

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-539269

(P2024-539269A)

(43)公表日 令和6年10月28日(2024.10.28)

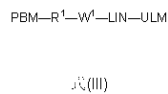
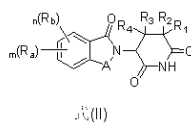
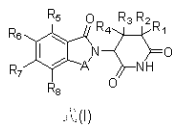
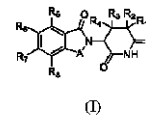
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)		C 0 7 D 401/14		4 C 0 8 6	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00		1 2 1	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00			
A 6 1 P 31/00 (2006.01)		A 6 1 P 31/00			
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全381頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-524582(P2024-524582)	(71)出願人	524151118	グルータクス セラピューティクス (シャ ンハイ) カンパニー、リミテッド 中華人民共和国 2 0 1 3 0 6 シャ ンハイ チャイナ (シャンハイ) パイロット フリー トレード ゾーン リンガン スペ シャル エリア、ハイジ 6 ティーエイチ ロード、レーン 2 1 8、ビルディング 2 0、ルーム 1 0 1 110000877 弁理士法人 R Y U K A 国際特許事務所 ヤン、シャオバオ 中華人民共和国 2 0 1 3 0 6 シャ ンハイ チャイナ (シャンハイ) パイロット フリー トレード ゾーン リンガン スペ 最終頁に続く	
(86)(22)出願日	令和4年10月20日(2022.10.20)	(74)代理人			
(85)翻訳文提出日	令和6年6月18日(2024.6.18)	(72)発明者			
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/126516				
(87)国際公開番号	WO2023/066350				
(87)国際公開日	令和5年4月27日(2023.4.27)				
(31)優先権主張番号	202111231963.9				
(32)優先日	令和3年10月22日(2021.10.22)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)				
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 C R B N E 3 リガーゼリガンド化合物、当該リガンド化合物に基づいて開発したタンパク質分解剤及びそれらの応用

(57)【要約】

【要約】

本開示は、式 (I)、式 (I I) 及び式 (I I I) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体及びその応用に関する。本開示は、さらに、活性成分として式 (I)、式 (I I) 及び式 (I I I) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体を含む薬物組成物及びその応用に関する。

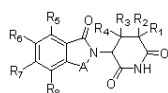


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体であって、

【化 1】



式 (I)

ここで、

A は C O、C H₂ 又は C D₂ を表し；

R₁、R₂、R₃ 及び R₄ は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、任意に重水素化された C₁ - 6 アルキル、任意に重水素化された C₁ - 6 アルコキシ、又はハロゲン化 C₁ - 6 アルキルを表し；

R₅、R₆、R₇ 及び R₈ は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、R₉、水素、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、任意に重水素化された C₁ - 6 アルキル、任意に重水素化された C₁ - 6 アルコキシ、ハロゲン化 C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、又は C₂ - 6 アルキニルを表し、ここで、R₅、R₆、R₇ 及び R₈ 中の 1 個～3 個は R₉ を表し；

R₉ は基 R - U を表し、ここで、

U は結合を表し、又は U は N (R₁₀) 又は O を表し、ここで、R₁₀ は H 又は任意に重水素化された C₁ - 6 アルキルを表し；

R は任意に置換された窒素含有ヘテロシクリルを表し、前記任意に置換された窒素含有ヘテロシクリルは、任意に置換された窒素含有単環ヘテロシクリル、又は任意に置換された窒素含有架橋ヘテロシクリルを表し；

ここで、

R₅、R₆、R₇ 及び R₈ 中の 2～4 個が独立に R₉ を表す場合、前記式 (I) の化合物は任意に部分重水素化又は完全に重水素化され、又は

R₅、R₆、R₇ 及び R₈ 中の一つのみが R₉ を表す場合、前記式 (I) の化合物は任意に部分重水素化又は完全に重水素化され、

ここで、R₅、R₆、R₇ 及び R₈ 中の一つのみが R₉ を表し且つ前記式 (I) の化合物が重水素化されていない場合、

R が前記任意に置換された窒素含有架橋ヘテロシクリルを表すとき、式 (I) の化合物は以下の化合物：

5 - (2,5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) - 2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1,3 - ジオン；

5 - (2,5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) - 2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロイソインドリン - 1,3 - ジオン；

5 - (2,5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) - 2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロイソインドリン - 1,3 - ジオン；

3 - (5 - (2,5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2,6 - ジオン；

3 - (5 - (8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2,6 - ジオン；及び

3 - (5 - (9 - エチル - 3 - メチル - 3,9 - ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン - 7 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2,6 - ジオン

を含まず；又は、

A が C O を表し、また R₆ 及び R₇ 中の一つが R₉ を表し、ここで、基 R が置換された窒素含有単環ヘテロシクリルを表し、かつ R₆ 及び R₇ 中のもう一つ、R₅ 及び R₈ がそれぞれ独立に水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、C

10

20

30

40

50

1-6アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、又はC₂₋₆アルキニルを表すとき、前記R₆及びR₇中のもう一つ、R₅及びR₈の三つ中の1個～3個はハロゲンを表し、また前記窒素含有単環ヘテロシクリルは、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、NH₂-C₁₋₆アルキレン、C₁₋₆アルキル-NH-、C₁₋₆アルキル-NHC(O)-、C₁₋₆アルキル-C(O)NH-又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個の置換基で置換され；

AがCOを表し、またR₆及びR₇中の一つがR₉を表し、ここで、基Rが未置換の窒素含有単環ヘテロシクリルを表すとき、R₆及びR₇中のもう一つは水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、又はC₂₋₆アルキニルを表し、及びR₅及びR₈はそれぞれ独立にハロゲンを表し；

AがCOを表し、またR₅及びR₈中の一つがR₉を表し、ここで、基Rが置換された窒素含有単環ヘテロシクリルを表し、かつR₅及びR₈中のもう一つ、R₆及びR₇がそれぞれ独立に水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、又はC₂₋₆アルキニルを表すとき、前記R₅及びR₈中のもう一つ、R₆及びR₇の三つ中の1個～3個はハロゲンを表し、また前記窒素含有単環ヘテロシクリルは、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ、CHO、C₁₋₆アルキル、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル-NH-、NH₂-C₁₋₆アルキレン、C₁₋₆アルキル-NHC(O)-、C₁₋₆アルキル-C(O)NH-又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個の置換基で置換され；

AがCOを表し、またR₅及びR₈中の一つがR₉を表し、ここで、基Rが未置換の窒素含有単環ヘテロシクリルを表すとき、R₅及びR₈中のもう一つ及び／又はR₇はそれぞれ独立にハロゲンを表し、及びR₆は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、又はC₂₋₆アルキニルを表し；

AがCH₂を表し、またR₆及びR₇中の一つがR₉を表し、ここで、基Rが置換された窒素含有単環ヘテロシクリルを表し、かつR₆及びR₇中のもう一つ、R₅及びR₈がそれぞれ独立に水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、又はC₂₋₆アルキニルを表すとき、前記R₆及びR₇中のもう一つ、R₅及びR₈の三つ中の1個～3個はハロゲンを表し、また前記窒素含有単環ヘテロシクリルは、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ、C₁₋₆アルキル、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル-NH-、NH₂-C₁₋₆アルキレン、C₁₋₆アルキル-NHC(O)-、C₁₋₆アルキル-C(O)NH-又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個の置換基で置換され；

AがCH₂を表し、及びR₆及びR₇中の一つがR₉を表し、ここで、基Rが未置換の窒素含有単環ヘテロシクリルを表すとき、R₅はハロゲンを表し、R₆及びR₇中のもう一つ及び／又はR₈はそれぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、又はC₂₋₆アルキニルを表し；

AがCH₂を表し、及びR₅及びR₈中の一つがR₉を表し、ここで、基Rが置換された窒素含有単環ヘテロシクリルを表し、かつR₅及びR₈中のもう一つ、R₆及びR₇がそれぞれ独立に水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、又はC₂₋₆アルキニルを表すとき、前記R₅及びR₈中のもう一つ、R₆及びR₇

中の1個～3個はハロゲンを表し、また前記窒素含有単環ヘテロシクリルは、ドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル-NH-、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、 C_{1-6} アルキル-C(O)NH-又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個の置換基で置換され；又は

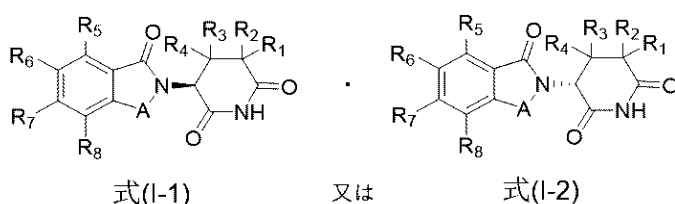
Aが CH_2 を表し、また R_5 及び R_8 中の一つが R_9 を表し、ここで、基Rが未置換の窒素含有単環ヘテロシクリルを表し、且つ R_5 及び R_8 中のもう一つ、 R_6 及び R_7 がそれぞれ独立に水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、又は C_{2-6} アルキニルを表すとき、前記 R_5 及び R_8 中のもう一つ、 R_6 及び R_7 は同時に水素であることがなく、また R_6 がハロゲンであるとき、前記 R_5 及び R_8 中のもう一つ及び R_7 は同時に水素であることがない、式(I)の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

10

【請求項2】

また式(I-1)又は式(I-2)の化合物でもあり、

【化2】



20

ここで、A、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は請求項1で定義されているとおりである、請求項1に記載の式(I)の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項3】

R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 中の2～4個が独立に R_9 を表す場合、前記式(I)の化合物は任意に部分重水素化され、例えば1～20個の重水素を有し、又は前記式(I)の化合物は任意に完全に重水素化される、請求項1又は2に記載の式(I)の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

30

【請求項4】

R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 中の一つのみが R_9 を表す場合、前記式(I)の化合物が部分重水素化され、例えば1～15個の重水素を有し、又は前記式(I)の化合物は完全に重水素化される、請求項1又は2に記載の式(I)の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項5】

前記窒素含有単環ヘテロシクリルと前記窒素含有架橋ヘテロシクリルは、任意に重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ、CHO、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH-又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個の置換基で置換される、請求項1又は2に記載の式(I)の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

40

【請求項6】

前記窒素含有単環ヘテロシクリルは、1個の窒素原子を含み、及び窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を任意に含む4員～10員単環ヘテロシクリルであ

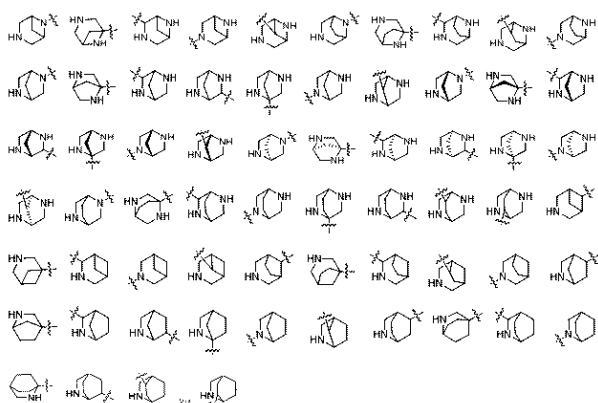
50

り、例えば以下の基：ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアザシクロヘプタニル、アザシクロオクチル又はジアザシクロオクチルを表し；あるいは

前記窒素含有架橋ヘテロシクリルは、1個の窒素原子を含み、及び窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を任意に含む C_{5-20} 架橋ヘテロシクリルであり、例えば以下の基：アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザビシクロ[2.2.2]オクタニル、ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニル又はジアザビシクロ[2.2.2]オクタニルを表し、例えば以下の基：

10

【化3】



20

を表し；

ここで、前記窒素含有単環ヘテロシクリルと前記窒素含有架橋ヘテロシクリルは、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ、 CHO 、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $NH-$ 、 NH_3- C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $NHC(O)-$ 、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $C(O)NH-$ 又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個の置換基で任意に置換される、請求項1又は2に記載の式(I)の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

30

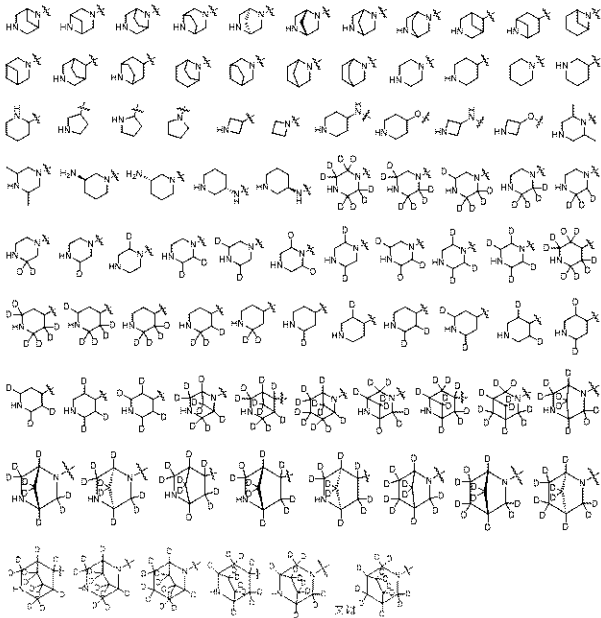
【請求項7】

R_9 は以下の基：

40

50

【化 4】



10

を表す、請求項 1 又は 2 に記載の式 (I) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

20

【請求項 8】

以下のもの：

5 - (3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6-イル) - 2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン；

5 - (3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) - 2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン；

5 - (3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) - 2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン；

5 - (3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) - 2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン；

30

5 - (2,5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル) - 2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン；

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5 - (ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈) イソインドリン-1,3-ジオン；

5 - (3-アザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6-イル) - 2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン；

5 - (6-アザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) - 2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン；

5 - (3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) - 2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン；

40

5 - (8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) - 2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン；

5 - (2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル) - 2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン；

5 - (2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-5-イル) - 2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン；

5 - (3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6-イル) - 2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン；

5 - (3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) - 2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン；

50

5 - (3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6-イル) - 2 - (2,6-ジ

50

50

3 - (5 - (3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) - 1 - オキ

50

ソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((1R,4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(1-オキソ-5-(ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)-6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(6-フルオロ-1-オキソ-5-(ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-4-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-4-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-4-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-4-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-4-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-4-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(4-フルオロ-1-オキソ-5-(ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロ-1-オキソイ

10

20

30

40

50

3 - (5 - (3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) - 6, 7 - ジ

50

[illegible]

- ソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;
- 3-(5-(2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)-4,7-ジフルオロ-1-オキ
ソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;
- 3-(5-(2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)-4,6,7-トリフルオロ-1
-オキシソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;
- 3-(5-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-6,7-ジフルオロ-1-オキ
ソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;
- 3-(5-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-4,7-ジフルオロ-1-オキ
ソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;
- 3-(5-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-4,6-ジフルオロ-1-オキ
ソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;
- 3-(5-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-4,6,7-トリフルオロ-1
-オキシソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;
- 4-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-2-(2,6-ジ
オキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;
- 4-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-2-(2,6-ジ
オキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;
- 4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-
2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;
- 4-(2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(2,6-ジ
オキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;
- 4-(2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-2-(2,6-ジ
オキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;
- 4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-
2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;
- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(ピペラジン-1-イル-2,2
,3,3,5,5,6,6-dg) イソインドリン-1,3-ジオン;
- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-4-(ピペラジン-
1-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;
- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロ-7-(ピペラジン-
1-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;
- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,5-ジフルオロ-7-(ピペラジ
ン-1-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;
- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロ-4-(ピペラジ
ン-1-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;
- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5,7-ジフルオロ-4-(ピペラジ
ン-1-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;
- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,5,6-トリフルオロ-7-(ピ
ペラジン-1-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;
- 4-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-2-(2,6-ジ
オキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;
- 4-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-2-(2,6-ジ
オキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;
- 4-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-2-(2,6-ジ
オキソピペリジン-3-イル)-7-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;
- 7-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-2-(2,6-ジ
オキソピペリジン-3-イル)-4,5-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;
- 4-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-2-(2,6-ジ
オキソピペリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;
- 4-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-2-(2,6-ジ

- オキシピペリジン-3-イル) - 5,7-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン ;
- 4 - (3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6-イル) - 2 - (2,6-ジ
オキシピペリジン-3-イル) - 5,6,7-トリフルオロイソインドリン-1,3-ジオ
ン ;
- 4 - (3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) - 2 - (2,6-ジ
オキシピペリジン-3-イル) - 5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン ;
- 4 - (3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) - 2 - (2,6-ジ
オキシピペリジン-3-イル) - 6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン ;
- 4 - (3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) - 2 - (2,6-ジ
オキシピペリジン-3-イル) - 7-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン ;
- 7 - (3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) - 2 - (2,6-ジ
オキシピペリジン-3-イル) - 4,5-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン ;
- 4 - (3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) - 2 - (2,6-ジ
オキシピペリジン-3-イル) - 5,6-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン ;
- 4 - (3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) - 2 - (2,6-ジ
オキシピペリジン-3-イル) - 5,7-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン ;
- 4 - (3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) - 2 - (2,6-ジ
オキシピペリジン-3-イル) - 5,6,7-トリフルオロイソインドリン-1,3-ジオ
ン ;
- 4 - ((1R,5S) - 3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) - 2 - (2,6-ジ
オキシピペリジン-3-イル) - 5-フルオロイソインドリン-1,3-
ジオン ;
- 4 - ((1R,5S) - 3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) - 2 - (2,6-ジ
オキシピペリジン-3-イル) - 6-フルオロイソインドリン-1,3-
ジオン ;
- 4 - ((1R,5S) - 3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) - 2 - (2,6-ジ
オキシピペリジン-3-イル) - 7-フルオロイソインドリン-1,3-
ジオン ;
- 7 - ((1R,5S) - 3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) - 2 - (2,6-ジ
オキシピペリジン-3-イル) - 4,5-ジフルオロイソインドリン-1
,3-ジオン ;
- 4 - ((1R,5S) - 3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) - 2 - (2,6-ジ
オキシピペリジン-3-イル) - 5,6-ジフルオロイソインドリン-1
,3-ジオン ;
- 4 - ((1R,5S) - 3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) - 2 - (2,6-ジ
オキシピペリジン-3-イル) - 5,7-ジフルオロイソインドリン-1
,3-ジオン ;
- 4 - ((1R,5S) - 3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) - 2 - (2,6-ジ
オキシピペリジン-3-イル) - 5,6,7-トリフルオロイソインドリ
ン-1,3-ジオン ;
- 4 - ((1R,5S) - 3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) - 2 - (2,6-ジ
オキシピペリジン-3-イル) - 5-フルオロイソインドリン-1,3-
ジオン ;
- 4 - ((1R,5S) - 3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) - 2 - (2,6-ジ
オキシピペリジン-3-イル) - 6-フルオロイソインドリン-1,3-
ジオン ;
- 4 - ((1R,5S) - 3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) - 2 - (2,6-ジ
オキシピペリジン-3-イル) - 7-フルオロイソインドリン-1,3-
ジオン ;
- 7 - ((1R,5S) - 3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -

10

20

30

40

50

4 - (2,6-ジメチルピペラジン-1-イル) - 2 - (2,6-ジオキソピペリジン-

50

50

ソピペリジン-3-イル) - 7-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

7-(6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル) - 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 4,5-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

