ペンチル) カルバメートの合成

【2 5 7 8】

tert-ブチル (5- ((2- ((5-メチルピリジン-2-イル) カルバモイル) フェニル) アミノ) ペンチル) カルバメート (170mg、0.49mmol) と 5-メチルピリジン-2-アミン (70mg、0.63mmol) とのトルエン (10mL) 混合物を、一晩かけて加熱還流した。室温に降温した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=5:1) によって精製することで、所望の生成物 (100mg、50% の収率) を白色固形物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.35 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.95 (t, J = 8.4Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.78-6.70 (m, 2H), 6.57 (t, J = 7.2Hz, 1H), 3.13-3.08 (m, 2H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.45-1.37 (m, 4H), 1.36 (s, 9H)。MS (ESI) m/z = 413.3 [M+H]⁺。

30

40

【2 5 7 9】

工程 3. 2- ((5-アミノペンチル) アミノ) -N- (5-メチルピリジン-2-イル) ベンズアミドの合成

【2 5 8 0】

表題化合物を、BL1-46 の調製における標準手順に従い黄色の油状物として合成した (TFA 塩、10mg、96% の収率)。MS (ESI) m/z = 313.4 [M+H]⁺。

【2 5 8 1】

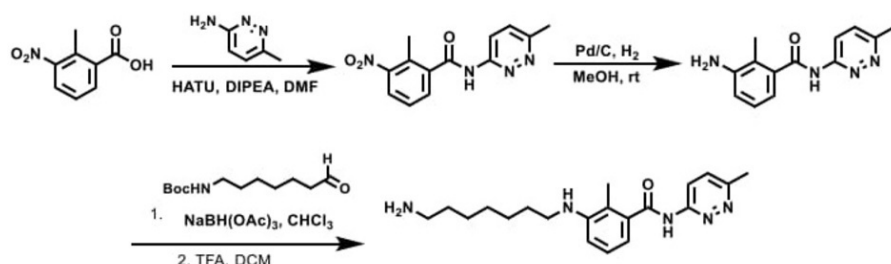
50

実施例 526. 3-((7-アミノヘプチル)アミノ)-2-メチル-N-(6-メチルピリダジン-3-イル)ベンズアミド (BL1-203)

【2582】

【化603】

スキーム 526



10

【2583】

工程 1. 2-メチル-N-(6-メチルピリダジン-3-イル)-3-ニトロベンズアミドの合成

【2584】

表題化合物を、BL1-200の調製における標準手順に従い茶色固形物として合成した (1.8 g、71%の収率)。MS (ESI) $m/z = 273.1$ [M+H]⁺。

20

【2585】

工程 2. 3-アミノ-2-メチル-N-(6-メチルピリダジン-3-イル)ベンズアミドの合成

【2586】

表題化合物を、BL1-200の調製における標準手順に従い淡黄色固形物として合成した (1.2 g、63%の収率)。MS (ESI) $m/z = 243.2$ [M+H]⁺。

【2587】

工程 3. tert-ブチル(7-((2-メチル-3-((6-メチルピリダジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)ヘプチル)カルバメートの合成

【2588】

表題化合物を、BL1-200の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (110 mg、39%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (br s, 1H), 6.69–6.62 (m, 2H), 4.97 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.12–3.07 (m, 2H), 2.92–2.88 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.61–1.56 (m, 2H), 1.37–1.21 (m, 17H)。MS (ESI) $m/z = 456.4$ [M+H]⁺。

30

【2589】

工程 4. 3-((7-アミノヘプチル)アミノ)-2-メチル-N-(6-メチルピリダジン-3-イル)ベンズアミドの合成

【2590】

表題化合物を、BL1-46の調製における標準手順に従い黄色の油状物として合成した (TFA塩、8.0 mg、77%の収率)。MS (ESI) $m/z = 356.5$ [M+H]⁺。

40

【2591】

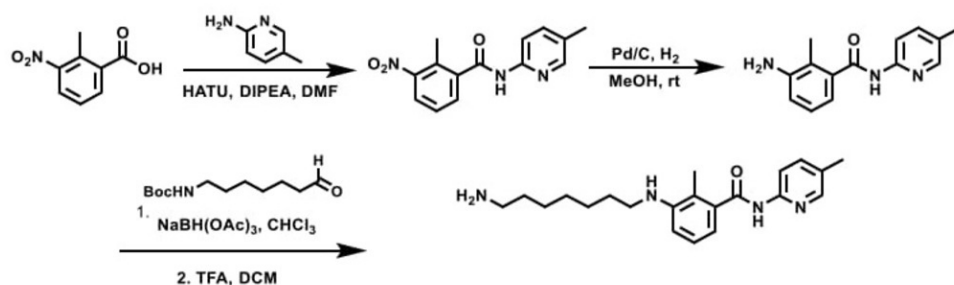
実施例 527. 3-((7-アミノヘプチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド (BL1-204)

【2592】

50

【化 6 0 4】

スキーム 527



10

【2 5 9 3】

工程 1. 2-メチル-N-(5-メチルピリジン-2-イル)-3-ニトロベンズアミドの合成

【2 5 9 4】

表題化合物を、B L 1-2 0 0 の調製における標準手順に従い淡黄色固形物として合成した (2.1 g、78% の収率)。MS (ESI) $m/z = 272.1 [M+H]^+$ 。

【2 5 9 5】

工程 2. 3-アミノ-2-メチル-N-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

20

【2 5 9 6】

表題化合物を、B L 1-2 0 0 の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (900 mg、75% の収率)。MS (ESI) $m/z = 242.2 [M+H]^+$ 。

【2 5 9 7】

工程 3. tert-ブチル (7-((2-メチル-3-((5-メチルピリジン-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)ヘプチル)カルバメートの合成

【2 5 9 8】

表題化合物を、B L 1-2 0 0 の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (160 mg、35% の収率)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.63-6.60 (m, 2H), 4.93 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.60-1.57 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 17H)。MS (ESI) $m/z = 455.4 [M+H]^+$ 。

30

【2 5 9 9】

工程 4. 3-((7-アミノヘプチル)アミノ)-2-メチル-N-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【2 6 0 0】

表題化合物を、B L 1-4 6 の調製における標準手順に従い黄色の油状物として合成した (TFA 塩、10.0 mg、90% の収率)。MS (ESI) $m/z = 355.5 [M+H]^+$ 。

40

【2 6 0 1】

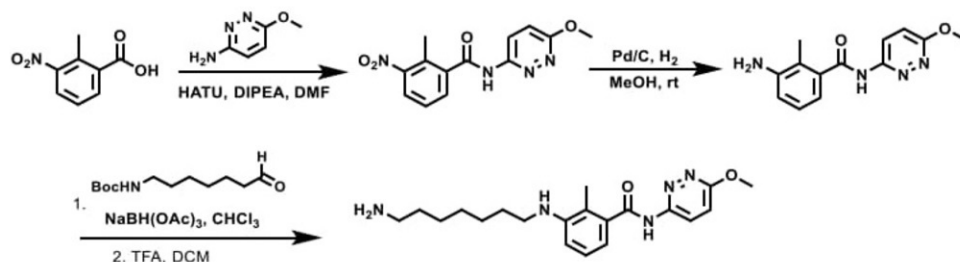
実施例 5 2 8. 3-((7-アミノヘプチル)アミノ)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド (B L 1-2 0 5)

【2 6 0 2】

50

【化 6 0 5】

スキーム 528



10

【2 6 0 3】

工程 1. N - (6 - メトキシピリダジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 3 - ニトロベンズアミドの合成

【2 6 0 4】

表題化合物を、B L 1 - 2 0 0 の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (1 . 3 3 g 、 7 0 % の収率) 。 M S (E S I) m / z = 2 8 9 . 1 [M + H] ⁺。

【2 6 0 5】

工程 2. 3 - アミノ - N - (6 - メトキシピリダジン - 3 - イル) - 2 - メチルベンズアミドの合成

20

【2 6 0 6】

表題化合物を、B L 1 - 2 0 0 の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (1 . 0 8 g 、 粗製) 。 M S (E S I) m / z = 2 5 9 . 1 [M + H] ⁺。

【2 6 0 7】

工程 3. tert - ブチル (7 - ((2 - メチル - 3 - ((5 - メチルピリジン - 2 - イル) カルバモイル) フェニル) アミノ) ヘプチル) カルバメートの合成

【2 6 0 8】

表題化合物を、B L 1 - 2 0 0 の調製における標準手順に従い白色固形物として合成した (2 7 0 m g 、 3 8 % の収率) 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 1 1 . 0 2 (s , 1 H) , 8 . 2 7 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 7 . 2 8 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 7 . 0 9 (t , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 6 . 7 5 - 6 . 6 2 (m , 3 H) , 4 . 9 7 (t , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 4 . 0 0 (s , 3 H) , 3 . 1 0 (q , J = 6 . 4 H z , 2 H) , 2 . 9 0 (q , J = 6 . 4 H z , 2 H) , 2 . 0 9 (s , 3 H) , 1 . 6 0 - 1 . 5 7 (m , 2 H) , 1 . 3 7 - 1 . 2 7 (m , 1 7 H) 。 M S (E S I) m / z = 4 7 2 . 4 [M + H] ⁺。

30

【2 6 0 9】

工程 4. 3 - ((7 - アミノヘプチル) アミノ) - N - (6 - メトキシピリダジン - 3 - イル) - 2 - メチルベンズアミドの合成

【2 6 1 0】

表題化合物を、B L 1 - 4 6 の調製における標準手順に従い黄色の油状物として合成した (T F A 塩、 1 0 . 0 m g 、 8 9 % の収率) 。 M S (E S I) m / z = 3 7 2 . 5 [M + H] ⁺。

40

【2 6 1 1】

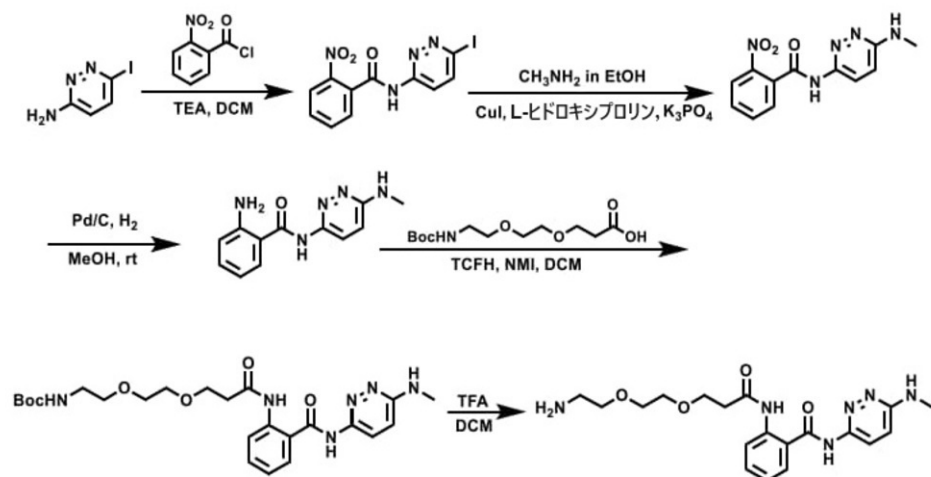
実施例 5 2 9. 2 - (3 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミド) - N - (6 - (メチルアミノ) ピリダジン - 3 - イル) ベンズアミド (B L 1 - 2 0 6)

【2 6 1 2】

50

【化 6 0 6】

スキーム 529



10

【2 6 1 3】

工程 1. N - (6 - ヨードピリダジン - 3 - イル) - 2 - ニトロベンズアミドの合成

【2 6 1 4】

20

表題化合物を、B L 1 - 6 4 の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (1 . 0 g 、 8 0 % の収率) 。 M S (E S I) m / z = 3 7 1 . 1 [M + H] ⁺。

【2 6 1 5】

工程 2. N - (6 - (メチルアミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 2 - ニトロベンズアミドの合成

【2 6 1 6】

エタノール性メチルアミン溶液 (e t h a n o l i c s o l u t i o n m e t h y l a m i n e) (1 0 m l の 3 0 % 溶液) 中の N - (6 - ヨードピリダジン - 3 - イル) - 2 - ニトロベンズアミド (5 0 0 m g 、 1 . 3 5 m m o l) 、 C u I (3 0 m g 、 0 . 1 4 m m o l) 、 L - ヒドロキシプロリン (4 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l) 、 および K ₃ P O ₄ (8 5 0 m g 、 4 . 0 m m o l) の混合物を、N₂ 雰囲気下、5 0 ° C で一晩攪拌した。室温に降温した後、混合物を水 (2 0 m L) でクエンチし、E t O A c (2 0 m L で 3 回) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (E A) および分取 H P L C によって精製することで、所望の生成物 (1 5 0 m g 、 4 0 % の収率) を黄色固形物として得た。M S (E S I) m / z = 2 7 4 . 2 [M + H] ⁺。

30

【2 6 1 7】

残りの工程を、B L 1 - 5 5 の調製における手順に従い行うことで、所望の生成物 (T F A 塩、1 5 m g 、 4 5 % の収率) を黄色の油状物として得た。M S (E S I) m / z = 4 0 3 . 4 [M + H] ⁺。

40

【2 6 1 8】

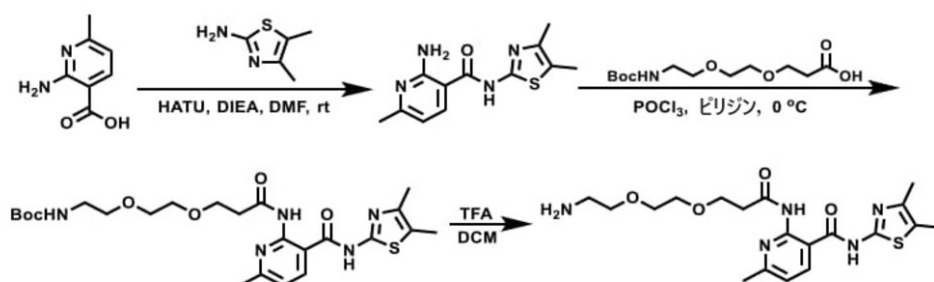
実施例 5 3 0. 2 - (3 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミド) - N - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 6 - メチルニコチンアミド (B L 1 - 2 0 7)

【2 6 1 9】

50

【化 6 0 7】

スキーム 530



10

【2 6 2 0】

工程 1. 2-アミノ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-6-メチルニコチンアミドの合成

【2 6 2 1】

2-アミノ-6-メチルニコチン酸 (500 mg、3.29 mmol)、4,5-ジメチルチアゾール-2-アミン (506 mg、3.95 mmol)、HATU (1.50 g、3.95 mmol)、および DIEA (849 mg、6.58 mmol) の DMF (5 mL) 溶液を、室温で 1 時間撹拌した。混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 1 : 1) によって精製することで、表題化合物 (400 mg、46% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 263.2 [M+H]⁺。

20

【2 6 2 2】

工程 2. tert-ブチル(2-(2-(3-(3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-6-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメートの合成

【2 6 2 3】

2-アミノ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-6-メチルニコチンアミド (400 mg、1.53 mmol) と 2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-oic 酸 (508 mg、1.83 mmol) とのピリジン (4 mL) 溶液に、POCl₃ (234 mg、1.53 mmol) を 0 °C で添加した。混合物を 0 °C で 1 時間撹拌した後、MeOH (2 mL) でクエンチした。混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物 (500 mg、63% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 522.3 [M+H]⁺。

30

【2 6 2 4】

工程 3. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-4-(メチルアミノ)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【2 6 2 5】

TFA (4 mL) および DCM (4 mL) 中の tert-ブチル(2-(2-(3-(3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-6-メチルピリジン-2-イル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメート (500 mg、0.959 mmol) 溶液を、室温で 2 時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製することで、表題化合物 (TFA 塩、400 mg、78% の収率) を黄色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.87-8.86 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.71-3.65 (m, 6H), 3.08 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。MS (ESI) m/z = 422.

40

50

2 [M + H]⁺。

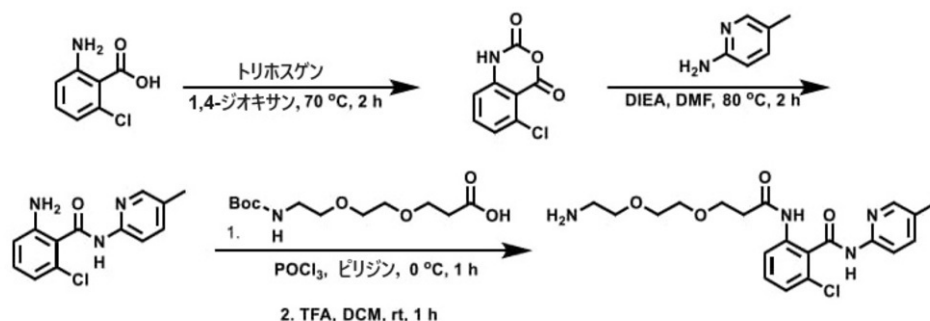
【2626】

実施例531. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-6-クロロ-N-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド (BL1-208)

【2627】

【化608】

スキーム 531



10

【2628】

BL1-208を、BL1-134の調製における標準手順に従い黄色の油状物として合成した (TFA塩、100mg、4工程にわたり4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 5H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 3.47-3.46 (m, 6H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.01-1.99 (m, 2H)。MS (ESI) m/z = 421.3 [M + H]⁺。

20

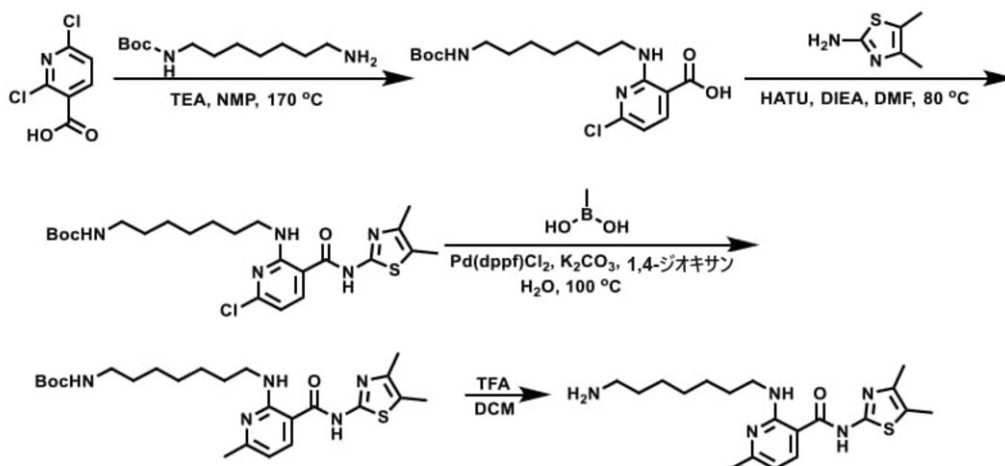
【2629】

実施例532. 2-((7-アミノヘプチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-6-メチルニコチンアミド (BL1-209)

【2630】

【化609】

スキーム 532



40

【2631】

工程1. 2-((7-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘプチル)アミノ)-6-クロロニコチン酸の合成

【2632】

50

2, 6-ジクロロニコチン酸 (835 mg、4.35 mmol)、tert-ブチル (7-アミノヘプチル) カルバメート (500 mg、2.17 mmol)、および TEA (658 mg、6.52 mmol) の NMP (5 mL) 溶液を、170 °C で 2 時間撹拌した。室温に降温した後、混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL で 3 回) で抽出した。得られた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 3 : 1) によって精製することで、表題化合物 (400 mg、48 % の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 386.2 [M+H]⁺。

【2633】

工程 2. tert-ブチル (7-((6-クロロ-3-((4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) カルバモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ヘプチル) カルバメートの合成

10

【2634】

2-((7-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ヘプチル) アミノ)-6-クロロニコチン酸 (400 mg、1.04 mmol)、4, 5-ジメチルチアゾール-2-アミン (200 mg、1.56 mmol)、HATU (789 mg、2.07 mmol)、および DIEA (402 mg、3.12 mmol) の DMF (4 mL) 溶液を、80 °C で 1 時間撹拌した。室温に降温した後、混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL で 3 回) で抽出した。得られた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 3 : 1) によって精製することで、表題化合物 (200 mg、39 % の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 496.2 [M+H]⁺。

20

【2635】

工程 3. tert-ブチル (7-((3-((4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) カルバモイル)-6-メチルピリジン-2-イル) アミノ) ヘプチル) カルバメートの合成

【2636】

tert-ブチル (7-((6-クロロ-3-((4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) カルバモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ヘプチル) カルバメート (200 mg、0.404 mmol)、メチルボロン酸 (242 mg、4.04 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (30 mg、0.0404 mmol)、および K₂CO₃ (168 mg、1.21 mmol) の 1, 4-ジオキサン / H₂O (2 mL、5 : 1) 溶液を、不活性雰囲気下、100 °C で 2 時間撹拌した。室温に降温した後、混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL で 3 回) で抽出した。得られた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 3 : 1) によって精製することで、表題化合物 (140 mg、73 % の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 476.4 [M+H]⁺。

30

【2637】

工程 4. 2-((7-アミノヘプチル) アミノ)-N-((4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)-6-メチルニコチンアミド) の合成

40

【2638】

DCM (1 mL) および TFA (1 mL) 中の tert-ブチル (7-((3-((4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) カルバモイル)-6-メチルピリジン-2-イル) アミノ) ヘプチル) カルバメート (140 mg、0.294 mmol) 溶液を、室温で 2 時間撹拌した。混合物を高真空下で濃縮することで、表題化合物 (TFA 塩、100 mg、70 % の収率) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32-8.30 (m, 1H), 7.62 (br s, 3H), 6.57-7.64 (m, 1H), 3.48 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.6

50

3-1.61 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.35-1.33 (m, 6H)。MS (ESI) $m/z = 376.3$ [M+H]⁺。

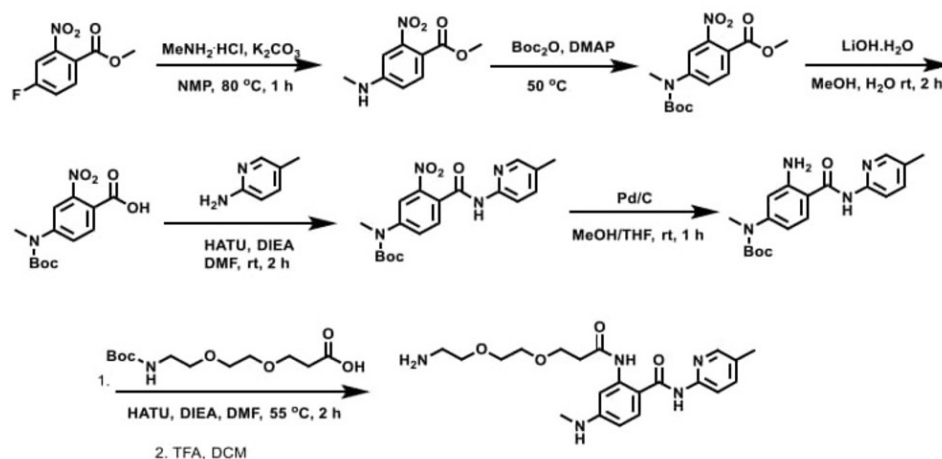
【2639】

実施例533. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-4-(メチルアミノ)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド (BL1-210)

【2640】

【化610】

スキーム 533



10

20

【2641】

BL1-210を、BL1-145の調製における標準手順に従い黄色の油状物として合成した (TFA塩、48.6 mg、7工程にわたり1%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.82-7.72 (m, 5H), 6.28 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.82-4.76 (m, 2H), 3.73 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.56-3.54 (m, 6H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.57 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)。MS (ESI) $m/z = 416.3$ [M+H]⁺。

30

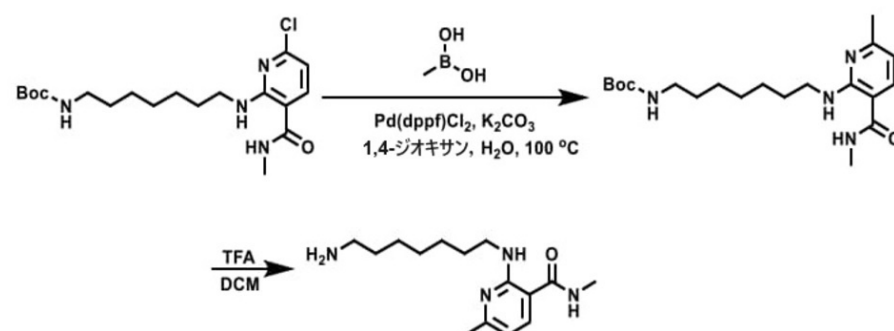
【2642】

実施例534. 2-((7-アミノヘプチル)アミノ)-N,6-ジメチルニコチンアミド (BL1-211)

【2643】

【化611】

スキーム 534



40

【2644】

50

BL1-211を、BL1-209の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(TFA塩、183mg、2工程にわたり62%の収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (brs, 1H), 8.51 (brs, 1H), 7.93-7.92 (m, 1H), 7.66 (brs, 3H), 6.52 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.40 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.73 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.59-1.51 (m, 4H), 1.37-1.28 (m, 6H)。MS (ESI) m/z = 279.3 [M+H]⁺。

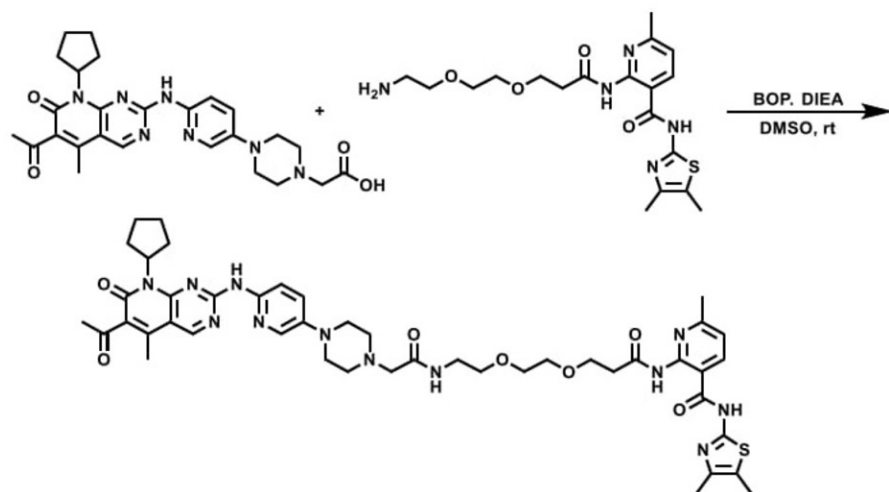
【2645】

実施例535. 2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-6-メチルニコチンアミド(CPD-336)

【2646】

【化612】

スキーム 535



【2647】

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)酢酸(13.19mg、0.026mmol)と2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-6-メチルニコチンアミド(10mg、0.024mmol)とのDMSO(1.0mL)溶液に、BOP(19.37mg、0.095mmol)およびDIPEA(30.66mg、0.237mmol、39.21μL)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を分取HPLCおよび逆相クロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物(TFA塩、1.50mg、4%の収率)を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 909.7 [M+H]⁺。

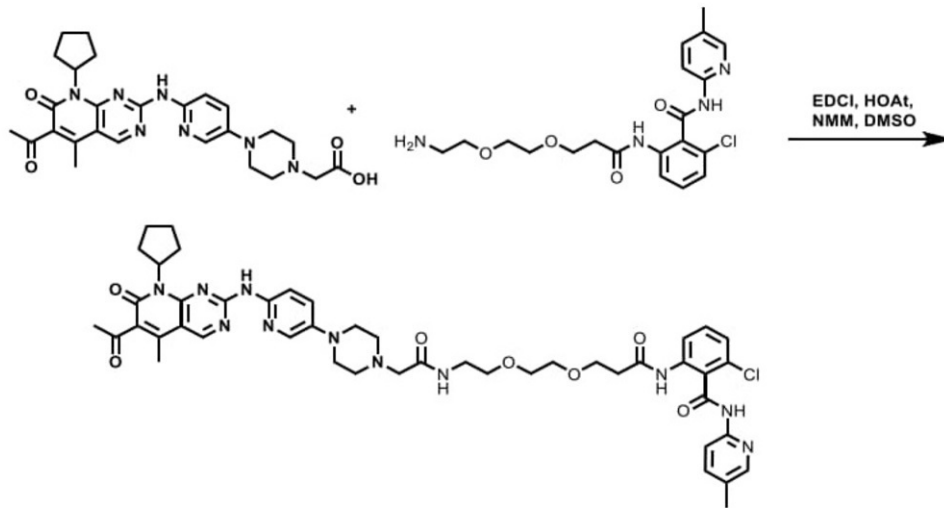
【2648】

実施例536. 2-(3-(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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-6-メチルニコチンアミド(CPD-337)

【2649】

【化 6 1 3】

スキーム 536



10

【2 6 5 0】

CPD-337を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（5.64 mg、21%の収率）。MS（ESI） $m/z = 908.8 [M+H]^+$ 。

20

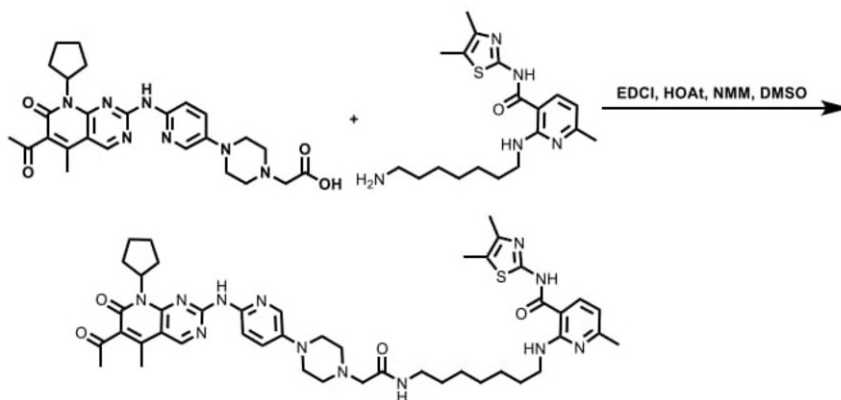
【2 6 5 1】

実施例 537. 2-((7-(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)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-6-メチルニコチンアミド (CPD-338)

【2 6 5 2】

【化 6 1 4】

スキーム 537



30

40

【2 6 5 3】

CPD-338を、CPD-042の調製における標準手順に従い合成した（3.1 mg、36%の収率）。MS（ESI） $m/z = 863.8 [M+H]^+$ 。