4-(6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル) - 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5,6-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

4-(6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル) - 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5,7-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

4-(6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル) - 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5,6,7-トリフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

4-(1R,5S,8r)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル) - 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

4-(1R,5S,8r)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル) - 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

4-(1R,5S,8r)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル) - 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 7-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

7-(1R,5S,8r)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル) - 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 4,5-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

4-(1R,5S,8r)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル) - 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5,6-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

4-(1R,5S,8r)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル) - 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5,7-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

4-(1R,5S,8r)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル) - 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5,6,7-トリフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

4-(3,5-ジメチルピペリジン-4-イル) - 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

4-(3,5-ジメチルピペリジン-4-イル) - 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

4-(3,5-ジメチルピペリジン-4-イル) - 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 7-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

7-(3,5-ジメチルピペリジン-4-イル) - 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 4,5-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

4-(3,5-ジメチルピペリジン-4-イル) - 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5,6-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

4-(3,5-ジメチルピペリジン-4-イル) - 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5,7-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

4-(3,5-ジメチルピペリジン-4-イル) - 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5,6,7-トリフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

3-(4-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(4-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(4-(1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

10

20

30

40

50

50

3-(4-(2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5,6-ジフルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン；

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

3 - (7 - フルオロ - 1 - オキソ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン;

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

3 - (4 - ((1 R, 5 S, 8 r) - 3 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) - 5, 6 - ジフルオロ - 1 - オキシソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 -

ジオン；

3 - (4 - ((1R, 5S, 8r) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 5, 7 - ジフルオロ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン；

3 - (4 - ((1R, 5S, 8r) - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 5, 6, 7 - トリフルオロ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン；

3 - (4 - (3, 5 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン；

3 - (4 - (3, 5 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン；

3 - (4 - (3, 5 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン；

3 - (4 - (3, 5 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン；

3 - (4 - (3, 5 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) - 5, 6 - ジフルオロ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン；

3 - (4 - (3, 5 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) - 5, 7 - ジフルオロ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン；及び

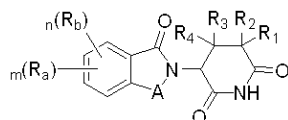
3 - (4 - (3, 5 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) - 5, 6, 7 - トリフルオロ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項 9】

式 (II) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体であって、

【化 5】



式(II)

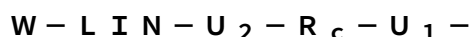
ここで、

A は CO、CH₂ 又は CD₂ を表し；

R₁、R₂、R₃ 及び R₄ は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、任意に重水素化された C₁ - 6 アルキル、任意に重水素化された C₁ - 6 アルコキシ、又はハロゲン化 C₁ - 6 アルキルを表し；

(R_b)_n は前記ベンゼン環が n 個の R_b で置換されたことを表し、各 R_b は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、任意に重水素化された C₁ - 6 アルキル、任意に重水素化された C₁ - 6 アルコキシ、ハロゲン化 C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、又は C₂ - 6 アルキニルを表し；

(R_a)_m は前記ベンゼン環が m 個の R_a で置換されたことを表し、各 R_a は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して以下の式の構造：



を表し、ここで、

U₁ と U₂ は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、結合、N(R_d) 又は O を表し、ここで、R_d は、H 又は任意に重水素化された C₁ - 6 アルキルを表し；

R_c は、任意に置換された窒素含有単環ヘテロシクリレン、又は任意に置換された窒素含有架橋ヘテロシクリレンを表し；

Wは、水素、任意に置換された窒素含有単環ヘテロシクリル、任意に置換された窒素含有架橋ヘテロシクリル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリール、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、脱離基、 CHO 、 $COOH$ 、 NH_2 、ヒドロキシ又はメルカプト基を表し；及び
ここで、

前記式 (I I) の化合物が部分重水素化又は完全に重水素化された場合に、

Wが任意に置換された窒素含有単環ヘテロシクリル、任意に置換された窒素含有架橋ヘテロシクリル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール又は任意に置換されたアリールを表すとき、L I Nは結合、任意に置換されたメチレン、又は任意に置換された直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンを表し、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖には、任意に1個又は複数個の基 R_e 及び／又は1個又は複数個の基 R_f 、又は1個又は複数個の基 R_e と R_f の任意の組み合わせが挿入され、前記基 R_e 、 R_f 又は基 R_e と R_f の組み合わせにより、前記炭素主鎖の一对若しくは複数対の隣接する炭素原子間の炭素-炭素結合が開裂し；各基 R_e がO、N(R_g)、C(O)、C(O)O、OC(O)、S(O)、S(O)₂、S(O)₂NH、NHS(O)₂、C(O)N(R_g)、N(R_g)C(O)、又はN(R_g)C(O)N(R_g)からなる群から選択され、ここで、各 R_g が独立にH又は C_{1-6} アルキルを表し、また前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖に2個以上の基 R_e が挿入されているとき、各基 R_e 同士は直接に接続されておらず；各基 R_f はシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、アルキニレン、アルケニレン又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキレン、前記アリーレン、前記ヘテロシクリレン及び前記ヘテロアリーレンは、互いに独立に、さらに重水素、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH-、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され；又は、

Wは水素、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、脱離基、 CHO 、 $COOH$ 、 NH_2 、ヒドロキシ又はメルカプト基を表すとき、L I Nは任意に置換されたメチレン、又は任意に置換された直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンを表し、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖には、任意に1個又は複数個の基 R_e 及び／又は1個又は複数個の基 R_f 、又は1個又は複数個の基 R_e と R_f の任意の組み合わせが挿入され、前記基 R_e 、 R_f 又は基 R_e と R_f の組み合わせにより前記炭素主鎖の一对若しくは複数対の隣接する炭素原子間の炭素-炭素結合が開裂し；各基 R_e がO、N(R_g)、C(O)、C(O)O、OC(O)、S(O)、S(O)₂、S(O)₂NH、NHS(O)₂、C(O)N(R_g)、N(R_g)C(O)、又はN(R_g)C(O)N(R_g)からなる群から選択され、ここで、各 R_g が独立にH又は C_{1-6} アルキルを表し、また前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖に2個以上の基 R_e が挿入されているとき、各基 R_e 同士は直接に接続されておらず；各基 R_f はシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、アルキニレン、アルケニレン又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキレン、前記アリーレン、前記ヘテロシクリレン及び前記ヘテロアリーレンは、互いに独立にさらに重水素、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH-、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され；又は

前記式 (I I) の化合物が重水素化されていないとき、L I Nは任意に置換されたメチ

条件としては、前記式（ⅠⅠ）の化合物が重水素化されていないとき、前記式（ⅠⅠ）の化合物は以下の化合物：

10

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5 - (3 - (ピペラジン-1-イルメチル) アゼチジン-1-イル) イソインドリン-1,3-ジオン

【請求項 10】

20

【化 6】



又は

式(11-2)

30

【請求項 1 1】

40

50

重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH-、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択された置換基で任意に置換され；又は

前記式 (I I) の化合物が部分重水素化され (例えば 1 ~ 20 個の重水素を有し) 又は完全に重水素化され、且つ W が水素、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、脱離基、CHO、COOH、 NH_2 、ヒドロキシ又はメルカプト基を表す場合、LIN は任意に置換されたメチレン、又は任意に置換された直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンを表し、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖には、任意に 1 個又は複数個の基 R_e 及び / 又は 1 個又は複数個の基 R_f 、又は 1 個又は複数個の基 R_e と R_f の任意の組み合わせが挿入され、前記基 R_e 、 R_f 又は基 R_e と R_f の組み合わせにより前記炭素主鎖の一对若しくは複数対の隣接する炭素原子間の炭素-炭素結合が開裂し；各基 R_e が O、N(R_g)、C(O)、C(O)O、S(O)、S(O)₂、S(O)₂NH、NHS(O)₂、OC(O)、C(O)N(R_g)、N(R_g)C(O)、又は N(R_g)C(O)N(R_g) からなる群から選択され、ここで、各 R_g が独立に H 又は C_{1-6} アルキルを表し、また前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖に 2 個以上の基 R_e が挿入されているとき、各基 R_e 同士は直接に接続されておらず；各基 R_f はシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、アルキニレン、アルケニレン又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキレン、前記アリーレン、前記ヘテロシクリレン及び前記ヘテロアリーレンは、互いに独立にさらに重水素、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH-、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択された置換基で任意に置換され；又は

前記式 (I I) の化合物が重水素化されていないとき、LIN は任意に置換されたメチレン、及び W は任意に置換された窒素含有単環ヘテロシクリル又は任意に置換された窒素含有架橋ヘテロシクリルを表し；

ここで、前記メチレンと前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンは、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH- 又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択された一個又は複数個の置換基で任意に置換される、請求項 9 又は 10 に記載の式 (I I) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項 12】

R_c は、以下の基：

1 個の窒素原子を含み、且つ任意に窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を含む単環 C_{3-10} ヘテロシクリレン、例えば、ピペリジニレン、ピペラジニレン、モルホリニレン、アゼチジニレン、ピロリジニレン、イミダゾリジレン、ピラゾリジレン、オキサゾリジニレン、チアゾリジニレン、チオモルホリニレン、アゼパニレン、ジアザシクロヘプタニレン、アザシクロオクチレン又はジアザシクロオクチレン；あるいは

1 個の窒素原子を含み、且つ任意に窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を含む C_{5-20} 架橋ヘテロシクリレン、例えば、アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニレン、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニレン、アザビシクロ [3. 2. 1] オ

10

20

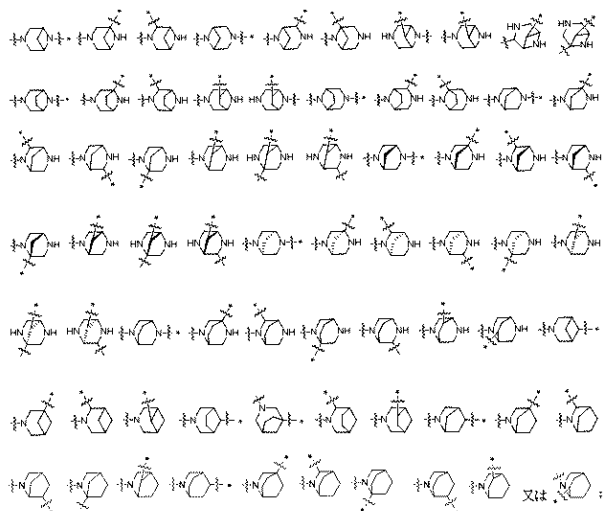
30

40

50

クタニレン、アザビスクロ〔２．２．２〕オクタニレン、ジアザビスクロ〔３．１．１〕ヘプタニレン、ジアザビスクロ〔２．２．１〕ヘプタニレン、ジアザビスクロ〔３．２．１〕オクタニレン又はジアザビスクロ〔２．２．２〕オクタニレン、例えば以下の基：

【化 7】



10

を表し、

20

ここで、符号＊は基 U_1 との接続点を表し、

ここで、前記単環 C_{3-10} ヘテロシクリレンと前記 C_{5-20} 架橋ヘテロシクリレンは、それぞれ独立に、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ、 CHO 、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- NH 、 NH_2 - C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $NHC(O)$ 、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $C(O)NH$ 又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個の置換基で任意に置換される、請求項 9 又は 10 に記載の式 (II) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

30

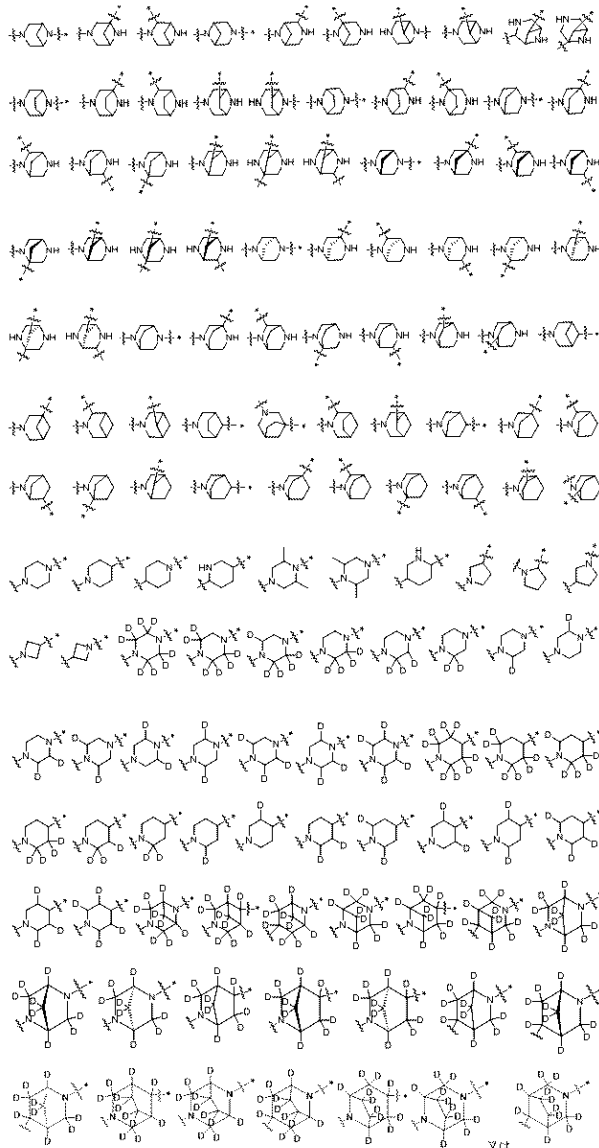
【請求項 13】

R_c は以下の基：

40

50

【化 8】



を表し、

ここで、符号*は基 U_1 との接続点を表す、請求項9又は10に記載の式(II)の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項14】

Wは、以下の基：

1個の窒素原子を含み、且つ任意に窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を含む単環 C_{3-10} ヘテロシクリル、例えば、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアザシクロヘプタニル、アザシクロオクチル又はジアザシクロオクチル；若しくは、

1個の窒素原子を含み、且つ任意に窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を含む C_{5-20} 架橋ヘテロシクリル、例えば、アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザビシクロ[2.2.2]オクタニル、ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニル

10

20

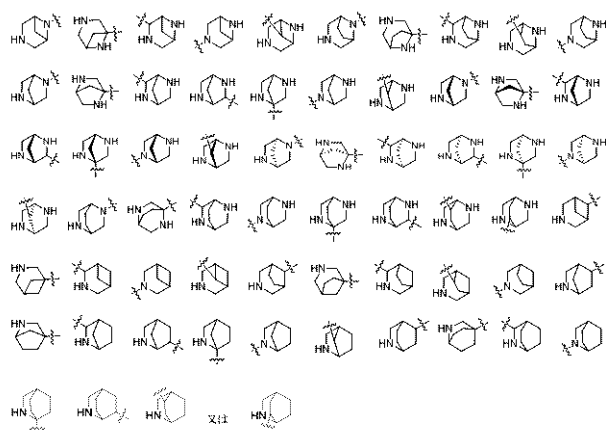
30

40

50

又はジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタニル、例えば以下の基：

【化9】



10

；若しくは、

飽和又は部分的不飽和の、単環又は二環又は多環 C_{3-20} 環状炭化水素基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、デカリニル、オクタヒドロペンタレニル、オクタヒドロ-1H-インデニル、 C_{7-11} スピロシクロアルキル、アダマニル、ノルアダマニル、ボルニル、ビスシクロ〔2.2.1〕ヘプチル又はビスシクロ〔2.2.1〕ヘプテニルであり；若しくは、

20

ヘテロアリール、例えば、独立に酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される1個又は複数個の5員～20員単環又は二環の C_{5-20} 芳香族環基、例えば、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ〔2,1,3〕オキサジアゾリル、ベンゾ〔2,1,3〕チアジアゾリル、ベンゾ〔1,2,3〕チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、1H-ピロロ〔3,2-b〕ピリジル、1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジル、4H-フルオロ〔3,2-b〕ピロリル、ピロロ〔2,1-b〕チアゾリル又はイミダゾ〔2,1-b〕チアゾリル；若しくは、

30

任意に一個又は複数個の縮合環を含む C_{5-14} アリール、例えばフェニル、又はナフチル又はフルオレニル；

を表し、

ここで、前記単環 C_{3-10} ヘテロシクリル、前記 C_{5-20} 架橋ヘテロシクリル、前記 C_{3-20} 環状炭化水素基、前記ヘテロアリールと前記 C_{5-14} アリールは、それぞれ独立に重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ、CHO、COOH、 N_3 、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{3-8} シクロアルキル（例えば、重水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト基、シアノ、CHO、COOH、 N_3 、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシからなる群から選択される一個又は複数個の置換基で置換される）、任意に置換された4員～9員ヘテロシクリル（例えば、重水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト基、シアノ、CHO、COOH、 N_3 、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスル

40

50

ホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシからなる群から選択される一個又は複数個の置換基で置換される)、 C_{1-6} アルコキシ、重水素化 C_{1-6} アルキル-O-、 C_{1-6} アルキル-NH-、重水素化 C_{1-6} アルキル-NH-、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、重水素化 C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、 C_{1-6} アルキル-C(O)NH-、重水素化 C_{1-6} アルキル-C(O)NH-又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個の置換基で任意に置換される、請求項9又は10に記載の式(II)の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項15】

LINは以下の式の構造：

10

#- C_{1-30} アルキレン-；

#-($C(R^{a1})(R^{a2})$) n_1 -($R_e(C(R^{a3})(R^{a4}))$) n_2) m_1 -；

#-($C(R^{a1})(R^{a2})$) n_1 -($R_e(C(R^{a3})(R^{a4}))$) n_2) m_1 -

($R_e(C(R^{a5})(R^{a6}))$) n_3) m_2 -；

#-($C(R^{a1})(R^{a2})$) n_1 -($R_e(C(R^{a3})(R^{a4}))$) n_2) m_1 -

($R_e(C(R^{a5})(R^{a6}))$) n_3) m_2 -($R_e(C(R^{a7})(R^{a8}))$) n_4) m_3 -；

#-($C(R^{a1})(R^{a2})$) n_1 -($R_f(C(R^{a3})(R^{a4}))$) n_2) m_1 -；

#-($C(R^{a1})(R^{a2})$) n_1 -($R_f(C(R^{a3})(R^{a4}))$) n_2) m_1 -

($R_f(C(R^{a5})(R^{a6}))$) n_3) m_2 -；

20

#-($C(R^{a1})(R^{a2})$) n_1 -($R_f(C(R^{a3})(R^{a4}))$) n_2) m_1 -

($R_f(C(R^{a5})(R^{a6}))$) n_3) m_2 -($R_f(C(R^{a7})(R^{a8}))$) n_4) m_3 -；

#-($C(R^{a1})(R^{a2})$) n_1 -($R_e-R_f-(C(R^{a3})(R^{a4}))$) n_2) m_1 -；

#-($C(R^{a1})(R^{a2})$) n_1 -($R_e(C(R^{a3})(R^{a4}))$) n_2) m_1 -

($R_f(C(R^{a5})(R^{a6}))$) n_3) m_2 -；

#-($C(R^{a1})(R^{a2})$) n_1 -($R_f-R_e-(C(R^{a3})(R^{a4}))$) n_2) m_1 -；又は

#-($C(R^{a1})(R^{a2})$) n_1 -($R_f(C(R^{a3})(R^{a4}))$) n_2) m_1 -

30

($R_e(C(R^{a5})(R^{a6}))$) n_3) m_2 -を表し；

ここで、各基 R_e はO、N(R_g)、C(O)、C(O)O、OC(O)、S(O)、S(O)₂、S(O)₂NH、NHS(O)₂、C(O)N(R_g)、N(R_g)C(O)、又はN(R_g)C(O)N(R_g)からなる群から選択され、ここで、各 R_g は独立にH又は C_{1-6} アルキルを表し；各基 R_f はシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、アルキニレン、アルケニレン又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキレン、前記アリーレン、前記ヘテロシクリレン及び前記ヘテロアリーレンは、互いに独立に、さらに重水素、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH-、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され；