【2 6 5 4】

実施例 538. 2-(3-(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)アセトアミド)エ

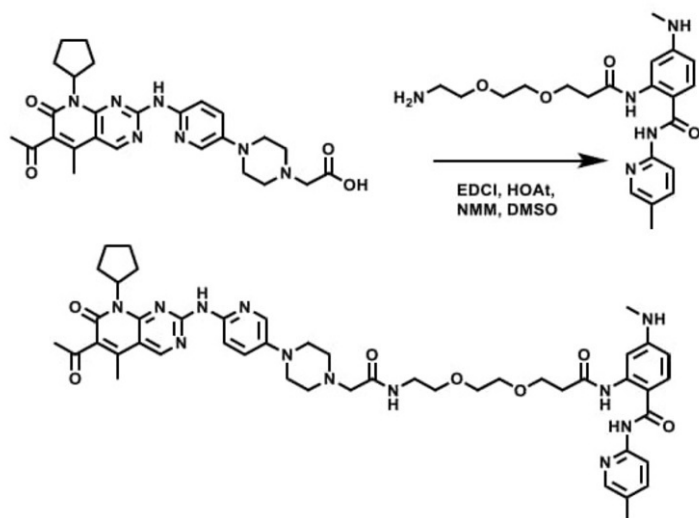
50

トキシ) エトキシ) プロパンアミド) - 4 - (メチルアミノ) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンズアミド (CPD - 339)

【2655】

【化615】

スキーム 538



10

20

【2656】

CPD - 339 を、CPD - 042 の調製における標準手順に従い合成した (8.93 mg、26% の収率)。MS (ESI) $m/z = 903.8$ [M+H]⁺。

【2657】

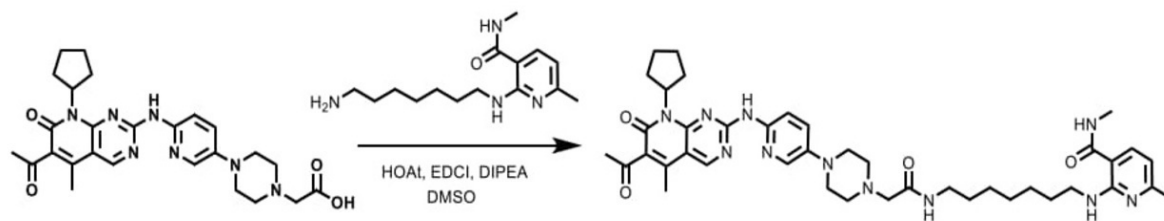
実施例 539. 2 - (3 - (2 - (2 - (2 - (4 - (6 - (6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド) エトキシ) エトキシ) プロパンアミド) - N - (4, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 6 - メチルニコチンアミド (CPD - 340)

30

【2658】

【化616】

スキーム 539



40

【2659】

CPD - 340 を、CPD - 042 の調製における標準手順に従い合成した (2.15 mg、28% の収率)。MS (ESI) $m/z = 766.8$ [M+H]⁺。

【2660】

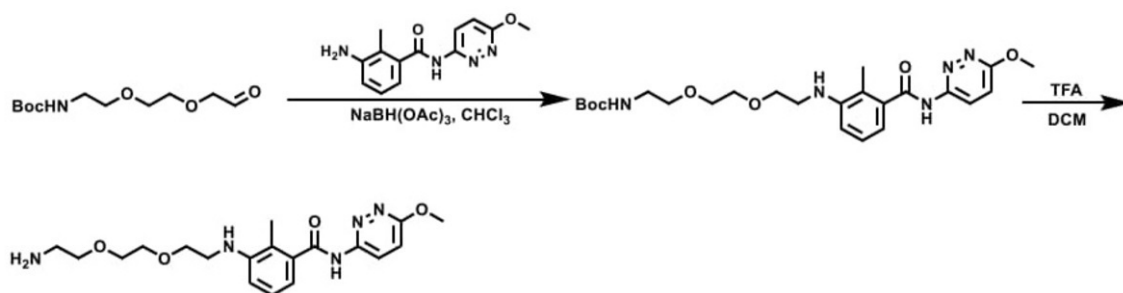
実施例 540. 3 - ((2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) エチル) アミノ) - N - (6 - メトキシピリダジン - 3 - イル) - 2 - メチルベンズアミド (BL1 - 212)

【2661】

50

【化 6 1 7】

スキーム 540



10

【2 6 6 2】

工程 1. tert-ブチル (2- (2- (2- ((3- ((6-メトキシピリダジン-3-イル) カルバモイル) -2-メチルフェニル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバメートの合成

【2 6 6 3】

3-アミノ-N- (6-メトキシピリダジン-3-イル) -2-メチルベンズアミド (350 mg、1.36 mmol) の CHCl_3 (10 mL) 溶液に、tert-ブチル (2- (2- (2-オキソエトキシ) エトキシ) エチル) カルバメート (402 mg、1.63 mmol) および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (577 mg、2.72 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、 NaHCO_3 でクエンチし、 EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) によって精製することで、所望の生成物 (85 mg、13% の収率) を白色固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.75-6.70 (m, 3H), 4.93 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.61 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.56-3.52 (m, 4H), 3.39 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.31-3.28 (m, 2H), 3.07 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。MS (ESI) $m/z = 490.4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

20

30

【2 6 6 4】

工程 2. 3- ((2- (2- (2-アミノエトキシ) エトキシ) エチル) アミノ) -N- (6-メトキシピリダジン-3-イル) -2-メチルベンズアミドの合成

【2 6 6 5】

tert-ブチル (2- (2- (2- ((3- ((6-メトキシピリダジン-3-イル) カルバモイル) -2-メチルフェニル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバメート (15 mg、0.031 mmol) の DCM (2 mL) 溶液に、TFA (1 mL) を 0°C で添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した後、溶媒を真空下で取り除くことによって、所望の生成物 (15.4 mg、97% の収率) を TFA 塩として得た。MS (ESI) $m/z = 390.5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

【2 6 6 6】

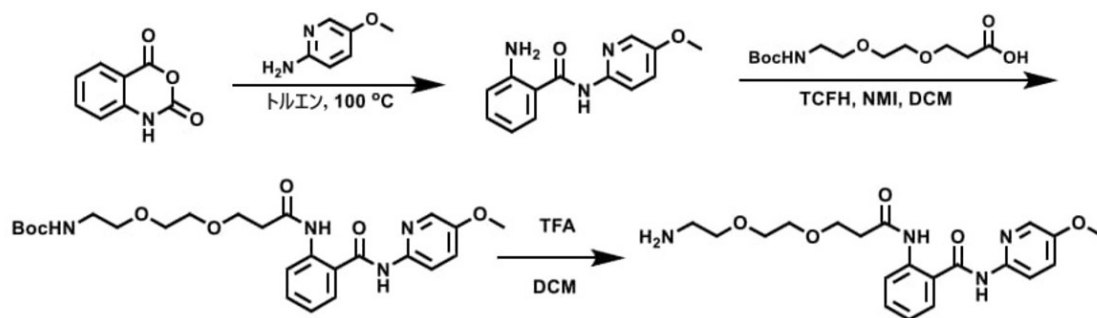
実施例 541. 2- (3- (2- (2-アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミド) -N- (5-メトキシピリジン-2-イル) ベンズアミド (BL1-213)

【2 6 6 7】

50

【化 6 1 8】

スキーム 541



10

【2 6 6 8】

工程 1. 2-アミノ-N-(5-メトキシピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【2 6 6 9】

5-メトキシピリジン-2-アミン (500 mg、4.03 mmol) と 1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン (789 mg、4.84 mmol) とのトルエン (30 mL) 混合物を、一晩かけて加熱還流した。室温に降温した後、溶媒を取り除き、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) および分取 TLC によって精製することで、所望の生成物 (138 mg、14% の収率) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.21–7.16 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.56–6.52 (m, 1H), 6.40 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)。MS (ESI) m/z = 244.1 [M+H]⁺。

20

【2 6 7 0】

工程 2. tert-ブチル (2-(2-(3-(2-(5-メトキシピリジン-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメートの合成

30

【2 6 7 1】

2-アミノ-N-(5-メトキシ-2-ピリジル)ベンズアミド (20 mg、0.082 mmol) と 2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-oic 酸 (34.2 mg、0.123 mmol) との DCM (10 mL) 混合物に、NMI (33.7 mg、0.41 mmol) および TCFH (5.93 mg、0.16 mmol) を 0 °C で添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した後、濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物 (25 mg、61% の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 503.6 [M+H]⁺。

40

【2 6 7 2】

工程 3. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メトキシピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【2 6 7 3】

tert-ブチル (2-(2-(3-(2-(5-メトキシピリジン-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメート (25 mg、0.05 mmol) の DCM (2 mL) 溶液に、TFA (1 mL) を 0 °C で添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した後、溶媒を真空下で取り除くことで、所望の生成物 (25.7 mg、70% の収率) を TFA 塩として得た。MS (ESI) m/z = 403.5 [M+H]⁺。

50

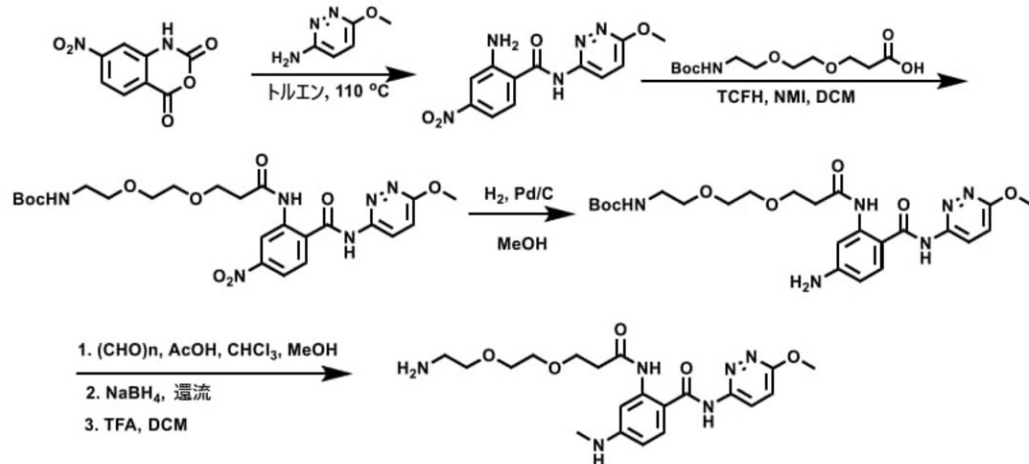
【2674】

実施例542. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メトキシピリジン-2-イル)ベンズアミド (BL1-214)

【2675】

【化619】

スキーム542



10

20

【2676】

工程1. 2-アミノ-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-4-ニトロベンズアミドの合成

【2677】

7-ニトロ-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン (4.2 g、20 mmol) と 6-メトキシピリダジン-3-アミン (3.0 g、24 mmol) とのトルエン (80 mL) 溶液を、110 °Cで一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=100:1) によって精製することで、所望の生成物 (4.8 g、83%の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 290.3 [M+H]⁺。

30

【2678】

工程2. tert-ブチル(2-(2-(3-(2-(6-メトキシピリダジン-3-イル)カルバモイル)-5-ニトロフェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメートの合成

【2679】

2-アミノ-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-4-ニトロベンズアミド (1.25 g、3.61 mmol) と 2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-酸 (1.0 g、4.33 mmol) との CH₂Cl₂ (20 mL) 溶液に、TCFH (1.52 g、5.4 mmol) および NMI (820 mg、10.0 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した後、NH₄Cl 溶液でクエンチし、DCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=3:1) によって精製することで、表題化合物 (800 mg、41%の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 549.3 [M+H]⁺。

40

【2680】

工程3. tert-ブチル(2-(2-(3-(5-アミノ-2-(6-メトキシピリダジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメートの合成

【2681】

50

tert-ブチル(2-(2-(3-((2-(6-メトキシピリダジン-3-イル)カルバモイル)-5-ニトロフェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメート(800mg、1.46mmol)のMeOH(15mL)溶液に、Pd/C(80.0mg)を添加した。反応混合物をH₂下、室温で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮することで粗生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル中で0~100%EtOAc)によって精製することで、所望の生成物(400mg、53%の収率)を黄色固形物として得た。MS(ESI)m/z=519.2[M+H]⁺。

【2682】

工程4. tert-ブチル(2-(2-(3-((2-(6-メトキシピリダジン-3-イル)カルバモイル)-5-(メチルアミノ)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメートの合成

10

【2683】

CHCl₃(10.0mL)およびMeOH(10.0mL)中のtert-ブチル(2-(2-(3-((5-アミノ-2-(6-メトキシピリダジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメート(330mg、0.64mmol)の溶液に、パラホルムアルデヒド(30.0mg)、およびAcOH一滴を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、NaBH₄(190mg、5.0mmol)を添加した。混合物を一晩かけて加熱還流した。次いでこれをNH₄Cl溶液でクエンチし、DCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル中で0~100%EtOAc)によって精製することで、表題化合物(180mg、50%の収率)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.51(s, 1H), 10.82(s, 1H), 8.08(d, J=9.2Hz, 1H), 7.85(d, J=9.2Hz, 1H), 7.78(d, J=2.0Hz, 1H), 7.25(d, J=9.6Hz, 1H), 6.70(t, J=5.0Hz, 1H), 6.63-6.58(m, 1H), 6.29(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 4.01(s, 3H), 3.69(t, J=6.0Hz, 2H), 3.51-3.44(m, 4H), 3.33(t, J=6.0Hz, 2H), 3.04-2.99(m, 2H), 2.73(d, J=4.8Hz, 3H), 2.54(t, J=6.0Hz, 2H), 1.35(s, 9H)。MS(ESI)m/z=533.4[M+H]⁺。

20

30

【2684】

工程5. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-4-(メチルアミノ)ベンズアミドの合成

【2685】

表題化合物を、BL1-212の調製における工程2の手順に従い合成することで、所望の生成物(18mg、88%の収率)をTFA塩として得た。MS(ESI)m/z=433.4[M+H]⁺。

【2686】

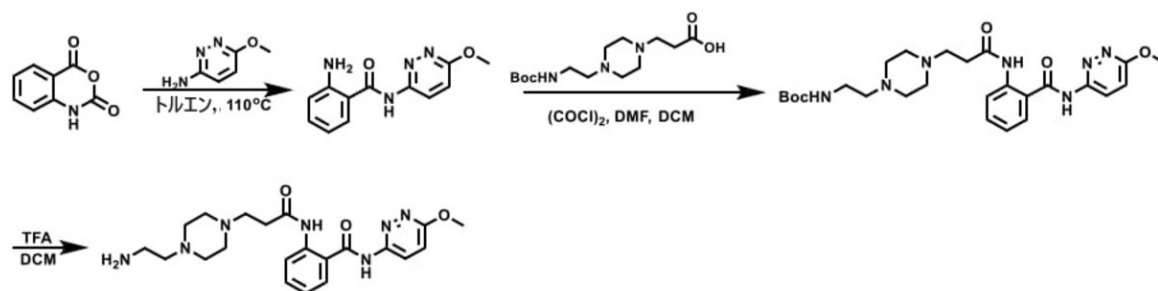
実施例543. 2-(3-(4-(2-アミノエチル)ピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド(BL1-215)

40

【2687】

【化 6 2 0】

スキーム 543



10

【2 6 8 8】

工程 1. 2-アミノ-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミドの合成

【2 6 8 9】

1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン(4.9g、30mmol)のトルエン(40mL)溶液に、6-メトキシピリダジン-3-アミン(4.1g、33mmol)を添加した。反応混合物をN₂雰囲気下、110℃で一晩撹拌した。反応物を室温に降温した後、溶媒を減圧下で取り除き、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH=100:1)によって精製することで、所望の生成物(5.8g、80%の収率)を黄色固形物として得た。MS(ESI)m/z=245.3[M+H]⁺。

20

【2 6 9 0】

工程 2. tert-ブチル(2-(4-(3-(2-(6-メトキシピリダジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロピル)ピペラジン-1-イル)エチル)カルバメートの合成

【2 6 9 1】

3-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)プロパン酸(460mg、1.5mmol)のDCM(10mL)溶液に、塩化オキサリル(233mg、1.8mmol)、続いてDMF二滴を添加した。反応混合物を室温で30分間撹拌した後、DCM(5mL)中の2-アミノ-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド(447mg、1.8mmol)に滴加した。得られた混合物を室温で16時間撹拌した。溶液を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(DCM/MeOH=50:1)によって精製することで、所望の生成物(280mg、35%の収率)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.25(brs, 1H), 10.48(brs, 1H), 8.20(d, J=9.2Hz, 1H), 7.99(d, J=8.0Hz, 1H), 7.77(dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.51(d, J=6.8Hz, 1H), 7.31(d, J=9.2Hz, 1H), 7.23-7.19(m, 1H), 6.63(brs, 1H), 4.01(s, 3H), 3.00(brs, 2H), 2.58-2.51(m, 4H), 2.42-2.27(m, 10H), 1.37(s, 9H)。MS(ESI)m/z=528.4[M+H]⁺。

30

40

【2 6 9 2】

工程 3. 2-(3-(4-(2-アミノエチル)ピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミドの合成

【2 6 9 3】

表題化合物を、BL1-212の調製における工程2の手順に従い合成することで、所望の生成物(10mg、97%の収率)をTFA塩として得た。MS(ESI)m/z=428.4[M+H]⁺。

【2 6 9 4】

実施例 544. 2-(5-(4-アミノピペリジン-1-イル)ペンタンアミド)-N-

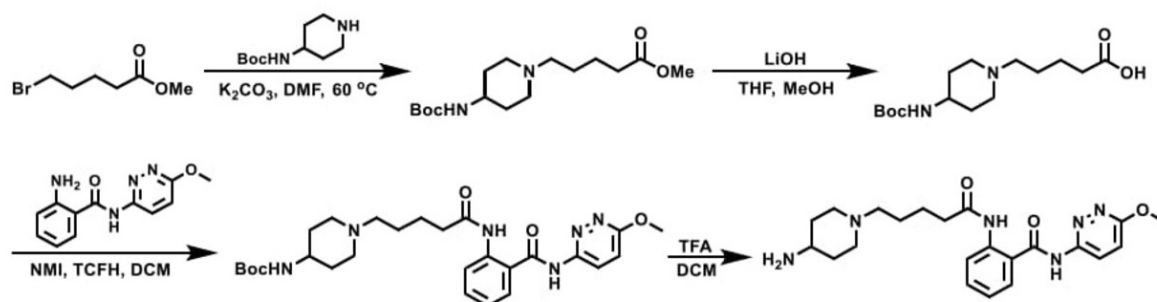
50

(6-メトキシピリダジン-3-イル) ベンズアミド (B L 1-216)

【2695】

【化621】

スキーム 544



10

【2696】

工程1. メチル5-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ペンタノエートの合成

【2697】

メチル5-ブロモペンタノエート (1.0 g、5.13 mmol)、tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート (1.23 g、6.15 mmol)、および K_2CO_3 (1.42 g、10.26 mmol) の DMF (20 mL) 混合物を、60 °C で一晩加熱した。室温に降温した後、混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=1:1) によって精製することで、所望の生成物 (800 mg、50% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 315.2 $[M+H]^+$ 。

20

【2698】

工程2. 5-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ペンタン酸の合成

【2699】

THF (10.0 mL) および MeOH (3.0 mL) 中のメチル5-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ペンタノエート (500 mg、1.59 mmol) の溶液に、LiOH (H_2O 中で 2.0 M、1.5 mL、3.0 mmol) を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残渣を H_2O (5.0 mL) で希釈し、1 M HCl で酸性化することで pH = 5~6 とした。溶液を凍結乾燥することで、所望の生成物 (500 mg、粗製) を白色固形物として得て、これをさらに精製することなく次の工程に直接使用した。MS (ESI) m/z = 301.1 $[M+H]^+$ 。

30

【2700】

工程3. tert-ブチル(1-(5-(2-(6-メトキシピリダジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-5-オキソペンチル)ピペリジン-4-イル)カルバメートの合成

40

【2701】

5-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)ペンタン酸 (500 mg、粗製) の CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液に、2-アミノ-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド (250 mg、1.03 mmol)、TCFH (400 mg、1.5 mmol)、および NMI (250 mg、3.0 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、 NH_4Cl 溶液でクエンチし、DCM で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH=10:1) および分取 HPLC によって精製することで、所望の生成物 (120 mg、23% の収率) を白色

50

固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.19 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.19 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.54–7.50 (m, 1H), 7.30 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.23–7.18 (m, 1H), 6.70 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.17–3.11 (m, 1H), 2.75–2.69 (m, 2H), 2.30 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 2.18 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 1.80 (t, $J=10.8\text{ Hz}$, 2H), 1.65–1.60 (m, 2H), 1.56–1.48 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.41–1.29 (m, 4H)。MS (ESI) $m/z = 527.4$ [$M+H$] $^+$ 。

10

【2702】

工程4.2 – (5 – (4 – アミノピペリジン – 1 – イル) ペンタンアミド) – N – (6 – メトキシピリダジン – 3 – イル) ベンズアミドの合成

【2703】

表題化合物を、BL1-212の調製における工程2の手順に従い合成することで、所望の生成物 (10mg、97%の収率) をTFA塩として得た。MS (ESI) $m/z = 427.4$ [$M+H$] $^+$ 。

【2704】

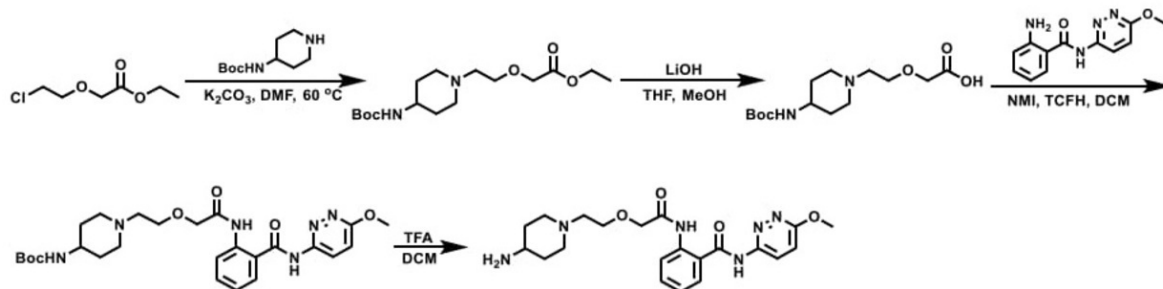
実施例545. 2 – (2 – (2 – (4 – アミノピペリジン – 1 – イル) エトキシ) アセトアミド) – N – (6 – メトキシピリダジン – 3 – イル) ベンズアミド (BL1-217)

20

【2705】

【化622】

スキーム 545



30

【2706】

BL1-217を、BL1-216を調製する手順に従いTFA塩として合成した (13.3mg、4工程にわたり4%の収率)。MS (ESI) $m/z = 429.4$ [$M+H$] $^+$ 。

【2707】

実施例546. 2 – (3 – (2 – (4 – アミノピペリジン – 1 – イル) エトキシ) プロパンアミド) – N – (6 – メトキシピリダジン – 3 – イル) ベンズアミド (BL1-218)

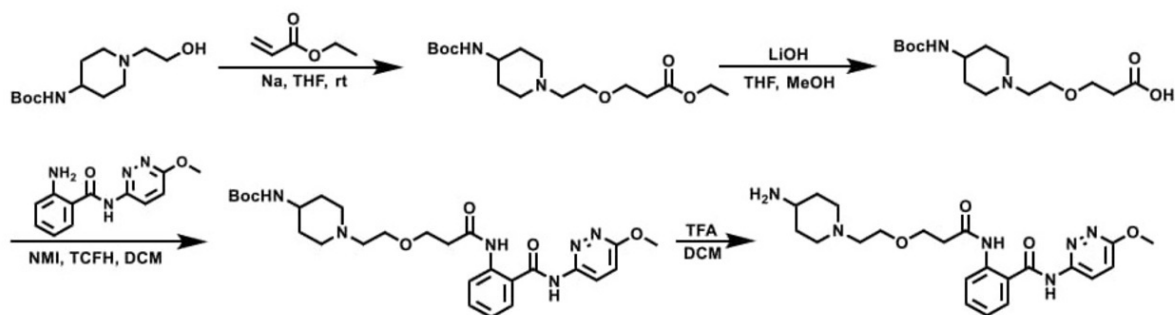
40

【2708】

50

【化 6 2 3】

スキーム 546



10

【2 7 0 9】

工程 1. エチル 3 - (2 - (4 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) プロパノエートの合成

【2 7 1 0】

t e r t - ブチル (1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 4 - イル) カルバメート (1 . 0 g 、 4 . 1 m m o l) およびアクリル酸エチル (6 2 0 m g 、 6 . 1 3 m m o l) の T H F (2 0 . 0 m L) 溶液に、Na (1 0 0 m g 、 4 . 1 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (D C M / M e O H = 1 0 : 1) によって精製することで、所望の生成物 (5 0 0 m g 、 2 7 % の収率) を無色の油状物として得た。

20

【2 7 1 1】

M S (E S I) m / z = 3 4 5 . 3 [M + H] ⁺。

【2 7 1 2】

残りの工程を、B L 1 - 2 1 6 の調製における手順に従い行うことで、所望の生成物 (1 0 m g 、 3 工程にわたり 2 2 % の収率) を T F A 塩として得た。M S (E S I) m / z = 4 4 3 . 4 [M + H] ⁺。

【2 7 1 3】

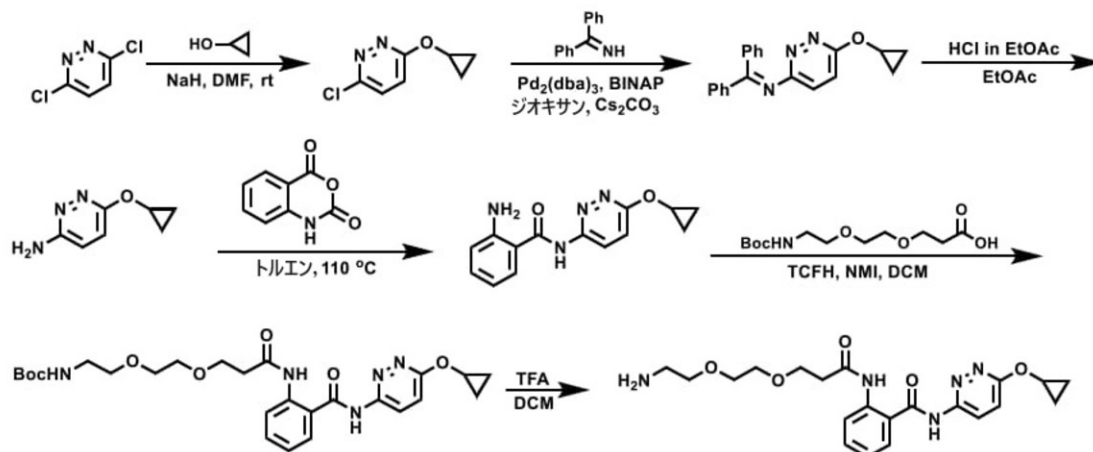
実施例 5 4 7 . 2 - (3 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミド) - N - (6 - シクロプロポキシピリダジン - 3 - イル) ベンズアミド (B L 1 - 2 2 0)

30

【2 7 1 4】

【化 6 2 4】

スキーム 547



40

【2 7 1 5】

工程 1 . 3 - クロロ - 6 - シクロプロポキシピリダジンの合成

50

【2716】

シクロプロパノール (580 mg、10.0 mmol) の DMF (15.0 mL) 溶液に、NaH (鉱油中で60%、200 mg、5.0 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で30分間攪拌した後、DMF (5.0 mL) 中の3,6-ジクロロピリダジン (750 mg、5.0 mmol) を混合物に滴加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した後、NH₄Cl 溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (石油/酢酸エチル=10:1) によって精製することで、所望の生成物 (650 mg、76% の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 171.2 [M+H]⁺。

【2717】

工程2. N-(6-シクロプロボキシピリダジン-3-イル)-1,1-ジフェニルメタンイミンの合成

【2718】

3-クロロ-6-シクロプロボキシピリダジン (340 mg、2.0 mmol)、ジフェニルメタンイミン (380 mg、2.08 mmol)、Cs₂CO₃ (1.14 g、3.48 mmol)、BINAP (230 mg、0.36 mmol)、および Pd₂(dba)₃ (165 mg、0.18 mmol) の1,4-ジオキサン (20.0 mL) 混合物を、一晩かけて加熱還流した。室温に降温した後、反応物を NH₄Cl 溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (石油/酢酸エチル=5:1) によって精製することで、所望の生成物 (450 mg、71% の収率) を黄色の油状物として得た。MS (ESI) m/z = 316.2 [M+H]⁺。

【2719】

工程3. 6-シクロプロボキシピリダジン-3-アミンの合成

【2720】

6-シクロプロボキシ-N-(ジフェニルメチレン)467イリダジン (yridazine)-3-アミン (450 mg、1.43 mmol) の EtOAc (10.0 mL) 溶液に、HCl (EA 中で6.0 M、10 mL) を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残渣を H₂O (5.0 mL) で希釈し、pH 値を NaOH 水溶液 (1 M) で pH 5~6 に調整した。水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物 (150 mg、69% の収率) を黄色の油状物として得た。MS (ESI) m/z = 152.1 [M+H]⁺。

【2721】

残りの工程を、BL1-213 の調製における手順に従い行うことで、所望の生成物 (29.5 mg、3工程にわたり40% の収率) を TFA 塩として得た。MS (ESI) m/z = 430.4 [M+H]⁺。

【2722】

実施例548. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-イソプロボキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド (BL1-221)

【2723】

10

20

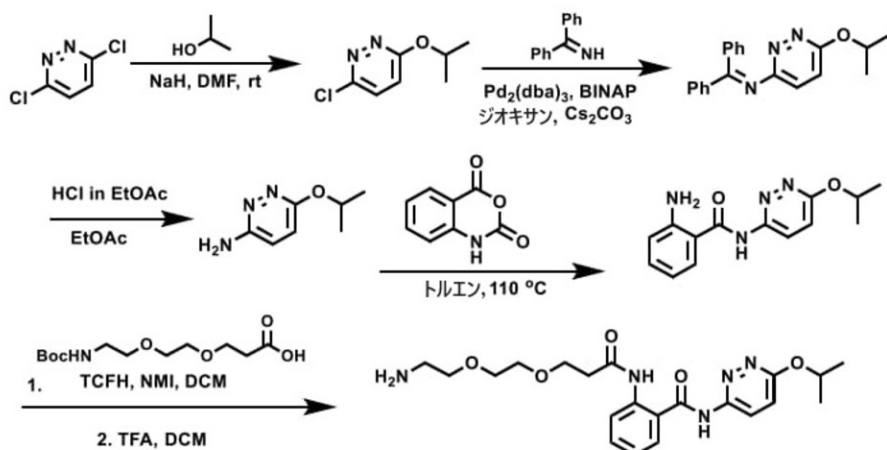
30

40

50

【化 6 2 5】

スキーム 548



10

【2 7 2 4】

BL1-221を、BL1-220およびBL1-213を調製する手順に従いTFA塩として合成した(25mg、6工程にわたり9%の収率)。MS(ESI)m/z=432.4[M+H]⁺。

20

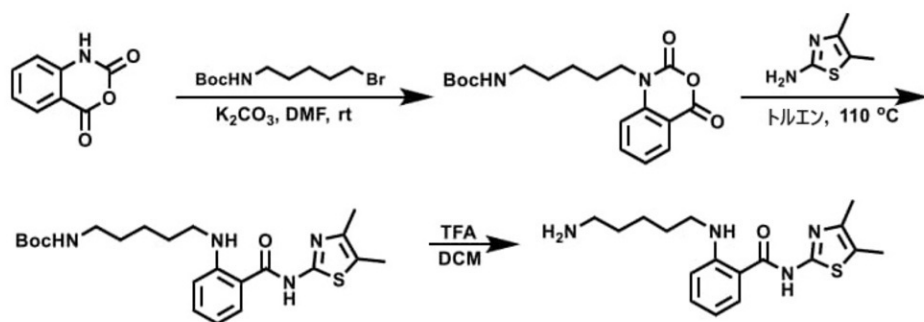
【2 7 2 5】

実施例549. 2-((5-アミノペンチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(BL1-223)

【2 7 2 6】

【化 6 2 6】

スキーム 549



30

【2 7 2 7】

工程1. tert-ブチル(5-(2,4-ジオキサ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-1(4H)-イル)ペンチル)カルバメートの合成

【2 7 2 8】

1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン(300mg、1.84mol)のDMF(10mL)溶液に、炭酸カリウム(508mg、3.68mmol)およびtert-ブチル(5-ブロモペンチル)カルバメート(488mg、1.84mol)を添加した。反応混合物を室温で8時間攪拌した後、水に注ぎ入れ、EtOAc(30mLで2回)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1:1)によって精製することで、所望の生成物(301mg、47%の収率)を白色固形物として得た。MS(ESI)m/z=349.2[M+H]⁺。

40

【2 7 2 9】

工程2. tert-ブチル(5-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)

50

カルバモイル) フェニル) アミノ) ペンチル) カルバメートの合成

【2730】

tert-ブチル (5-(2,4-ジオキソ-2,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] [1,3] オキサジン-1-イル) ペンチル) カルバメート (300 mg、0.86 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、4,5-ジメチルチアゾール-2-アミン (110 mg、0.86 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 110 °C で一晩攪拌した。室温に降温した後、混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=5:1) によって精製することで、所望の生成物 (159 mg、43% の収率) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.03 (s, 1H), 7.89–7.83 (m, 2H), 7.35–7.31 (m, 1H), 6.79–6.72 (m, 2H), 6.58–6.54 (m, 1H), 3.29–3.12 (m, 2H), 2.95–2.90 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.63–1.560 (m, 2H), 1.44–1.31 (m, 13H)。MS (ESI) m/z = 433.3 [M+H]⁺。

10

【2731】

工程 3.2 - ((5-アミノペンチル) アミノ) -N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) ベンズアミドの合成

【2732】

表題化合物を、BL1-212 の調製における工程 2 の手順に従い合成することで、所望の生成物 (11 mg、97% の収率) を TFA 塩として得た。MS (ESI) m/z = 333.3 [M+H]⁺。

20

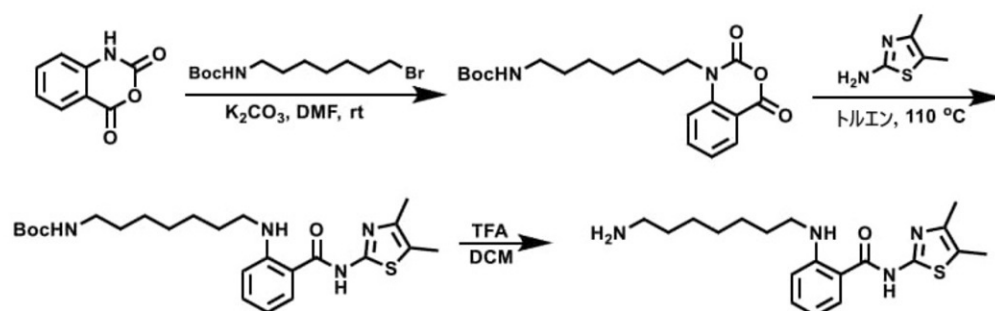
【2733】

実施例 550. 2-((7-アミノヘプチル) アミノ) -N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) ベンズアミド (BL1-224)

【2734】

【化627】

スキーム 550



30

【2735】

BL1-224 を、BL1-223 を調製する手順に従い TFA 塩として合成した (15 mg、3 工程にわたり 32% の収率)。MS (ESI) m/z = 361.4 [M+H]⁺。

40

【2736】

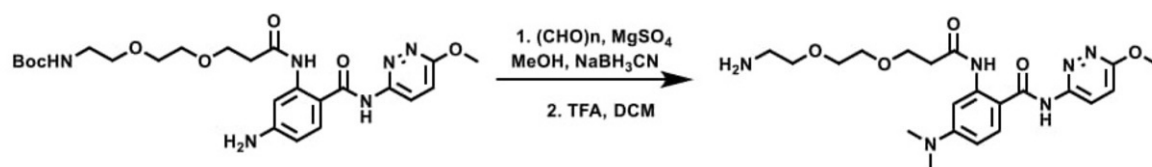
実施例 551. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミド) -4-(ジメチルアミノ) -N-(6-メトキシピリダジン-3-イル) ベンズアミド (BL1-225)

【2737】

50

【化 6 2 8】

スキーム 551



【2 7 3 8】

工程 1. tert-ブチル (2- (2- (3- ((5- (ジメチルアミノ) -2- ((6-メトキシピリダジン-3-イル) カルボモイル) フェニル) アミノ) -3-オキソプロポキシ) エトキシ) エチル) カルバメートの合成

10

【2 7 3 9】

tert-ブチル (2- (2- (3- ((5-アミノ-2- ((6-メトキシピリダジン-3-イル) カルボモイル) フェニル) アミノ) -3-オキソプロポキシ) エトキシ) エチル) カルバメート (100 mg、0.19 mmol) の MeOH (10.0 mL) 溶液に、MgSO₄ (120 mg、1.0 mmol)、パラホルムアルデヒド (30.0 mg)、および NaBH₃CN (38.0 mg、1.0 mmol) を添加した。反応混合物を 60℃で一晩攪拌した。室温に降温した後、混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製することで、所望の生成物 (45.0 mg、43% の収率) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.95-7.84 (m, 2H), 7.27 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.72-6.67 (m, 1H), 6.47 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.69 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.51-3.43 (m, 4H), 3.33 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.03-3.01 (m, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.55 (t, J=6.0 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H)。MS (ESI) m/z = 547.4 [M+H]⁺。

20

【2 7 4 0】

工程 2. 2- (3- (2- (2-アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミド) -4- (ジメチルアミノ) -N- (6-メトキシピリダジン-3-イル) ベンズアミドの合成

30

【2 7 4 1】

表題化合物を、BL1-212 の調製における工程 2 の手順に従い合成することで、所望の生成物 (11 mg、19% の収率) を TFA 塩として得た。MS (ESI) m/z = 447.4 [M+H]⁺。

【2 7 4 2】

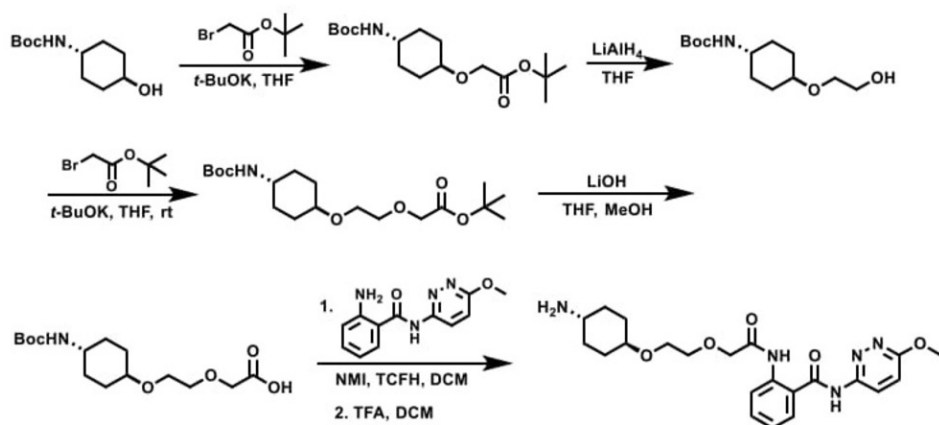
実施例 552. 2- (2- ((トランス-4-アミノシクロヘキシル) オキシ) エトキシ) -N- (2- (6-メトキシピリダジン-3-カルボニル) フェニル) アセトアミド (BL1-226)

【2 7 4 3】

40

【化 6 2 9】

スキーム 552



10

【2 7 4 4】

工程 1. tert-ブチル 2-((トランス-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)アセテートの合成

【2 7 4 5】

tert-ブチル (トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル) カルバメート (1.2 g、5.57 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、t-BuOK (750 mg、6.69 mmol) を 0℃ で添加した。0℃ で 20 分間攪拌した後、tert-ブチル 2-プロモアセテート (1.3 g、6.69 mmol) の THF (2.0 mL) 溶液を混合物に添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した後、NH₄Cl 溶液でクエンチし、DCM で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1) によって精製することで、所望の生成物 (900 mg、49% の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 330.2 [M+H]⁺。

20

【2 7 4 6】

工程 2. tert-ブチル ((トランス-4-(2-ヒドロキシエトキシ)シクロヘキシル)カルバメートの合成

30

【2 7 4 7】

tert-ブチル 2-((トランス-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)アセテート (900 g、2.73 mmol) の THF (10.0 mL) 溶液に、LiAlH₄ (THF 中で 1 M、3.0 mL、3.0 mmol) を 0℃ で添加した。同じ温度で 30 分間攪拌した後、反応物を Na₂SO₄・10H₂O でクエンチした。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) によって精製することで、所望の生成物 (650 mg、91% の収率) を無色の油状物として得た。

【2 7 4 8】

40

工程 3. tert-ブチル 2-(2-((トランス-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)エトキシ)アセテートの合成

【2 7 4 9】

tert-ブチル (トランス-4-(2-ヒドロキシエトキシ)シクロヘキシル) カルバメート (550 mg、2.12 mmol) の THF (15 mL) 溶液に、t-BuOK (285 mg、2.54 mmol) を 0℃ で添加した。0℃ で 20 分間攪拌した後、tert-ブチル 2-プロモアセテート (500 mg、2.54 mmol) の THF (2.0 mL) 溶液を混合物に添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した後、NH₄Cl 溶液でクエンチし、DCM で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1

50

）によって精製することで、所望の生成物（500mg、63%の収率）を白色固形物として得た。MS（ESI） $m/z = 374.2 [M+H]^+$ 。

【2750】

残りの工程を、BL1-216の調製における手順に従い行うことで、所望の生成物（20mg、3工程にわたり32%の収率）をTFA塩として得た。MS（ESI） $m/z = 444.4 [M+H]^+$ 。

【2751】

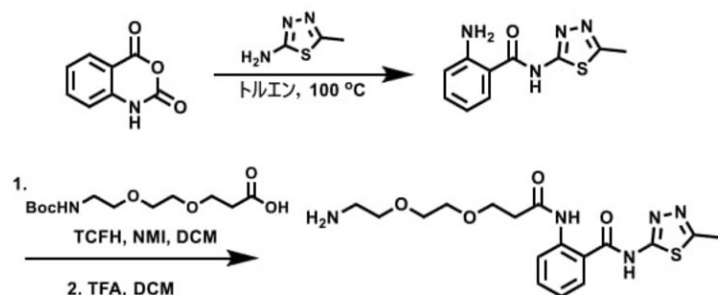
実施例553．2-（3-（2-（2-アミノエトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）ベンズアミド（BL1-227）

10

【2752】

【化630】

スキーム553



20

【2753】

工程1．2-アミノ-N-（5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）ベンズアミドの合成

【2754】

表題化合物を、BL1-213の調製における工程1の手順に従い白色固形物として合成した（340mg、78%の収率）。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ 8.50（brs, 1H），7.88（d, $J = 8.0$ Hz, 1H），7.23（t, $J = 8.0$ Hz, 1H），6.78（d, $J = 8.4$ Hz, 1H），6.56（t, $J = 8.4$ Hz, 1H），2.61（s, 3H）。MS（ESI） $m/z = 235.1 [M+H]^+$ 。

30

【2755】

残りの工程を、BL1-213の調製における手順に従い行うことで、所望の生成物（20mg、2工程にわたり49%の収率）をTFA塩として得た。MS（ESI） $m/z = 394.6 [M+H]^+$ 。

【2756】

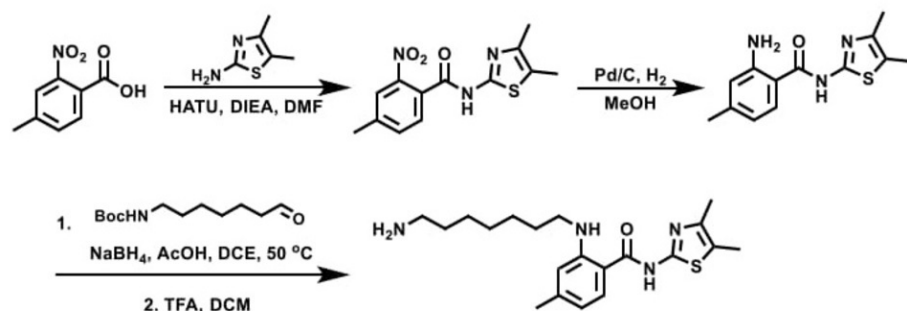
実施例554．2-（（7-アミノヘプチル）アミノ）-N-（4,5-ジメチルチアジアゾール-2-イル）-4-メチルベンズアミド（BL1-228）

40

【2757】

【化 6 3 1】

スキーム 554



10

【2 7 5 8】

工程 1. N - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - ニトロベンズアミドの合成

【2 7 5 9】

4 - メチル - 2 - ニトロ安息香酸 (5 0 0 m g 、 2 . 7 6 m m o l) の D M F (2 0 m L) 溶液に、H A T U (1 . 0 5 g 、 2 . 7 6 m m o l) 、 D I E A (7 1 2 m g 、 5 . 5 2 m m o l) 、および 4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - アミン (3 5 3 . 3 g 、 2 . 7 6 m m o l) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 5 : 1) によって精製することで、所望の生成物 (6 0 3 m g 、 7 5 % の収率) を黄色固形物として得た。M S (E S I) $m/z = 292.0$ [M + H] ⁺。

20

【2 7 6 0】

工程 2. 2 - アミノ - N - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 4 - メチルベンズアミドの合成

【2 7 6 1】

N - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - 2 - ニトロベンズアミド (6 0 3 m g 、 2 . 0 7 m m o l) の M e O H (1 0 m L) 溶液に、P d / C (2 0 0 m g) を室温で添加した。反応混合物を H ₂ 雰囲気下、室温で一晩攪拌した。次いで混合物を濾過し、濾液を濃縮することで、所望の生成物 (3 1 4 m g 、 5 7 % の収率) を黄色固形物として得た。M S (E S I) $m/z = 262.1$ [M + H] ⁺。

30

【2 7 6 2】

工程 3. tert - ブチル (7 - ((2 - ((4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) カルバモイル) - 5 - メチルフェニル) アミノ) ヘプチル) カルバメートの合成

【2 7 6 3】

A c O H (5 m L) および D C E (5 m L) 中の 2 - アミノ - N - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 4 - メチルベンズアミド (2 0 0 m g 、 0 . 7 7 m m o l) の攪拌溶液に、tert - ブチル (7 - オキソヘプチル) カルバメート (1 7 6 m g 、 0 . 7 7 m m o l) および N a B H ₄ (1 4 6 m g 、 3 . 8 5 m m o l) を室温で添加した。反応混合物を 5 0 ° C で 5 時間攪拌した。室温に降温した後、反応物を氷水でクエンチし、E A (2 0 m L で 3 回) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 : 1) および分取 H P L C によって精製することで、所望の生成物 (1 0 1 m g 、 2 8 % の収率) を白色固形物として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 11.92 (b r s , 1 H) , 7.81 - 7.77 (m , 2 H) , 6.74 - 6.73 (m , 1 H) , 6.54 (s , 1 H) , 6.39 (d , J = 7.6 H z , 1 H) , 3.16 - 3.11 (m , 2 H) , 2.92 - 2.89 (m , 2 H) , 2.32 (s , 3 H) , 2.25 (s , 3 H) , 2.18 (s , 3 H) , 1.61 - 1.56 (m , 2 H) , 1.39 - 1.20 (m , 17 H) 。 M S (E S I) $m/z = 47$

40

50

5. 1 $[M+H]^+$ 。

【2764】

工程4. 2-((7-アミノヘプチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-4-メチルベンズアミドの合成

【2765】

表題化合物を、BL1-212の調製における工程2の手順に従い合成することで、所望の生成物(11mg、71%の収率)をTFA塩として得た。MS(ESI) $m/z = 375.4 [M+H]^+$ 。

【2766】

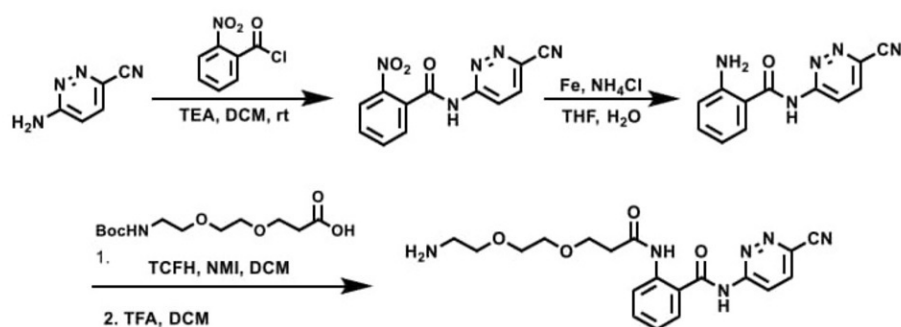
実施例555. 2-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-シアノピリダジン-3-イル)ベンズアミド(BL1-229)

10

【2767】

【化632】

スキーム555



20

【2768】

工程1. N-(6-シアノピリダジン-3-イル)-2-ニトロベンズアミドの合成

【2769】

6-アミノピリダジン-3-カルボニトリル(200mg、1.67mmol)とTEA(505mg、5.0mmol)とのDCM(20mL)溶液に、2-ニトロベンゾイルクロリド(371mg、2.0mmol)のDCM(3.0mL)溶液を滴加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を濃縮することで粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=2:1)によって精製することで、表題化合物(200.0mg、70%の収率)を黄色固形物として得た。MS(ESI) $m/z = 270.2 [M+H]^+$ 。

30

【2770】

工程2. 2-アミノ-N-(6-シアノピリダジン-3-イル)ベンズアミドの合成

【2771】

THF(10.0mL)およびH₂O(3.0mL)中のN-(6-シアノピリダジン-3-イル)-2-ニトロベンズアミド(200.0mg、0.74mmol)の溶液に、鉄粉末(208mg、3.7mmol)およびNH₄Cl(210mg、3.7mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物(65.0mg、52%の収率)を黄色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.58(s, 1H), 8.49(d, J=9.2Hz, 1H), 8.29(d, J=9.6Hz, 1H), 7.84-7.81(m, 1H), 7.28-7.23(m, 1H), 6.79(d, J=8.0Hz, 1H), 6.58(t, J=7.6Hz, 1H), 6.68-6.48(m, 2H)。MS(ESI) $m/z = 240.0 [M+H]^+$ 。

40

50

【2772】

残りの工程を、B L 1-213の調製における手順に従い行うことで、所望の生成物（25mg、2工程にわたり52%の収率）をTFA塩として得た。MS（ESI） m/z = 399.5 [M+H]⁺。

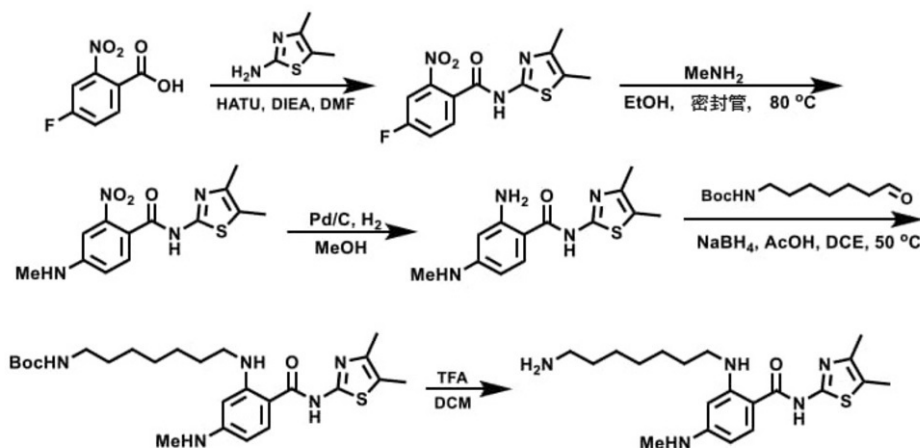
【2773】

実施例556. 2-((7-アミノヘプチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-4-(メチルアミノ)ベンズアミド (B L 1-230)

【2774】

【化633】

スキーム 556



10

20

【2775】

工程1. N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-4-フルオロ-2-ニトロベンズアミドの合成

【2776】

4-フルオロ-2-ニトロ安息香酸（1g、5.4mmol）のDMF（20mL）溶液に、HATU（2.05g、5.4mmol）、DIEA（1.39g、10.8mmol）、および4,5-ジメチルチアゾール-2-アミン（691mg、5.4mmol）を室温で添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝5：1）によって精製することで、所望の生成物（1.02g、64%の収率）を黄色固形物として得た。MS（ESI） m/z = 296.0 [M+H]⁺。

30

【2777】

工程2. N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-4-(メチルアミノ)-2-ニトロベンズアミドの合成

【2778】

N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-4-フルオロ-2-ニトロベンズアミド（1.02g、3.46mmol）のNH₂Me（EtOH中で1M、40mL）溶液を密封管の中、80℃で一晩攪拌した。室温に降温した後、反応混合物を水に注ぎ入れ、ジクロロメタン（20mLで4回）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM／MeOH＝20：1）によって精製することで、所望の生成物（783mg、74%の収率）を黄色固形物として得た。MS（ESI） m/z = 307.1 [M+H]⁺。

40

【2779】

工程3. 2-アミノ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-4-(メチルアミノ)ベンズアミドの合成

【2780】

50

10

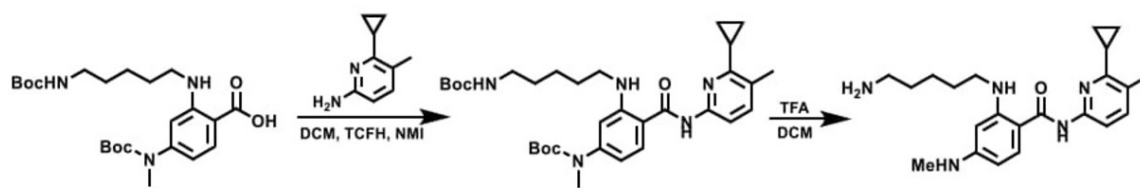
工程 4. tert-ブチル (7-((2-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)-5-(メチルアミノ)フェニル)アミノ)ヘプチル)カルバメートの合成

20

30

【化 6 3 4】

40



50

H] +。

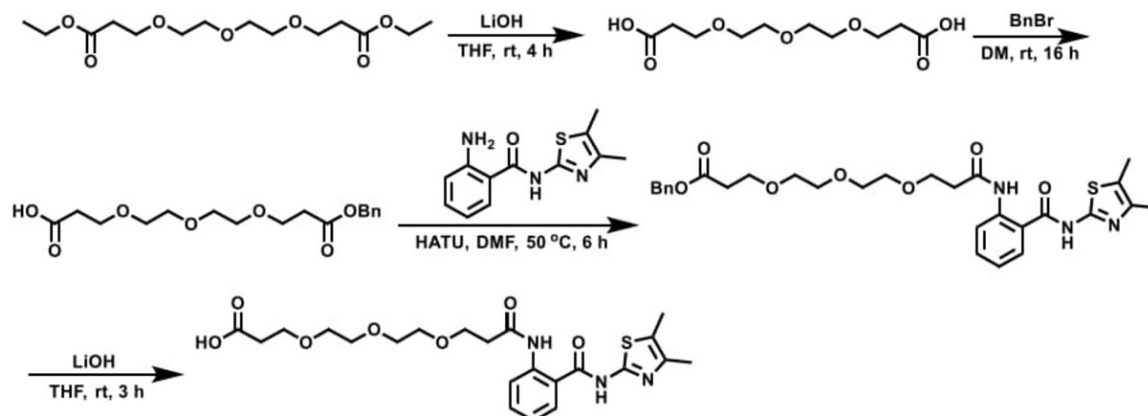
【2788】

実施例558. 3-(2-(2-(3-(2-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロパン酸(BL1-232)

【2789】

【化635】

スキーム 558



10

20

【2790】

工程1. 3,3'-(オキシビス(エタン-2,1-ジイル))ビス(オキシ))ジプロピオン酸の合成

【2791】

THF (40 mL) および H₂O (10 mL) 中のジエチル 3,3'-(オキシビス(エタン-2,1-ジイル))ビス(オキシ))ジプロピオネート (6.0 g、19.6 mmol) 溶液に、LiOH (4.1 g、171.5 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した後、pHを1~2に調整した。混合物をEtOAcで抽出した。有機層を濃縮することで、表題化合物 (1.3 g、25%の収率) を黄色固形物として得た。

30

【2792】

工程2. 3-オキソ-1-フェニル-2,6,9,12-テトラオキサペンタデカン-15-oic 酸の合成

【2793】

3,3'-(オキシビス(エタン-2,1-ジイル))ビス(オキシ))ジプロピオン酸 (1.3 g、5.2 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、DIEA (1.34 g、10.4 mmol) および BnBr (890 mg、5.2 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した後、pHを1~2に調整した。混合物をEtOAc (20 mL で3回) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮することで、表題化合物 (粗製、560 mg、33%の収率) を黄色の油状物として得た。

40

【2794】

工程3. ベンジル 3-(2-(2-(3-(2-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノエートの合成

【2795】

2-アミノ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (200 mg、0.81 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、3-オキソ-1-フェニル-2,6,9,12-テトラオキサペンタデカン-15-oic 酸 (550 mg、1.62 mmol)、HATU (461 mg、1.21 mmol)、および DIEA (209 mg、1.