40

前記 C_{1-30} アルキレンの一個又は複数個のCH₂の水素は、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH-又はそれらの任意の組み

50

合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され；

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} 及び R^{a8} は、それぞれ独立に、H、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH-又はそれらの任意の組み合わせを表し；

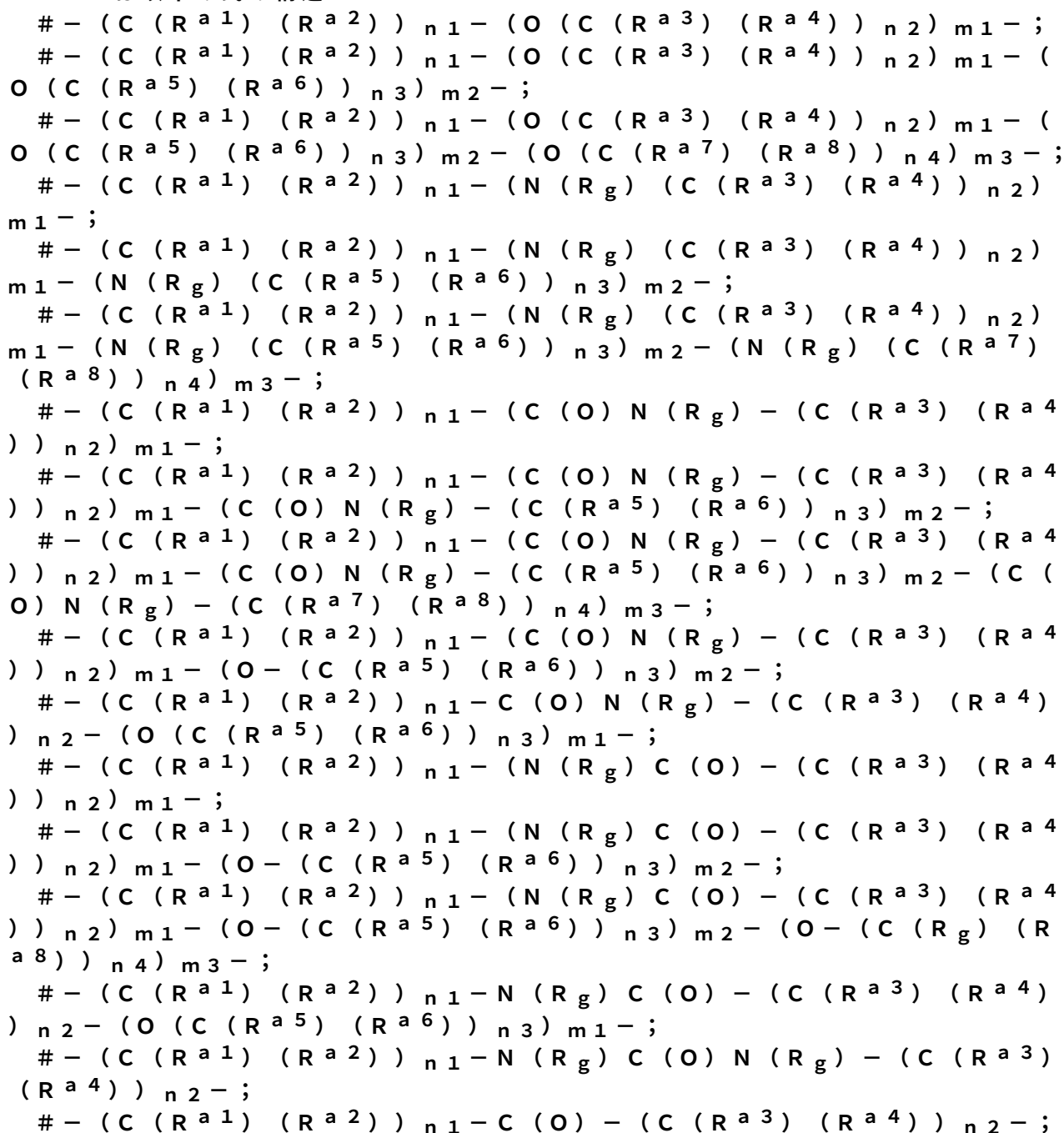
符号 # は基 U_2 との接続点を表し；及び

n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 m_1 、 m_2 、 m_3 は、それぞれ独立に 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は 15 の整数からなる群から選択される、請求項 9 又は 10 に記載の式 (I I) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

10

【請求項 16】

L I N は以下の式の構造：



20

30

40

50

$\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (\text{アリーレン} - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} -$;
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (\text{アリーレン} - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} - \text{アリーレン} - (C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3} -$;
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (\text{ヘテロシクリレン} - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} -$;
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (\text{ヘテロシクリレン} - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} - (\text{ヘテロシクリレン} - (C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2} -$;
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (\text{ヘテロアリーレン} - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} -$;
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (\text{ヘテロアリーレン} - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} - (\text{ヘテロアリーレン} - (C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2} -$;
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (\text{シクロアルキレン} - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} -$; 又は
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (\text{シクロアルキレン} - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} - (\text{シクロアルキレン} - (C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2} -$ を表し;
 ここで、各 R_g は独立に H 又は C_{1-6} アルキルを表し;

前記シクロアルキレン、前記アリーレン、前記ヘテロシクリレン及び前記ヘテロアリーレンは、互いに独立にさらに重水素、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH-、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され;

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} 及び R^{a8} は、それぞれ独立に H、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH- 又はそれらの任意の組み合わせを表し;

符号 # は基 U_2 との接続点を表し; 及び

n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 m_1 、 m_2 、 m_3 は、それぞれ独立に 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は 15 の整数からなる群から選択される、請求項 9 又は 10 に記載の式 (II) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項 17】

LIN は以下の基:

$\# - CH_2 -$ 、 $\# - (CH_2)_2 -$ 、 $\# - (CH_2)_3 -$ 、 $\# - (CH_2)_4 -$ 、 $\# - (CH_2)_5 -$ 、 $\# - (CH_2)_6 -$ 、 $\# - (CH_2)_7 -$ 、 $\# - (CH_2)_8 -$ 、 $\# - (CH_2)_9 -$ 、 $\# - (CH_2)_{10} -$ 、 $\# - (CH_2)_{11} -$ 、 $\# - (CH_2)_{12} -$ 、 $\# - (CH_2)_{13} -$ 、 $\# - (CH_2)_{14} -$ 、 $\# - (CH_2)_{15} -$ 、 $\# - (CH_2)_{16} -$ 、 $\# - (CH_2)_{17} -$ 、 $\# - (CH_2)_{18} -$ 、 $\# - (CH_2)_{19} -$ 、 $\# - (CH_2)_{20} -$ 、 $\# - (CH_2)_{21} -$ 、 $\# - (CH_2)_{22} -$ 、 $\# - (CH_2)_{25} -$ 、又は $\# - (CH_2)_{30} -$; $\# - CH_2 - O - CH_2 -$ 、 $\# - CH_2 - O - (CH_2)_2 -$ 、 $\# - (CH_2)_1 - O - (CH_2)_3 -$ 、 $\# - (CH_2)_1 - O - (CH_2)_4 -$ 、 $\# - (CH_2)_2 - O - (CH_2)_5 -$ 、 $\# - (CH_2)_1 - O - (CH_2)_6 -$ 、 $\# - (CH_2)_1 - O - (CH_2)_7 -$ 、 $\# - (CH_2)_1 - O - (CH_2)_8 -$ 、 $\# - (CH_2)_1 - O - (CH_2)_9 -$ 、 $\# - (CH_2)_1 - O - (CH_2)_{10} -$ 、 $\# - (CH_2)_2 - O - (C$

50

[illegible]

50

H₂) 8-、#-(CH₂)₃-ピペリジニレン-CH₂-、#-(CH₂)₃-ピペリ
ジニレン-(CH₂)₂-、#-(CH₂)₃-ピペリジニレン-(CH₂)₃-、#-
(CH₂)₃-ピペリジニレン-(CH₂)₄-、#-(CH₂)₃-ピペリジニレン-
(CH₂)₅-、#-(CH₂)₃-ピペリジニレン-(CH₂)₆-、#-(CH₂)₃-
ピペリジニレン-(CH₂)₇-、#-(CH₂)₃-ピペリジニレン-(CH₂)₈-
、#-(CH₂)₄-ピペリジニレン-CH₂-、#-(CH₂)₄-ピペリジニレン-
(CH₂)₂-、#-(CH₂)₄-ピペリジニレン-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₄-
ピペリジニレン-(CH₂)₄-、#-(CH₂)₄-ピペリジニレン-(CH₂)₅-
、#-(CH₂)₄-ピペリジニレン-(CH₂)₆-、#-(CH₂)₄-ピペリジ
ニレン-(CH₂)₇-、#-(CH₂)₄-ピペリジニレン-(CH₂)₈-、#-(C
H₂)₅-ピペリジニレン-(CH₂)₁-、#-(CH₂)₅-ピペリジニレン-(
CH₂)₂-、#-(CH₂)₅-ピペリジニレン-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₅-
ピペリジニレン-(CH₂)₄-、#-(CH₂)₅-ピペリジニレン-(CH₂)₅-
、#-(CH₂)₅-ピペリジニレン-(CH₂)₆-、#-(CH₂)₅-ピペリジニ
レン-(CH₂)₇-、#-(CH₂)₅-ピペリジニレン-(CH₂)₈-、#-(C
H₂)₆-ピペリジニレン-(CH₂)₁-、#-(CH₂)₆-ピペリジニレン-(C
H₂)₂-、#-(CH₂)₆-ピペリジニレン-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₆-ピ
ペリジニレン-(CH₂
)
4-、#-(CH₂)₆-ピペリジニレン-(CH₂)₅-、#-(CH₂)₆-ピペ
リジニレン-(CH₂)₆-、#-(CH₂)₆-ピペリジニレン-(CH₂)₇-、#
-(CH₂)₆-ピペリジニレン-(CH₂)₈-、#-(CH₂)₇-ピペリジニレン-
(CH₂)₁-、#-(CH₂)₇-ピペリジニレン-(CH₂)₂-、#-(CH₂)
7-ピペリジニレン-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₇-ピペリジニレン-(CH₂)₄-
、#-(CH₂)₇-ピペリジニレン-(CH₂)₈-、#-(CH₂)₈-ピペリジ
ニレン-CH₂-、#-(CH₂)₈-ピペリジニレン-(CH₂)₂-、#-(CH₂
)
8-ピペリジニレン-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₈-ピペリジニレン-(CH₂
)
4-、#-(CH₂)₈-ピペリジニレン-(CH₂)₅-、#-(CH₂)₈-ピペ
リジニレン-(CH₂)₆-、#-(CH₂)₈-ピペリジニレン-(CH₂)₇-、#
-(CH₂)₈-ピペリジニレン-(CH₂)₈-、#-CH₂-N(R_g)-CH₂-
ピペリジニレン-CH₂-、#-CH₂-N(R_g)-CH₂-ピペリジニレン-(CH
2)
2-、#-CH₂-N(R_g)-CH₂-ピペリジニレン-(CH₂)₃-、#-CH
2-N(R_g)-CH₂-ピペリジニレン-(CH₂)₄-、#-CH₂-N(R_g)-
CH₂-ピペリジニレン-(CH₂)₅-、#-CH₂-N(R_g)-CH₂-ピペリジ
ニレン-(CH₂)₆-、#-CH₂-N(R_g)-CH₂-ピペリジニレン-(CH₂
)
7-、#-CH₂-N(R_g)-CH₂-ピペリジニレン-(CH₂)₈-、#-CH₂-
N(R_g)-(CH₂)₂-ピペリジニレン-CH₂-、#-CH₂-N(R_g)-(C
H₂)₂-ピペリジニレン-(CH₂)₂-、#-CH₂-N(R_g)-(CH₂)₂-
ピペリジニレン-(CH₂)₃-、#-CH₂-N(R_g)-(CH₂)₂-ピペリジニ
レン-(CH₂)₄-、#-CH₂-N(R_g)-(CH₂)₂-ピペリジニレン-(C
H₂)₅-、#-CH₂-N(R_g)-(CH₂)₂-ピペリジニレン-(CH₂)₆-、
#-CH₂-N(R_g)-(CH₂)₂-ピペリジニレン-(CH₂)₇-、#-CH₂-
N(R_g)-(CH₂)₂-ピペリジニレン-(CH₂)₈-、#-(CH₂)₂-N
(R_g)-CH₂-ピペリジニレン-CH₂-、#-(CH₂)₂-N(R_g)-CH₂-
ピペリジニレン-(CH₂)₂-、#-(CH₂)₂-N(R_g)-CH₂-ピペリジ
ニレン-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₂-N(R_g)-CH₂-ピペリジニレン-(
CH₂)₄-、#-(CH₂)₂-N(R_g)-CH₂-ピペリジニレン-(CH₂)₅-
、#-(CH₂)₂-N(R_g)-CH₂-ピペリジニレン-(CH₂)₆-、#-(C
H₂)₂-N(R_g)-CH₂-ピペリジニレン-(CH₂)₇-、#-(CH₂)₂-N
(R_g)-CH₂-ピペリジニレン-(CH₂)₈-、#-(CH₂)₃-N(R_g)-
CH₂-ピペリジニレン-CH₂-、#-(CH₂)₃-N(R_g)-CH₂-ピペリジ

50

ラジニレンー (CH₂)₈ー、#ー (CH₂)₈ーピペラジニレンーCH₂ー、#ー (CH₂)₈ーピペラジニレンー (CH₂)₂ー、#ー (CH₂)₈ーピペラジニレンー (CH₂)₃ー、#ー (CH₂)₈ーピペラジニレンー (CH₂)₄ー、#ー (CH₂)₈ーピペラジニレンー (CH₂)₅ー、#ー (CH₂)₈ーピペラジニレンー (CH₂)₆ー、#ー (CH₂)₈ーピペラジニレンー (CH₂)₇ー、又は#ー (CH₂)₈ーピペラジニレンー (CH₂)₈ーを表し；

ここで、前記ピペリジニレンと前記ピペラジニレンは、互いに独立にさらに重水素、任意に重水素化されたC₁ー6アルキル、任意に重水素化されたC₃ー6シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン、任意に重水素化されたC₁ー6アルコキシ、任意に重水素化されたC₁ー6アルキルーNHー、ハロゲン化C₁ー6アルキル、NH₂ーC₁ー6アルキレン、任意に重水素化されたC₁ー6アルキルーNHCOー、任意に重水素化されたC₁ー6アルキルーCO NHー、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され；

各R_gは独立にH又はC₁ー6アルキルを表し；

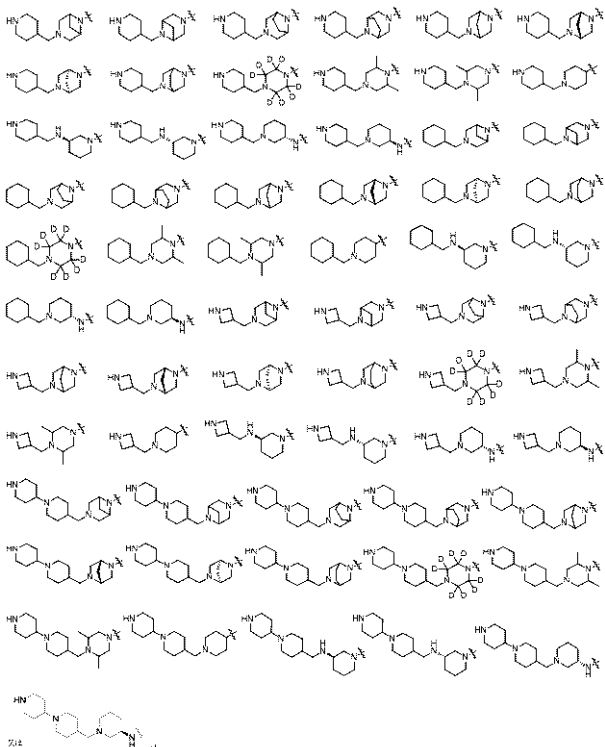
符号#は基U₂との接続点を表し；及び

n₁、n₂、n₃、n₄、m₁、m₂、m₃は、それぞれ独立に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は15の整数からなる群から選択される、請求項9又は10に記載の式(II)の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項18】

R_aは以下の基：

【化10】



を表し；

ここで、前記基は任意に部分重水素化され又は完全に重水素化される、請求項9又は10に記載の式(II)の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項19】

以下のもの：

2ー(2,6ージオキソピペリジンー3ーイル)ー5ー(3ー(ピペリジンー4ーイル

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

ヘプタン-3-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(6-(アゼチジン-3-イルメチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(3-(アゼチジン-3-イルメチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(3-(アゼチジン-3-イルメチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(8-(アゼチジン-3-イルメチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(8-(ピペリジン-4-イルメチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(5-(アゼチジン-3-イルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(5-(アゼチジン-3-イルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-((1R,4R)-5-(アゼチジン-3-イルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-((1R,4R)-5-(アゼチジン-3-イルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-((1S,4S)-5-(アゼチジン-3-イルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-((1S,4S)-5-(アゼチジン-3-イルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(5-(アゼチジン-3-イルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(5-(アゼチジン-3-イルメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(アゼチジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(アゼチジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

6-(4-(アゼチジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

10

20

30

40

50

5 - (4 - (アゼチジン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル - 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - d g) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン;

5 - (4 - (アゼチジン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル - 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - d g) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4, 6 - ジフルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン;

5 - (4 - (アゼチジン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル - 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - d g) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4, 7 - ジフルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン;

6 - (4 - (アゼチジン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル - 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - d g) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジフルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン;

5 - (4 - (アゼチジン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル - 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - d g) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4, 6, 7 - トリフルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン;

5 - (4 - (アゼチジン - 3 - イルメチル) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン;

5 - (4 - (アゼチジン - 3 - イルメチル) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン;

5 - (4 - (アゼチジン - 3 - イルメチル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン;

5 - (4 - (アゼチジン - 3 - イルメチル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン;

5 - (1 - (アゼチジン - 3 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン;

5 - (1 - (アゼチジン - 3 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン;

5 - ((R) - 3 - ((アゼチジン - 3 - イルメチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン;

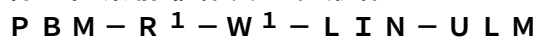
5 - ((S) - 3 - ((アゼチジン - 3 - イルメチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン;

5 - (((S) - 1 - (アゼチジン - 3 - イルメチル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン; 及び

5 - (((R) - 1 - (アゼチジン - 3 - イルメチル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンからなる群から選択される、請求項 9 に記載の式 (II) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項 20】

式 (III) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体であって、

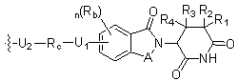


式 (III)