50

62 mmol) を添加した。混合物を 50 °C で 6 時間攪拌した後、EtOAc (20 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー (H₂O および MeCN 中で 0.1 % TFA) によって精製することで、表題化合物 (180 mg、56 % の収率) を黄色の油状物として得た。MS (ESI) m/z = 592.3 [M+H]⁺。

【2796】

工程 4. 3- (2- (2- (3- ((2- ((4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) カルバモイル) フェニル) アミノ) -3-オキソプロポキシ) エトキシ) エトキシ) プロパン酸の合成

【2797】

THF (3 mL) および H₂O (1 mL) 中のベンジル 3- (2- (2- (3- ((2- ((4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) カルバモイル) フェニル) アミノ) -3-オキソプロポキシ) エトキシ) エトキシ) プロパノエート (180 mg、0.32 mmol) の溶液に、LiOH (66 mg、1.58 mmol) を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した後、pH を 1~2 に調整した。混合物を EtOAc で抽出した。有機層を濃縮することで、表題化合物 (100 mg、62 % の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 479.8 [M+H]⁺

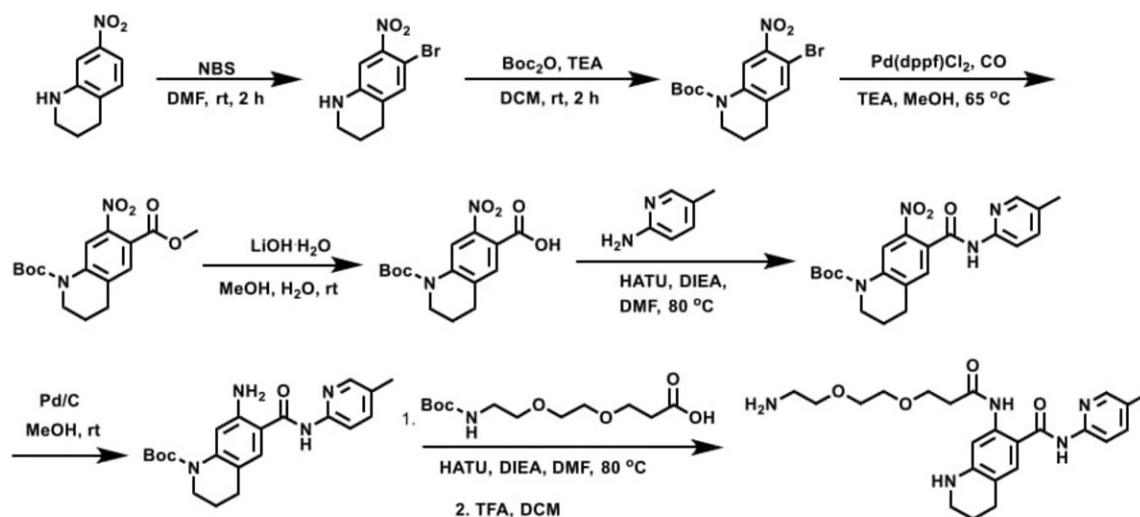
【2798】

実施例 559. 7- (3- (2- (2-アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミド) -N- (5-メチルピリジン-2-イル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-カルボキサミド (BL1-233)

【2799】

【化 636】

スキーム 559



【2800】

工程 1. 6-ブロモ-7-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンの合成

【2801】

7-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (10.0 g、56.2 mmol) および NBS (10.0 g、56.2 mmol) の DMF (100 mL) 溶液を、室温で 2 時間攪拌し、その後水 (500 mL) で希釈し、EtOAc (200 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機相をブライン (300 mL で 2 回) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (石油エーテル/EtOAc = 5:1) によって精製することで、粗製の表題化合物 (10.0 g、69 % の収率) を黄色固形物として得た。

【2802】

10

20

30

40

50

工程 2. *tert*-ブチル 6-ブロモ-7-ニトロ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-カルボキシレートの合成

【2803】

6-ブロモ-7-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (10.0 g、38.9 mmol)、 Boc_2O (17.0 g、77.8 mmol)、および Et_3N (7.86 g、77.8 mmol) の DCM (100 mL) 溶液を、室温で 2 時間攪拌し、その後、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/ EtOAc = 5 : 1) によって精製することで、表題化合物 (11.0 g、79% の収率) を黄色固形物として得た。

【2804】

工程 3. 1- (*tert*-ブチル) 6-メチル 7-ニトロ-3, 4-ジヒドロキノリン-1, 6 (2H)-ジカルボキシレートの合成

【2805】

tert-ブチル 6-ブロモ-7-ニトロ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-カルボキシレート (6.00 g、16.8 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (122 mmol、0.168 mmol)、および Et_3N (3.39 g、33.6 mmol) の MeOH (60 mL) 溶液を、CO 雰囲気下、65 °C で一晩攪拌した後、室温に降温した。混合物を水 (300 mL) で希釈し、 EtOAc (150 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機相を HCl 水溶液 (1 M、300 mL) およびブライン (300 mL で 2 回) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/ EtOAc = 5 : 1) によって精製することで、表題化合物 (2.00 g、35% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 337.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【2806】

工程 4. 1- (*tert*-ブトキシカルボニル)-7-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸の合成

【2807】

MeOH (20 mL) および H_2O (5 mL) 中の 1- (*tert*-ブチル) 6-メチル 7-ニトロ-3, 4-ジヒドロキノリン-1, 6 (2H)-ジカルボキシレート (2.00 g、5.95 mmol) と $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2.50 g、59.5 mmol) との溶液を、室温で 1 時間攪拌した後、水 (100 mL) で希釈した。HCl 水溶液 (1 M) を添加して pH を 4 に調整した。混合物を EtOAc (50 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮することで、表題化合物 (1.50 g、78% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 321.2 $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。

【2808】

工程 5. *tert*-ブチル 6- ((5-メチルピリジン-2-イル) カルバモイル)-7-ニトロ-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H)-カルボキシレートの合成

【2809】

1- (*tert*-ブトキシカルボニル)-7-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-カルボン酸 (1.50 g、4.66 mmol)、5-メチルピリジン-2-アミン (755 mg、6.99 mmol)、HATU (2.66 g、6.99 mmol)、および DIEA (1.20 g、9.32 mmol) の DMF (15 mL) 混合物を、80 °C で 1 時間攪拌した後、室温に高温した。混合物を水 (100 mL) で希釈し、 EtOAc (50 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/ EtOAc = 3 : 1) によって精製することで、表題化合物 (1.00 g、52% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 413.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【2810】

10

20

30

40

50

工程 6. *tert*-ブチル 7-アミノ-6-((5-メチルピリジン-2-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレートの合成

【2811】

tert-ブチル 6-((5-メチルピリジン-2-イル)カルバモイル)-7-ニトロ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート (1.00 g、2.43 mmol) と Pd/C (10%、400 mg) との MeOH (20 mL) 溶液を、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した後、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc=3:1) によって精製することで、表題化合物 (500 mg、54% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 383.2 [M+H]⁺。

10

【2812】

工程 7. *tert*-ブチル 7-(2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-アミド)-6-((5-メチルピリジン-2-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレートの合成

【2813】

tert-ブチル 7-アミノ-6-((5-メチルピリジン-2-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート (300 mg、0.785 mmol)、2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-oi c 酸 (217 mg、0.785 mmol)、HATU (447 mg、1.18 mmol)、および DIEA (203 mg、1.57 mmol) の DMF (3 mL) 溶液を、80℃で 1 時間攪拌した後、室温に降温した。混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc=1:1) によって精製することで、表題化合物 (200 mg、40% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 642.8 [M+H]⁺。

20

【2814】

工程 8. 7-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-カルボキサミドの合成

30

【2815】

TFA (2 mL) および DCM (2 mL) 中の *tert*-ブチル 7-(2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-アミド)-6-((5-メチルピリジン-2-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート (200 mg、0.312 mmol) の溶液を、室温で 2 時間攪拌し、その後、直接凍結乾燥することで、表題化合物 (TFA 塩、147 mg、85% の収率) を黄色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.43 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.20 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.72 (br s, 3H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.61 (d, J=10.8 Hz, 2H), 3.72-3.69 (m, 4H), 3.58-3.52 (m, 4H), 3.21 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.64 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.53 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.80-1.77 (m, 2H)。MS (ESI) m/z = 442.3 [M+H]⁺。

40

【2816】

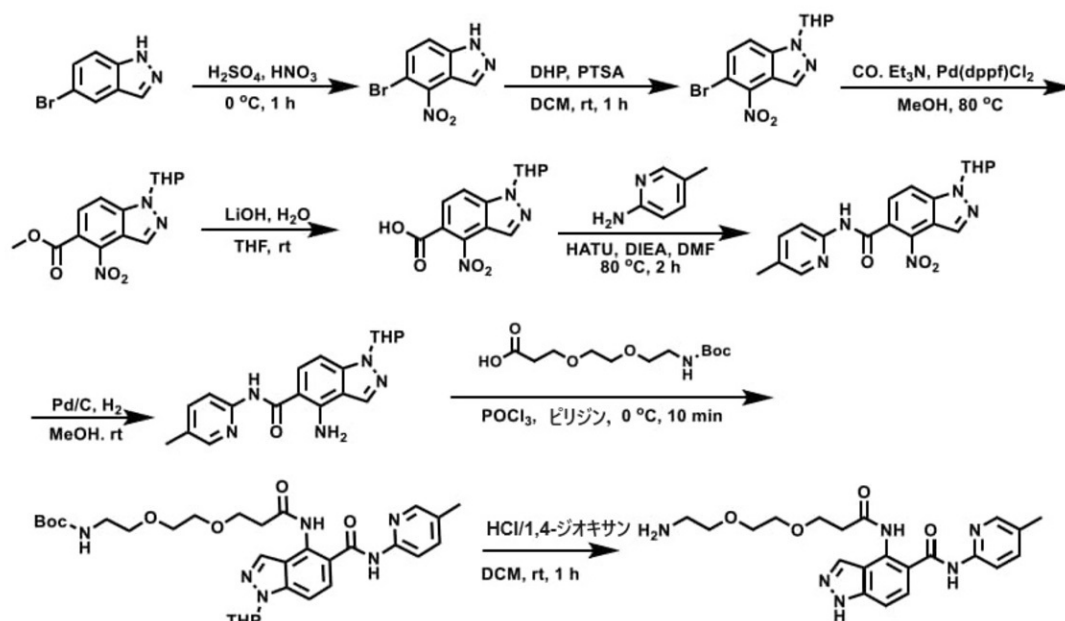
実施例 560. 4-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミド (BL1-234)

【2817】

50

【化 6 3 7】

スキーム 560



10

20

【2 8 1 8】

工程 1. 5-ブロモ-4-ニトロ-1H-インダゾールの合成

【2 8 1 9】

5-ブロモ-1H-インダゾール (20 g、102 mmol) の濃硫酸 (水溶液、98 wt %、400 mL、7.6 mol) 溶液を、0 °C に降温した。発煙硝酸 (70 wt %、20 mL、452 mmol) を滴加した。反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した後、氷水 (900 mL) に注ぎ入れた。沈殿物を濾過により収集し、水 (300 mL) で洗浄し、減圧下、50 °C で乾燥させることで、表題化合物 (20 g、82 % の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 242.0$ [M+H]⁺。

【2 8 2 0】

工程 2. 5-ブロモ-4-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾールの合成

【2 8 2 1】

5-ブロモ-4-ニトロ-1H-インダゾール (18 g、74.38 mmol) の DCM (200 mL) 溶液に、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (12.5 g、148.76 mmol) および PTSA (7.06 g、37.19 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、濃縮した。残渣を EtOAc (450 mL) で希釈した。溶液を水 (200 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物 (16.2 g、67 % の収率) を無色の液体として得た。MS (ESI) $m/z = 326.1$ [M+H]⁺。

30

40

【2 8 2 2】

工程 3. メチル 4-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキシレートの合成

【2 8 2 3】

5-ブロモ-4-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール (5.0 g、15.3 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (1.12 g、1.532 mmol)、トリエチルアミン (7.71 g、76.58 mmol) の MeOH (150 mL) 溶液を、CO 雰囲気下 (15 psi)、80 °C で一晩攪拌した後、室温に降温した。混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エー

50

テル／EtOAc＝4：1）によって精製することで、表題化合物（2.0 g、43 %の収率）を黄色固形物として得た。MS（ESI） m/z ＝306.1 [M+H]⁺。

【2824】

工程4. 4-ニトロ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール-5-カルボン酸の合成

【2825】

THF（10 mL）およびH₂O（5 mL）中のメチル4-ニトロ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール-5-カルボキシレート（2.0 g、6.55 mmol）とLiOH・H₂O（825 mg、19.65 mmol）との溶液を、室温で一晩攪拌した後、水（50 mL）で希釈した。混合物をHCl（1 M）で酸性化してpH＝3とし、EtOAc（50 mLで3回）で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮することで、表題化合物（1.8 g、95 %の収率）を淡黄色固形物として得た。MS（ESI） m/z ＝292.1 [M+H]⁺。

10

【2826】

工程5. N-（5-メチルピリジン-2-イル）-4-ニトロ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

【2827】

4-ニトロ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール-5-カルボン酸（1.80 g、6.17 mmol）、HATU（2.81 g、7.40 mmol）、およびDIPEA（1.59 g、12.34 mmol）のDMF（20 mL）溶液に、5-メチルピリジン-2-アミン（734 mg、6.79 mmol）を室温で添加した。混合物を80℃で2時間攪拌した後、室温に降温した。混合物を水（100 mL）に注ぎ入れ、固形物を濾過した。濾過ケーキをシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc＝1：1）によって精製することで、表題化合物（700 mg、65 %の収率）を淡黄色固形物として得た。MS（ESI） m/z ＝382.1 [M+H]⁺。

20

【2828】

工程6. 4-アミノ-N-（5-メチルピリジン-2-イル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

30

【2829】

N-（5-メチルピリジン-2-イル）-4-ニトロ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール-5-カルボキサミド（700 mg、1.83 mmol）とPd/C（10 mg）とのMeOH（7 mL）混合物を、H₂下（1 atm）、室温で一晩攪拌した。触媒を濾過によって取り除いた。濾液を減圧下で濃縮することで、表題化合物（400 mg、62 %の収率）をオフホワイト固形物として得た。MS（ESI） m/z ＝352.2 [M+H]⁺。

【2830】

工程7. tert-ブチル（2-（2-（3-（（5-（（5-メチルピリジン-2-イル）カルバモイル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール-4-イル）アミノ）-3-オキソプロポキシ）エトキシ）エチル）カルバメートの合成

40

【2831】

4-アミノ-N-（5-メチルピリジン-2-イル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール-5-カルボキサミド（400 mg、1.13 mmol）と2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-oic酸（631 mg、2.26 mmol）とのピリジン（6 mL）溶液に、0℃でPOCl₃（346 mg、2.26 mmol）を滴加した。混合物を0℃で10分間攪拌した後、MeOH（5 mL）でクエンチした。得られた混合物を分取HPLCによって精製することで、表題化合物（120 mg、17 %の収率）を淡黄色固形物とし

50

て得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.19–8.18 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.71–7.60 (m, 3H), 6.74–6.72 (m, 1H), 5.89–5.86 (m, 1H), 3.91–3.88 (m, 1H), 3.79–3.73 (m, 1H), 3.66 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.47–3.44 (m, 4H), 3.34–3.33 (m, 2H), 3.05–3.01 (m, 2H), 2.63 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.44–2.39 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.07–1.95 (m, 2H), 1.80–1.65 (m, 1H), 1.60–1.52 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。MS (ESI) m/z = 611.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

【2832】

工程 8.4 – (3 – (2 – (2 – アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミド) – N – (5 – メチルピリジン – 2 – イル) – 1H – インダゾール – 5 – カルボキサミドの合成

【2833】

tert-ブチル (2 – (2 – (3 – ((5 – (5 – メチルピリジン – 2 – イル) カルバモイル) – 1 – (テトラヒドロ – 2H – ピラン – 2 – イル) – 1H – インダゾール – 4 – イル) アミノ) – 3 – オキソプロポキシ) エトキシ) エチル) カルバメート (13 mg、21.31 μmol) の DCM (0.5 mL) 溶液に、HCl (1, 4 – ジオキサン中で 4 M、0.2 mL) を室温で添加した。反応物を 1 時間攪拌した後、濃縮した。固形物を濾過により集め、真空下で乾燥させることで、表題化合物 (7.9 mg、88% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 427.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

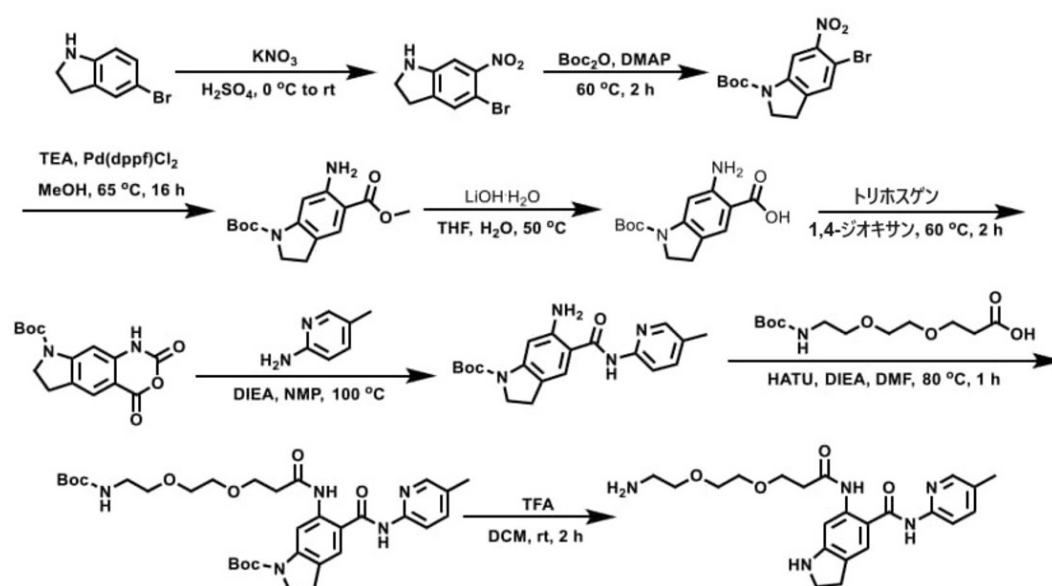
【2834】

実施例 561. 6 – (3 – (2 – (2 – アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミド) – N – (5 – メチルピリジン – 2 – イル) インドリン – 5 – カルボキサミド (BL1 – 235)

【2835】

【化638】

スキーム 561



30

40

【2836】

工程 1. 5 – プロモ – 6 – ニトロインドリンの合成

【2837】

5 – プロモインドリン (30.0 g、152 mmol) の濃 H_2SO_4 (150 mL) 溶液に、0°C で KNO_3 (15.3 g、152 mmol) を添加した。混合物を室温で 4

50

時間攪拌した後、氷水（600 mL）に注ぎ入れ、EtOAc（200 mLで2回）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc＝5：1）によって精製することで、表題化合物（30.0 g、81%の収率）を赤色固形物として得た。MS（ESI）*m/z*＝245.0 [M+H]⁺。

【2838】

工程2～4. 6-アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)インドリン-5-カルボン酸の合成

【2839】

表題化合物を、BL1-233の調製の工程2～4における標準手順に従い茶色固形物として合成した（800 mg、3工程にわたり4%の収率）。MS（ESI）*m/z*＝279.2 [M+H]⁺。

10

【2840】

工程5. tert-ブチル2,4-ジオキソ-1,4,6,7-テトラヒドロ-[1,3]オキサジノ[5,4-f]インドール-8(2H)-カルボキシレートの合成

【2841】

6-アミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)インドリン-5-カルボン酸（800 mg、2.88 mmol）とトリホスゲン（284 mg、0.958 mmol）との1,4-ジオキサン（8 mL）溶液を、60℃で2時間攪拌した後、室温に降温した。混合物を濾過した。濾過ケーキをTHF（20 mL）で洗浄し、真空下で乾燥させることで、表題化合物（600 mg、69%の収率）を白色固形物として得た。MS（ESI）*m/z*＝346.1 [M+H+MeCN]⁺。

20

【2842】

工程6. tert-ブチル6-アミノ-5-((5-メチルピリジン-2-イル)カルバモイル)インドリン-1-カルボキシレートの合成

【2843】

tert-ブチル2,4-ジオキソ-1,4,6,7-テトラヒドロ-[1,3]オキサジノ[5,4-f]インドール-8(2H)-カルボキシレート（600 mg、1.97 mmol）、5-メチルピリジン-2-アミン（426 mg、3.94 mmol）、およびDIEA（496 mg、3.94 mmol）のNMP（6 mL）溶液を、100℃で一晩攪拌した後、室温に降温した。混合物を水（30 mL）で希釈し、EtOAc（30 mLで2回）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc＝2：1）によって精製することで、表題化合物（300 mg、41%の収率）を黄色固形物として得た。MS（ESI）*m/z*＝369.2 [M+H]⁺。

30

【2844】

工程7～8. 6-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)インドリン-5-カルボキサミドの合成

【2845】

BL1-235を、BL1-233の調製における工程7～8の標準手順に従い黄色固形物として合成した（TFA塩、160 mg、2工程にわたり36%の収率）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 11.53（s, 1H），10.40（s, 1H），8.21（s, 1H），7.87（d, J＝8.4 Hz, 1H），7.72-7.65（m, 6H），3.70（t, J＝6.0 Hz, 2H），3.60-3.53（m, 8H），2.97-2.90（m, 4H），2.55（t, J＝6.0 Hz, 2H），2.29（s, 3H）。MS（ESI）*m/z*＝428.2 [M+H]⁺。

40

【2846】

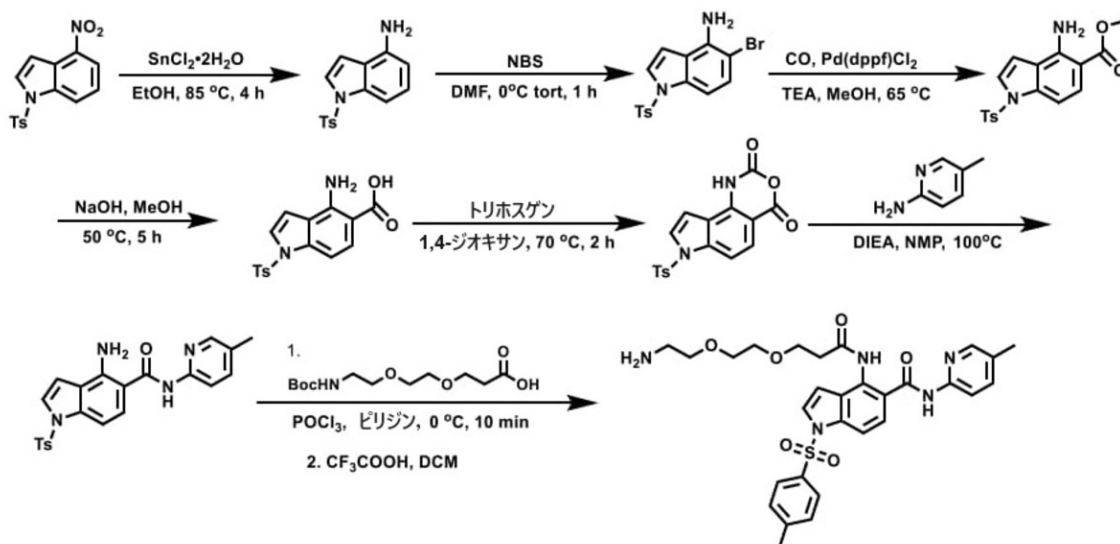
実施例562. 4-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)-1-トシル-1H-インドール-5-カルボキサミド（BL1-236）

50

【 2 8 4 7 】

【 化 6 3 9 】

スキーム 562



10

【 2 8 4 8 】

20

工程 1. 1-トシル-1H-インドール-4-アミンの合成

【 2 8 4 9 】

4-ニトロ-1-トシル-1H-インドール (24.0 g、75.9 mmol) と $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (68.5 g、303.6 mmol) との EtOH (400 mL) 溶液を、85 °C で 4 時間攪拌してから、室温に降温した。混合物を真空下で濃縮した。残渣を水 (1 L) で希釈し、DCM (500 mL で 3 回) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 3 : 1) によって精製することで、表題化合物 (20.0 g、92% の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 287.1$ [M+H]⁺。

30

【 2 8 5 0 】

工程 2. 5-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-4-アミンの合成

【 2 8 5 1 】

1-トシル-1H-インドール-4-アミン (2.00 g、6.99 mmol) の DMF (20 mL) 溶液に、0 °C で NBS (1.22 g、6.85 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL で 3 回) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル (ethe) / EtOAc = 3 : 1) によって精製することで、表題化合物 (1.00 g、39% の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 365.1$ [M+H]⁺。

40

【 2 8 5 2 】

工程 3. メチル 4-アミノ-1-トシル-1H-インドール-5-カルボキシレートの合成

【 2 8 5 3 】

5-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-4-アミン (1.00 g、2.74 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (200 mg、0.274 mmol)、およびトリエチルアミン (1.38 g、13.7 mmol) の MeOH (15 mL) 溶液を、CO 雰囲気下 (15 psi)、65 °C で一晩攪拌した後、室温に降温し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 4 : 1) によって精製することで、表題化合物 (粗製、400 mg) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z

50

$z = 345.1 [M+H]^+$ 。

【2854】

工程4. 4-アミノ-1-トシル-1H-インドール-5-カルボン酸の合成

【2855】

MeOH (10 mL) および H₂O (5 mL) 中のメチル 4-アミノ-1-トシル-1H-インドール-5-カルボキシレート (粗製、400 mg) と NaOH (232 mg、5.80 mmol) との溶液を、50℃で5時間攪拌してから、水 (50 mL) で希釈した。混合物を HCl 水溶液 (1 M) で酸性化して pH=3 とし、EtOAc (50 mL で3回) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製することで、表題化合物 (100 mg、2工程にわたり 11% の収率) をオフイエロー固形物として得た。MS (ESI) m/z = 331.2 [M+H]⁺。

10

【2856】

工程5. 7-トシル-1, 7-ジヒドロ-[1, 3]オキサジノ[4, 5-e]インドール-2, 4-ジオンの合成

【2857】

4-アミノ-1-トシル-1H-インドール-5-カルボン酸 (1.00 g、3.03 mmol) とトリホスゲン (300 mg、1.01 mmol) との 1, 4-ジオキサン (10 mL) 溶液を、70℃で2時間攪拌した後、室温に降温した。固形物を濾過し、濾過ケーキを石油エーテル (50 mL) により洗浄することで、表題化合物 (700 mg、65% の収率) をオフイエロー固形物として得た。MS (ESI) m/z = 357.1 [M+H]⁺。

20

【2858】

工程6. 4-アミノ-N-(5-メチルピリジン-2-イル)-1-トシル-1H-インドール-5-カルボキサミドの合成

【2859】

7-トシル-1, 7-ジヒドロ-[1, 3]オキサジノ[4, 5-e]インドール-2, 4-ジオン (700 mg、1.97 mmol)、5-メチルピリジン-2-アミン (425 mg、3.94 mmol)、および DIEA (1.02 g、7.88 mmol) の NMP (7 mL) 溶液を、100℃で一晩攪拌した後、室温に降温した。混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL で3回) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 2:1) によって精製することで、表題化合物 (180 mg、22% の収率) をオフイエロー固形物として得た。MS (ESI) m/z = 421.2 [M+H]⁺。

30

【2860】

工程7. tert-ブチル(2-(2-(3-(5-(5-メチルピリジン-2-イル)カルバモイル)-1-トシル-1H-インドール-4-イル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメートの合成

【2861】

4-アミノ-N-(5-メチルピリジン-2-イル)-1-トシル-1H-インドール-5-カルボキサミド (180 mg、0.429 mmol)、2, 2-ジメチル-4-オキソ-3, 8, 11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-oid 酸 (238 mg、0.858 mmol) のピリジン (3 mL) 溶液に、0℃で POCl₃ (131 mg、0.858 mmol) を滴加した。混合物を 0℃で10分間攪拌した後、MeOH (2 mL) でクエンチした。得られた混合物を分取 HPLC によって精製することで、表題化合物 (60 mg、21% の収率) をオフイエロー固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.30 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.15-8.14 (m, 1H), 8.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.64 (dd, J=8.4

40

50

H z, 2.0 H z, 1 H), 7.59 (d, J = 8.8 H z, 1 H), 7.41 (d, J = 8.4 H z, 2 H), 6.81 (d, J = 4.0 H z, 1 H), 6.75 (t, J = 1.6 H z, 1 H), 3.60 (t, J = 6.4 H z, 2 H), 3.44–3.42 (m, 4 H), 3.38–3.32 (m, 2 H), 3.05–3.01 (m, 2 H), 2.55 (t, J = 6.4 H z, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.37 (s, 9 H)。MS (ESI) m/z = 680.3 [M+H]⁺。

【2862】

工程 8.4 – (3 – (2 – (2 – アミノエトキシ) エトキシ) プロパンアミド) – N – (5 – メチルピリミジン – 2 – イル) – 1 – トシル – 1 H – インドール – 5 – カルボキサミドの合成

10

【2863】

BL1-236を、BL1-233の調製の工程 8における標準手順に従い黄色固形物として合成した (TFA 塩、62 mg、98%の収率)。MS (ESI) m/z = 580.2 [M+H]⁺。

【2864】

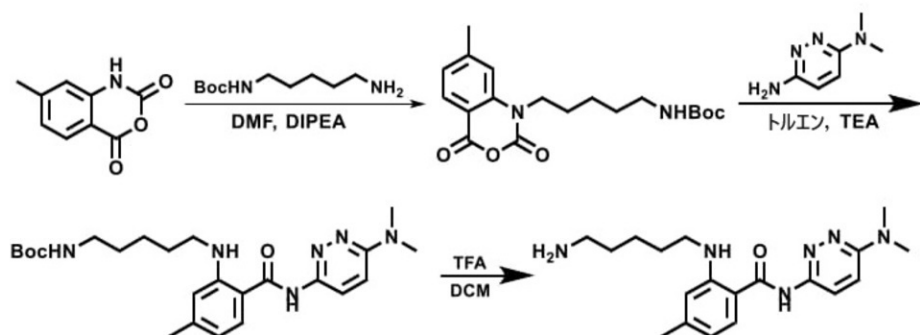
実施例 563. 2 – ((5 – アミノペンチル) アミノ) – N – (6 – (ジメチルアミノ) ピリダジン – 3 – イル) – 4 – メチルベンズアミド (BL1-237)

【2865】

【化640】

20

スキーム 563



30

【2866】

BL1-237を、BL1-238を調製する手順に従いTFA塩として合成した (40 mg、3工程にわたり7%の収率)。MS (ESI) m/z = 357.4 [M+H]⁺。

【2867】

実施例 564. 2 – ((5 – アミノペンチル) アミノ) – N – (6 – (ジメチルアミノ) ピリダジン – 3 – イル) – 4 – フルオロベンズアミド (BL1-238)

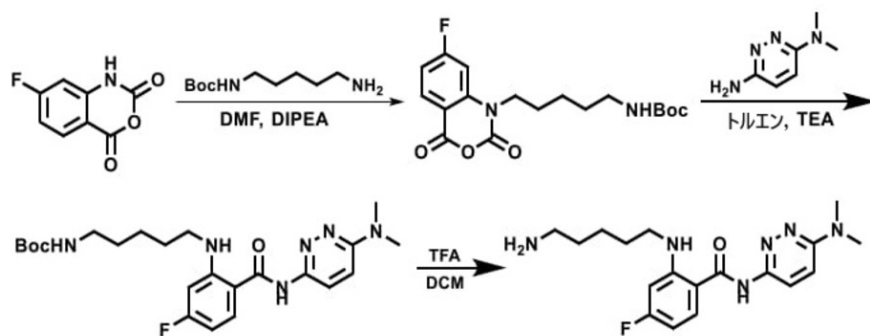
【2868】

40

50

【化 6 4 1】

スキーム 564



10

【2 8 6 9】

工程 1. tert-ブチル (5-(7-フルオロ-2,4-ジオキソ-2H-ベンゾ [d] [1,3] オキサジン-1(4H)-イル) ペンチル) カルバメートの合成

【2 8 7 0】

7-フルオロ-2H-ベンゾ [d] [1,3] オキサジン-2,4(1H)-ジオン (200 mg、1.1 mmol) と DIPEA (428 mg、3.3 mmol) との DMF (5 mL) 溶液に、tert-ブチル (5-ブロモペンチル) カルバメート (352 mg、1.3 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 70℃ で 16 時間攪拌した。室温に降温した後、反応物を水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (20 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮することで、粗生成物 (85 mg、21% の収率) を無色の油状物として得た。MS (ESI) $m/z = 267.2$ [M-100+H]⁺。

20

【2 8 7 1】

工程 2. tert-ブチル (5-(2-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)カルバモイル)-5-フルオロフェニル)アミノ)ペンチル)カルバメートの合成

【2 8 7 2】

tert-ブチル (5-(7-フルオロ-2,4-ジオキソ-2H-ベンゾ [d] [1,3] オキサジン-1(4H)-イル) ペンチル) カルバメート (70 mg、0.19 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、TEA (57 mg、0.57 mmol) および N³, N³-ジメチルピリダジン-3,6-ジアミン (31 mg、0.22 mmol) を室温で添加した。100℃ で 16 時間攪拌した後、溶液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物 (45 mg、51% の収率) を黄色の油状物として得た。MS (ESI) $m/z = 461.5$ [M+H]⁺。

30

【2 8 7 3】

工程 3. 2-(5-アミノペンチル)アミノ)-N-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)-4-フルオロベンズアミドの合成

【2 8 7 4】

tert-ブチル (5-(2-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)カルバモイル)-5-フルオロフェニル)アミノ)ペンチル)カルバメート (45 mg、0.09 mmol) の DCM (2 mL) 溶液に、TFA (1 mL) を 0℃ で添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、減圧下で濃縮することで、所望の生成物 (35 mg、75% の収率) を TFA 塩として得た。MS (ESI) $m/z = 361.4$ [M+H]⁺。

40

【2 8 7 5】

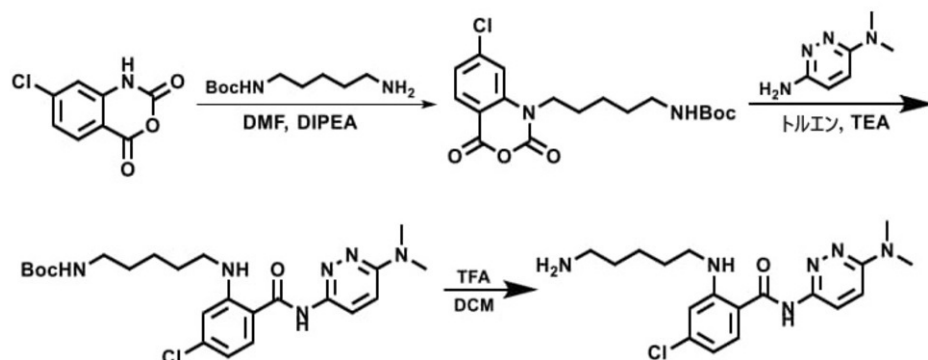
実施例 565. 2-(5-アミノペンチル)アミノ)-4-クロロ-N-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)ベンズアミド (BL1-239)

50

【 2 8 7 6 】

【 化 6 4 2 】

スキーム 565



10

【 2 8 7 7 】

BL1-239を、BL1-238を調製する手順に従いTFA塩として合成した（42 mg、3工程にわたり18%の収率）。MS（ESI） $m/z = 377.3$ [M+H]⁺。

【 2 8 7 8 】

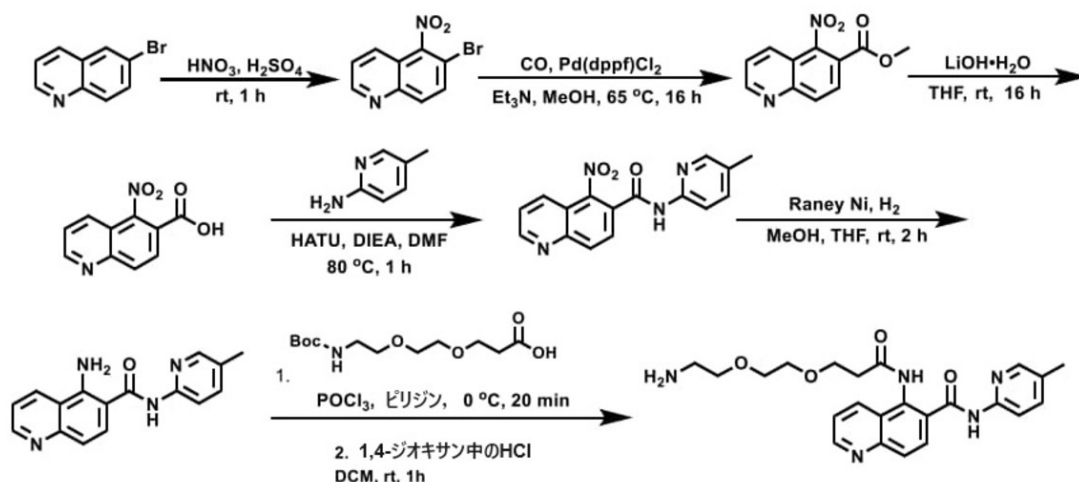
実施例566．5-（3-（2-（2-アミノエトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（5-メチルピリジン-2-イル）キノリン-6-カルボキサミド（BL1-240）

20

【 2 8 7 9 】

【 化 6 4 3 】

スキーム 566



30

40

【 2 8 8 0 】

工程1．6-ブロモ-5-ニトロキノリンの合成

【 2 8 8 1 】

6-ブロモキノリン（20.0 g、96.1 mmol）の濃H₂SO₄（50 mL）溶液に、濃HNO₃（8 mL）を0 °Cで添加した。混合物を室温で1時間攪拌した後、氷水（200 mL）で希釈した。混合物をNaOH水溶液（4.5 M）で酸性化してpH = 7とした。沈殿物を濾過し、固形物を真空下で乾燥させることで、表題化合物（20.0 g、82%の収率）を白色固形物として得た。MS（ESI） $m/z = 253.0$ [M+H]⁺。

50

【2882】

工程2～4. N-(5-メチルピリジン-2-イル)-5-ニトロキノリン-6-カルボキサミドの合成

【2883】

表題化合物を、BL1-234の調製における工程3～5の標準手順に従い淡黄色固形物として合成した(1.40g、3工程にわたり6%の収率)。MS(ESI) m/z = 309.0 [M+H]⁺。

【2884】

工程5. メチル5-アミノ-N-(5-メチルピリジン-2-イル)キノリン-6-カルボキサミドの合成

【2885】

MeOH(10mL)およびTHF(10mL)中のN-(5-メチルピリジン-2-イル)-5-ニトロキノリン-6-カルボキサミド(1.40g、4.54mmol)とRaney Ni(800mg、13.6mmol)との混合物を、H₂雰囲気下、室温で2時間攪拌した。混合物を濾過し、真空下で濃縮することで、化合物(260mg、21%の収率)を白色固形物として得た。MS(ESI) m/z = 396.3 [M+H]⁺。

【2886】

工程6. tert-ブチル(2-(2-(3-(6-(5-メチルピリジン-2-イル)カルバモイル)キノリン-5-イル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメートの合成

【2887】

メチル5-アミノ-N-(5-メチルピリジン-2-イル)キノリン-6-カルボキサミド(260mg、0.934mmol)と2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザテトラデカン-14-oid酸(518mg、1.87mmol)とのピリジン(2mL)溶液に、POCl₃(290mg、1.87mmol)を添加した。反応混合物を0℃で20分間攪拌した後、分取HPLCによって精製することで、表題化合物(70mg、14%の収率)を白色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.39(s, 1H), 10.11(s, 1H), 8.99(d, J=2.8Hz, 1H), 8.48(d, J=8.4Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 8.09(d, J=8.0Hz, 1H), 8.03(d, J=8.4Hz, 1H), 7.93(d, J=8.8Hz, 1H), 7.69-7.63(m, 2H), 6.75(t, J=5.2Hz, 1H), 3.66(t, J=6.4Hz, 2H), 3.51-3.44(m, 6H), 3.07-3.03(m, 2H), 2.65(t, J=6.0Hz, 2H), 2.29(s, 3H), 1.39(s, 9H)。MS(ESI) m/z = 538.5 [M+H]⁺。

【2888】

工程7. 4-(3-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)-1H-インダゾール-5-カルボキサミドの合成

【2889】

tert-ブチル(2-(2-(3-(6-(5-メチルピリジン-2-イル)カルバモイル)キノリン-5-イル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)カルバメート(10mg、18.60 μmol)のDCM(0.5mL)溶液に、HCl(1,4-ジオキサン中で4M、0.2mL)を室温で添加した。反応混合物を1時間攪拌した後、濃縮することで、DCMおよび1,4-ジオキサンを取り除いた。得られた固形物を濾過により集め、真空下で乾燥させることで、黄色固形物(5.5mg、67%の収率)として得た。MS(ESI) m/z = 438.21 [M+H]⁺。

【2890】

実施例567. 2-(10-アミノデカンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(BL1-241)

10

20

30

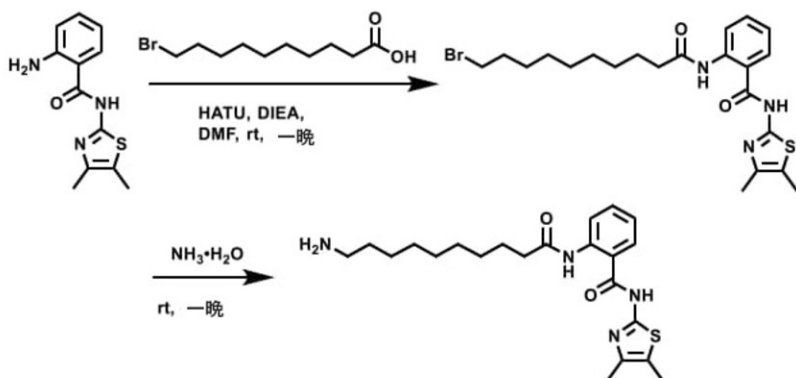
40

50

【 2 8 9 1 】

【 化 6 4 4 】

スキーム 567



10

【 2 8 9 2 】

工程 1. 2-(10-ブロモデカンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成

【 2 8 9 3 】

2-アミノ-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (150 mg、0.6 mmol) と 10-ブロモデカン酸 (150 mg、0.6 mmol) との DMF (4 mL) 溶液に、HATU (342 mg、0.9 mmol) および DIEA (232 mg、1.8 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、水でクエンチした。混合物を EtOAc で抽出し、水とブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮することで、表題化合物 (300 mg、100% の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 480.4$ [M-H]⁻。

20

【 2 8 9 4 】

工程 2. 2-(10-アミノデカンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成

【 2 8 9 5 】

2-(10-ブロモデカンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (300 mg、0.62 mmol) の NH₄OH (5 mL) 溶液を、室温で一晩攪拌した後、逆相クロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物 (130 mg、51% の収率) を黄色の油状物として得た。MS (ESI) $m/z = 417.2$ [M+H]⁺。

30

【 2 8 9 6 】

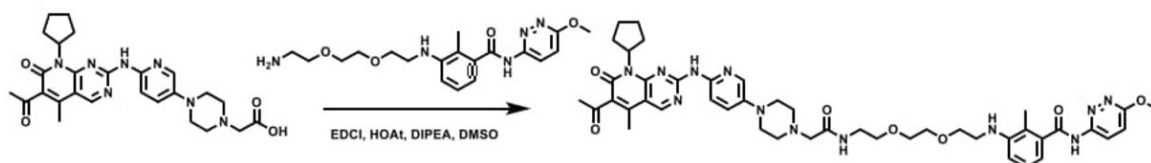
実施例 568. 3-((2-(2-(2-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド (CPD-341)

40

【 2 8 9 7 】

【 化 6 4 5 】

スキーム 568



50

【2898】

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)酢酸(15.1mg、0.030mmol)と3-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド(15mg、0.03mmol)とのDMSO(2mL)混合物に、HOAT(6.1mg、0.045mmol)、EDCI(8.6mg、0.045mmol)、およびDIPEA(19.3mg、0.15mmol)を室温で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、逆相クロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物(14.3mg、48%の収率)を黄色固形物として得た。MS(ESI)m/z=877.7[M+H]⁺。

10

【2899】

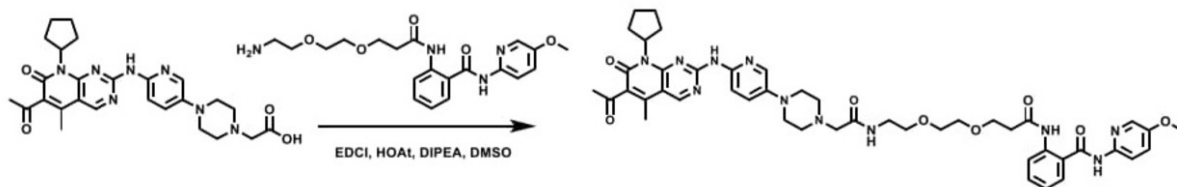
実施例569. 2-(3-(2-(2-(2-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(5-メトキシピリジン-2-イル)ベンズアミド(CPD-342)

【2900】

【化646】

スキーム 569

20



【2901】

CPD-342を、CPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(14.9mg、43%の収率)。MS(ESI)m/z=890.7[M+H]⁺。

30

【2902】

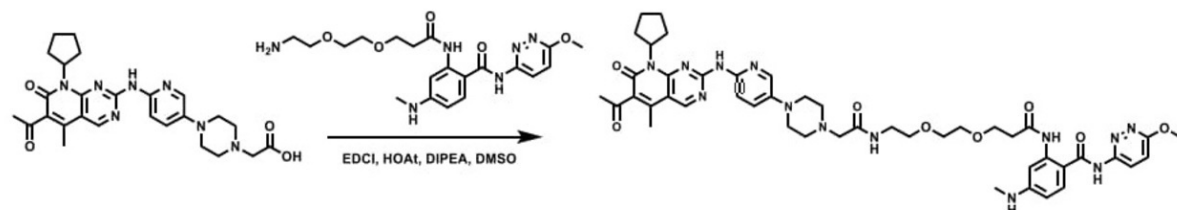
実施例570. 2-(3-(2-(2-(2-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-4-(メチルアミノ)ベンズアミド(CPD-343)

【2903】

【化647】

スキーム 570

40



【2904】

CPD-343を、CPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合

50

成した (6.6 mg、19%の収率)。MS (ESI) $m/z = 920.5 [M+H]^+$ 。

【2905】

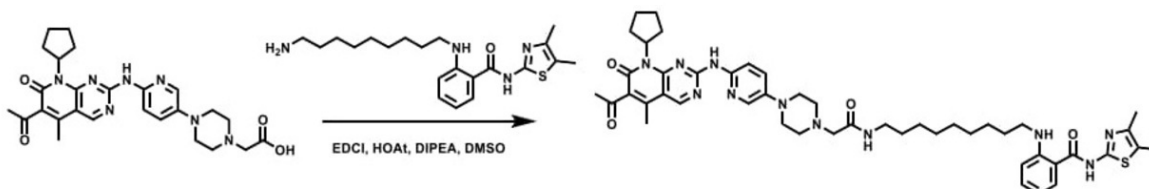
実施例571. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-4-(メチルアミノ)ベンズアミド (CPD-344)

【2906】

【化648】

10

スキーム 571



【2907】

CPD-344を、CPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (1.4 mg、2%の収率)。MS (ESI) $m/z = 876.9 [M+H]^+$ 。

20

【2908】

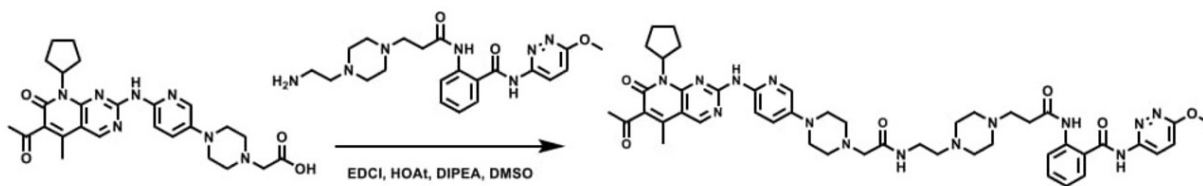
実施例572. 2-(3-(4-(2-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エチル)ピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド (CPD-345)

【2909】

【化649】

30

スキーム 572



【2910】

CPD-345を、CPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (2.5 mg、10%の収率)。MS (ESI) $m/z = 915.8 [M+H]^+$ 。

40

【2911】

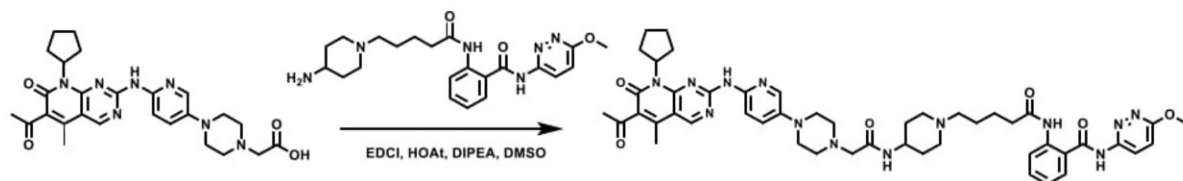
実施例573. 2-(5-(4-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ピペラジン-1-イル)ペンタンアミド)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド (CPD-346)

【2912】

50

【化 6 5 0】

スキーム 573



【2 9 1 3】

10

CPD-346を、CPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（14.8 mg、78%の収率）。MS（ESI） $m/z = 914.8$ [M+H]⁺。

【2 9 1 4】

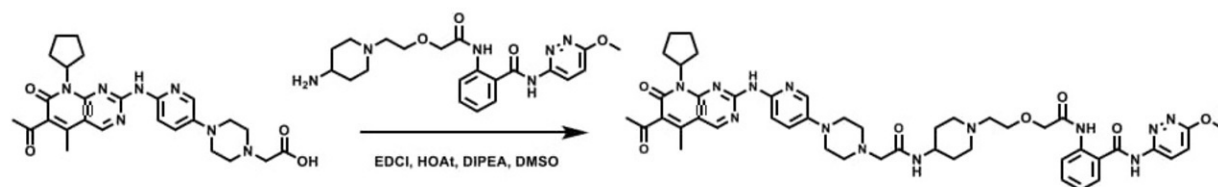
実施例 574. 2-（2-（2-（4-（2-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）ペリジン-1-イル）エトキシ）アセトアミド）-N-（6-メトキシピリダジン-3-イル）ベンズアミド（CPD-347）

【2 9 1 5】

20

【化 6 5 1】

スキーム 574



【2 9 1 6】

30

CPD-347を、CPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（20.5 mg、90%の収率）。MS（ESI） $m/z = 916.6$ [M+H]⁺。

【2 9 1 7】

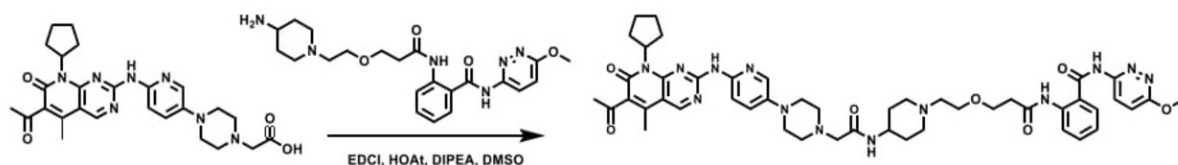
実施例 575. 2-（3-（2-（4-（2-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）ペリジン-1-イル）エトキシ）プロパンアミド）-N-（6-メトキシピリダジン-3-イル）ベンズアミド（CPD-348）

【2 9 1 8】

40

【化 6 5 2】

スキーム 575



【2 9 1 9】

50

CPD-348を、CPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（5.7 mg、34%の収率）。MS（ESI） $m/z = 930.7$ [M+H]⁺。

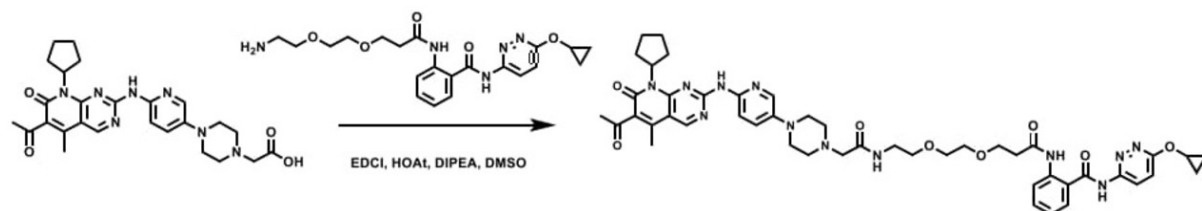
【2920】

実施例576. 2-（3-（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）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（6-シクロプロポキシピリダジン-3-イル）ベンズアミド（CPD-350）

【2921】

【化653】

スキーム 576



10

20

【2922】

CPD-350を、CPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（4.8 mg、10%の収率）。MS（ESI） $m/z = 917.7$ [M+H]⁺。

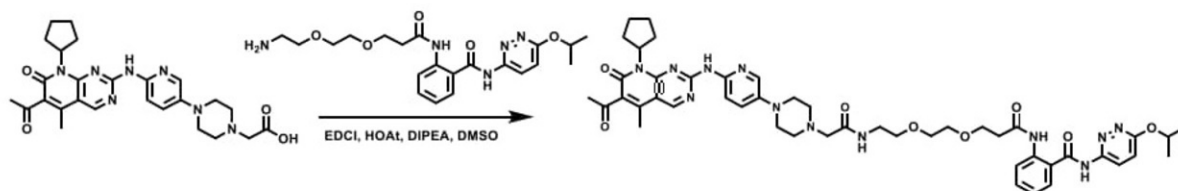
【2923】

実施例577. 2-（3-（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）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（6-イソプロポキシピリダジン-3-イル）ベンズアミド（CPD-351）

【2924】

【化654】

スキーム 577



30

40

【2925】

CPD-351を、CPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（10.1 mg、21%の収率）。MS（ESI） $m/z = 919.6$ [M+H]⁺。

【2926】

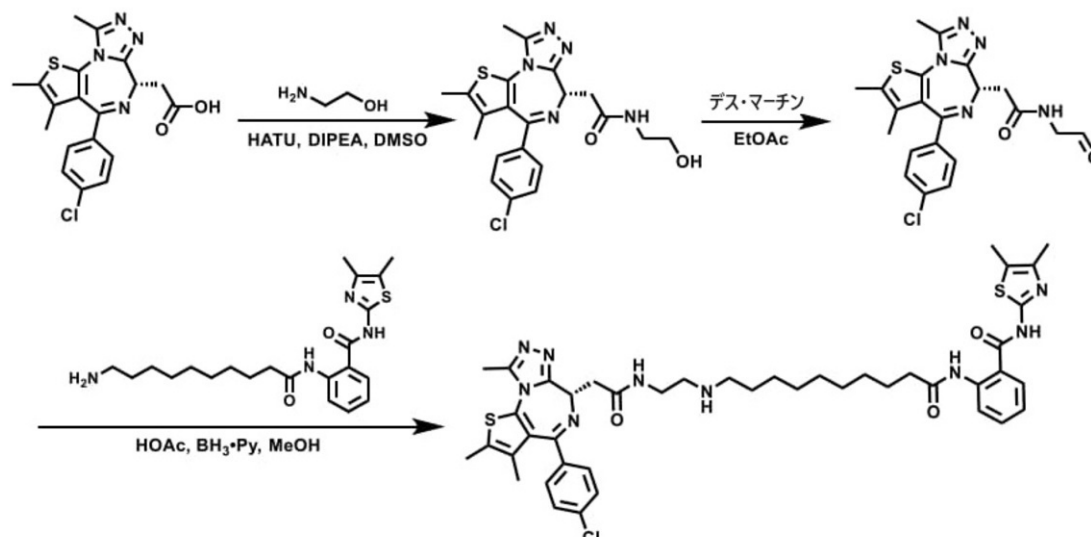
実施例578. (S)-2-（10-（（2-（2-（4-（4-クロロフェニル）-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル）アセトアミド）エチル）アミノ）デカンアミド）-N-（4,5-ジメチル-チアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-353）

【2927】

50

【化 6 5 5】

スキーム 578



10

【2 9 2 8】

工程 1. (S)-2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミドの合成

20

【2 9 2 9】

(S)-2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)酢酸 (234 mg、0.58 mmol) と 2-アミノエタノール (HCl 塩、74.02 mg、0.76 mmol) との DMSO (3 mL) 溶液に、HATU (332.9 mg、0.88 mmol) および DIPEA (301.7 mg、2.33 mmol) を添加した。混合物を室温で 0.5 時間攪拌した後、逆相クロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物 (248 mg、94% の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 444.15$ [M+H]⁺。

30

【2 9 3 0】

工程 2. (S)-2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N-(2-オキソエチル)アセトアミドの合成

【2 9 3 1】

(S)-2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド (100 mg、0.23 mmol) の EtOAc (3 mL) 溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン (143.31 mg、0.34 mmol) を添加した。混合物を 30℃ で 6 時間攪拌した後、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製することで、表題化合物 (85 mg、84% の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 442.11$ [M+H]⁺。

40

【2 9 3 2】

工程 3. (S)-2-(10-((2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)アミノ)デカンアミド)-N-(4,5-ジメチル-チアゾール-2-イル)ベンズアミドの合成

【2 9 3 3】

50

HOAc (15 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に、(S)-2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N-(2-オキソエチル)アセトアミド (22 mg、0.05 mmol) および 2-(10-アミノデカノイルアミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (20.74 mg、0.05 mmol) を添加した。混合物を室温で 0.5 時間攪拌した後、ボラン-2-ピコリン複合体 (10.65 mg、0.1 mmol) を添加した。混合物を室温でさらに 12 時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー、続いて分取 HPLC によって精製することで、表題化合物 (8 mg、19% の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 422.02 [M/2 + H]^+$ 。

10

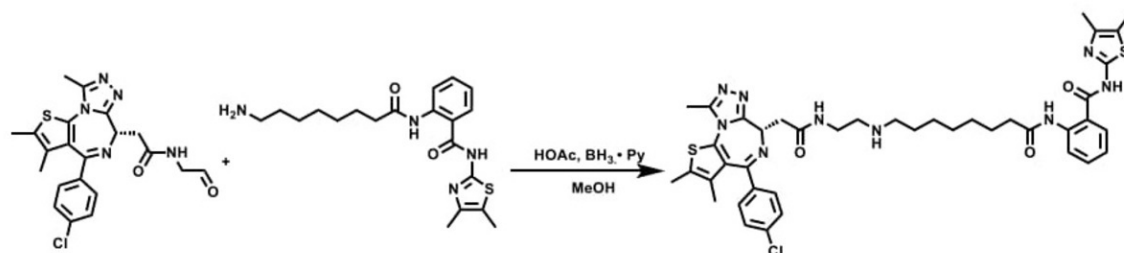
【2934】

実施例 579. (S)-2-(8-((2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)アミノ)オクタンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-354)

【2935】

【化656】

スキーム 579



20

【2936】

CPD-354 を、CPD-353 の調製の工程 3 における標準手順に従い白色固形物として合成した (1.93 mg、10% の収率)。MS (ESI) $m/z = 408.4 [M/2 + H]^+$ 。

30

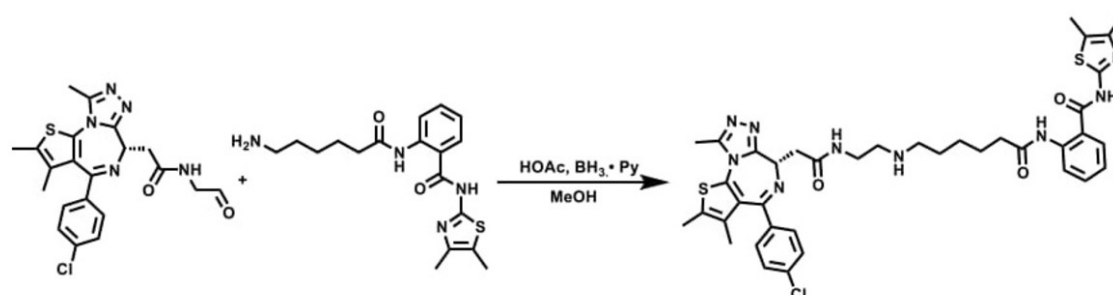
【2937】

実施例 580. (S)-2-(6-((2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)アミノ)ヘキサンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-355)

【2938】

【化657】

スキーム 580



40

【2939】

CPD-355 を、CPD-353 の調製の工程 3 における標準手順に従い白色固形物

50

として合成した (2.29 mg、26%の収率)。MS (ESI) $m/z = 394.4$ [$M/2 + H$] $^{+}$ 。

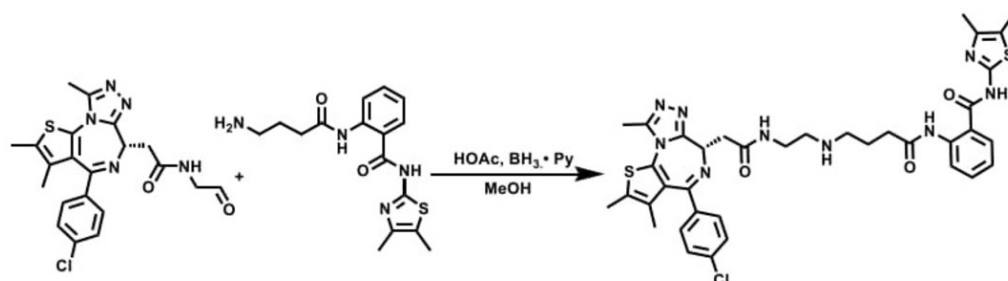
【2940】

実施例 581. (S)-2-(4-((2-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)アミノ)ブタンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-356)

【2941】

【化658】

スキーム 581



10

20

【2942】

CPD-356を、CPD-353の調製の工程3における標準手順に従い白色固形物として合成した (7.8 mg、45%の収率)。MS (ESI) $m/z = 380.01$ [$M/2 + H$] $^{+}$ 。

【2943】

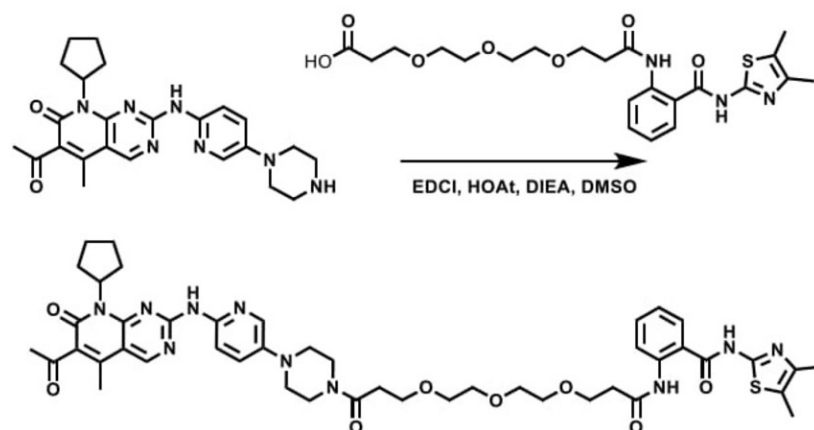
実施例 582. 2-(3-(2-(2-(3-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド (CPD-357)

30

【2944】

【化659】

スキーム 582



40

【2945】

CPD-357を、CPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (2.3 mg、11%の収率)。MS (ESI) $m/z = 909.7$ [$M + H$] $^{+}$ 。

50

。

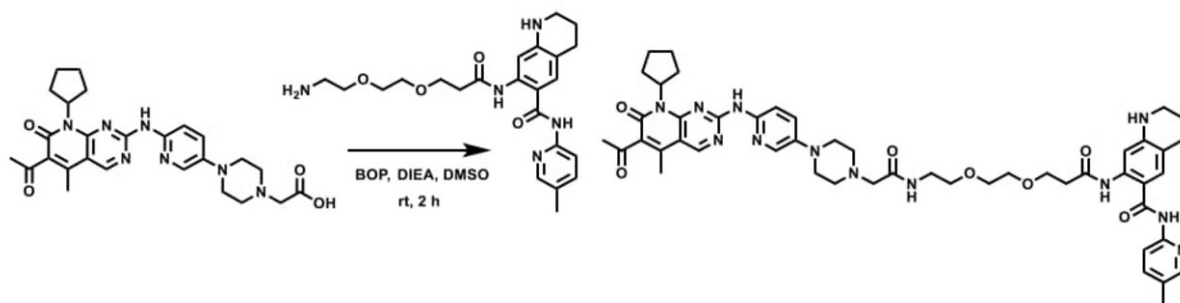
【2946】

実施例583．7-（3-（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）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（5-メチルピリジン-2-イル）-1，2，3，4-テトラヒドロキノリン-6-カルボキサミド（CPD-358）

【2947】

【化660】

スキーム583



10

20

【2948】

CPD-358を、CPD-336の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（8.8mg、42%の収率）。MS（ESI） $m/z = 929.48$ [M+H]⁺。

【2949】

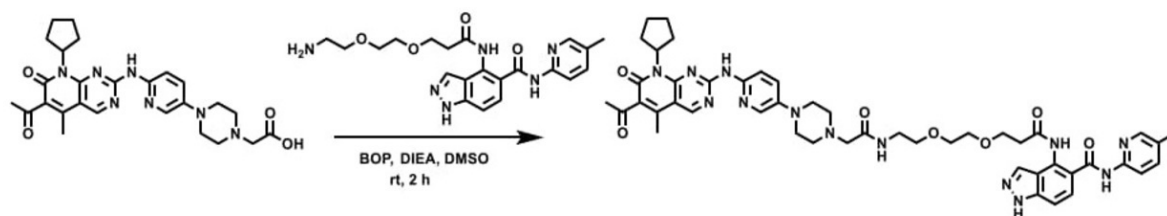
実施例584．2-（3-（2-（2-（3-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）-3-オキソプロポキシ）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-359）