ここで、 $PBM-R^1-W^1-$ はタンパク質と結合することが可能である標的部分を表し、 ULM は E3 ユビキチンリガーゼと結合することが可能であるリガンド部分を表し、 LIN は接続部分であり、 $PBM-R^1-W^1-$ は基 LIN を介して ULM に共有的に結合され;

ULM は以下の式 (ULM) の構造を表し、

【化 1 1】



式 (U L M)

ここで、

A は C O、C H₂ 又は C D₂ を表し；

R₁、R₂、R₃ 及び R₄ は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、任意に重水素化された C₁ - 6 アルキル、任意に重水素化された C₁ - 6 アルコキシ、又はハロゲン化 C₁ - 6 アルキルを表し；

(R_b)_n は前記ベンゼン環が任意に n 個の R_b で置換されることを表し、各 R_b は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、任意に重水素化された C₁ - 6 アルキル、任意に重水素化された C₁ - 6 アルコキシ、ハロゲン化 C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、又は C₂ - 6 アルキニルを表し；

n は 0、1、2 又は 3 の整数を表し；

U₁ と U₂ は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、結合、N (R_d) 又は O を表し、ここで、R_d は H 又は任意に重水素化された C₁ - 6 アルキルを表し；

R_c は任意に置換された窒素含有単環ヘテロシクリレン、又は任意に置換された窒素含有架橋ヘテロシクリレンを表し；

L I N は、結合、任意に置換されたメチレン、又は任意に置換された直鎖又は分岐鎖の C₂ - 30 アルキレンを表し、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C₂ - 30 アルキレンの炭素主鎖には、任意に 1 個又は複数個の基 R_e 及び / 又は 1 個又は複数個の基 R_f、又は 1 個又は複数個の基 R_e と R_f の任意の組み合わせが挿入され、前記基 R_e、R_f 又は基 R_e と R_f の組み合わせにより前記炭素主鎖の一对若しくは複数対の隣接する炭素原子間の炭素 - 炭素結合が開裂し；各基 R_e が O、N (R_g)、C (O)、C (O) O、O C (O)、S (O)、S (O)₂、S (O)₂ N H、N H S (O)₂、C (O) N (R_g)、N (R_g) C (O)、又は N (R_g) C (O) N (R_g) からなる群から選択され、ここで、各 R_g が独立に H 又は C₁ - 6 アルキルを表し、また前記直鎖又は分岐鎖の C₂ - 30 アルキレンの炭素主鎖に 2 個以上の基 R_e が挿入されているとき、各基 R_e 同士は直接に接続されておらず；各基 R_f はシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、アルキニレン、アルケニレン又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキレン、前記アリーレン、前記ヘテロシクリレン及び前記ヘテロアリーレンは互いに独立に重水素、任意に重水素化された C₁ - 6 アルキル、任意に重水素化された C₃ - 6 シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン、任意に重水素化された C₁ - 6 アルコキシ、任意に重水素化された C₁ - 6 アルキル - N H -、ハロゲン化 C₁ - 6 アルキル、N H₂ - C₁ - 6 アルキレン、任意に重水素化された C₁ - 6 アルキル - N H C (O) -、任意に重水素化された C₁ - 6 アルキル - C (O) N H -、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され；

W¹ は以下の構造式で表される、t 個の環 W² が連結したものであり、

【化 1 2】



各環 W² は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、任意に置換された窒素含有単環ヘテロシクリレン、任意に置換された窒素含有架橋ヘテロシクリレン、又は任意に置換されたシクロアルキレンであり、及び

t は 1 または 2 の整数を表し；及び

R¹ は：

結合、- O -、任意に置換された C₁ - 6 アルキレン（例えばメチレン）、

【化 1 3】

$-N(R^{1a})-R^{2a}-***$ (例えば ---NH--- 、 ---NH--- 、 $\text{---O---R}^{2a}-***$)
 (例えば ---O--- 、 ---O---)、 $-C(O)NH-R^{2a}-***$ 、又は $-NHC$
 (O) $-R^{2a}\square-***$ (例えば ---NH---)

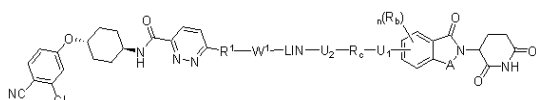
を表し、ここで、符号***はW1との接続点を表し、 R^{1a} は水素又はC₁－6アルキルであり、及び R^{2a} は任意に置換されたC₁－6アルキレン又は任意に置換されたC₁－6アルケニレンであり；若しくは

C₆－10アリール、又は1個又は2個の5員～7員環とN、O及びSからなる群から選択される1－4個のヘテロ原子を含むヘテロアリールを表し、ここで、前記C₆－10アリールと前記ヘテロアリールはそれぞれ任意に一個又は複数個の R^{3a} で置換され、また各 R^{3a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ基、C₁－6アルキル、ハロゲン化C₁－6アルキル、C₁－6アルコキシ、又はハロゲン化C₁－6アルコキシであり；

ここで、式(III)の化合物の一個又は複数個の水素が任意に重水素で置換され；

ここで、式(III)の化合物が重水素で置換されていない場合、式(III)の化合物は以下の化合物：

【化 1 4】

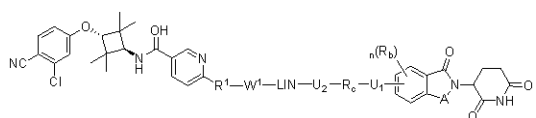


式(IV-1)

式(IV-1)で、 R^1 は結合を表し、 W^1 はピペリジニレンを表し、LINはメチレンを表し、 R_c はピペラジニレン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニレン、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナニレンを表し、 R_b はフッ素を表し、 n は1、2又は3の整数を表し、また U_1 と U_2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、NH又はOを表し；若しくは

式(IV-1)で、 R^1 は結合を表し、 W^1 はピペラジニレンを表し、LINはメチレンを表し、 R_c はピペリジニレン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニレン、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナニレンを表し、 R_b はフッ素を表し、 n は1、2又は3の整数を表し、また U_1 と U_2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、NH又はOを表し；

【化 1 5】



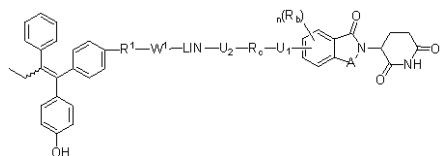
式(IV-2)

式(IV-2)で、 R^1 は結合を表し、 W^1 はピペリジニレンを表し、LINはメチレンを表し、 R_c はピペラジニレン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニレン、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナニレンを表し、 R_b はフッ素を表し、また n は1、2又は3の整数を表し、また U_1 と U_2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、NH又はOを表し；若しくは

式(IV-2)で、 R^1 は結合を表し、 W^1 はピペラジニレンを表し、LINはメチレンを表し、 R_c はピペリジニレン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニレン

、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナニレンを表し、 R_b はフッ素を表し、また n は1、2又は3の整数を表し、また U_1 と U_2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、NH又はOを表し；

【化16】



10

式(IV-3)

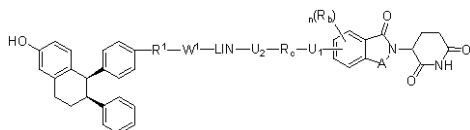
式(IV-3)で、 R^1 は結合又は $-O-CH_2-CH_2-$ を表し、 W^1 はピペリジニレンを表し、LINはメチレンを表し、 R_c はピペラジニレン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニレン、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナニレンを表し、 R_b は水素を表し、また U_1 と U_2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、NH又はOを表し；若しくは

式(IV-3)で、 R^1 は結合又は $-O-CH_2-CH_2-$ を表し、 W^1 はピペラジニレンを表し、LINはメチレンを表し、 R_c はピペリジニレン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニレン、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナニレンを表し、 R_b は水素を表し、また U_1 と U_2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、NH又はOを表し；

20

及び

【化17】



式(IV-4)

を含まず、

式(IV-4)で、 R^1 は結合又は $-O-CH_2-CH_2-$ を表し、 W^1 はピペリジニレンを表し、LINはメチレンを表し、 R_c はピペラジニレン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニレン、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナニレンを表し、 R_b は水素を表し、また U_1 と U_2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、NH又はOを表し；若しくは

式(IV-4)で、 R^1 は結合又は $-O-CH_2-CH_2-$ を表し、 W^1 はピペラジニレンを表し、LINはメチレンを表し、 R_c はピペリジニレン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニレン、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナニレンを表し、 R_b は水素を表し、また U_1 と U_2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、NH又はOを表す、式(III)の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

40

【請求項21】

前記PBMは、EGFRを標的とする小分子リガンド、CDK4/6を標的とする小分子リガンド、ALKを標的とする小分子リガンド、RETを標的とする小分子リガンド、FAKを標的とする小分子リガンド、BCR-ABLを標的とする小分子リガンド、BTKを標的とする小分子リガンド、ARを標的とする小分子リガンド、ERを標的とする小分子リガンド又はBETを標的とする小分子リガンドである、請求項20に記載の式(I

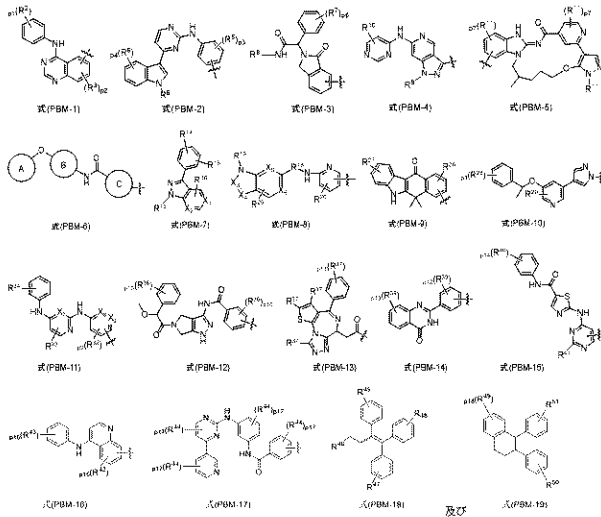
50

II) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項 22】

前記 PBM は、以下の式：

【化 18】



10

20

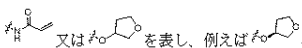
からなる群から選択される構造を含み、
ここで、

(R^2) p_1 は、式 (PBM-1) の前記ベンゼン環が p_1 個の R^2 で置換されることを表し、各 R^2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、ハロゲン又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

(R^3) p_2 は式 (PBM-1) の前記キナゾリン環が p_2 個の R^3 で置換で置換されることを表し、各 R^3 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して C_{1-10} アルキル、重水素化 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、又は $-NHC(O)R^4$ を表し、ここで、 R^4 は C_{1-10} アルキル又は C_{2-10} アルケニルであり、例えば R^3 はメチル、メトキシ、

30

【化 19】



を表し；

p_1 は 1、2、3、4 又は 5 の整数を表し；

p_2 は 1、2 又は 3 の整数を表し；

(R^5) p_3 は式 (PBM-2) の前記ベンゼン環が p_3 個の R^5 で置換されることを表し、各 R^5 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して C_{1-10} アルキル、重水素化 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ又は $-NHC(O)R^4$ を表し、ここで、 R^4 は C_{1-10} アルキル、重水素化 C_{1-10} アルキル又は C_{2-10} アルケニルであり、例えば R^5 はメチル、メトキシ又は

40

【化 20】



を表し；

p_3 は 1、2、3 又は 4 の整数を表し；

(R^6) p_4 は式 (PBM-2) の前記 1H-インドール環が p_4 個の R^6 、各 R^6 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して C_{1-10} アルキル又は重水素化 C_{1-10} ア

50

ルキルを表し；

p_4 は 0、1、2 又は 3 の整数を表し；

$(R^7)_{p_5}$ は式 (PBM-3) の前記ベンゼン環が p_5 個の R^7 で置換されることを表し、各 R^7 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、 NO_2 、 NH_2 、又はシアノを表し、

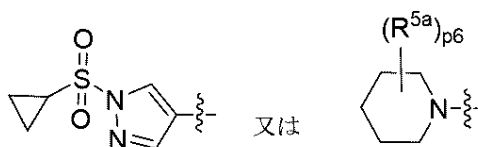
p_5 は 2、3、4 又は 5 の整数を表し；

R^8 は、 C_{6-10} アリール、又は 1 又は 2 個の 5 員～7 員環と及び N、O 及び S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含むヘテロアリールを表し、ここで、前記 C_{6-10} アリールと前記ヘテロアリールはそれぞれ任意に一個又は複数個の R^{4a} で置換され、また各 R^{4a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、又はハロゲン化 C_{1-6} アルコキシであり；

R^9 は C_{1-10} アルキル（例えば）又は重水素化 C_{1-10} アルキルを表し；

R^{10} は

【化 2 1】



を表し、ここで、 $(R^{5a})_{p_6}$ は前記ピペリジン環が p_6 個の R^{5a} で置換されることを表し、各 R^{5a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、重水素化 C_{1-6} アルコキシ、 NO_2 、 NH_2 、又はシアノを表し、 p_6 は 1、2、3、4 又は 5 の整数を表し；

$(R^{11})_{p_7}$ は式 (PBM-5) の前記ベンゼン環及びピリジン環がそれぞれ任意に p_7 個の R^{11} で置換されることを表し、各 R^{11} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、又は重水素化 C_{1-6} アルキルを表し、 p_7 は 0、1、2 又は 3 の整数を表し；

式 (PBM-6) の環 A は、 C_{6-10} アリール、又は N、O 及び S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 5 員～20 員単環又は二環ヘテロアリールを表し、前記環 A は一個又は複数個の R^{6a} で任意に置換され、また各 R^{6a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、又は C_{2-6} アルキニルであり；

式 (PBM-6) の環 B は、 C_{3-15} シクロアルキル、又は N、O 及び S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 3～20 員ヘテロシクリルを表し、ここで、前記環 B は任意に一個又は複数個の R^{7a} で置換され、また各 R^{7a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、又はハロゲン化 C_{1-6} アルコキシであり；

式 (PBM-6) の環 C は、N、O 及び S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 5 員～20 員単環又は二環ヘテロアリールを表し、前記環 C は任意に一個又は複数個の R^{8a} で置換され、また各 R^{8a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、又はハロゲン化 C_{1-6} アルコキシであり；

式 (PBM-7) の X_1 は N 又は CR^{12} を表し、ここで、 R^{12} は水素又は結合を表し、及び X_2 は CH 又は N を表し；

R^{13} は水素又は結合を表し、ここで、 R^{13} が結合を表す場合、 X_1 は N 又は CH を表し、且つ R^{13} と接続する環構成原子 N は直接 R^1 に接続され；又は R^{13} が水素である場合、 X_1 は CR^{12} を表し、ここで、 R^{12} は結合を表し、また R^{12} と接続する環構成原子 C は直接 R^1 に接続され；

R^{14} は -O-アリール、-O-ヘテロアリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン-NHC(O)-ヘテロアリール、又は $-C_{1-3}$ アルキレン-C(O)NH-ヘテロアリールを表し、前記アリール及びヘテロアリールは、それぞれ独立に任意に一個又は複数個の R^{9a} で置換され、また各 R^{9a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、又はハロゲン化 C_{1-6} アルコキシであり；

R^{15} は重水素、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又は $-NHC(O)R^{17}$ を表し、ここで、 R^{17} は C_{1-10} アルキル又は C_{2-10} アルケニルであり、例えば R^{15} は水素、メチル、又は

【化22】



を表し；

R^{16} は水素、シアノ、又はアミノ基を表し；

式 (PBM-8) の X_3 は、 CR^{21} 又はフラグメント

【化23】



を表し、ここで、符号 ## は X_3 と隣接する N の接続点を表し、符号 ### は X_4 との接続点を表し、及び R^{21} は重水素、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-$ 重水素化 C_{1-6} アルキル又は $-C(O)NR^{22}R^{23}$ を表し、ここで、 R^{22} 、 R^{23} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル又は重水素化 C_{1-6} アルキルを表し、且つ R^{22} 、 R^{23} は同時に水素であることがなく；

式 (PBM-8) の X_4 は N 又は CR^{24} を表し、ここで、 R^{24} は水素、重水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

X_5 と X_6 はそれぞれ独立に CH 又は N を表し；

R^{18} は結合又は任意に置換されたヘテロアリーレン（例えばハロゲン置換ヘテロアリーレン）を表し；

R^{19} は水素、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、又は任意に置換された C_{3-7} シクロアルキルを表し；

R^{20} 及び R^{25} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

R^{26} は水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、又は重水素化 C_{1-6} アルキルを表し；

R^{27} は水素、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、又は重水素化 C_{1-6} アルキルを表し；

(R^{28}) p_8 は式 (PBM-10) の前記ベンゼン環が p_8 個の R^{28} で置換されることを表し、各 R^{28} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-6}

アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、又は重水素化 C_{1-6} アルキルを表し；

p_8 は 1、2、3 又は 4 の整数を表し；

R^{29} は $NR^{30}R^{31}$ を表し、ここで、 R^{30} 、 R^{31} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル又は重水素化 C_{1-6} アルキルを表し；

式 (PBM-11) の X_7 、 X_8 と X_9 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して N 又は CH を表し；

(R^{32}) p_9 は式 (PBM-11) の前記 X_8 と X_9 を含む六員環が任意に p_9 個の R^{32} で置換されることを表し、各 R^{32} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

p_9 は 0、1、2、3 又は 4 の整数を表し；

R^{33} はハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

R^{34} は $-C(O)NHR^{35}$ 、 $-NHC(O)-R^{35}$ 、 $-S(O)_2NHR^{35}$ 、 $-S(O)_2R^{35}$ 又は $-P(O)(R^{35})_2$ を表し、ここで、各 R^{35} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して C_{1-6} アルキル又は重水素化 C_{1-6} アルキルを表し；

(R^{36}) p_{10} は式 (PBM-12) の前記ベンゼン環が任意に p_{10} 個の R^{36} で置換されることを表し、各 R^{36} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

p_{10} は 0、1、2、3 又は 4 の整数を表し；

(R^{37}) p_{11} は式 (PBM-13) の前記ベンゼン環が p_{11} 個の R^{37} で置換されることを表し、各 R^{37} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

p_{11} は 0、1、2、3 又は 4 の整数を表し；

(R^{38}) p_{12} は式 (PBM-14) の前記ベンゼン環が p_{12} 個の R^{38} で置換されることを表し、各 R^{38} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

p_{12} は 0、1、2、3 又は 4 の整数を表し；

(R^{39}) p_{13} は式 (PBM-14) の前記 4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン環が p_{13} 個の R^{39} で置換されることを表し、各 R^{39} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

p_{13} は 1、2、3 又は 4 の整数を表し；

(R^{40}) p_{14} は式 (PBM-15) の前記ベンゼン環が p_{14} 個の R^{40} で置換されることを表し、各 R^{40} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

p_{14} は 1、2、3 又は 4 の整数を表し；

R^{41} はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

(R^{42}) p_{15} は式 (PBM-16) の前記キノリン環が p_{15} 個の R^{42} で置換されることを表し、各 R^{42} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

p_{15} は 2、3 又は 4 の整数を表し；

(R^{43}) p_{16} は式 (PBM-16) の前記ベンゼン環が p_{16} 個の R^{43} で置換されることを表し、各 R^{43} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-6}

10

20

30

40

50

－6 アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

p_{16} は3又は4の整数を表し；

(R^{44}) p_{17} は、式 (PBM-17) のベンゼン環、ピリミジン環及びピリジン環がそれぞれ p_{17} 個の R^{44} で任意に置換されることを表し、各 R^{44} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

p_{17} は0、1、2、3又は4の整数を表し；

R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 及び R^{48} 中の一つは結合を表し、且つ残りの三つは同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して水素、ハロゲン、又はヒドロキシを表し、ここで、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 及び R^{48} 中の一つが結合を表すとき、前記結合により接続された式 (PBM-18) 中の前記ベンゼン環又はメチレンは R^1 に直接接続され；

式 (PBM-18) で二重結合を接続する符号「」は空間配置 (シス式又はトランス式) の結合であってもよく；

(R^{49}) p_{18} は、式 (PBM-19) の1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン環が p_{18} 個の R^{49} で置換されることを表し、各 R^{49} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

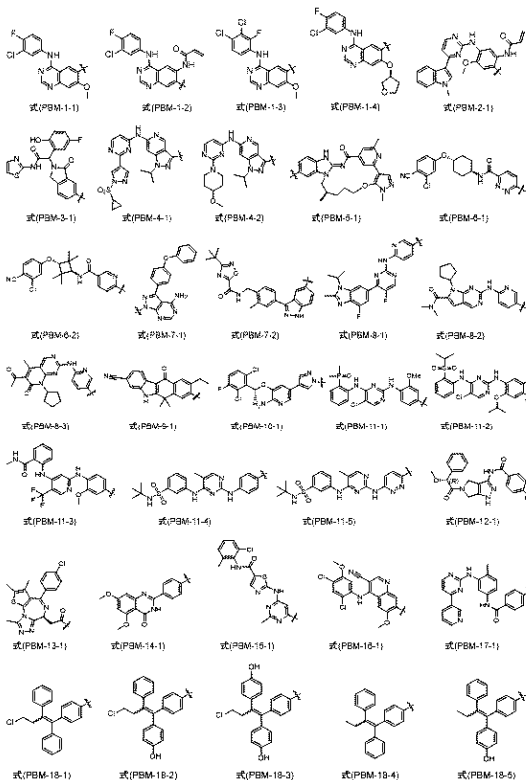
p_{18} は0、1、2、3又は4の整数を表し；及び

R^{50} 及び R^{51} 中の一つは結合を表し、且つ残りのもう一つは水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し、ここで、 R^{50} 及び R^{51} 中の一つが結合を表すとき、前記結合により接続された式 (PBM-19) 中の前記ベンゼン環は R^1 に直接接続される、請求項21に記載の式 (III) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項23】

前記PBMは以下の式の構造：

【化24】



10

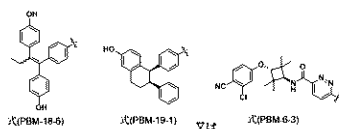
20

30

40

50

【化 2 5】



を表す、請求項 2 1 に記載の式 (I I I) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項 2 4】

前記 R^1 は以下の式の構造：

結合、 $-O-$ 、任意に置換された C_1-6 アルキレン（例えばメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピリデン、ブチレン、*tert*-ブチレン、ペンチレン、およびヘキシレン）、 $-N(R^{1a})-R^{2a}-***$ （例えば $-N(CH_3)-CH_2CH_2-***$ 、 $-NH-CH_2CH_2-***$ ）、 $-O-R^{2a}-***$ （例えば $-O-(CH_2)_3-***$ 、 $-O-CH_2-***$ 及び $-O-(CH_2)_2-***$ ）、 $-C(O)NH-R^{2a}-***$ （例えば $-C(O)NH-(CH_2)_2-***$ 、 $-C(O)NH-(CH_2)_3-***$ 、 $-C(O)NH-CH=CH-CH_2-***$ 、及び $-C(O)NH-CH_2-CH=CH-CH_2-***$ 、）、又は $-NHC(O)-R^{2a}-***$ （例えば $-NHC(O)-CH=CH-CH_2-***$ 、 $-NHC(O)-CH_2-CH=CH-CH_2-***$ 、 $-NHC(O)-(CH_2)_2-***$ 、及び $-NHC(O)-(CH_2)_3-***$ ）、ここで、符号 $***$ は $W1$ との接続点を表し、 R^{1a} は水素又は C_1-6 アルキルであり、及び R^{2a} は任意に置換された C_1-6 アルキレン又は任意に置換された C_2-6 アルケニレンであり；若しくは

フェニレン又はナフチレン、ここで、前記フェニレン又はナフチレンは独立に一個又は複数個の R^{3a} で任意に置換され、また各 R^{3a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ基、 C_1-6 アルキル、ハロゲン化 C_1-6 アルキル、 C_1-6 アルコキシ、又はハロゲン化 C_1-6 アルコキシであり；若しくは

フラニレン、オキサゾリレン、イソオキサゾリレン、オキサジアゾリレン、チエニレン、チアゾリレン、イソチアゾリレン、チアジアゾリレン、ピロリレン、イミダゾリレン、ピラゾリレン、トリアゾリレン、ピリジレン、ピリミジレン、ピリダジニレン、ピラジニレン、インドリレン、イソインドリレン、ベンゾフラニレン、イソベンゾフラニレン、ベンゾチエニレン、インダゾリレン、ベンズイミダゾリレン、ベンゾオキサゾリレン、ベンゾイソキサゾリレン、ベンゾチアゾリレン、ベンゾイソチアゾリレン、ベンゾトリアゾリレン、ベンゾ [2,1,3] オキサジアゾリレン、ベンゾ [2,1,3] チアジアゾリレン、ベンゾ [1,2,3] チアジアゾリレン、キノリニレン、イソキノリニレン、ナフチリジニレン、シンノリニレン、キナゾリニレン、キノキサリニレン、フタラジニレン、ピラゾロ [1,5-a] ピリジレン、ピラゾロ [1,5-a] ピリミジニレン、イミダゾ [1,2-a] ピリジレン、1H-ピロロ [3,2-b] ピリジレン、1H-ピロロ [2,3-b] ピリジレン、4H-フルオロ [3,2-b] ピロリレン、ピロロ [2,1-b] チアゾリレン、又はイミダゾ [2,1-b] チアゾリレンを表し、各基は独立に一個又は複数個の R^{3a} で任意に置換され、また各 R^{3a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ基、 C_1-6 アルキル、ハロゲン化 C_1-6 アルキル、 C_1-6 アルコキシ、又はハロゲン化 C_1-6 アルコキシである、請求項 2 0 に記載の式 (I I I) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項 2 5】

前記 W^1 は、以下の構造式で表される、 t 個の環 W^2 が連結したものであり、

10

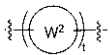
20

30

40

50

【化 2 6】



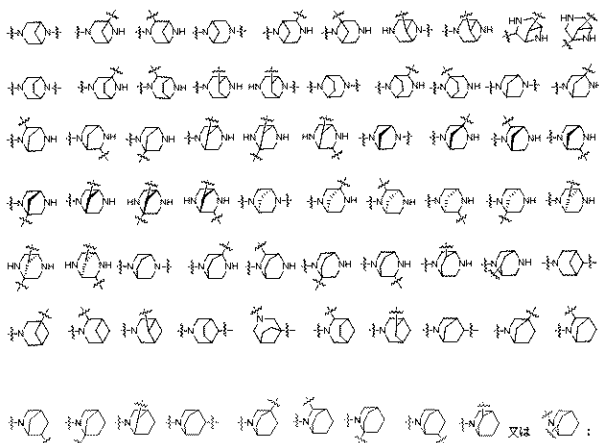
ここで、各環 W^2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して以下の基：

1 個の窒素原子を含み、且つ任意に窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を含む単環 C_{3-10} ヘテロシクリレン、例えば以下の基：ピペリジニレン、ピペラジニレン、モルホリニレン、アゼチジニレン、ピロリジニレン、イミダゾリジレン、ピラゾリジレン、オキサゾリジニレン、チアゾリジニレン、チオモルホリニレン、アゼパニレン、ジアザシクロヘプタニレン、アザシクロオクチレン又はジアザシクロオクチレン；
若しくは

10

1 個の窒素原子を含み、且つ任意に窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を含む C_{5-20} 架橋ヘテロシクリレン、例えば以下の基：アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニレン、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニレン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニレン、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタニレン、ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニレン、ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニレン、ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニレン又はジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタニレン、例えば以下の基：

【化 2 7】



20

30

；又は

C_{3-15} シクロアルキレン（例えば以下の基：シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロペンテニレン、シクロヘキシレン、シクロヘキセニレン、シクロヘプチレン、シクロオクチレン、デカリニレン、オクタヒドロシクロペンタレニレン、オクタヒドロ-1H-インデニレン、 C_{5-15} スピロシクロアルキレン、アダマンタニレン、ノルアダマンタニレン、ボルニレン、ビスシクロ [2. 2. 1] ヘプチレン、又はビスシクロ [2. 2. 1] ヘプテニレン）；

であり、

40

ここで、前記単環 C_{3-10} ヘテロシクリレン、前記 C_{5-20} 架橋ヘテロシクリレンと前記 C_{3-15} シクロアルキレンは、それぞれ独立に、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-、 NH_2 - C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH-又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個の置換基で任意に置換され；及び

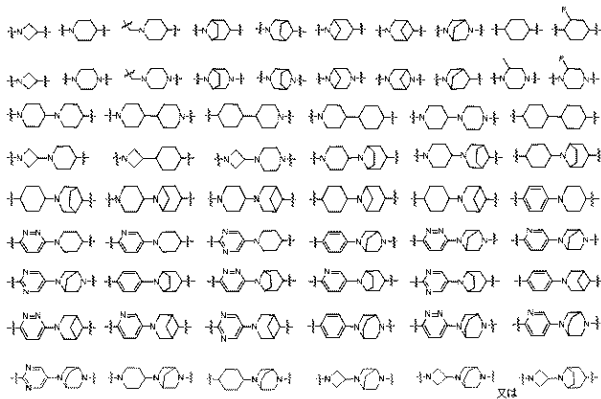
t は 1 または 2 の整数を表す、請求項 20 に記載の式 (I I I) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

50

【請求項 26】

前記 W^1 は以下の基：

【化 28】



10

を表し、

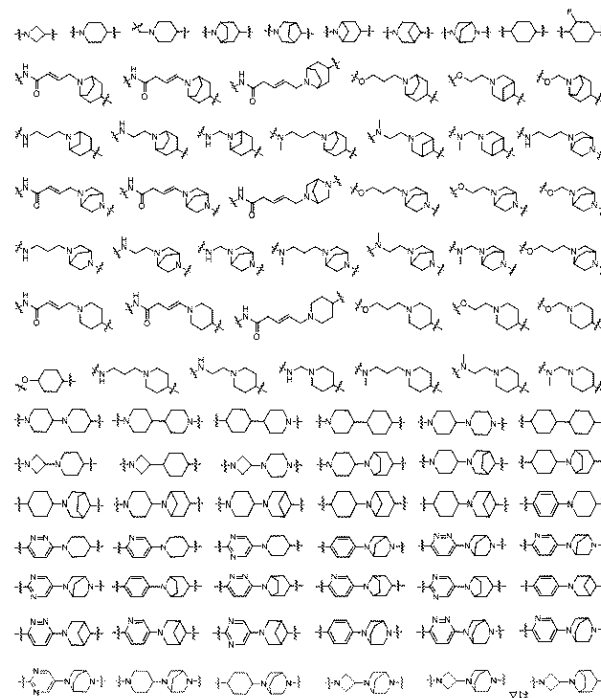
ここで、前記基は、さらに重水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ、重水素化 C_{1-6} アルコキシ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個の置換基で任意に置換される、請求項 25 に記載の式 (I I I) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

20

【請求項 27】

前記 $R^1 - W^1$ は以下の基：

【化 29】



30

を表し、

ここで、前記基はさらに重水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ、重水素化 C_{1-6} アルコキシ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個の置換基で任意に置換される、請求項 20 に記載の式 (I I I) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、

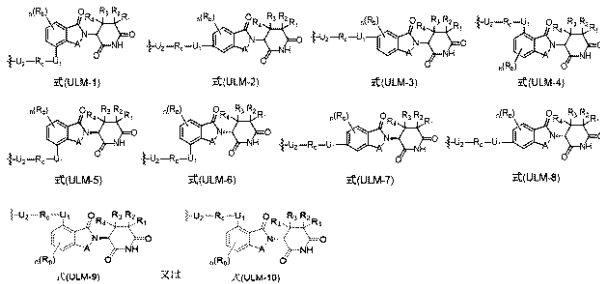
50

医薬前駆体又は多形体。

【請求項 28】

前記 ULM は以下の式 (ULM-1)、式 (ULM-2)、式 (ULM-3)、式 (ULM-4)、式 (ULM-5)、式 (ULM-6)、式 (ULM-7)、式 (ULM-8)、式 (ULM-9)、又は式 (ULM-10) の構造：

【化 30】



10

を表し；

ここで、

A は CO、CH₂ 又は CD₂ を表し；

R₁、R₂、R₃ 及び R₄ は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、任意に重水素化された C₁ - 6 アルキル、任意に重水素化された C₁ - 6 アルコキシ、又はハロゲン化 C₁ - 6 アルキルを表し；

20

(R_b)_n は前記ベンゼン環が任意に n 個の R_b で置換されることを表し、各 R_b は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、任意に重水素化された C₁ - 6 アルキル、任意に重水素化された C₁ - 6 アルコキシ、ハロゲン化 C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、又は C₂ - 6 アルキニルを表し；

n は 0、1、2 又は 3 の整数を表し；

U₁ と U₂ は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、N(R_d) 又は O を表し、ここで、R_d は H 又は任意に重水素化された C₁ - 6 アルキルを表し；

R_c は、1 個の窒素原子を含み、且つ任意に窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を含む、任意に置換された単環 C₃ - 10 ヘテロシクリレンを表し、例えば以下の基：ピペリジニレン、ピペラジニレン、モルホリニレン、アゼチジニレン、ピロリジニレン、イミダゾリジレン、ピラゾリジレン、オキサゾリジニレン、チアゾリジニレン、チオモルホリニレン、アゼパニレン、ジアザシクロヘプタニレン、アザシクロオクチレン又はジアザシクロオクチレンを表し；若しくは

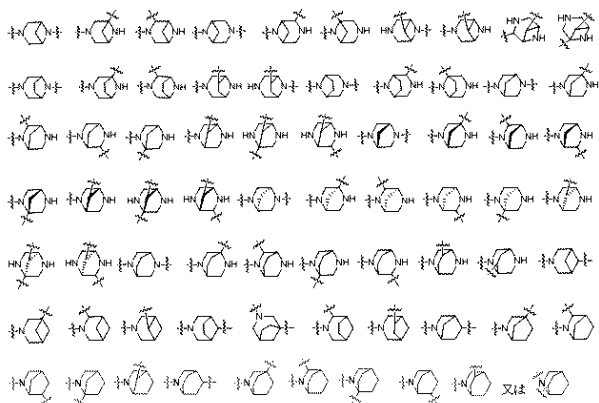
30

R_c は、1 個の窒素原子を含み、且つ任意に窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を含む、任意に置換された C₅ - 20 架橋ヘテロシクリレンを表し、例えば以下の基：アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニレン、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニレン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニレン、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタニレン、ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニレン、ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニレン、ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニレン又はジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタニレンを表し、例えば以下の基：

40

50

10



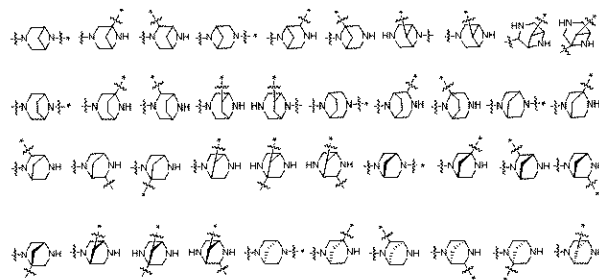
20

ここで、前記単環 C_3-10 ヘテロシクリレンと前記 C_5-20 架橋ヘテロシクリレンは、それぞれ独立にさらに、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ、任意に重水素化された C_1-6 アルキル、ハロゲン化 C_1-6 アルキル、任意に重水素化された C_3-6 シクロアルキル、任意に重水素化された C_1-6 アルコキシ、任意に重水素化された C_1-6 アルキル-NH-、 NH_2-C_1-6 アルキレン、任意に重水素化された C_1-6 アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C_1-6 アルキル-C(O)NH-又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個の置換基で任意に置換される、請求項20に記載の式(III)の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

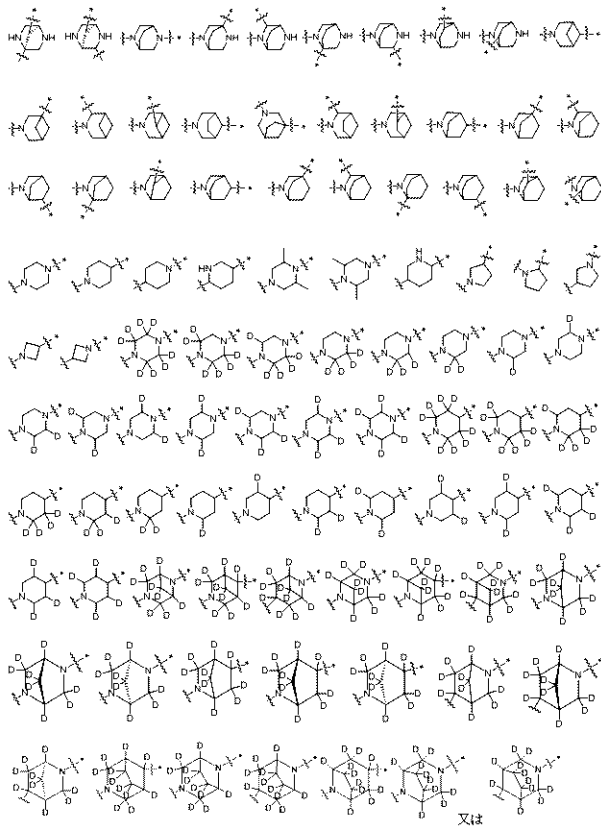
30

40

50



【化 3 3】



10

20

を表し；

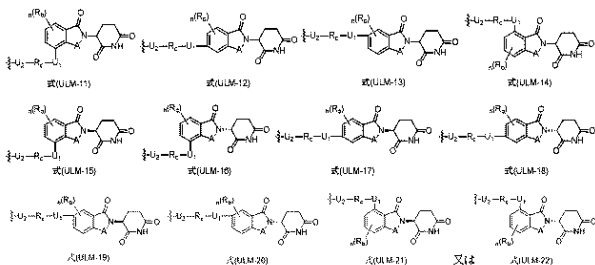
ここで、符号*は基 U_1 との接続点を表す、請求項28に記載の式(III)の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項30】

前記ULMは以下の式(ULM-11)、式(ULM-12)、式(ULM-13)、式(ULM-14)、式(ULM-15)、式(ULM-16)、式(ULM-17)、式(ULM-18)、式(ULM-19)、式(ULM-20)、式(ULM-21)又は式(ULM-22)の構造：