30

【2950】

【化661】

スキーム584



40

【2951】

CPD-359を、CPD-336の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（4.7mg、28%の収率）。MS（ESI） $m/z = 914.5$ [M+H]⁺。

【2952】

実施例585．6-（3-（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）アセトアミド）エトキシ）-エトキシ）プロパンアミド）-N-（5-メチルピリジン-2-イル）インド

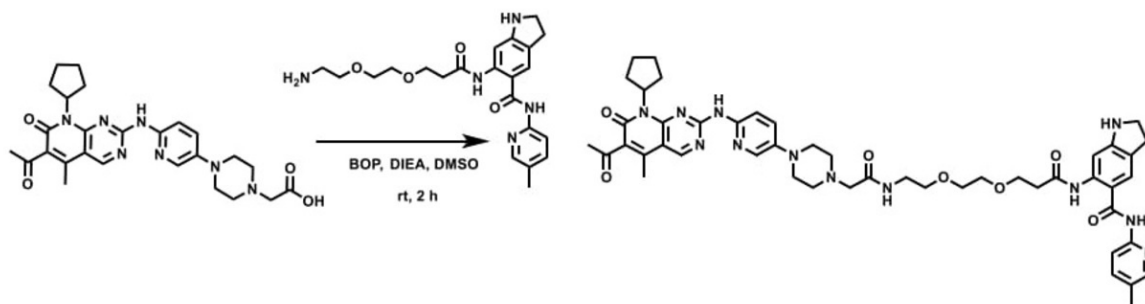
50

リン-5-カルボキサミド (CPD-360)

【2953】

【化662】

スキーム 585



10

【2954】

CPD-360を、CPD-336の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(7.5 mg、35%の収率)。MS (ESI) $m/z = 915.46 [M+H]^+$ 。

【2955】

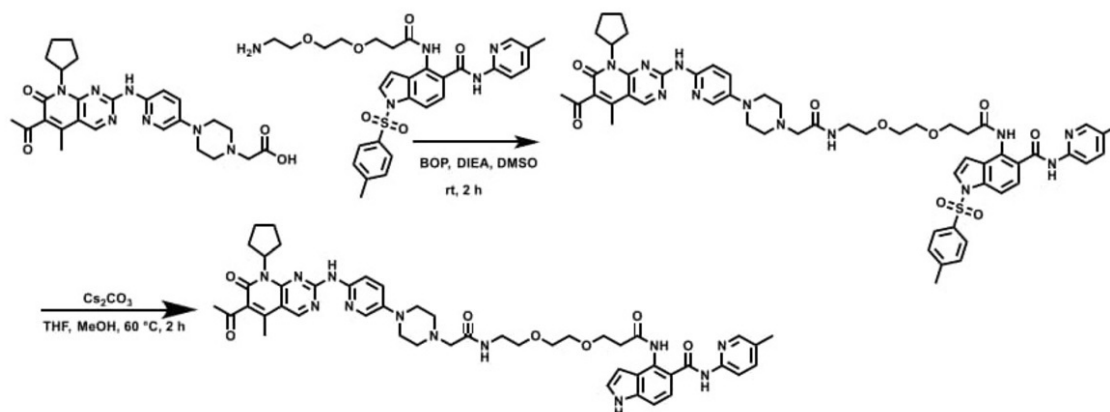
実施例 586. 4-(3-(2-(2-(2-(4-(6-(6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)acetamido)ethoxy)propanamide)-N-(5-methylpyridin-2-yl)-1H-indol-5-carboxamide (CPD-361)

20

【2956】

【化663】

スキーム 586



30

【2957】

工程 1. 4-(3-(2-(2-(2-(4-(6-(6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl)amino)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)acetamido)ethoxy)propanamide)-N-(5-methylpyridin-2-yl)-1H-indol-5-carboxamideの合成

【2958】

表題化合物を、CPD-336の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(38 mg、46%の収率)。MS (ESI) $m/z = 534.40 [M/2+H]^+$ 。

40

50

【2959】

工程 2. 4 - (3 - (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) アセトアミド) エトキシ) エトキシ) プロパンアミド) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 5 - カルボキサミドの合成

【2960】

4 - (3 - (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) アセトアミド) エトキシ) エトキシ) プロパンアミド) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 - トシル - 1 H - インドール - 5 - カルボキサミド (20 mg、0.019 mmol) と Cs_2CO_3 (19.0 mg、0.059 mmol) との THF (0.6 mL) 混合物を、60℃で2時間攪拌した。反応混合物を、4 - (3 - (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) アセトアミド) エトキシ) エトキシ) プロパンアミド) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 - トシル - 1 H - インドール - 5 - カルボキサミド (14 mg、0.013 mmol) から始まる別の反応混合物バッチと合わせた。合わせた混合物を分取 TLC (ジクロロメタン/メタノール = 15 : 1)、続いて分取 HPLC によって精製することで、表題化合物 (10.6 mg、36% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 457.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

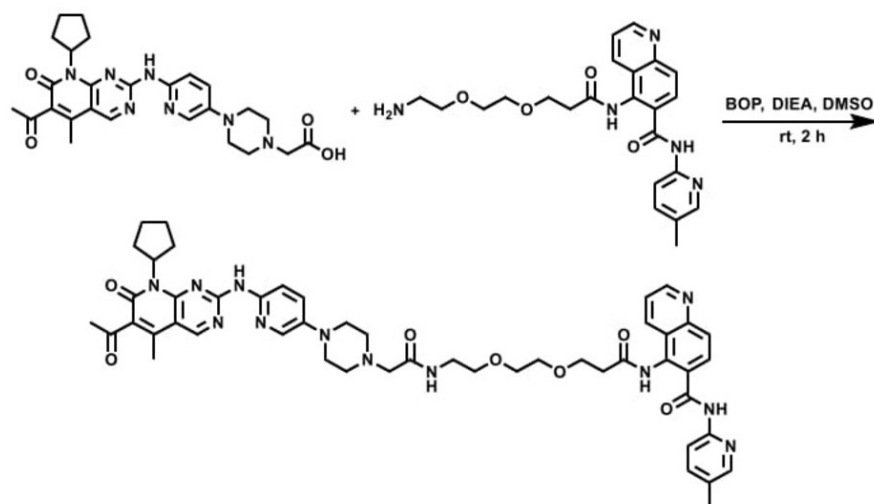
【2961】

実施例 587. 5 - (3 - (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) アセトアミド) エトキシ) エトキシ) プロパンアミド) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) キノリン - 6 - カルボキサミド (CPD - 362)

【2962】

【化664】

スキーム 587



【2963】

CPD - 362 を、CPD - 336 の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (3.3 mg、28% の収率)。MS (ESI) m/z = 925.44 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

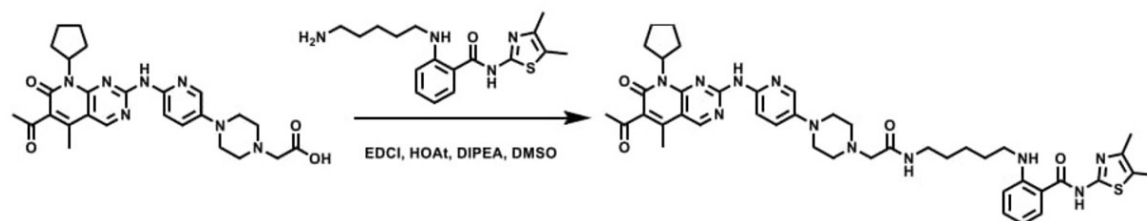
【2964】

実施例588. 2-((5-(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)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(CPD-363)

【2965】

【化665】

スキーム 588



10

【2966】

CPD-363を、CPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(4.3mg、19%の収率)。MS(ESI) $m/z = 820.7 [M+H]^+$

20

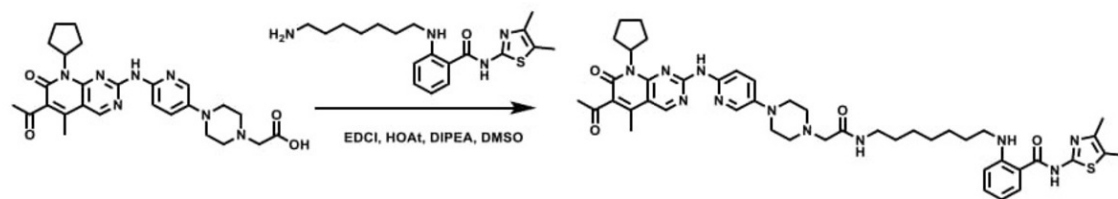
【2967】

実施例589. 2-((7-(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)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-N-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ベンズアミド(CPD-364)

【2968】

【化666】

スキーム 589



30

【2969】

CPD-364を、CPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(7.8mg、26%の収率)。MS(ESI) $m/z = 848.7 [M+H]^+$

40

【2970】

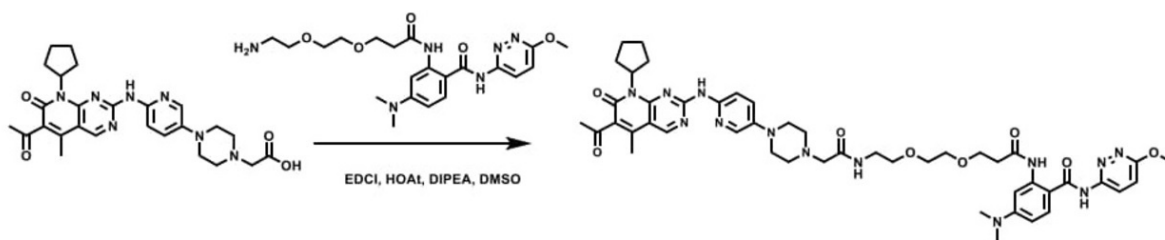
実施例590. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)-4-(ジメチルアミノ)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアミド(CPD-365)

【2971】

50

【化 6 6 7】

スキーム 590



10

【2 9 7 2】

CPD-365を、CPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（2.2 mg、16%の収率）。MS（ESI） $m/z = 934.6$ [M+H]⁺。

【2 9 7 3】

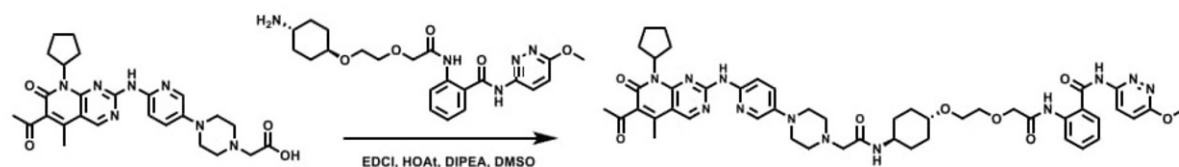
実施例 591. 2-（2-（2-（（トランス-4-（2-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）シクロヘキシル）オキシ）エトキシ）アセトアミド）-N-（6-メトキシピリダジン-3-イル）ベンズアミド（CPD-366）

20

【2 9 7 4】

【化 6 6 8】

スキーム 591



【2 9 7 5】

CPD-366を、CPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（15 mg、40%の収率）。MS（ESI） $m/z = 931.6$ [M+H]⁺。

30

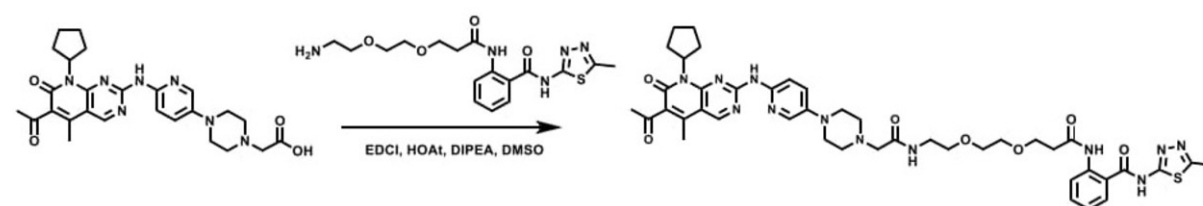
【2 9 7 6】

実施例 592. 2-（3-（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）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）ベンズアミド（CPD-367）

【2 9 7 7】

【化 6 6 9】

スキーム 592



40

【2 9 7 8】

50

CPD-367を、CPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（15 mg、40%の収率）。MS（ESI） $m/z = 881.5$ [M+H]⁺。

【2979】

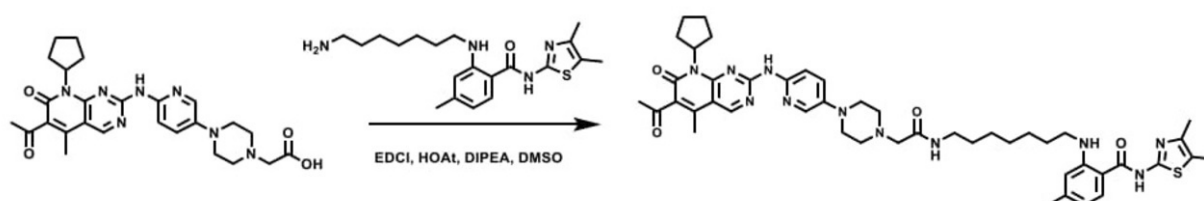
実施例593．2-（（7-（2-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）ヘプチル）アミノ）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-4-メチルベンズアミド（CPD-368）

【2980】

【化670】

10

スキーム 593



【2981】

CPD-368を、CPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（8 mg、41%の収率）。MS（ESI） $m/z = 862.7$ [M+H]⁺。

20

【2982】

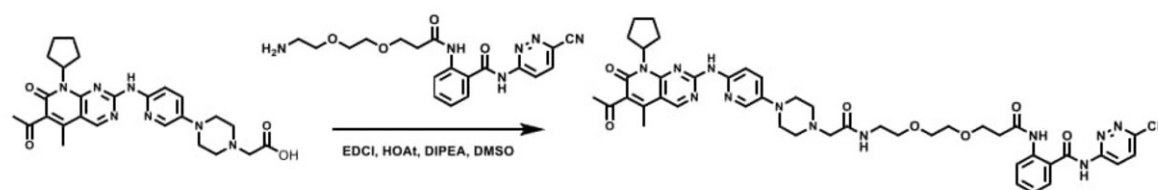
実施例594．2-（3-（2-（2-（2-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）-N-（6-シアノピリダジン-3-イル）ベンズアミド（CPD-369）

【2983】

【化671】

30

スキーム 594



【2984】

CPD-369を、CPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（8.9 mg、21%の収率）。MS（ESI） $m/z = 866.8$ [M+H]⁺。

40

【2985】

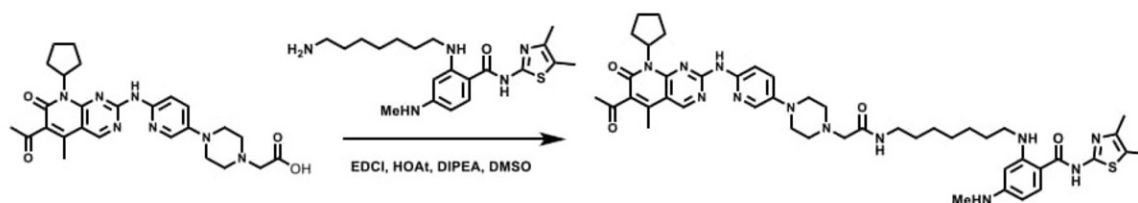
実施例595．2-（（7-（2-（4-（6-（（6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド）ヘプチル）アミノ）-N-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-4-（メチルアミノ）ベンズアミド（CPD-370）

【2986】

50

【化 6 7 2】

スキーム 595



【2 9 8 7】

CPD-370を、CPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(4.4 mg、18%の収率)。MS (ESI) $m/z = 877.5 [M+H]^+$ 。

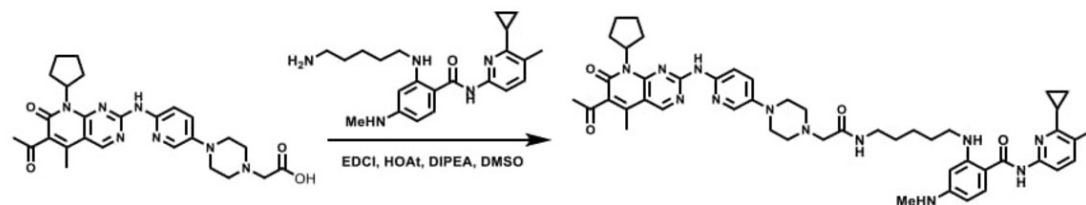
【2 9 8 8】

実施例 596. 2-((5-(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)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-N-(6-シクロプロピル-5-メチルピリジン-2-イル)-4-(メチルアミノ)ベンズアミド (CPD-371)

【2 9 8 9】

【化 6 7 3】

スキーム 596



【2 9 9 0】

CPD-371を、CPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(4.3 mg、27%の収率)。MS (ESI) $m/z = 869.8 [M+H]^+$ 。

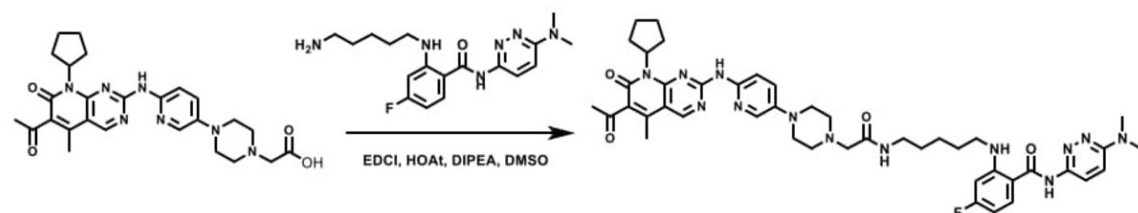
【2 9 9 1】

実施例 597. 2-((5-(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)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-N-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)-4-フルオロベンズアミド (CPD-372)

【2 9 9 2】

【化 6 7 4】

スキーム 597



10

20

30

40

50

【2993】

CPD-372を、CPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（10.6mg、17%の収率）。MS（ESI） $m/z = 848.6$ [M+H]⁺。

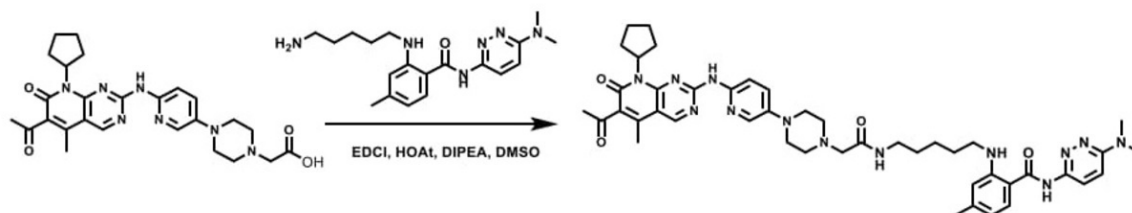
【2994】

実施例598. 2-((5-(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)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-N-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)-4-メチルベンズアミド (CPD-373)

【2995】

【化675】

スキーム 598



10

20

【2996】

CPD-373を、CPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（5mg、5%の収率）。MS（ESI） $m/z = 844.7$ [M+H]⁺。

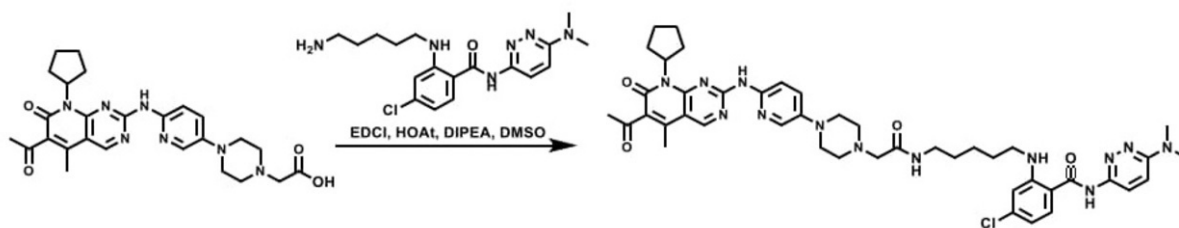
【2997】

実施例599. 2-((5-(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)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-4-クロロ-N-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)ベンズアミド (CPD-374)

【2998】

【化676】

スキーム 599



30

40

【2999】

CPD-374を、CPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した（11.8mg、12%の収率）。MS（ESI） $m/z = 864.8$ [M+H]⁺。

【3000】

実施例600. 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)アセトアミド)ブチル)アミノ)-N-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)-4-メチルベンズアミド

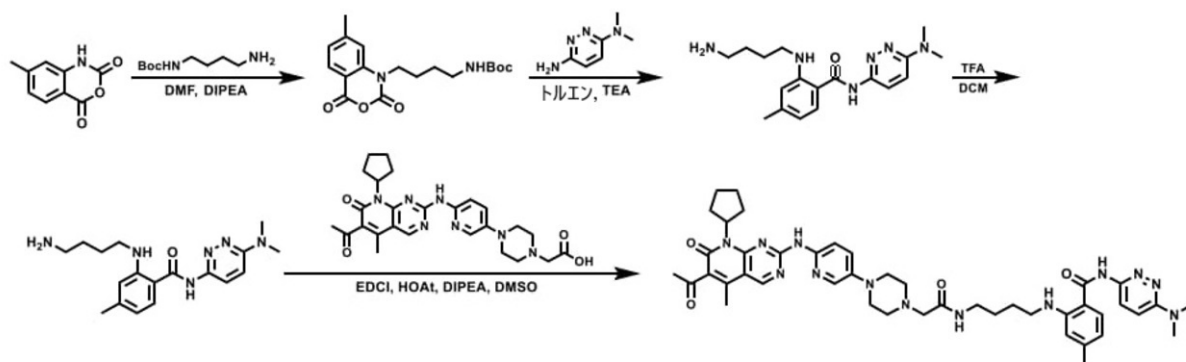
50

(CPD-375)

【3001】

【化677】

スキーム 600



10

【3002】

CPD-375を、BL1-238およびCPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した(3.7mg、4工程にわたり1%の収率)。MS(ESI) $m/z = 830.7$ [M+H]⁺。

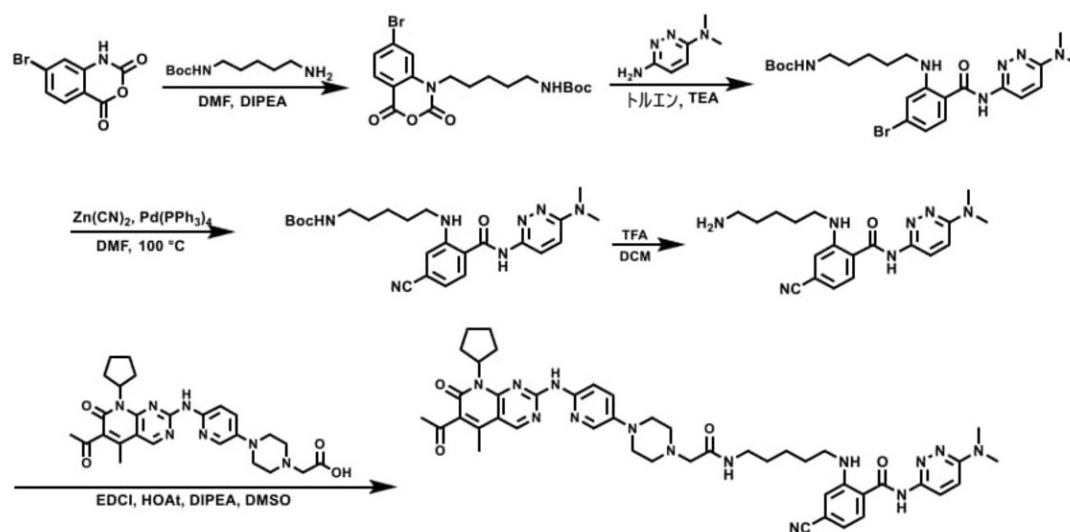
【3003】

実施例601. 2-((5-(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)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-4-シアノ-N-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)ベンズアミド(CPD-376)

【3004】

【化678】

スキーム 601



30

40

【3005】

工程1. tert-ブチル(5-(7-ブロモ-2,4-ジオキソ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-1(4H)-イル)ペンチル)カルバメートの合成

【3006】

表題化合物を、BL1-238の調製における工程1の手順に従い合成した(420mg、51%の収率)。MS(ESI) $m/z = 427.1$ [M+H]⁺。

50

【3007】

工程2. *tert*-ブチル (5-((5-ブromo-2-((6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)ペンチル)カルバメートの合成

【3008】

表題化合物を、BL1-238の調製における工程2の手順に従い合成した(150 mg、60%の収率)。MS (ESI) $m/z = 521.4$ [M+H]⁺。

【3009】

工程3. 2-((5-アミノペンチル)アミノ)-4-シアノ-N-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)ベンズアミドの合成

【3010】

tert-ブチル (5-((5-ブromo-2-((6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)ペンチル)カルバメート (30 mg、0.058 mmol) のDMF (5 mL) 溶液に、シアニ化亜鉛 (27.0 mg、0.23 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (6.65 mg、0.0058 mmol) をN₂下、室温で添加した。反応混合物を100℃で3時間攪拌した後、逆相クロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物 (25 mg、67%の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 468.6$ [M+H]⁺。

【3011】

残りの工程を標準手順に従い行うことで、所望の生成物 (3.9 mg、2工程にわたり9%の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 855.9$ [M+H]⁺。

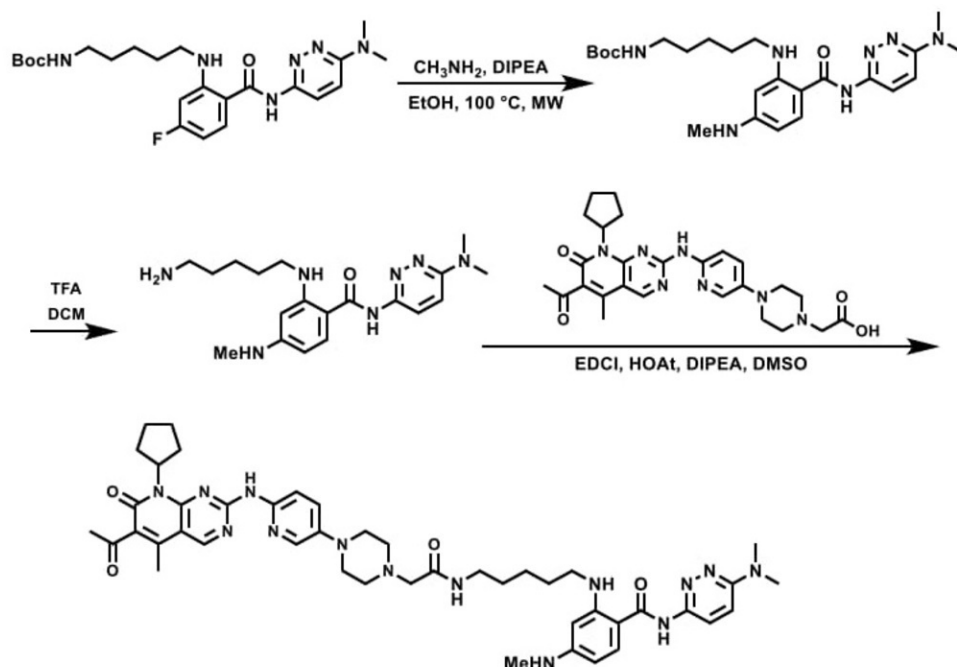
【3012】

実施例602. 2-((5-(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)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-N-(6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)-4-(メチルアミノ)ベンズアミド (CPD-377)

【3013】

【化679】

スキーム 602



【3014】

工程 1. tert-ブチル (5-((2-((6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)カルバモイル)-5-(メチルアミノ)フェニル)アミノ)ペンチル)カルバメートの合成

【3015】

tert-ブチル (5-((2-((6-(ジメチルアミノ)ピリダジン-3-イル)カルバモイル)-5-フルオロフェニル)アミノ)ペンチル)カルバメート (45 mg、0.098 mmol) の EtOH (1 mL) 溶液に、MeNH₂・HCl (33 mg、0.49 mmol) および DIPEA (126 mg、0.98 mmol) を室温で添加した。反応混合物をマイクロウェーブ照射下、100℃で8時間撹拌した。室温に降温した後、混合物を逆相クロマトグラフィー、続いて分取 HPLC によって精製することで、所望の生成物 (7 mg、12% の収率) を無色の油状物として得た。MS (ESI) m/z = 472.7 [M+H]⁺。

10

【3016】

残りの工程を、CPD-341 の標準手順に従い行うことで、所望の生成物 (3.9 mg、2 工程にわたり 23% の収率) を黄色固形物として得た。MS (ESI) m/z = 59.8 [M+H]⁺。

【3017】

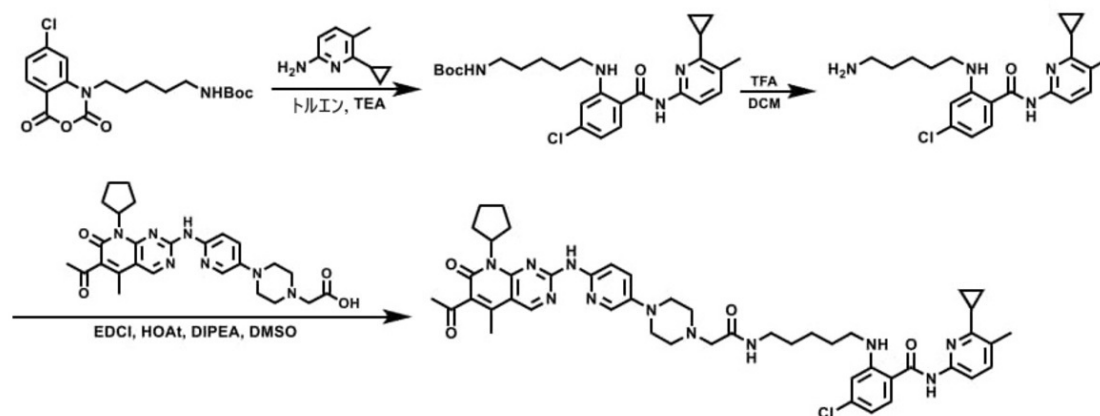
実施例 603. 2-((5-(2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-4-クロロ-N-(6-シクロプロピル-5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド (CPD-378)

20

【3018】

【化 680】

スキーム 603



30

【3019】

CPD-378 を、BL1-238 および CPD-341 の調製における標準手順に従い黄色固形物として合成した (3.0 mg、3 工程にわたり 4% の収率)。MS (ESI) m/z = 874.8 [M+H]⁺。

40

【3020】

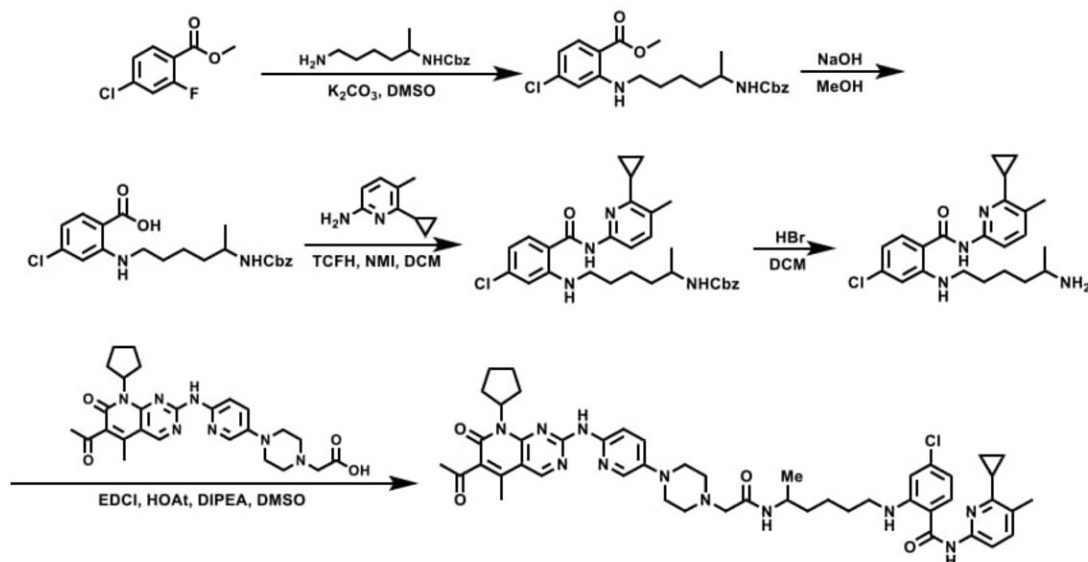
実施例 604. 2-((5-(2-(4-(6-((6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘキシル)アミノ)-4-クロロ-N-(6-シクロプロピル-5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド (CPD-379)

【3021】

50

【化 6 8 1】

スキーム 604



10

【3022】

20

工程 1. メチル 2-((5-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)ヘキシル)アミノ)-4-クロロベンゾエートの合成

【3023】

メチル 4-クロロ-2-フルオロベンゾエート (50 mg、0.3 mmol) とベンジル (6-アミノヘキサン-2-イル) カルバメート (66 mg、0.26 mmol) との DMSO (5 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (112 mg、0.81 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した。室温に降温した後、混合物を逆相クロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物 (52 mg、46% の収率) を白色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 419.6 [M+H]^+$ 。

【3024】

30

工程 2. 2-((5-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)ヘキシル)アミノ)-4-クロロ安息香酸の合成

【3025】

THF/MeOH/H₂O (4:2:1、5 mL) 中のメチル 2-((5-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)ヘキシル)アミノ)-4-クロロベンゾエート (52 mg、0.12 mmol) と NaOH (15 mg、0.36 mmol) との混合物を、80℃ で 3 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物 (56 mg、87% の収率) を淡黄色固形物として得た。MS (ESI) $m/z = 405.6 [M+H]^+$ 。

【3026】

40

工程 3. ベンジル (6-((5-クロロ-2-((6-シクロプロピル-5-メチルピリジン-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)ヘキサン-2-イル)カルバメートの合成

【3027】

2-((5-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)ヘキシル)アミノ)-4-クロロ安息香酸 (45 mg、0.1 mmol)、6-シクロプロピル-5-メチルピリジン-2-アミン (16 mg、0.11 mmol)、TCFH (6 mg、0.15 mmol)、および NMI (27 mg、0.33 mmol) の DCM (10 mL) 混合物を、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (20 mL で 3 回) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナト

50

リウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物（15 mg、25 %の収率）を淡黄色固形物として得た。MS（ESI） $m/z = 535.7 [M+H]^+$ 。

【3028】

工程4. 2-((5-アミノヘキシル)アミノ)-4-クロロ-N-(6-シクロプロピル-5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【3029】

ベンジル(6-((5-クロロ-2-((6-シクロプロピル-5-メチルピリジン-2-イル)カルバモイル)フェニル)アミノ)ヘキサン-2-イル)カルバメート(15 mg、0.03 mmol)のDCM(2 mL)溶液に、HBr(1 mL、48 wt%)を0℃で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、濃縮し、逆相クロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物(9 mg、62 %の収率)を白色固形物として得た。MS（ESI） $m/z = 401.6 [M+H]^+$ 。

10

【3030】

工程5. 2-((5-(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)アセトアミド)ヘキシル)アミノ)-4-クロロ-N-(6-シクロプロピル-5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

【3031】

2-((5-アミノヘキシル)アミノ)-4-クロロ-N-(6-シクロプロピル-5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアミド(9 mg、0.02 mmol)、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)酢酸(12 mg、0.02 mmol)、EDCI(5.8 mg、0.03 mmol)、HOAt(4.2 mg、0.03 mmol)、およびDIPEA(13 mg、0.10 mmol)のDMSO(2 mL)混合物を、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水(10 mL)に注ぎ入れ、酢酸エチル(20 mLで3回)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製することで、所望の生成物(1.8 mg、10 %の収率)を黄色固形物として得た。MS（ESI） $m/z = 888.8 [M+H]^+$ 。

20

30

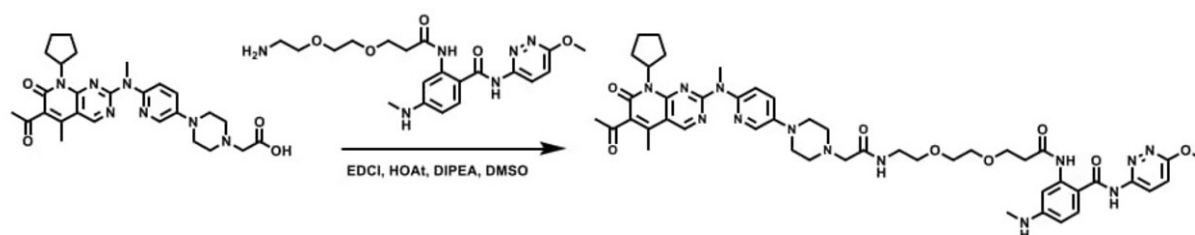
【3032】

実施例605. 3-((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)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド(CPD-380)

【3033】

【化682】

40



【3034】

CPD-380を、CPD-341の調製における標準手順に従い黄色固形物として合

50

成した（3.3 mg、34%の収率）。MS（ESI） $m/z = 934.9$ [M+H]⁺。

【3035】

実施例606. DDB1に結合されるCPD-004およびCPD-031。

【3036】

DDB1に対するヘテロ二官能性化合物の結合親和性をSPRアッセイによって判定した（図1A～図1B）。精製されたDDB1 ΔBPBタンパク質をCM5センサチップ上に固定し、一定の用量範囲の化合物溶液を複数回サイクルの動力学的形式で注入した。データを定常状態モデルに適合させることで、等価な解離定数（ K_d ）を得た。SPR実験により、ヘテロ二官能性化合物CPD-004およびCPD-031は濃度依存的にDDB1に結合され、それらの結合親和性（ K_d ）はそれぞれ9.4 μMおよび5.7 μMであったことを認めた。

【3037】

実施例607. SPR結合アッセイ

【3038】

選択されたDDB1リガンドおよびヘテロ二官能性化合物のSPR結合親和性結果を、表5に明記する。

【3039】

【表5】

表5. DDB1に対する結合親和性

化合物	Kd	化合物	Kd
B1-1	D	CPD-002	B
B1-2	D	CPD-004	A
B1-3	C	CPD-020	A
B1-4	A	CPD-021	B
B1-5	B	CPD-022	A
B1-6	B	CPD-023	C
B1-7	D	CPD-031	A
B1-8	D	CPD-033	A
B1-31	D	CPD-042	A
B1-53	B	CPD-043	A
B1-67	B	CPD-044	A
B1-71	B	CPD-046	A
B1-73	D	CPD-047	A
B1-79	B	CPD-049	B
B1-80	A	CPD-114	A
B1-83	B	CPD-115	A
B1-88	A		
BL1-24	A		
BL1-36	A		
BL1-38	A		

DDB1に対する結合親和性をSPRアッセイにより判定した。A: $K_d < 20 \mu M$ 、B: $20 \mu M < K_d < 50 \mu M$ 、C: $50 \mu M < K_d < 100 \mu M$ 、D: $K_d > 100 \mu M$ 。

【3040】

実施例608. CPD-002およびCPD-004は、濃度依存的にサイクリンD1、

サイクリンD 2、サイクリンD 3、CDK 4、およびCDK 6のタンパク質レベルを低下させた。

【3041】

Calu-1細胞（図2A）またはBT-549細胞（図2B）を、指定濃度のCPD-002、CPD-004、またはパルボシクリブで16時間処置した。CPD-002およびCPD-004は、両細胞株において濃度依存的にサイクリンD 1、サイクリンD 2、サイクリンD 3、CDK 4、およびCDK 6のタンパク質レベルを低下させた。対照的にパルボシクリブでは、いずれの細胞株においてもこれらのタンパク質レベルは大きく変化しなかった。さらに、CPD-002およびCPD-004はまた、下流のRbリン酸化を阻害し、濃度依存的にカスパーゼ-3の切断を誘導した。

10

【3042】

実施例609. CPD-031は、濃度依存的にサイクリンD 1、サイクリンD 2、サイクリンD 3、CDK 4、およびCDK 6のタンパク質レベルを低下させた（図3）。

【3043】

Calu-1細胞を、指定濃度のCPD-031で16時間処置した。CPD-031は、濃度依存的にサイクリンD 1、サイクリンD 2、サイクリンD 3、CDK 4、CDK 6、および下流のリン酸化されたRbのタンパク質レベルをダウンレギュレートした。

【3044】

実施例610. CPD-002およびCPD-031は、サイクリンDのタンパク質レベルを急速に低下させた（図4A～図4B）。

20

【3045】

Calu-1細胞を、指定期間にわたり500 nM CPD-002または100 nM CPD-031で処置した。データより、サイクリンD 1、サイクリンD 2、およびサイクリンD 3のタンパク質レベルは処置後1時間で早くも大幅に低下したが、CDK 4およびCDK 6の低下はサイクリンDと比較して相当遅かった。

【3046】

実施例611. サイクリンDのヘテロニ官能性化合物を媒介とした分解は、ユビキチン-プロテアソーム系およびE3リガーゼDDB1に依拠していた。

【3047】

Calu-1細胞を、DMSO、20 μ M MG-132 (MG)、5 μ M MLN4924 (MLN)、または1 μ M TAK-243 (TAK) により2時間かけて事前処置し、続いて、500 nM CPD-002、500 nM CPD-004、または100 nM CPD-031によりさらに4時間または2時間インキュベートしてから、イムノブロットングを行った（図5A～図5B）。データから、プロテアソーム阻害剤MG-132、キュリンE3リガーゼ阻害剤MLN4924、またはユビキチン活性化酵素 (UAE) 阻害剤TAK-243による事前処置により、CPD-002、CPD-004、およびCPD-031のサイクリンD分解作用が縮小したことが認められた。

30

【3048】

親細胞およびDDB1ノックアウトHs578T細胞を一定の用量範囲のCPD-031で4時間処置した（図5C）。データから、CPD-031を媒介としたサイクリンD 1分解は、DDB1 E3リガーゼの枯渇によって部分的に損なわれることが認められた。

40

【3049】

実施例612. ヘテロニ官能性化合物を媒介としたサイクリンD分解は、標的タンパク質に対する結合に依拠していた（図6A～図6D）。

【3050】

Calu-1細胞を、一定の用量範囲の陰性対照化合物CPD-042またはCPD-049で16時間処置した（図6A～図6B）。イムノブロットングのデータから、これら2つの陰性対照化合物は、それらの対応する活性なヘテロニ官能性化合物と比較して相当弱い分解力価を示したことが認められた（図2Aおよび図3）。

【3051】

50

Calu-1細胞を96-ウェルプレートに蒔き、9点の系列希釈に従いCPD-002、CPD-042、CPD-031、またはCPD-049で3日間処置した（図6C～図6D）。細胞生存率のデータから、陰性対照化合物CPD-042およびCPD-049は、それぞれCPD-002およびCPD-031と比較して相当弱い細胞抗増殖活性を示したことが認められた。

【3052】

実施例613．ヘテロ二官能性化合物を媒介としたサイクリンD分解は、標的タンパク質に対する結合に依拠していた（図10A～図10B）。

【3053】

T47D細胞を、一定の用量範囲のヘテロ二官能性化合物CPD-343またはその陰性対照化合物CPD-380で48時間処置した。イムノブロットングのデータから、CPD-380は、その対応する活性なヘテロ二官能性化合物と比較して相当弱い分解力価を示したことが認められた（図10A）。

【3054】

T47D細胞を96-ウェルプレートに蒔き、10点の系列希釈に従いCP-343またはCPD-380で6日間処置した。細胞生存率のデータから、陰性対照化合物CPD-380は、その対応する活性なヘテロ二官能性化合物CPD-343と比較して相当弱い細胞抗増殖活性を示したことが認められた（図10B）。

【3055】

実施例614．CRBN補充ヘテロ二官能性化合物CP-10およびBSJ-03-123は、サイクリンD1のタンパク質レベルを低下することもCalu-1細胞の細胞増殖を抑制することもしなかった（図11A～図11B）。

【3056】

Calu-1細胞を、指定濃度の参照化合物CP-10またはBSJ-03-123で8時間処置した。イムノブロットングのデータから、これら2つの化合物は、CDK4およびCDK6のタンパク質レベルを大幅に低下させたが、サイクリンD1のタンパク質レベルに影響を及ぼさなかったことが認められた（図11A）。

【3057】

Calu-1細胞を96-ウェルプレートに蒔き、11点の系列希釈に従い参照化合物CP-10またはBSJ-03-123で3日間処置した。細胞生存率のデータから、これら2つの化合物は腫瘍細胞生存を大きく抑制しなかったことが認められた（図11B）。

【3058】

実施例615．ヘテロ二官能性化合物は、サイクリンD1およびCDK4のタンパク質レベルを低下させた。

【3059】

選択されたヘテロ二官能性化合物の細胞タンパク質分解の結果を、表6Aと表6Bに明記する。

【3060】

10

20

30

40

50

【表 6 - 1】

表 6A. Calu-1 細胞におけるサイクリン D1 および CDK4 の分解率

化合物	サイクリン D1 分 解 (200nM)	CDK4 分 解 (200nM)
CPD-001	D	D
CPD-002	A	B
CPD-003	D	D
CPD-004	A	C
CPD-005	D	D
CPD-006	D	D
CPD-007	D	D
CPD-008	D	D
CPD-009	D	D
CPD-010	D	D
CPD-011	D	D
CPD-012	D	D
CPD-013	D	D
CPD-014	D	D
CPD-015	D	D
CPD-016	D	D
CPD-017	D	D
CPD-018	C	C
CPD-019	D	D
CPD-024	D	D
CPD-025	D	D
CPD-026	B	C
CPD-027	D	D
CPD-028	D	D
CPD-029	D	D
CPD-030	B	C
CPD-031	A	A
CPD-032	D	D
CPD-033	A	A
CPD-034	D	D
CPD-035	C	C
CPD-036	D	D
CPD-037	D	D
CPD-038	D	D
CPD-039	D	D
CPD-040	D	D
CPD-041	D	D
CPD-042	D	D
CPD-043	A	A
CPD-044	A	B

化合物	サイクリン D1 分 解 (200nM)	CDK4 分 解 (200nM)
CPD-045	A	B
CPD-046	A	A
CPD-047	A	A
CPD-048	D	D
CPD-049	D	D
CPD-050	A	A
CPD-051	A	A
CPD-052	A	B
CPD-053	B	B
CPD-054	A	B
CPD-055	D	D
CPD-056	A	B
CPD-057	A	B
CPD-058	D	D
CPD-059	D	D
CPD-060	A	B
CPD-061	A	B
CPD-062	D	D
CPD-063	D	D
CPD-064	D	D
CPD-065	A	B
CPD-066	D	D
CPD-067	A	B
CPD-068	A	B
CPD-069	D	D
CPD-070	A	A
CPD-071	A	A
CPD-072	D	B
CPD-073	D	B
CPD-074	B	B
CPD-075	A	A
CPD-076	C	B
CPD-077	D	B
CPD-078	D	D
CPD-079	D	D
CPD-080	D	D
CPD-081	A	A
CPD-082	A	A
CPD-083	A	B
CPD-084	A	B

10

20

30

40

【 3 0 6 1 】

【表 6 - 2】

化合物	サイクリン D1 分 解 (200nM)	CDK4 分 解 (200nM)
CPD-085	A	A
CPD-086	D	D
CPD-087	D	D
CPD-088	D	D
CPD-089	B	B
CPD-090	A	B
CPD-091	D	D
CPD-092	D	D
CPD-093	D	D
CPD-094	D	D
CPD-095	D	D
CPD-096	D	D
CPD-097	A	B
CPD-098	D	D
CPD-099	D	D
CPD-100	D	D
CPD-101	A	B
CPD-102	A	B
CPD-103	D	D
CPD-104	A	C
CPD-105	A	B
CPD-106	A	B
CPD-107	A	A
CPD-108	D	D
CPD-109	D	D
CPD-110	D	D
CPD-111	D	D
CPD-112	D	D
CPD-113	A	B
CPD-114	A	A
CPD-115	A	A
CPD-116	D	D
CPD-117	C	C
CPD-118	D	D
CPD-119	D	D
CPD-120	D	D
CPD-121	C	C
CPD-122	A	B
CPD-123	A	B
CPD-124	D	D
CPD-125	D	D
CPD-126	B	B
CPD-127	C	C

化合物	サイクリン D1 分 解 (200nM)	CDK4 分 解 (200nM)
CPD-128	C	B
CPD-129	D	D
CPD-130	D	D
CPD-131	D	D
CPD-132	A	A
CPD-133	A	B
CPD-134	D	D
CPD-135	D	D
CPD-136	A	B
CPD-137	D	D
CPD-138	D	D
CPD-139	D	D
CPD-140	A	B
CPD-141	A	B
CPD-142	D	D
CPD-143	A	A
CPD-144	A	B
CPD-145	D	D
CPD-146	D	D
CPD-147	D	D
CPD-148	D	D
CPD-149	A	A
CPD-150	A	B
CPD-151	C	B
CPD-152	A	B
CPD-153	D	D
CPD-154	D	D
CPD-155	A	B
CPD-156	D	D
CPD-157	D	D
CPD-158	D	D
CPD-159	D	C
CPD-160	C	B
CPD-161	D	D
CPD-162	C	D
CPD-163	A	B
CPD-164	A	B
CPD-165	D	D
CPD-166	B	C
CPD-167	D	D
CPD-168	A	B
CPD-169	D	D
CPD-170	A	B

10

20

30

40

【 3 0 6 2 】

【表 6 - 3】

化合物	サイクリン D1 分 解 (200nM)	CDK4 分 解 (200nM)
CPD-171	D	D
CPD-172	D	C
CPD-173	A	A
CPD-174	A	A
CPD-175	A	A
CPD-176	A	A
CPD-177	D	D
CPD-178	D	D
CPD-179	D	D
CPD-180	D	D
CPD-181	D	D
CPD-182	D	D
CPD-183	D	D
CPD-184	A	B
CPD-185	A	A
CPD-186	B	B
CPD-187	D	D
CPD-188	D	D
CPD-267	A	B
CPD-268	A	B
CPD-269	B	B
CPD-270	A	B
CPD-271	D	D
CPD-328	D	D
CPD-329	A	A
CPD-337	D	D
CPD-338	A	B
CPD-339	A	A
CPD-340	D	D
CPD-341	D	D
CPD-342	A	B

化合物	サイクリン D1 分 解 (200nM)	CDK4 分 解 (200nM)
CPD-343	A	A
CPD-344	A	B
CPD-345	A	B
CPD-346	A	B
CPD-347	D	D
CPD-348	D	D
CPD-350	A	B
CPD-351	D	D
CPD-357	A	B
CPD-358	A	B
CPD-359	A	B
CPD-360	A	A
CPD-361	A	B
CPD-362	D	D
CPD-363	A	B
CPD-364	A	B
CPD-365	A	A
CPD-366	D	D
CPD-367	D	D
CPD-368	A	A
CPD-369	D	D
CPD-370	A	A
CPD-371	A	B
CPD-372	A	B
CPD-373	A	B
CPD-374	A	B
CPD-375	A	B
CPD-376	A	B
CPD-377	A	B
CPD-378	B	D
CPD-379	A	B

Calu-1 細胞を 200 nM のヘテロ二官能性化合物で 16 時間かけて処置した。A: タンパク質分解の割合 $\geq 80\%$ 、B: タンパク質分解の割合 $< 80\%$ かつ $\geq 50\%$ 、C: タンパク質分解の割合 $< 50\%$ かつ $\geq 30\%$ 、D: タンパク質分解の割合 $< 30\%$ 。

【 3 0 6 3 】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 6B. Calu-1 細胞におけるサイクリン D1 および CDK4 の分解率

化合物	サイクリン D1 分解 (10 μ M)	CDK4 分解 (10 μ M)	化合物	サイクリン D1 分解 (10 μ M)	CDK4 分解 (10 μ M)
CPD-020	D	D	CPD-298	A	B
CPD-021	A	B	CPD-299	B	C
CPD-022	A	A	CPD-300	D	D
CPD-023	A	A	CPD-301	D	D
CPD-272	D	D	CPD-302	D	D
CPD-273	D	D	CPD-303	D	D
CPD-274	B	D	CPD-304	D	D
CPD-275	D	D	CPD-305	D	D
CPD-276	D	D	CPD-306	D	D
CPD-277	D	D	CPD-307	D	D
CPD-278	D	D	CPD-308	B	D
CPD-279	D	D	CPD-309	D	C
CPD-280	D	D	CPD-310	A	D
CPD-281	D	D	CPD-311	A	C
CPD-282	D	D	CPD-312	A	D
CPD-283	D	D	CPD-313	A	D
CPD-284	D	D	CPD-314	D	D
CPD-285	D	D	CPD-315	D	D
CPD-286	A	B	CPD-316	D	D
CPD-287	A	C	CPD-317	A	B
CPD-288	A	B	CPD-318	D	C
CPD-289	A	C	CPD-319	A	B
CPD-290	B	C	CPD-320	A	B
CPD-291	B	C	CPD-321	A	B
CPD-292	B	D	CPD-322	A	B
CPD-293	A	B	CPD-323	A	B
CPD-294	A	B	CPD-324	A	B
CPD-295	A	B	CPD-325	A	B
CPD-296	A	B	CPD-326	A	B
CPD-297	A	B	CPD-327	A	B

Calu-1 細胞を 10 μ M のヘテロ二官能性化合物で 16 時間かけて処置した。A: タンパク質分解の割合 $\geq 80\%$ 、B: タンパク質分解の割合 $< 80\%$ かつ $\geq 50\%$ 、C: タンパク質分解の割合 $< 50\%$ かつ $\geq 30\%$ 、D: タンパク質分解の割合 $< 30\%$ 。

【3064】

実施例 616. CPD-002 および CPD-031 は、多数の癌種にわたって細胞生存を抑制した (図 7 および表 7)。

【3065】

細胞を、9 点の系列希釈に従い、CDK4/6 阻害剤パルボシクリブ、リボシクリブ、もしくはアベマシクリブ、またはヘテロ二官能性化合物 CPD-002 もしくは CPD-031 で 3 日間処置した。ヘテロ二官能性化合物は、広範なセットの癌細胞株を標的とすることによって CDK4/6 阻害剤を上回る顕著な利点を示した。

【3066】

選択されたヘテロニ官能性化合物およびFDA承認のCDK4／6阻害剤における細胞生存率阻害の結果を、表7に明記する。追加データを図7に示す。

【3067】

【表8】

表7. 異なる細胞株における選択化合物の細胞抗増殖活性 (IC₅₀, nM)

細胞株 (IC ₅₀ , nM)	腫瘍 タイプ	CPD-031	CPD-002	パルボシク リブ	リボシク リブ	アベマシク リブ
Calu-1	NSCLC	9	68	>10000	>10000	29000
NCI-H522	NSCLC	155	638	>10000	>10000	>3000
MDA-MB-157	TNBC	28	151	>10000	>10000	>10000
MDA-MB-453	TNBC	300	741	2700	>3000	30
MDA-MB-468	TNBC		1480	>10000	>10000	3090
Hs578T	TNBC	38	215	>10000	>10000	1200
BT-549	TNBC	110	690	>10000	>10000	2070
KURAMOCHI	OC	190	920	>10000	>10000	2500
OVCAR3	OC	39	107	>10000	>10000	>10000
MIA PaCa-2	PC	57	175	>3000	>3000	550
Cal-62	TC	5	50	>10000	>10000	2120

各化合物のIC₅₀値を、GraphPad Prism 5.0 ソフトウェアを使用して判定・算出した。NSCLC: 非小細胞肺癌、TNBC: トリプルネガティブ乳癌、OC: 卵巣癌、PC: 膵臓癌、TC: 甲状腺癌。

【3068】

実施例617. CPD-343は、ER⁺乳癌T47D細胞に細胞アポトーシスを生じさせた（図12）。

【3069】

T47D細胞を、DMSO、パルボシクリブ、ヘテロニ官能性化合物CPD-343、または陰性対照化合物CPD-380を用いて、指定されるIC₅₀およびIC₉₀の濃度に近似する用量で6日間処置した。細胞をトリプシン処理によって採取し、Annexin Vのアポトーシス検出キットを用いて染色を行った。フローサイトメトリー分析により、CPD-343は顕著な細胞アポトーシスを生じさせたが（Annexin V+集団、10 nMで26.9%、200 nMで52.6%）、パルボシクリブまたはCPD-380では細胞アポトーシスに対する効果が相当低かったことを認めた。

【3070】

実施例618. CPD-343は、T47D palbo耐性のモデルにおいて細胞生存を抑制した（図13）。

【3071】

T47D細胞を1 μMパルボシクリブの存在下で長期間培養することで、耐性を持たせた。Palbo耐性を、CellTiter-Lumi細胞生存率アッセイによって判定した。T47D親細胞またはpalbo耐性細胞を、10点の系列希釈に従いパルボシクリブ、またはヘテロニ官能性化合物CPD-343で6日間処置した。細胞生存率のデータから、CPD-343はT47D palbo耐性モデルに対し依然として有効であったことが認められた。

【3072】

実施例 619. CPD-191 は、濃度依存的に多数の細胞株において P300 および CBP のタンパク質レベルを低下させた (図 8)。

【3073】

LNCaP、Calu-1、NCI-H1703、または MM.1R 細胞を、指定濃度の CPD-191 で 8 時間処置した。ヘテロ二官能性化合物 CPD-191 は、多数の細胞株において濃度依存的に P300 および CBP のタンパク質レベルを低下させた。

【3074】

実施例 620. CPD-253 は、濃度依存的に多数の細胞株において BRD4 のタンパク質レベルを低下させた (図 9)。

【3075】

Daudi、SU-DHL-4、または MDA-MB-231 細胞を、指定濃度の CPD-253 で 8 時間処置した。ヘテロ二官能性化合物 CPD-253 は、多数の細胞株において濃度依存的に BRD4 のタンパク質レベルを低下させた。

【3076】

実施例 621. 本明細書に記載される実験の材料と方法

【3077】

抗体と試薬

【3078】

抗サイクリン D1 (2978S)、抗サイクリン D2 (3741S)、抗サイクリン D3 (2936S)、抗 CDK4 (12790S)、抗 CDK6 (3136S)、抗ホスホ-Rb (8516S)、抗開裂カスパーゼ-3 (9664S)、抗 FoxM1 (5436S)、抗サイクリン A2 (4656S)、抗 P300 抗体 (86377S)、抗 CBP 抗体 (7389S)、抗ビンキュリン抗体 (18799S)、および抗 BRD4 (13440S) 抗体は、Cell Signaling Technology から購入した。抗 DDB1 抗体 (ab109027) は Abcam から購入した。HRP がコンジュゲートされた抗 α -チューブリン抗体および抗 α -GAPDH 抗体は、GNI から購入した。培地、およびその他の細胞培養試薬は、Thermo Fisher Scientific から購入した。CellTiter-Glo Luminescent Assay キットは、Promega から購入した。

【3079】

細胞培養およびトランスフェクション

【3080】

Calu-1、T47D、MCF7、NCI-H522、BT-549、MDA-MB-157、MDA-MB-453、MDA-MB-468、Hs578T、KURAMOCHI、OVCAR3、MIA PaCa-2、Cal-62、LNCaP、NCI-H1703、MM.1R、Daudi、SU-DHL-4、MDA-MB-231、および他の細胞を、10% ウシ胎児血清を補足した RPMI 1640 培地または DMEM 培地中、37°C、5% CO₂ で培養した。ショートタンデムリピート (STR) アッセイを使用して細胞を立証した。マイコプラズマ試験の結果は陰性であった。製造業者の指示に従い PEI または Lipofectamine 2000 (Invitrogen) を使用して、細胞トランスフェクションを行った。パルボシクリブ耐性細胞モデルについては、T47D 細胞を 1 μ M パルボシクリブの存在下で長期間培養することで、耐性を持たせた。細胞は、親細胞と同じ割合でパルボシクリブが存在する状態で成長する場合に耐性を有するとみなされた。

【3081】

CRISPR-Cas9 を媒介としたノックアウト

【3082】

CRISPR-Cas9 を媒介としたノックアウトの手順は、以前に公表されたプロトコル (Ranら、2013) に従った。ヒト DDB1 を標的とする sgRNA (sgRNA 配列: CGATTAGGGTCAGACCGCAG) (配列番号 1) を、オンライン C

10

20

30

40

50

RISPR設計ツール(chopchop.cbu.uib.no/)を使用して設計し、CRISPR-Cas9ベクターであるpLentiCRISPR V2(Addgene #52961)へと構築した。パッキングベクター(packaging vectors)を用いてpLentiCRISPR構築物を共トランスフェクトすることによって、レンチウイルスをHEK293T細胞に産生した。安定してCas9酵素およびsgRNAを発現するHs578T細胞をレンチウイルス形質導入によって確立させ、選択し、 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ ピューロマイシンを含有する培地中で維持した。