30

【化 3 4】



40

を表し；

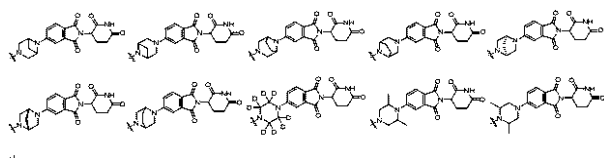
ここで、前記A、 $(R_b)_n$ 、 R_b 、 R_c 、 U_1 、 U_2 は請求項27で定義されているとおりである、請求項28に記載の式(III)の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項31】

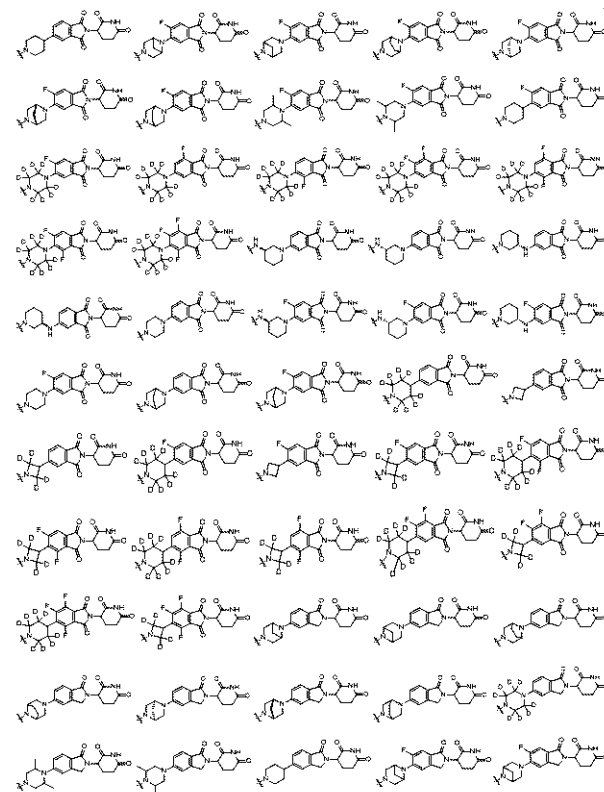
前記ULMは以下の式の構造：

50

【化 3 5】



【化 3 6】



10

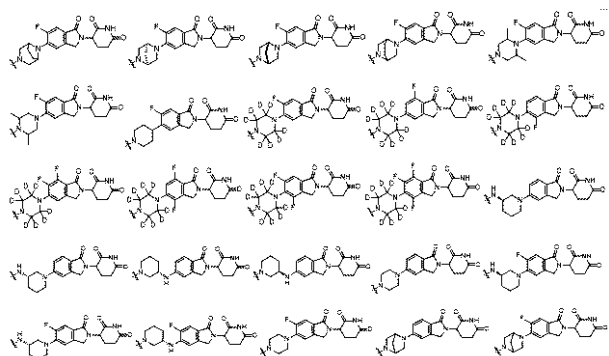
20

30

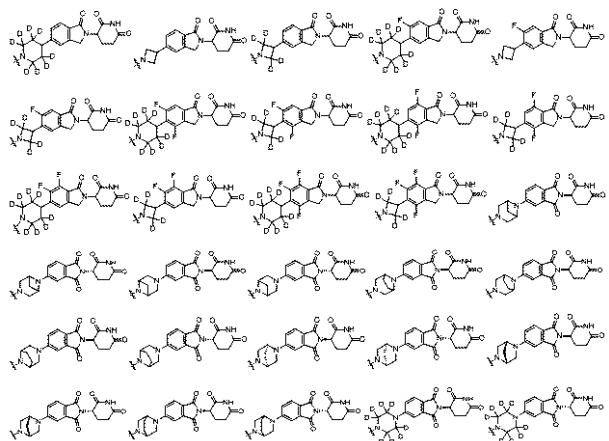
40

50

【化 3 7】

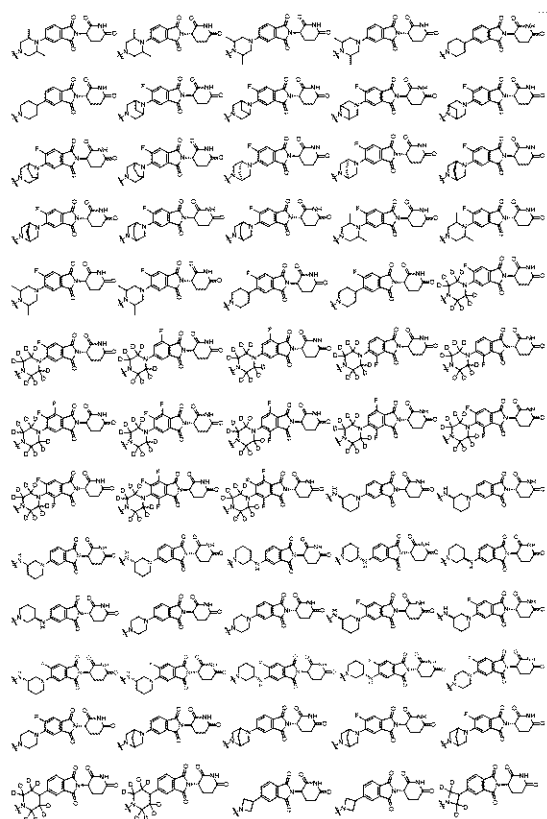


10



20

【化 3 8】

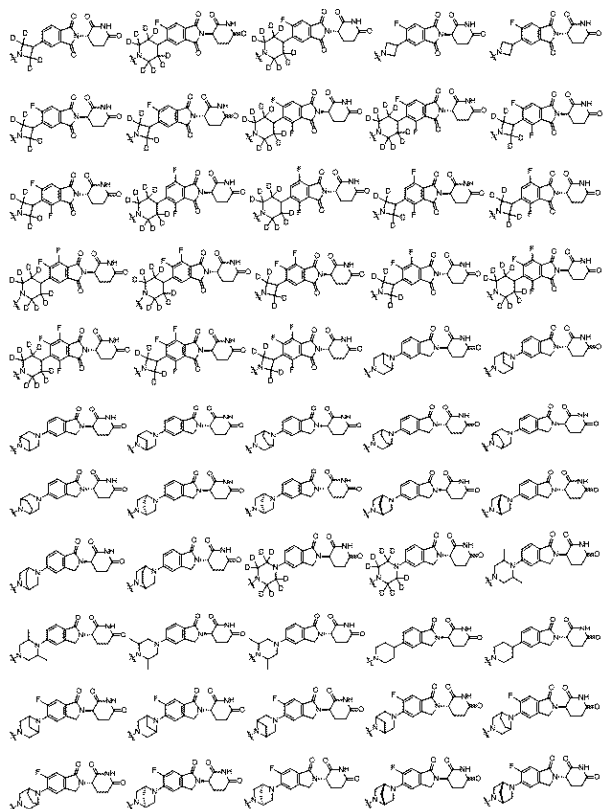


30

40

50

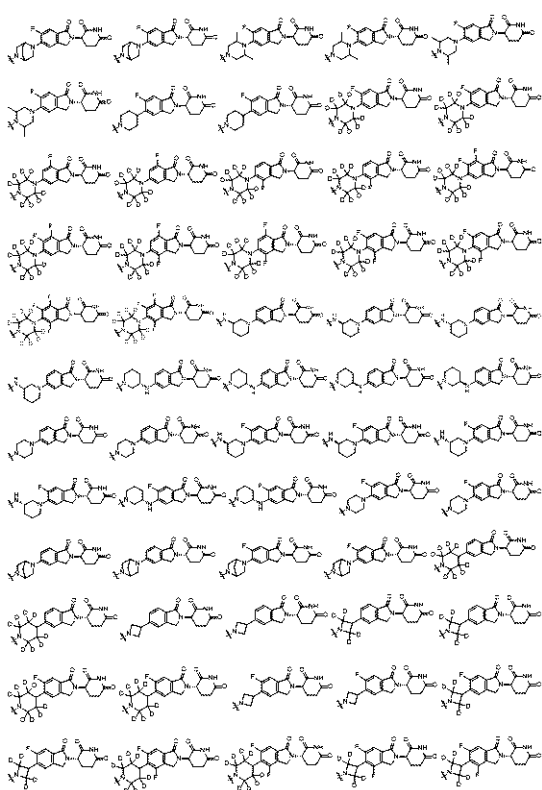
【化 3 9】



10

20

【化 4 0】

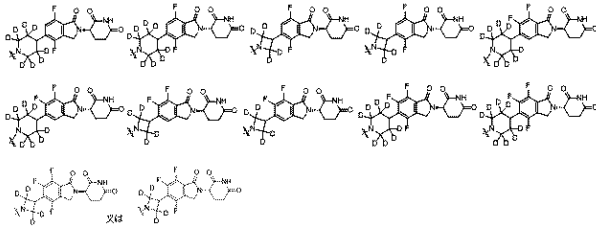


30

40

50

【化 4 1】



を表す、請求項 20 に記載の式 (I I I) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

10

【請求項 3 2】

前記 L I N は以下の式：

- C₁₋₃₀ アルキレン - ；
 # - (C(R^a₁)(R^a₂))_{n1} - (R_e(C(R^a₃)(R^a₄))_{n2})_{m1} - ；
 # - (C(R^a₁)(R^a₂))_{n1} - (R_e(C(R^a₃)(R^a₄))_{n2})_{m1} -
 (R_e(C(R^a₅)(R^a₆))_{n3})_{m2} - ；
 # - (C(R^a₁)(R^a₂))_{n1} - (R_e(C(R^a₃)(R^a₄))_{n2})_{m1} -
 (R_e(C(R^a₅)(R^a₆))_{n3})_{m2} - (R_e(C(R^a₇)(R^a₈))_{n4})_{m3} - ；
 # - (C(R^a₁)(R^a₂))_{n1} - (R_f(C(R^a₃)(R^a₄))_{n2})_{m1} - ；
 # - (C(R^a₁)(R^a₂))_{n1} - (R_f(C(R^a₃)(R^a₄))_{n2})_{m1} -
 (R_f(C(R^a₅)(R^a₆))_{n3})_{m2} - ；
 # - (C(R^a₁)(R^a₂))_{n1} - (R_f(C(R^a₃)(R^a₄))_{n2})_{m1} -
 (R_f(C(R^a₅)(R^a₆))_{n3})_{m2} - (R_f(C(R^a₇)(R^a₈))_{n4})_{m3} - ；
 # - (C(R^a₁)(R^a₂))_{n1} - (R_e - R_f - (C(R^a₃)(R^a₄))_{n2})_{m1} - ；
 # - (C(R^a₁)(R^a₂))_{n1} - (R_e(C(R^a₃)(R^a₄))_{n2})_{m1} -
 (R_f(C(R^a₅)(R^a₆))_{n3})_{m2} - ；
 # - (C(R^a₁)(R^a₂))_{n1} - (R_f - R_e - (C(R^a₃)(R^a₄))_{n2})_{m1} - ；又は
 # - (C(R^a₁)(R^a₂))_{n1} - (R_f(C(R^a₃)(R^a₄))_{n2})_{m1} -
 (R_e(C(R^a₅)(R^a₆))_{n3})_{m2} - を表し；

20

30

ここで、各基 R_e は O、N(R_g)、C(O)、C(O)O、OC(O)、S(O)、S(O)₂、S(O)₂NH、NHS(O)₂、C(O)N(R_g)、N(R_g)C(O)、又は N(R_g)C(O)N(R_g) からなる群から選択され、ここで、各 R_g は独立に H 又は C₁₋₆ アルキルを表し；各基 R_f はシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、アルキニレン、アルケニレン又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキレン、前記アリーレン、前記ヘテロシクリレン及び前記ヘテロアリーレンは、互いに独立にさらに重水素、任意に重水素化された C₁₋₆ アルキル、任意に重水素化された C₃₋₆ シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン、任意に重水素化された C₁₋₆ アルコキシ、任意に重水素化された C₁₋₆ アルキル-NH-、ハロゲン化 C₁₋₆ アルキル、NH₂-C₁₋₆ アルキレン、任意に重水素化された C₁₋₆ アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C₁₋₆ アルキル-C(O)NH-、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され；

40

前記 C₁₋₃₀ アルキレンの一個又は複数個の CH₂ の水素は、さらに重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ、任意に重水素化された C₁₋₆ アルキル、ハロゲン化 C₁₋₆ アルキル、任意に重水素化された C₃₋₆ シクロアルキル、任意に重水素化された C₁₋₆ アルコキシ、任意に重水素化された C₁₋₆ アルキル

50

—NH—、NH₂—C₁—₆アルキレン、任意に重水素化されたC₁—₆アルキル—NH
C(O)—、任意に重水素化されたC₁—₆アルキル—C(O)NH—又はそれらの任意
の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され；

R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}、R^{a4}、R^{a5}、R^{a6}、R^{a7}及びR^{a8}は、それぞれ独立に
H、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ、任意に重
水素化されたC₁—₆アルキル、ハロゲン化C₁—₆アルキル、任意に重水素化されたC
3—₆シクロアルキル、任意に重水素化されたC₁—₆アルコキシ、任意に重水素化され
たC₁—₆アルキル—NH—、NH₂—C₁—₆アルキレン、任意に重水素化されたC₁—
6アルキル—NHC(O)—、任意に重水素化されたC₁—₆アルキル—C(O)NH—
又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され；

10

符号#は基U₂との接続点を表し；及び

n₁、n₂、n₃、n₄、m₁、m₂、m₃は、それぞれ独立に1、2、3、4、5、
6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は15の整数からなる群から選択さ
れる、請求項20～31のいずれかに記載の式(III)の化合物又はその塩、鏡像異性
体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項33】

前記LINは以下の式の構造：

#—(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}—(O(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}—；
#—(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}—(O(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}—(O(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2}—；
#—(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}—(O(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}—(O(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2}—(O(C(R^{a7})(R^{a8}))_{n4})_{m3}—；
#—(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}—(N(R_g)(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}—；
#—(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}—(N(R_g)(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}—(N(R_g)(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2}—；
#—(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}—(N(R_g)(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}—(N(R_g)(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2}—(N(R_g)(C(R^{a7})(R^{a8}))_{n4})_{m3}—；
#—(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}—(C(O)N(R_g)—(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}—；
#—(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}—(C(O)N(R_g)—(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}—(C(O)N(R_g)—(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2}—；
#—(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}—(C(O)N(R_g)—(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}—(C(O)N(R_g)—(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2}—(C(O)N(R_g)—(C(R^{a7})(R^{a8}))_{n4})_{m3}—；
#—(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}—(C(O)N(R_g)—(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}—(O—(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2}—；
#—(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}—C(O)N(R_g)—(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2}—(O(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m1}—；
#—(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}—(N(R_g)C(O)—(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}—；
#—(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}—(N(R_g)C(O)—(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}—(O—(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2}—；
#—(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}—(N(R_g)C(O)—(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}—(O—(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2}—(O—(C(R_g)(R^{a8}))_{n4})_{m3}—；
#—(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}—N(R_g)C(O)—(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2}—(O(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m1}—；
#—(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}—N(R_g)C(O)N(R_g)—(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2}—(O(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m1}—；
#—(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}—N(R_g)C(O)N(R_g)—(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2}—(O(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m1}—；

20

30

40

50

$(R^{a4})_{n2}-$;
 $\#-(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}-C(O)-(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2}-$;
 $\#-(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}-(アリーレン-(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}-$;
 $\#-(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}-(アリーレン-(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}-アリーレン-(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3}-$;
 $\#-(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}-(ヘテロシクリレン-(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}-$;
 $\#-(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}-(ヘテロシクリレン-(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}-(ヘテロシクリレン-(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2}-$;
 $\#-(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}-(ヘテロアリーレン-(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}-$;
 $\#-(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}-(ヘテロアリーレン-(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2}-$;
 $\#-(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}-(シクロアルキレン-(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}-$;又は
 $\#-(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}-(シクロアルキレン-(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}-(シクロアルキレン-(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2}-$ を表し;
 ここで、各 R_g は独立に H 又は C_{1-6} アルキルを表し;

前記シクロアルキレン、前記アリーレン、前記ヘテロシクリレン及び前記ヘテロアリーレンは、互いに独立にさらに重水素、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH-、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され;

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} 及び R^{a8} は、それぞれ独立に H、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH- 又はそれらの任意の組み合わせを表し;

符号 # は基 U_2 との接続点を表し; 及び

n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 m_1 、 m_2 、 m_3 は、それぞれ独立に 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は 15 の整数からなる群から選択される、請求項 20~31 のいずれかに記載の式 (III) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項 34】

前記 LIN は以下の基:

$\#-CH_2-$ 、 $\#-(CH_2)_2-$ 、 $\#-(CH_2)_3-$ 、 $\#-(CH_2)_4-$ 、 $\#-(CH_2)_5-$ 、 $\#-(CH_2)_6-$ 、 $\#-(CH_2)_7-$ 、 $\#-(CH_2)_8-$ 、 $\#-(CH_2)_9-$ 、 $\#-(CH_2)_{10}-$ 、 $\#-(CH_2)_{11}-$ 、 $\#-(CH_2)_{12}-$ 、 $\#-(CH_2)_{13}-$ 、 $\#-(CH_2)_{14}-$ 、 $\#-(CH_2)_{15}-$ 、 $\#-(CH_2)_{16}-$ 、 $\#-(CH_2)_{17}-$ 、 $\#-(CH_2)_{18}-$ 、 $\#-(CH_2)_{19}-$ 、 $\#-(CH_2)_{20}-$ 、 $\#-(CH_2)_{21}-$ 、 $\#-(CH_2)_{22}-$ 、 $\#-(CH_2)_{25}-$ 、又は $\#-(CH_2)_{30}-$; $\#-CH_2-O-CH_2-$ 、 $\#-CH_2-O-(CH_2)_2-$ 、 $\#-(CH_2)_1-O-(CH_2)_3-$ 、 $\#-(CH_2)_1-O-(CH_2)_4-$ 、 $\#-(CH_2)_1-O-(CH_2)_5-$ 、 $\#-(CH_2)_1-O-(CH_2)_6-$ 、 $\#-(CH_2)_1$