【3083】

イムノブロットティング

【3084】

培養細胞を冷PBSで1回洗浄し、プロテアーゼ阻害剤およびホスファターゼ阻害剤を補足した冷RIPA緩衝液(Beyotime Biotechnology)中で溶解した。次いで、溶液を優しく攪拌しながら 4°C で30分間インキュベートすることで、細胞を完全に溶解した。細胞溶解物を 4°C で10分間、 $13,000\text{rpm}$ で遠心分離し、ペレットは廃棄した。溶解物中の総タンパク質濃度をBCAアッセイ(Beyotime Biotechnology)に従い判定した。細胞溶解物をLaemmliローディング緩衝液と混合し、 99°C で5分間加熱した。タンパク質をSDS-PAGE上で分解し、Chemidoc MP Imaging system(Bio-Rad)上、Western ECL Substrateキットを使用して可視化した。Bio-Rad提供のImage Labソフトウェアを使用して、タンパク質バンドを定量化した。

【3085】

タンパク質発現および精製

【3086】

ヒトDDB1ΔBPB(UniProt:Q16531、BPBドメイン、aa396~705はGNGNSGリンカーと置き換えられる)コーディング配列を、pFastBacHTBベクターにクローニングし、Bac-to-Bacバキュロウイルス発現系(Thermo Fisher Scientific)を使用してSF9細胞に発現させた。発現構築物は、精製を容易にするN末端His6-タグ、および間にTEVプロテアーゼ切断部位を含む。DDB1ΔBPBタンパク質を細胞溶解物の上清から入手し、Niアフィニティーカラム(Ni-NTAカラム、Bio-rad)およびサイズ排除カラム(Superdex 200 16/600GLカラム、GE Healthcare)クロマトグラフィーを連続して適用することによって精製した。タンパク質タグをTEVプロテアーゼによって切断し、得られたタグなしのタンパク質を、Niアフィニティーカラムによってさらに精製した。精製されたタンパク質を、イムノブロットティング、分析的SEC、およびLC-MSによって検証した。

【3087】

表面プラズモン共鳴(SPR)結合アッセイ

【3088】

SPR試験は、Biacore X100 plus機器(GE Healthcare)上で行った。精製されたDDB1ΔBPBの固定は、CM5センサチップを使用して 25°C で行った。HBS-EPランニングバッファー(10mM HEPES、 $\text{pH}7.4$ 、 150mM NaCl、 3mM EDTA、 0.05% のP20)の中で事前に平衡化してから、表面をEDC/NHSで活性化した。DDB1ΔBPBタンパク質をアミンカップリングによって固定化して、フローセルFC2上で $10,000\sim 12,000$ レゾナンスユニット(RU)の密度とし、一方でフローセルFC1は参照として使用した。固定化されたタンパク質と参照表面をともに 1M エタノールアミンで不活性化した。相互作用実験はすべて 25°C で行った。被験化合物を調製し、最終 5% DMSOを含有するHBS-EPランニングバッファー中で連続希釈した(6点の二倍系列希釈、 $100\mu\text{M}\sim 3.125\mu\text{M}$ の最終濃度の化合物)。化合物溶液を、再生なしに複数回サイクルの合成の動力学的形式で個々に注入した(流速 $30\mu\text{L}/\text{分}$ 、会合時間 120 秒、解離時間 12

10

20

30

40

50

0 秒)。参照表面およびブランク注入からのセンサーグラムを生データから控除し（二重参照（double-referencing））、データは溶媒補正を行ってから分析した。Biacore Evaluationソフトウェアを使用してすべてのデータを定常状態親和性モデルに適合させることで、等価な解離定数（ K_d ）を得た。

【3089】

細胞生存率アッセイ

【3090】

細胞を2,000～5,000個の細胞／ウェルの密度で96－ウェルのアッセイプレートに蒔き、10点の系列希釈に従い被験化合物で3～6日間処置した。製造業者の指示に従いCellTiter－Lumi assay kitを使用して細胞生存率を判定した。用量－応答曲線を判定し、非線形回帰（最小二乗適合）法に従いGraphPad Prismソフトウェアを使用してIC₅₀値を算出した。別段の定めのない限り、提示されたデータは平均±標準偏差（SD）であった。

10

【3091】

フローサイトメトリー

【3092】

アッセイはCyttoFLEX Cytometer（Beckman Coulter）上で行い、CytExpertソフトウェアを使用してデータを分析した。細胞死およびアポトーシスの分析では、細胞をトリプシン処理によって採取し、Annexin V Apoptosis Detection Kit（BD Biosciences）を使用して染色を行った。簡潔に説明すると、細胞を1倍の結合緩衝液に再懸濁し、室温の暗所の中で15分間、蛍光色素がコンジュゲートされたAnnexin Vおよび7-AADによりインキュベートした。

20

【3093】

実施例622．P300の分解

【3094】

選択されたヘテロ二官能性化合物の細胞タンパク質分解の結果を、表8に明記する。

【3095】

30

40

50

【表 9】

表 8. P300 の分解

Cpd. No.	P300/CBP の分解 (100nM)	Cpd. No.	P300/CBP の分解 (100nM)
CPD-189	D	CPD-204	D
CPD-190	C	CPD-205	D
CPD-191	A	CPD-206	D
CPD-192	D	CPD-207	D
CPD-193	D	CPD-208	D
CPD-194	D	CPD-209	D
CPD-195	D	CPD-210	D
CPD-196	D	CPD-211	D
CPD-197	D	CPD-212	D
CPD-198	D	CPD-213	D
CPD-199	D	CPD-214	D
CPD-200	D	CPD-215	D
CPD-201	D	CPD-216	D
CPD-202	D	CPD-217	D
CPD-203	D	CPD-218	D

A: 分解活性 $\geq 80\%$ 、B: 分解活性 $< 80\%$ かつ $\geq 50\%$ 、C: B: 分解活性 $< 50\%$ かつ $\geq 30\%$ 、

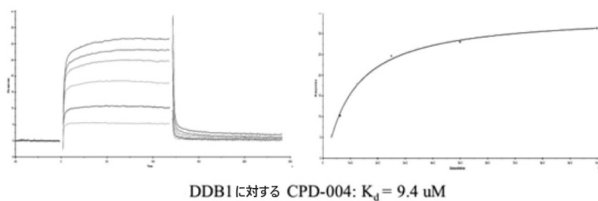
D: 分解活性 $< 30\%$ 。

【3096】

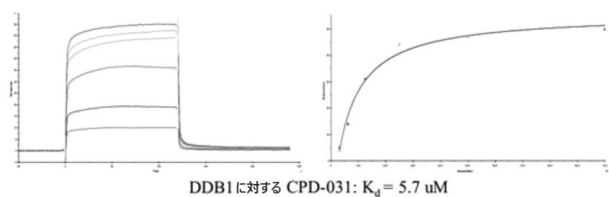
本発明の好ましい実施形態が本明細書中に示され、記載されてきたが、本発明から逸脱することなく変形、変更、および置換が当業者に想到されるであろう。本明細書に記載される本発明の実施形態に代わる種々の代案が本開示の実施に利用され得ることを理解されたい。以下の特許請求の範囲は本発明の範囲を定めるものであり、本特許請求の範囲とその等価物の範囲内にある方法と構造は、特許請求の範囲によって包含されることが意図される。

【図面】

【図 1 A】



【図 1 B】



10

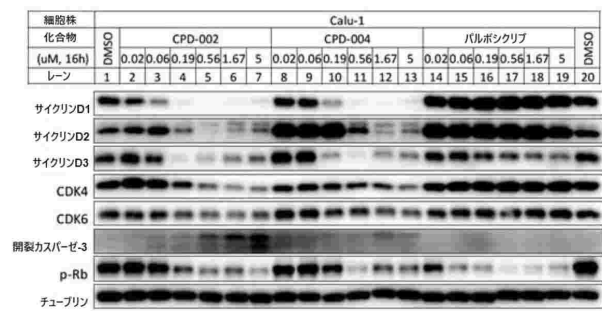
20

30

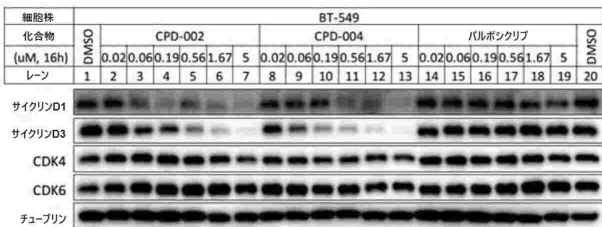
40

50

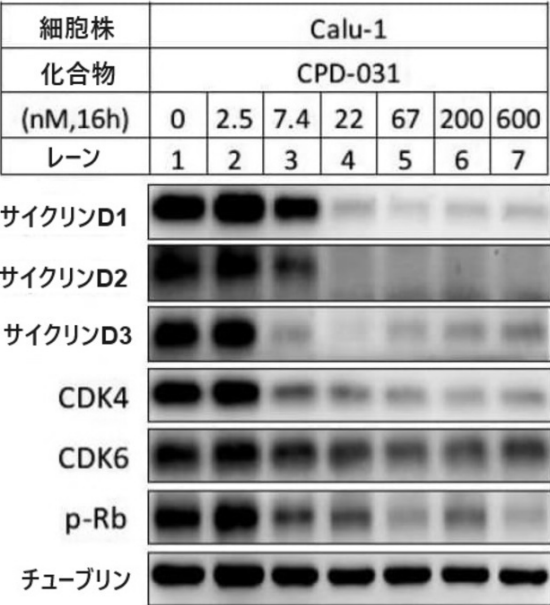
【図 2 A】



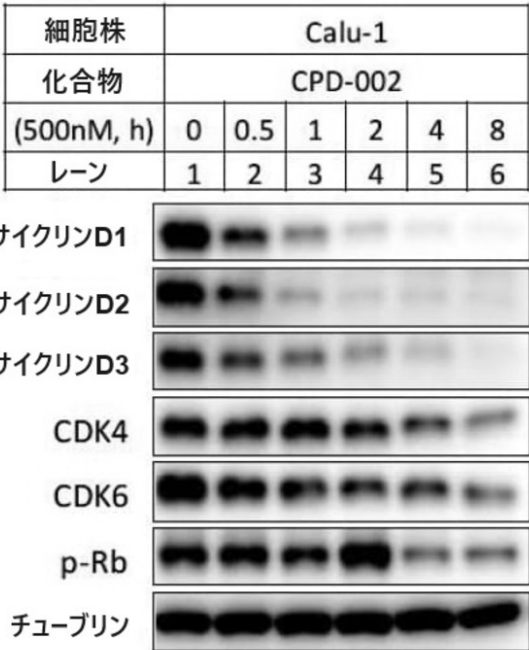
【図 2 B】



【図 3】



【図 4 A】



10

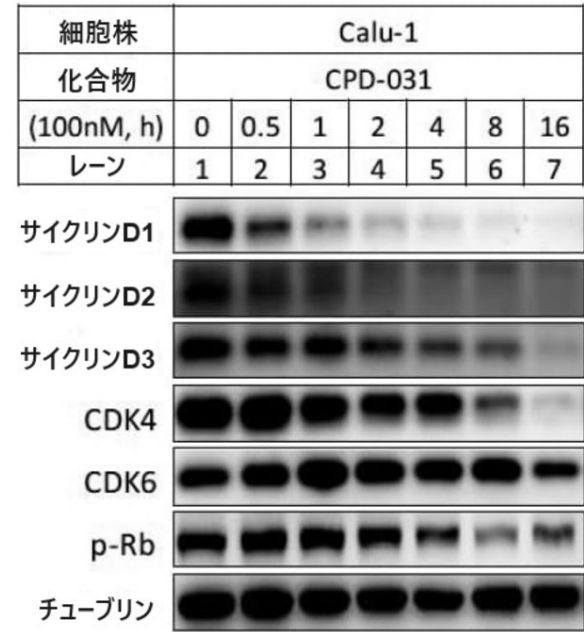
20

30

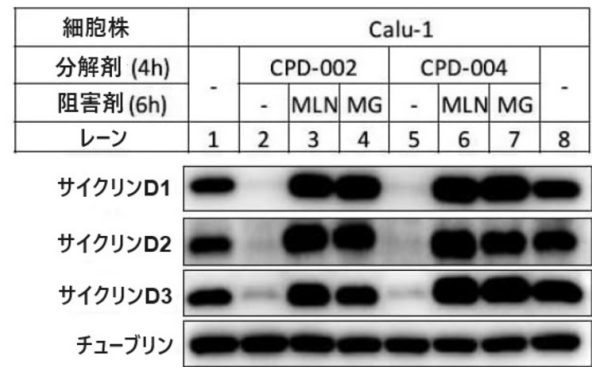
40

50

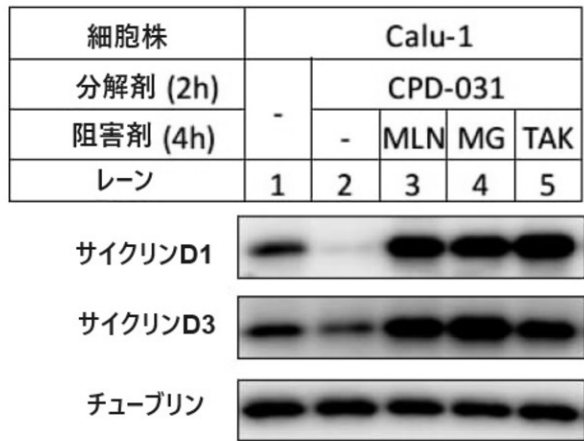
【図 4 B】



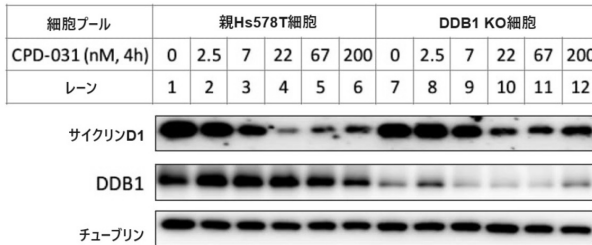
【図 5 A】



【図 5 B】



【図 5 C】



10

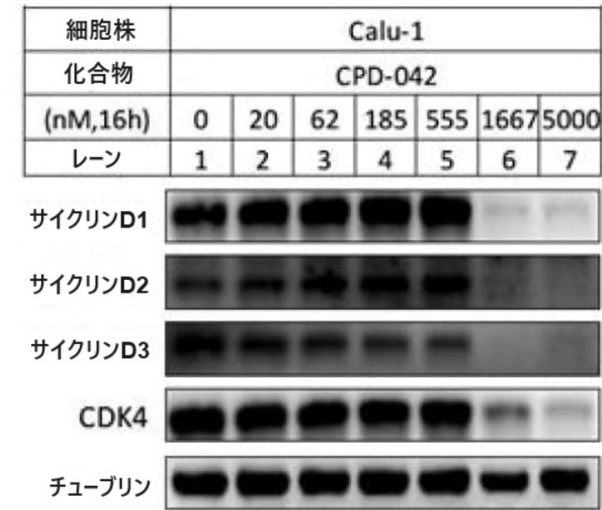
20

30

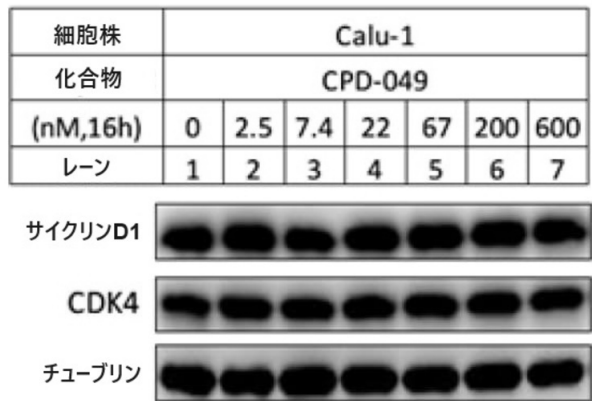
40

50

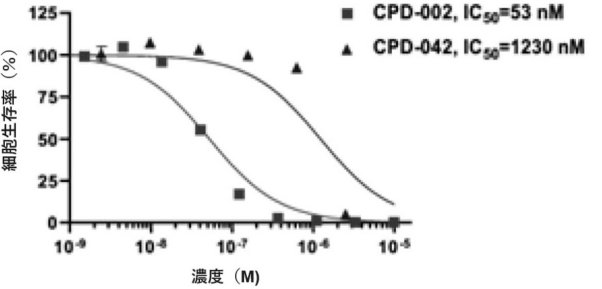
【図 6 A】



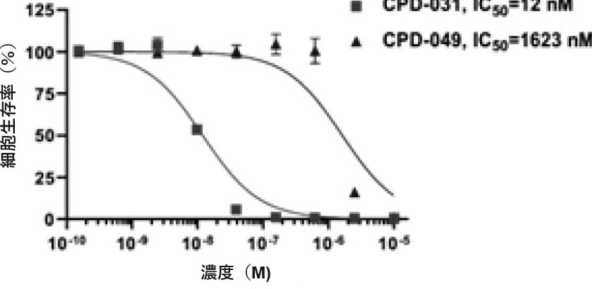
【図 6 B】



【図 6 C】



【図 6 D】



10

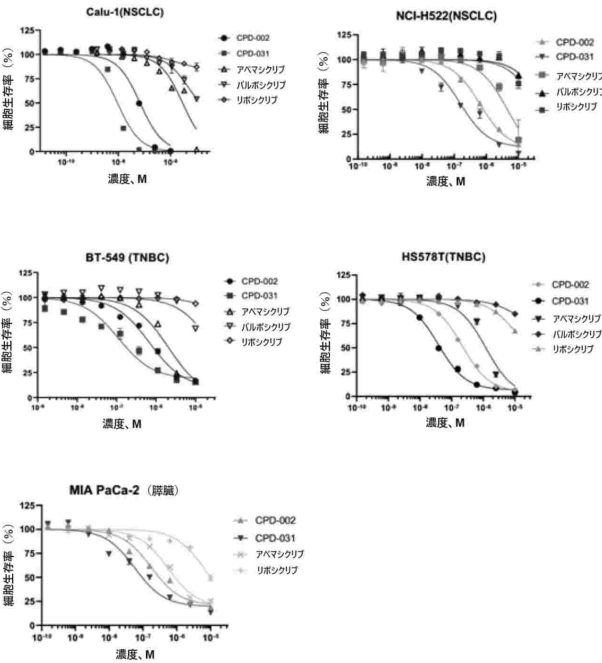
20

30

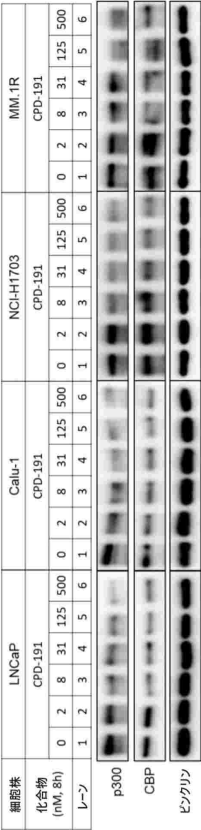
40

50

【図 7】



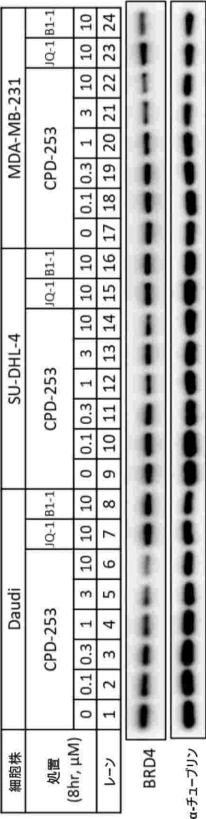
【図 8】



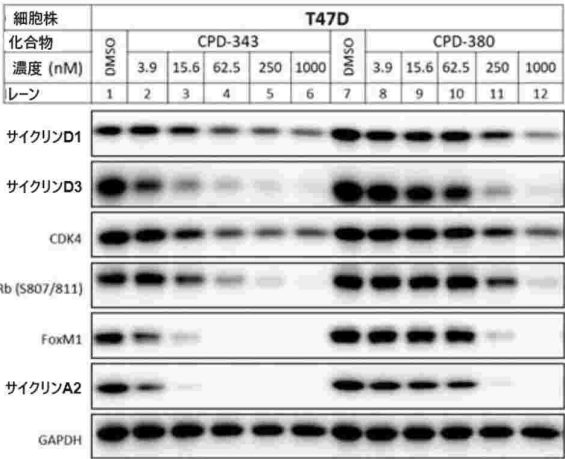
10

20

【図 9】



【図 10 A】

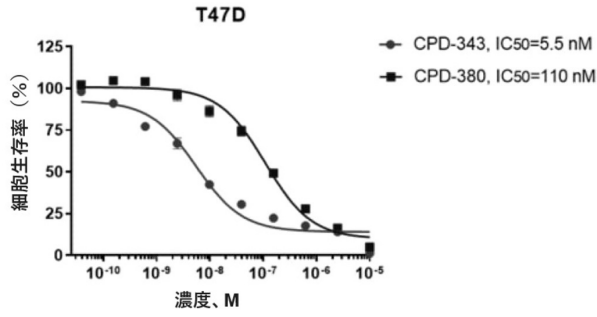


30

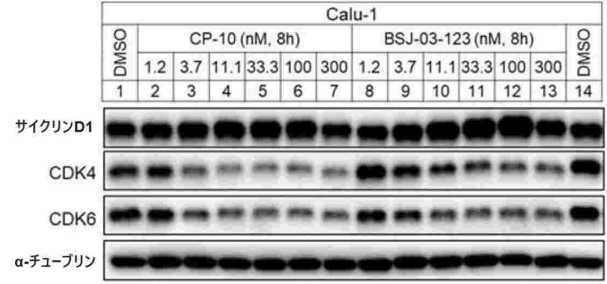
40

50

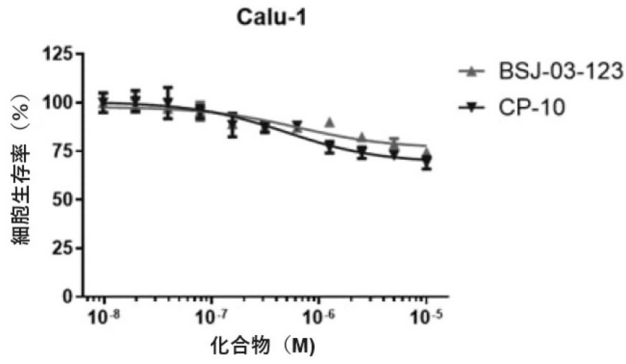
【図 10 B】



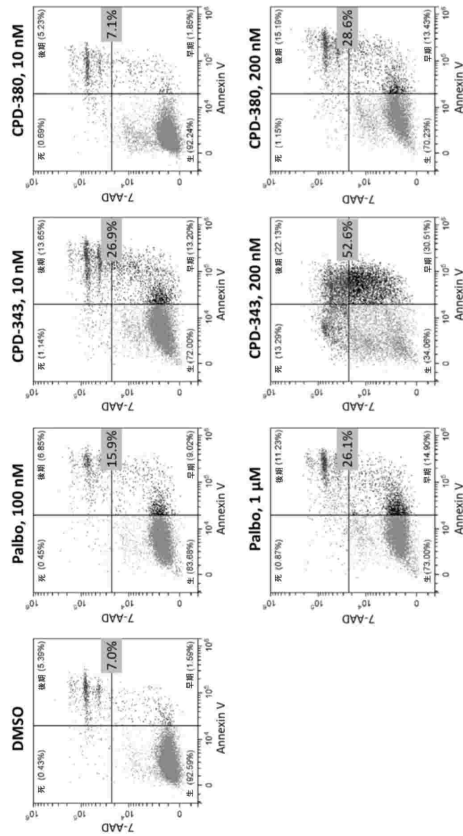
【図 11 A】



【図 11 B】



【図 12】



10

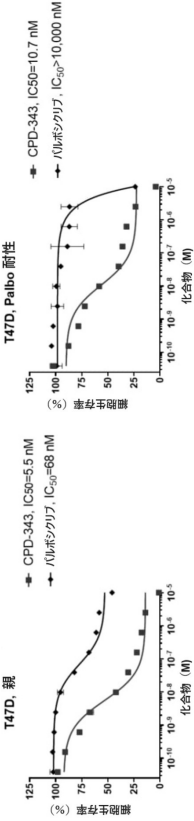
20

30

40

50

【図 13】



10

20

【配列表】

2024537394000001.xml

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/125080

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 471/04(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; C07D 409/14(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 495/14(2006.01)i; C07D 487/14(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 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) C07D; A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) VEN,CNABS,CNXT,CNKL,REGISTRY,CAPLUS,WANFANG: DDB1, degradat+, tumor, cancer, bifunctional, bind+, ligand?, structure search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2021239117 A1 (CULLGEN SHANGHAI INC) 02 December 2021 (2021-12-02) see claims 21-33, description examples 158-234 and 244-294	1-91
A	CN 112409376 A (UNIV EAST CHINA NORMAL) 26 February 2021 (2021-02-26) see the whole document	1-91
A	CN 112533918 A (AMPHISTA THERAPEUTICS LTD) 19 March 2021 (2021-03-19) see the whole document	1-91
A	CN 109071552 A (DANA FARBER CANCER INST INC) 21 December 2018 (2018-12-21) see the whole document	1-91
A	WO 2020173440 A1 (CULLGEN SHANGHAI INC) 03 September 2020 (2020-09-03) see the whole document	1-91
A	WO 2020207396 A1 (RANOK THERAPEUTICS HANGZHOU CO LTD) 15 October 2020 (2020-10-15) see the whole document	1-91
A	WO 2021065980 A1 (KYOWA KIRIN CO LTD) 08 April 2021 (2021-04-08) see the whole document	1-91
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 30 December 2022		Date of mailing of the international search report 18 January 2023
Name and mailing address of the ISA/CN National Intellectual Property Administration, PRC 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China		Authorized officer FEL,Jia
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No. (86—10) 62084376

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/125080

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020092662 A1 (WISTAR INST et al.) 07 May 2020 (2020-05-07) see the whole document	1-91
A	WO 2020219650 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC) 29 October 2020 (2020-10-29) see the whole document	1-91

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/125080

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. ☒ forming part of the international application as filed:

☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

☐ on paper or in the form of an image file.

b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/125080

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.: **92-98**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] The subject matter of claims 92-98 is directed to a method of treatment of the human/animal body
(Rule 39.1(iv) PCT).
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.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/125080

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021239117	A1	02 December 2021	None			
CN	112409376	A	26 February 2021	None			
CN	112533918	A	19 March 2021	JP	2021527137	A	11 October 2021
				KR	20210021016	A	24 February 2021
				WO	2019238817	A1	19 December 2019
				EP	3807272	A1	21 April 2021
				CA	3103185	A1	19 December 2019
				US	2021260200	A1	26 August 2021
CN	109071552	A	21 December 2018	US	2019092768	A1	28 March 2019
				CA	3018434	A1	26 October 2017
				WO	2017185031	A1	26 October 2017
				AU	2017254708	A1	11 October 2018
				JP	2019514883	A	06 June 2019
				EP	3445765	A1	27 February 2019
WO	2020173440	A1	03 September 2020	EP	3930759	A1	05 January 2022
				CN	113646002	A	12 November 2021
WO	2020207396	A1	15 October 2020	CA	3136370	A1	15 October 2020
				US	2022168427	A1	02 June 2022
				CA	3136372	A1	15 October 2020
				EP	3953359	A1	16 February 2022
				JP	2022528767	A	15 June 2022
				KR	20220007055	A	18 January 2022
				AU	2020256814	A1	02 December 2021
				WO	2020207395	A1	15 October 2020
				AU	2020256600	A1	02 December 2021
				WO	2020206608	A1	15 October 2020
				US	2022162228	A1	26 May 2022
				CN	113924123	A	11 January 2022
				CN	113939516	A	14 January 2022
				EP	3952914	A1	16 February 2022
				SG	11202111193U	A	29 November 2021
				IL	287082	A	01 December 2021
				JP	2022528568	A	14 June 2022
WO	2021065980	A1	08 April 2021	TW	202126638	A	16 July 2021
				CN	114502534	A	13 May 2022
				JP	WO2021065980	A1	08 April 2021
				CA	3152923	A1	08 April 2021
				EP	4039333	A1	10 August 2022
				AU	2020360170	A1	19 May 2022
				KR	20220077138	A	08 June 2022
				US	2022378923	A1	01 December 2022
WO	2020092662	A1	07 May 2020	EP	3873906	A1	08 September 2021
				CN	113825752	A	21 December 2021
				US	2022002291	A1	06 January 2022
WO	2020219650	A1	29 October 2020	AU	2020263390	A1	07 October 2021
				EP	3958861	A1	02 March 2022
				JP	2022529700	A	23 June 2022
				US	2022227734	A1	21 July 2022
				CA	3132387	A1	29 October 2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members			International application No. PCT/CN2022/125080
Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 113993519 A 28 January 2022			

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)
A 6 1 K 31/551 (2006.01)
A 6 1 K 31/527 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
C 0 7 K 14/47 (2006.01)
C 0 7 D 487/04 1 4 0
A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/551
A 6 1 K 31/527
A 6 1 P 35/00
C 0 7 K 14/47 Z N A

,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,D
K,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),O
A(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,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB
,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,W
S,ZA,ZM,ZW

ニア州 サンディエゴ ハイ・ブラフ・ドライブ 1 2 7 3 0 スイート 2 5 0 シー／オー

(72)発明者

ハン, シャオラン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 2 シャンハイ プードン・ニュー・エリア チュアン・ホン・ロード
2 3 0 ビルディング 6 1階 2階 3階 シー／オー

(72)発明者

ジャン, チェンウェイ

中華人民共和国 2 0 1 2 0 2 シャンハイ プードン・ニュー・エリア チュアン・ホン・ロード
2 3 0 ビルディング 6 1階 2階 3階 シー／オー

(72)発明者

ヤン, ティン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 2 シャンハイ プードン・ニュー・エリア チュアン・ホン・ロード
2 3 0 ビルディング 6 1階 2階 3階 シー／オー

(72)発明者

チェン, リクン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 2 シャンハイ プードン・ニュー・エリア チュアン・ホン・ロード
2 3 0 ビルディング 6 1階 2階 3階 シー／オー

(72)発明者

リー, マシュー ランドルフ

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ ハイ・ブラフ・ドライブ 1 2 7 3
0 スイート 2 5 0 シー／オー

(72)発明者

ジョー, ジン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 2 シャンハイ プードン・ニュー・エリア チュアン・ホン・ロード
2 3 0 ビルディング 6 1階 2階 3階 シー／オー

(72)発明者

ディン, ジエ

中華人民共和国 2 0 1 2 0 2 シャンハイ プードン・ニュー・エリア チュアン・ホン・ロード
2 3 0 ビルディング 6 1階 2階 3階 シー／オー

(72)発明者

ワン, ジアリャン

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ ハイ・ブラフ・ドライブ 1 2 7 3
0 スイート 2 5 0 シー／オー

F ターム (参考)

4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 CB05 CB09 CB27 GA07 GA08 GA10
GA12 MA01 MA04 NA13 NA14 ZB26
4H045 AA10 AA20 AA30 BA10 CA40 EA20