$-O-(CH_2)_7-$ 、 $\#-(CH_2)_1-O-(CH_2)_8-$ 、 $\#-(CH_2)_1-O-(CH_2)_9-$ 、 $\#-(CH_2)_1-O-(CH_2)_{10}-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_1-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_3-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_4-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_5-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_6-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_7-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_8-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_9-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_{10}-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_{11}-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_{12}-$ 、 $\#-(CH_2)_3-O-(CH_2)_1-$ 、 $\#-(CH_2)_3-O-(CH_2)_2-$ 、 $\#-(CH_2)_3-O-(CH_2)_3-$ 、 $\#-(CH_2)_3-O-(CH_2)_4-$ 、 $\#-(CH_2)_3-O-(CH_2)_5-$ 、 $\#-(CH_2)_3-O-(CH_2)_6-$ 、 $\#-(CH_2)_3-O-(CH_2)_7-$ 、 $\#-(CH_2)_4-O-(CH_2)_1-$ 、 $\#-(CH_2)_4-O-(CH_2)_2-$ 、 $\#-(CH_2)_4-O-(CH_2)_3-$ 、 $\#-(CH_2)_4-O-(CH_2)_4-$ 、 $\#-(CH_2)_4-O-(CH_2)_5-$ 、 $\#-(CH_2)_4-O-(CH_2)_6-$ 、 $\#-(CH_2)_5-O-(CH_2)_1-$ 、 $\#-(CH_2)_5-O-(CH_2)_2-$ 、 $\#-(CH_2)_5-O-(CH_2)_3-$ 、 $\#-(CH_2)_5-O-(CH_2)_4-$ 、 $\#-(CH_2)_5-O-(CH_2)_5-$ 、 $\#-(CH_2)_6-O-(CH_2)_1-$ 、 $\#-(CH_2)_6-O-(CH_2)_2-$ 、 $\#-(CH_2)_6-O-(CH_2)_3-$ 、 $\#-(CH_2)_6-O-(CH_2)_4-$ 、 $\#-(CH_2)_7-O-(CH_2)_1-$ 、 $\#-(CH_2)_7-O-(CH_2)_2-$ 、 $\#-(CH_2)_7-O-(CH_2)_3-$ 、 $\#-(CH_2)_8-O-(CH_2)_1-$ 、 $\#-(CH_2)_8-O-(CH_2)_2-$ 、 $\#-CH(CH_3)-O-(CH_2)_1-$ 、 $\#-CH(CH_3)-O-(CH_2)_2-$ 、 $\#-CH(CH_3)-O-(CH_2)_3-$ 、 $\#-CH(CH_3)-O-(CH_2)_4-$ 、 $\#-CH(CH_3)-O-(CH_2)_5-$ 、 $\#-CH(CH_3)-O-(CH_2)_6-$ 、 $\#-CH(CH_3)-O-(CH_2)_7-$ 、 $\#-CH(CH_3)-O-(CH_2)_8-$ 、 $\#-CH(CH_3)-O-(CH_2)_9-$ 、 $\#-CH(CH_3)-O-(CH_2)_{10}-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_2-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_3-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_4-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_5-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_6-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_7-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_8-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_9-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_{10}-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_1-OCH_2-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_2-OCH_2-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_3-OCH_2-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_4-OCH_2-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_5-OCH_2-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_6-OCH_2-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_7-OCH_2-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_8-OCH_2-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_9-OCH_2-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_{10}-OCH_2-$ 、 $\#-(CH_2)_2-(O(CH_2)_2)_2-$ 、 $\#-(CH_2)_2-(O(CH_2)_2)_3-$ 、 $\#-(CH_2)_2-(O(CH_2)_2)_4-$ 、 $\#-(CH_2)_2-(O(CH_2)_2)_5-$ 、 $\#-(CH_2)_2-(O(CH_2)_2)_6-$ 、 $\#-(CH_2)_2-(O(CH_2)_2)_7-$ 、 $\#-(CH_2)_2-(O(CH_2)_2)_8-$ 、 $\#-(CH_2)_2-(O(CH_2)_2)_9-$ 、 $\#-(CH_2)_2-(O(CH_2)_2)_{10}-$ 、 $\#-(CH_2)_3-(O(CH_2)_2)_2-$ 、 $\#-(CH_2)_3-(O(CH_2)_2)_3-$ 、 $\#-(CH_2)_3-(O(CH_2)_2)_4-$ 、 $\#-(CH_2)_3-(O(CH_2)_2)_5-$ 、 $\#-(CH_2)_3-(O(CH_2)_2)_6-$ 、 $\#-(CH_2)_3-(O(CH_2)_2)_7-$ 、 $\#-(CH_2)_3-(O(CH_2)_2)_8-$ 、 $\#-(CH_2)_3-(O(CH_2)_2)_9-$ 、 $\#-(CH_2)_3-(O(CH_2)_2)_{10}-$ 、 $\#-(CH_2)_4-(O(CH_2)_2)_2-$ 、 $\#-(CH_2)_4-(O(CH_2)_2)_3-$ 、 $\#-(CH_2)_4-(O(CH_2)_2)_4-$ 、 $\#-(CH_2)_4-(O(CH_2)_2)_5-$ 、 $\#-(CH_2)_4-(O(CH_2)_2)_6-$ 、 $\#-(CH_2)_4-(O(CH_2)_2)_7-$ 、 $\#-(CH_2)_4-(O(CH_2)_2)_8-$ 、 $\#-(CH_2)_4-(O(CH_2)_2)_9-$ 、 $\#-(CH_2)_4-(O(CH_2)_2)_{10}-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_3)_2-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_3)_3-$

10

20

30

40

50

3-、#-CH₂-(O(CH₂)₃) 4-、#-CH₂-(O(CH₂)₃) 5-、#-CH₂-(O(CH₂)₃) 6-、#-CH₂-(O(CH₂)₃) 7-、#-CH₂-(O(CH₂)₃) 8-、#-CH₂-(O(CH₂)₃) 9-、#-CH₂-(O(CH₂)₃) 10-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₃) 2-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₃) 3-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₃) 4-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₃) 5-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₃) 6-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₃) 7-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₃) 8-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₃) 9-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₃) 10-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₃) 2-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₃) 3-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₃) 4-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₃) 5-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₃) 6-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₃) 7-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₃) 8-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₃) 9-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₃) 10-、#-CH₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-、#-CH₂-(O(CH₂)₂)₂-(O(CH₂)₃)₂-、#-CH₂-(O(CH₂)₂)₃-(O(CH₂)₃)₃-、#-CH₂-(O(CH₂)₂)₄-(O(CH₂)₃)₄-、#-CH₂-(O(CH₂)₂)₅-(O(CH₂)₃)₅-、#-CH₂-(O(CH₂)₂)₆-(O(CH₂)₃)₆-、#-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₂)₂-(O(CH₂)₃)₂-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₂)₃-(O(CH₂)₃)₃-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₂)₄-(O(CH₂)₃)₄-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₂)₅-(O(CH₂)₃)₅-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₂)₆-(O(CH₂)₃)₆-、#-(CH₂)₃-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₂)₂-(O(CH₂)₃)₂-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₂)₃-(O(CH₂)₃)₃-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₂)₄-(O(CH₂)₃)₄-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₂)₅-(O(CH₂)₃)₅-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₂)₆-(O(CH₂)₃)₆-、#-CH₂-O-(CH₂)₂-O-CH₂-、#-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-CH₂-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₂)₂-O-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₂)₃-O-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₂)₄-O-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₅-(O(CH₂)₂)₂-O-(CH₂)₅-、#-(CH₂)₅-(O(CH₂)₂)₂-O-(CH₂)₆-、#-(CH₂)₁-N(R_g)-(CH₂)₁-、#-(CH₂)₁-N(R_g)-(CH₂)₂-、#-(CH₂)₁-N(R_g)-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₁-N(R_g)-(CH₂)₄-、#-(CH₂)₁-N(R_g)-(CH₂)₅-、#-(CH₂)₁-N(R_g)-(CH₂)₆-、#-(CH₂)₁-N(R_g)-(CH₂)₇-、#-(CH₂)₁-N(R_g)-(CH₂)₈-、#-(CH₂)₁-N(R_g)-(CH₂)₉-、#-(CH₂)₁-N(R_g)-(CH₂)₁₀-、#-(CH₂)₂-N(R_g)-(CH₂)

50

[illegible]

50

) 7-ピペラジニレン-(CH₂)₂-, #- (CH₂)₇-ピペラジニレン-(CH₂)₃-, #- (CH₂)₇-ピペラジニレン-(CH₂)₄-, #- (CH₂)₇-ピペラジニレン-(CH₂)₈-, #- (CH₂)₈-ピペラジニレン-CH₂-, #- (CH₂)₈-ピペラジニレン-(CH₂)₂-, #- (CH₂)₈-ピペラジニレン-(CH₂)₃-, #- (CH₂)₈-ピペラジニレン-(CH₂)₄-, #- (CH₂)₈-ピペラジニレン-(CH₂)₅-, #- (CH₂)₈-ピペラジニレン-(CH₂)₆-, #- (CH₂)₈-ピペラジニレン-(CH₂)₇-, 又は #- (CH₂)₈-ピペラジニレン-(CH₂)₈-を表し;

ここで、前記ピペラジニレンと前記ピペラジニレンは、互いに独立にさらに重水素、任意に重水素化されたC₁-6アルキル、任意に重水素化されたC₃-6シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン、任意に重水素化されたC₁-6アルコキシ、任意に重水素化されたC₁-6アルキル-NH-, ハロゲン化C₁-6アルキル、NH₂-C₁-6アルキレン、任意に重水素化されたC₁-6アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化されたC₁-6アルキル-C(O)NH-, シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され;

各R_gは独立にH又はC₁-6アルキルを表し;

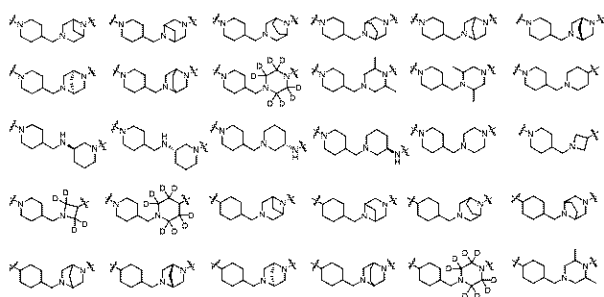
符号#は基U₂との接続点を表し; 及び

n₁、n₂、n₃、n₄、m₁、m₂、m₃は、それぞれ独立に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は15の整数からなる群から選択される、請求項20~31のいずれかに記載の式(III)の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項35】

前記-W¹-LIN-U₂-R_c-U₁-は以下の基:

【化42】



10

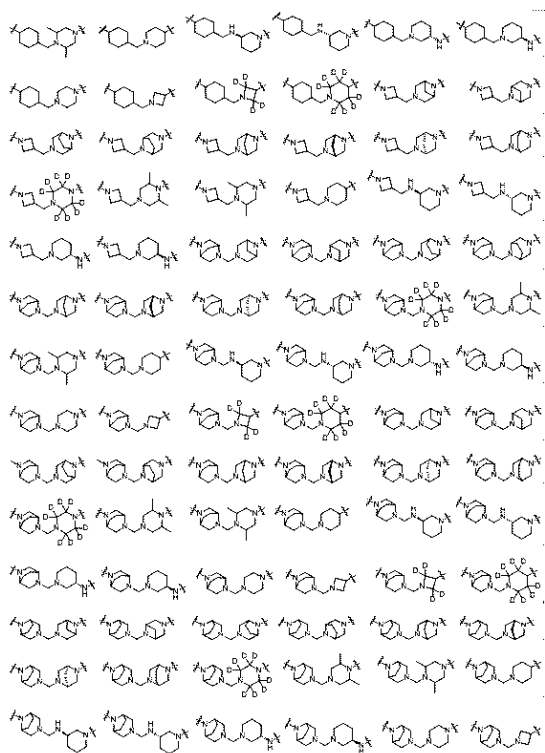
20

30

40

50

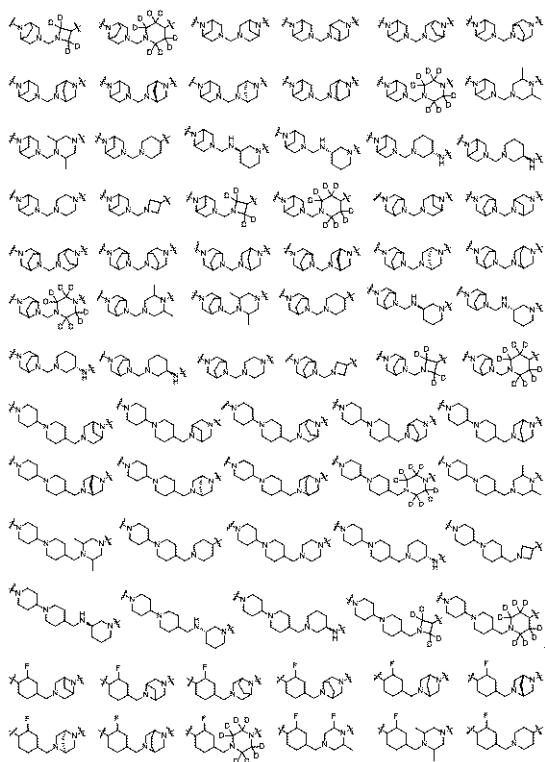
【化 4 3】



10

20

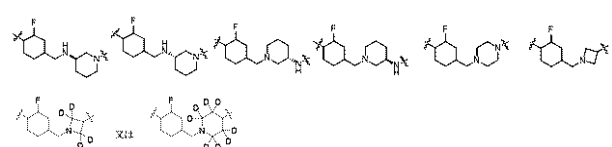
【化 4 4】



30

40

【化 4 5】



50

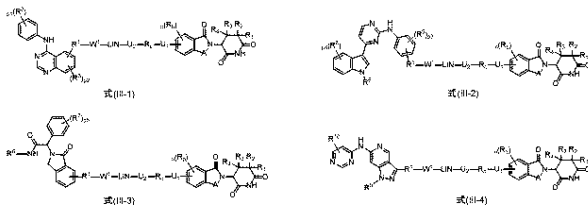
を表し；

ここで、前記基は、さらに重水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ、重水素化 C_{1-6} アルコキシ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個の置換基で任意に置換される、請求項20～31のいずれかに記載の式(III)の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

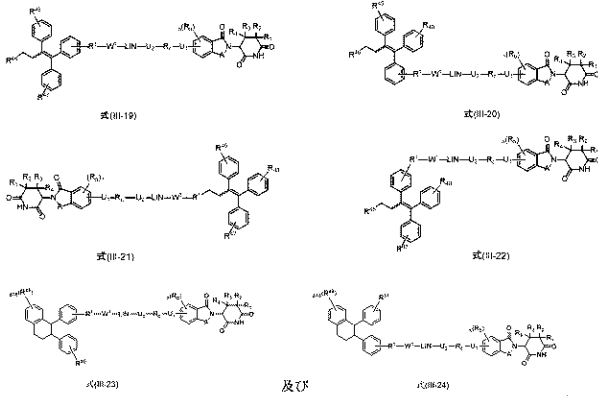
【請求項36】

また以下の式(III-1)、式(III-2)、式(III-3)、式(III-4)、式(III-5)、式(III-6)、式(III-7)、式(III-8)、式(III-9)、式(III-10)、式(III-11)、式(III-12)、式(III-13)、式(III-14)、式(III-15)、式(III-16)、式(III-17)、式(III-18)、式(III-19)、式(III-20)、式(III-21)、式(III-22)、式(III-23)又は式(III-24)の構造：

【化46】



【化 4 8】



10

でも表され、

ここで、 A 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 $(R_b)_n$ 、 U_1 、 U_2 、 R_c 、 LIN 、 W^1 、 R^1 、 $(R^2)_{p1}$ 、 $(R^3)_{p2}$ 、 $(R^5)_{p3}$ 、 $(R^6)_{p4}$ 、 $(R^7)_{p5}$ 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 $(R^{11})_{p7}$ 、環 A 、環 B 、環 C 、 X_1 、 X_2 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 $(R^{28})_{p8}$ 、 R^{29} 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 $(R^{32})_{p9}$ 、 R^{33} 、 R^{34} 、 $(R^{36})_{p10}$ 、 $(R^{37})_{p11}$ 、 $(R^{38})_{p12}$ 、 $(R^{39})_{p13}$ 、 $(R^{40})_{p14}$ 、 R^{41} 、 $(R^{42})_{p15}$ 、 $(R^{43})_{p16}$ 、 $(R^{44})_{p17}$ 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 $(R^{49})_{p18}$ 、 R^{50} 、 R^{51} は請求項22で定義されているとおりである、請求項20に記載の式(III)の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

20

【請求項37】

以下のもの：

$N - ((1r, 4r) - 4 - (3\text{-クロロ}-4\text{-シアノフェノキシ})シクロヘキシル) - 6 - (4 - ((6 - (2 - (2,6\text{-ジオキソピペリジン}-3\text{-イル}) - 1,3\text{-ジオキソイソインドリン}-5\text{-イル}) - 3,6\text{-ジアザビシクロ}[3.1.1]\text{ヘプタン}-3\text{-イル})メチル)ピペリジン}-1\text{-イル})ピリダジン}-3\text{-カルボキサミド}；$

30

$N - ((1r, 4r) - 4 - (3\text{-クロロ}-4\text{-シアノフェノキシ})シクロヘキシル) - 6 - (4 - ((3 - (2 - (2,6\text{-ジオキソピペリジン}-3\text{-イル}) - 1,3\text{-ジオキソイソインドリン}-5\text{-イル}) - 3,6\text{-ジアザビシクロ}[3.1.1]\text{ヘプタン}-6\text{-イル})メチル)ピペリジン}-1\text{-イル})ピリダジン}-3\text{-カルボキサミド}；$

$N - ((1r, 4r) - 4 - (3\text{-クロロ}-4\text{-シアノフェノキシ})シクロヘキシル) - 6 - (4 - ((8 - (2 - (2,6\text{-ジオキソピペリジン}-3\text{-イル}) - 1,3\text{-ジオキソイソインドリン}-5\text{-イル}) - 3,8\text{-ジアザビシクロ}[3.2.1]\text{オクタン}-3\text{-イル})メチル)ピペリジン}-1\text{-イル})ピリダジン}-3\text{-カルボキサミド}；$

$N - ((1r, 4r) - 4 - (3\text{-クロロ}-4\text{-シアノフェノキシ})シクロヘキシル) - 6 - (4 - ((3 - (2 - (2,6\text{-ジオキソピペリジン}-3\text{-イル}) - 1,3\text{-ジオキソイソインドリン}-5\text{-イル}) - 3,8\text{-ジアザビシクロ}[3.2.1]\text{オクタン}-8\text{-イル})メチル)ピペリジン}-1\text{-イル})ピリダジン}-3\text{-カルボキサミド}；$

40

$N - ((1r, 4r) - 4 - (3\text{-クロロ}-4\text{-シアノフェノキシ})シクロヘキシル) - 6 - (4 - ((1S, 4S) - 5 - (2 - (2,6\text{-ジオキソピペリジン}-3\text{-イル}) - 1,3\text{-ジオキソイソインドリン}-5\text{-イル}) - 2,5\text{-ジアザビシクロ}[2.2.1]\text{ヘプタン}-2\text{-イル})メチル)ピペリジン}-1\text{-イル})ピリダジン}-3\text{-カルボキサミド}；$

$N - ((1r, 4r) - 4 - (3\text{-クロロ}-4\text{-シアノフェノキシ})シクロヘキシル) - 6 - (4 - ((1R, 4R) - 5 - (2 - (2,6\text{-ジオキソピペリジン}-3\text{-イル}) - 1,3\text{-ジオキソイソインドリン}-5\text{-イル}) - 2,5\text{-ジアザビシクロ}[2.2.1]$

50

ヘプタン-2-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) ピリダジン-3-カルボキサミド
;

N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)
-6-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキ
ソイソインドリン-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-
イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド;

N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)
-6-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキ
ソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d8)
メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド;

10

N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)
-6-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキ
ソイソインドリン-5-イル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペ
リジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド;

N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)
-6-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキ
ソイソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペ
リジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド;

N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)
-6-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキ
ソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)
ピリダジン-3-カルボキサミド;

20

N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)
-6-(4-((6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ
-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]
ヘプタン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド
;

N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)
-6-(4-((3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ
-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]
ヘプタン-6-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド
;

30

N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)
-6-(4-((8-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ
-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]
オクタン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド
;

N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)
-6-(4-((3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ
-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]
オクタン-8-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド
;

40

N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)
-6-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ
-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]
オクタン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド
;

N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)
-6-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ
-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル

50

N - ((1 r , 4 r) - 4 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) シクロヘキシル)
 - 6 - (4 - ((3 R) - 3 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) -
 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル)
 ピペリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ((1 r , 4 r) - 4 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) シクロヘキシル)
 - 6 - (3 - ((1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ
 - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 3 , 8
 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) ピリダジン - 3 - カルボキサミド
 ;

N - ((1 r , 4 r) - 4 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) シクロヘキシル)
 - 6 - (8 - ((1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ
 - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 3 , 8
 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - カルボキサミド
 ;

N - ((1 r , 4 r) - 4 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) シクロヘキシル)
 - 6 - (3 - ((1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ
 - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 3 , 6
 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 6 - イル) ピリダジン - 3 - カルボキサミド
 ;

N - ((1 r , 4 r) - 4 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) シクロヘキシル)
 - 6 - (6 - ((1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ
 - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 3 , 6
 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - カルボキサミド
 ;

N - ((1 r , 3 r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2 , 2 , 4 , 4 - テ
 トラメチルシクロブチル) - 6 - (4 - ((6 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン -
 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3
 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチンアミド ;

N - ((1 r , 3 r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2 , 2 , 4 , 4 - テ
 トラメチルシクロブチル) - 6 - (4 - ((3 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン -
 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3
 . 1 . 1] ヘプタン - 6 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチンアミド ;

N - ((1 r , 3 r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2 , 2 , 4 , 4 - テ
 トラメチルシクロブチル) - 6 - (4 - ((8 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン -
 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3
 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチンアミド ;

N - ((1 r , 3 r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2 , 2 , 4 , 4 - テ
 トラメチルシクロブチル) - 6 - (4 - ((3 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン -
 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3
 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチンアミド ;

N - ((1 r , 3 S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2 , 2 , 4 , 4 - テ
 トラメチルシクロブチル) - 6 - (4 - (((1 S , 4 S) - 5 - (2 - (2 , 6 - ジオキ
 ソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2 , 5 - ジア
 ザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチ
 ンアミド ;

N - ((1 r , 3 R) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2 , 2 , 4 , 4 - テ
 トラメチルシクロブチル) - 6 - (4 - (((1 R , 4 R) - 5 - (2 - (2 , 6 - ジオキ
 ソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2 , 5 - ジア
 ザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチ
 ンアミド ;

10

20

30

40

50

N - ((1 r , 3 r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2 , 2 , 4 , 4 - テ

50

10

20

30

40

50

N - ((1 r , 3 S) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2 , 2 , 4 , 4 - テトラメチルシクロブチル) - 6 - (4 - (((3 S) - 1 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチンアミド ;

N - ((1 r , 3 r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2 , 2 , 4 , 4 - テトラメチルシクロブチル) - 6 - (4 - (((3 S) - 3 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチンアミド ;

N - ((1 r , 3 r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2 , 2 , 4 , 4 - テトラメチルシクロブチル) - 6 - (4 - (((3 R) - 3 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチンアミド ;

N - ((1 r , 3 r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2 , 2 , 4 , 4 - テトラメチルシクロブチル) - 6 - (4 - ((6 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - カルボキサミド ;

10

N - ((1 r , 3 r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2 , 2 , 4 , 4 - テトラメチルシクロブチル) - 6 - (4 - ((3 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 6 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - カルボキサミド ;

N - ((1 r , 3 r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2 , 2 , 4 , 4 - テトラメチルシクロブチル) - 6 - (4 - ((3 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - カルボキサミド ;

20

N - ((1 r , 3 r) - 3 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ) - 2 , 2 , 4 , 4 - テトラメチルシクロブチル) - 6 - (4 - ((8 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (4 - ((4 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ;

30

5 - (4 - ((4 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 3 - フルオロシクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ;

5 - (3 - ((4 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) シクロヘキシル) メチル) - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 6 - イル) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ;

5 - (3 - ((4 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 3 - フルオロシクロヘキシル) メチル) - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 6 - イル) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ;

40

5 - (6 - ((4 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) シクロヘキシル) メチル) - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ;

5 - (6 - ((4 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 3 - フルオロシクロヘキシル) メチル) - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリ

50

ジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(3-(4-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ
[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)メチル)-3,8-ジアザビシク
ロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル
)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(3-(4-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ
[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-3-フルオロシクロヘキシル)メチル)-3,8-
ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリ
ジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(8-(4-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ
[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)メチル)-3,8-ジアザビシク
ロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル
)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(8-(4-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ
[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-3-フルオロシクロヘキシル)メチル)-3,8-
ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリ
ジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-((1S,4S)-5-(4-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-
1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)メチル)-2,
5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(2,6-ジオキソピペ
リジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-((1S,4S)-5-(4-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-
1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-3-フルオロシクロヘキシル
)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(2,6-
ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-((1R,4R)-5-(4-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-
1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)メチル)-2,
5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(2,6-ジオキソピペ
リジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-((1R,4R)-5-(4-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-
1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-3-フルオロシクロヘキシル
)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(2,6-
ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(5-(4-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ
[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)メチル)-2,5-ジアザビシク
ロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル
)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(5-(4-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ
[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-3-フルオロシクロヘキシル)メチル)-2,5-
ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリ
ジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(4-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ
[3,4-d]ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル
-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソ
インドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(4-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ
[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-3-フルオロシクロヘキシル)メチル)ピペラ
ジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-
3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(4-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

5 - (3 - ((4 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) シクロヘキシル) メチル) - 3, 8 - ジアザビシク ロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン;

5 - (4 - (4 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ
[3,4-d]ピリミジン - 1 - イル) - 3 - フルオロシクロヘキシル)メチル) - 3,5

50

5 - (4 - (4 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン - 1 - イル) - 3 - フルオロシクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル - 2,2,3,3,5,5,6,6 - d₈) - 2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4,6 - ジフルオロイソインドリン - 1,3 - ジオン;

50

6 - (4 - ((4 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル - 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - d₈) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジフルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン;

6 - (4 - ((4 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 3 - フルオロシクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル - 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - d₈) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジフルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン;

5 - (4 - ((4 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル - 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - d₈) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4, 6, 7 - トリフルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン;

5 - (4 - ((4 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 3 - フルオロシクロヘキシル) メチル) ピペラジン - 1 - イル - 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - d₈) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4, 6, 7 - トリフルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン;

5 - ((R) - 3 - ((4 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) シクロヘキシル) メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン;

5 - ((3R) - 3 - ((4 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 3 - フルオロシクロヘキシル) メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン;

5 - ((S) - 3 - ((4 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) シクロヘキシル) メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン;

5 - ((3S) - 3 - ((4 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 3 - フルオロシクロヘキシル) メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン;

5 - (((S) - 1 - ((4 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) シクロヘキシル) メチル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン;

5 - (((3S) - 1 - ((4 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 3 - フルオロシクロヘキシル) メチル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン;

5 - (((R) - 1 - ((4 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) シクロヘキシル) メチル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン;

5 - (((3R) - 1 - ((4 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 3 - フルオロシクロヘキシル) メチル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン;

3 - (tert - ブチル) - N - (4 - (5 - (4 - (4 - ((4 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペラ

10

20

30

40

50

ジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) -1 H-インダゾール-3-イル) -2-メチルベンジル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド;

3-(tert-ブチル)-N-(4-(5-(4-(4-(6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) -1 H-インダゾール-3-イル) -2-メチルベンジル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド;

3-(tert-ブチル)-N-(4-(5-(4-(4-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) -1 H-インダゾール-3-イル) -2-メチルベンジル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド;

10

3-(tert-ブチル)-N-(4-(5-(4-(4-(8-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) -1 H-インダゾール-3-イル) -2-メチルベンジル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド;

3-(tert-ブチル)-N-(4-(5-(4-(4-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) -1 H-インダゾール-3-イル) -2-メチルベンジル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド;

20

3-(tert-ブチル)-N-(4-(5-(4-(4-(1S,4S)-5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) -1 H-インダゾール-3-イル) -2-メチルベンジル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド;

3-(tert-ブチル)-N-(4-(5-(4-(4-(1R,4R)-5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) -1 H-インダゾール-3-イル) -2-メチルベンジル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド;

30

3-(tert-ブチル)-N-(4-(5-(4-(4-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) -1 H-インダゾール-3-イル) -2-メチルベンジル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド;

3-(tert-ブチル)-N-(4-(5-(4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) メチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) -1 H-インダゾール-3-イル) -2-メチルベンジル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド;

40

3-(tert-ブチル)-N-(4-(5-(4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) メチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) -1 H-インダゾール-3-イル) -2-メチルベンジル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド;

3-(tert-ブチル)-N-(4-(5-(4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) メチル) ピペリジン-

50

1-イル) フェニル) - 1H-インダゾール-3-イル) - 2-メチルベンジル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド;

3-(tert-ブチル)-N-(4-(5-(4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) メチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) - 1H-インダゾール-3-イル) - 2-メチルベンジル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド;

3-(tert-ブチル)-N-(4-(5-(4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6,7-ジフルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) メチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) - 1H-インダゾール-3-イル) - 2-メチルベンジル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド;

10

3-(tert-ブチル)-N-(4-(5-(4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,7-ジフルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) メチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) - 1H-インダゾール-3-イル) - 2-メチルベンジル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド;

3-(tert-ブチル)-N-(4-(5-(4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,6-ジフルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) メチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) - 1H-インダゾール-3-イル) - 2-メチルベンジル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド;

20

3-(tert-ブチル)-N-(4-(5-(4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,6,7-トリフルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) メチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) - 1H-インダゾール-3-イル) - 2-メチルベンジル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド;

3-(tert-ブチル)-N-(4-(5-(4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) - 1H-インダゾール-3-イル) - 2-メチルベンジル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド;

30

3-(tert-ブチル)-N-(4-(5-(4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) - 1H-インダゾール-3-イル) - 2-メチルベンジル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド;

3-(tert-ブチル)-N-(4-(5-(4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) - 1H-インダゾール-3-イル) - 2-メチルベンジル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド;

40

3-(tert-ブチル)-N-(4-(5-(4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) - 1H-インダゾール-3-イル) - 2-メチルベンジル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド;

3-(tert-ブチル)-N-(4-(5-(4-(4-(4-(6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) - 1H-インダゾール-3-イル) - 2-メチルベンジル)

50

10

20

30

40

50

ーカルボキサミド；

3- (tert-ブチル) -N- (4- (5- (4- (4- (((3S) -1- (2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペリジン-3-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) -1H-インダゾール-3-イル) -2-メチルベンジル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド；

3- (tert-ブチル) -N- (4- (5- (4- (4- (((3S) -3- ((2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) アミノ) ピペリジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) -1H-インダゾール-3-イル) -2-メチルベンジル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド；

10

3- (tert-ブチル) -N- (4- (5- (4- (4- (((3R) -3- ((2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) アミノ) ピペリジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) -1H-インダゾール-3-イル) -2-メチルベンジル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド；

2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -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) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) イソインドリン-1,3-ジオン；

20

2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -5-フルオロ-6- (4- ((1- ((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) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) イソインドリン-1,3-ジオン；

2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -5- (3- ((1- ((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) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6-イル) イソインドリン-1,3-ジオン；

30

2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -5-フルオロ-6- (3- ((1- ((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) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6-イル) イソインドリン-1,3-ジオン；

2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -5- (6- ((1- ((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) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン；

40

2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -5-フルオロ-6- (6- ((1- ((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) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン；

2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -5- (3- ((1- ((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) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-

50

8-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(3-(1-(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)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]

オクタン-8-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(8-(1-(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)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]

オクタン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(8-(1-(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)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(1S,4S)-5-(1-(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)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]

ヘプタン-2-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(1S,4S)-5-(1-(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)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-2-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(1R,4R)-5-(1-(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)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]

ヘプタン-2-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(1R,4R)-5-(1-(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)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-2-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(5-(1-(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)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2] オクタン-2-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(5-(1-(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)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]

オクタン-2-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(4-(1-(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-2,2,3,3,5,5,6,6-d

10

20

30

40

50

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(4-(1-(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)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)イソインドリン-1,3-ジオン;

10

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 4,5-ジフルオロ-6 - (4 - (1 - (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)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)イソインドリン-1,3-ジオン；

20

30

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(4-(1-(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)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン；

40

50

イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(4-(1-(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)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(1-(1-(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)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

10

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(1-(1-(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)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(R)-3-(1-(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)ピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

20

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(S)-3-(1-(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)ピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(R)-1-(1-(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)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン;

30

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(S)-1-(1-(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)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-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;

40

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(6-(2-(2,6-ジオキソピペリジ

50

ン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ
[3.1.1]ヘプタン-3-イル)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジ
ン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ
[3.1.1]ヘプタン-6-イル)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジ
ン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-
ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(8-(2-(2,6-ジオキソピペリジ
ン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-
ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(8-(2-(2,6-ジオキソピペリジ
ン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ
[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジ
ン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ
[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジ
ン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-
ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(1R,4R)-5-(2-(2,6-ジ
オキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-
イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ピペリジ
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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(1S,4S)-5-(2-(2,6-ジ
オキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-
イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ピペリジ
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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(1S,4S)-5-(2-(2,6-ジ
オキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,5-
ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(1R,4R)-5-(2-(2,6-ジ

10

20

30

40

50

オキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,6-ジフルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,7-ジフルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,6,7-トリフルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジ

10

20

30

40

50

ン-3-イル)-6,7-ジフルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペ
ラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) メチル) ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジ
ン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,5-ジメチルピペラ
ジン-1-イル)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジ
ン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,5-
ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-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;

10

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジ
ン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,6-
ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジ
ン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピペラ
ジン-1-イル)メチル)ピペリジン-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;

20

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジ
ン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-1-イル)
メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチル-7
H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジ
ン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジ
ン-1-イル)メチル)ピペリジン-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;

30

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(4-(3R)-1-(2-(2,6-ジオ
キソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジ
ン-3-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(4-(3S)-1-(2-(2,6-ジオ
キソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジ
ン-3-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-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;

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(4-(3S)-3-(2-(2,6-ジオ
キソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アミノ)ピ
ペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-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;

40

7-シクロペンチル-2-(5-(4-(4-(3R)-3-(2-(2,6-ジオ
キソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アミノ)ピ
ペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-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;

5-(4-(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)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-(2,6-
ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

50

5 - (5 - ((1 - (6 - ((6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 7 -

50

オキソ-7,8-ジヒドロピリド [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) メチル) -2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(5-(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) メチル) -2,5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(5-(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) メチル) -2,5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(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) メチル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(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) メチル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

6-(4-(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) メチル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(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) メチル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(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) メチル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4,6-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(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) メチル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4,7-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

6-(4-(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) メチル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4,5-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(1-(6-(6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-7-

10

20

30

40

50

オキソ-7,8-ジヒドロピリド [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) メチル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4,6,7-トリフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(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) メチル) -2,6-ジメチルピペラジン-1-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(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) メチル) -2,6-ジメチルピペラジン-1-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(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) メチル) -3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(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) メチル) -3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(1-(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) メチル) ピペリジン-4-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(1-(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) メチル) ピペリジン-4-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(R)-3-(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) メチル) アミノ) ピペリジン-1-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(S)-3-(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) メチル) アミノ) ピペリジン-1-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(S)-1-(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) メチル) ピペリジン-3-イル) アミノ) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(R)-1-(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) メチル) ピペリジン-3-イル) アミノ) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(ジメチルホスホリル) フェニル) アミノ) ピリミジン-2-イル) アミノ) -3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

10

20

30

40

50

5 - (5 - ((1 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - (ジメチルホスホリル) フェ

50

ニル) アミノ) ピリミジン-2-イル) アミノ) -3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル) メチル) -2,5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(5-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(ジメチルホスホリル) フェニル) アミノ) ピリミジン-2-イル) アミノ) -3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル) メチル) -2,5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(ジメチルホスホリル) フェニル) アミノ) ピリミジン-2-イル) アミノ) -3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

10

5-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(ジメチルホスホリル) フェニル) アミノ) ピリミジン-2-イル) アミノ) -3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

6-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(ジメチルホスホリル) フェニル) アミノ) ピリミジン-2-イル) アミノ) -3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

20

5-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(ジメチルホスホリル) フェニル) アミノ) ピリミジン-2-イル) アミノ) -3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(ジメチルホスホリル) フェニル) アミノ) ピリミジン-2-イル) アミノ) -3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4,6-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(ジメチルホスホリル) フェニル) アミノ) ピリミジン-2-イル) アミノ) -3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4,7-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

30

6-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(ジメチルホスホリル) フェニル) アミノ) ピリミジン-2-イル) アミノ) -3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4,5-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(ジメチルホスホリル) フェニル) アミノ) ピリミジン-2-イル) アミノ) -3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4,6,7-トリフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

40

5-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(ジメチルホスホリル) フェニル) アミノ) ピリミジン-2-イル) アミノ) -3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル) メチル) -2,6-ジメチルピペラジン-1-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(ジメチルホスホリル) フェニル) アミノ) ピリミジン-2-イル) アミノ) -3-メトキシフェニル) ピペリジン-

50

4-イル)メチル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソ
 ピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(ジメチルホスホリル)フェ
 ニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ピペリジン-
 4-イル)メチル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソ
 ピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(ジメチルホスホリル)フェ
 ニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ピペリジン-
 4-イル)メチル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソ
 ピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

10

5-(1-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(ジメチルホスホリル)フェ
 ニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ピペリジン-
 4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-
 イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(1-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(ジメチルホスホリル)フェ
 ニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ピペリジン-
 4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-
 イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(R)-3-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(ジメチルホスホ
 リル)フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ピ
 ペリジン-4-イル)メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキ
 ソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

20

5-(S)-3-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(ジメチルホスホ
 リル)フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ピ
 ペリジン-4-イル)メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキ
 ソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(S)-1-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(ジメチルホスホ
 リル)フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ピ
 ペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-2-(2,6-ジオキ
 ソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

30

5-(R)-1-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(ジメチルホスホ
 リル)フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ピ
 ペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-2-(2,6-ジオキ
 ソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)
 フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-イソプロポキシ-2-メチル
 フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-(2,6-ジ
 オキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)
 フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-イソプロポキシ-2-メチル
 フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-(2,6-ジ
 オキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

40

5-(3-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)
 フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-イソプロポキシ-2-メチル
 フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘ
 プタン-6-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイ
 ソインドリン-1,3-ジオン;

5-(3-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)
 フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-イソプロポキシ-2-メチル
 フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘ

50

5-(5-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オ

50

クタン-2-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

10

6-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

20

5-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,6-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,7-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

30

5-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,6,7-トリフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

6-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,5-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

40

5-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(1-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3

50

50

50

8-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,

1 1-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル；

8- (4- ((4- (2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル；

8- (4- ((4- (2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5 H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル；

5- (4- ((4- (4- (6-アミノ-5- ((R) -1- (2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) エトキシ) ピリジン-3-イル) -1 H-ピラゾール-1-イル) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン-1-イル) -2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン；

5- (4- ((4- (4- (6-アミノ-5- ((R) -1- (2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) エトキシ) ピリジン-3-イル) -1 H-ピラゾール-1-イル) シクロヘキシル) メチル) ピペラジン-1-イル) -2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン；

5- (3- ((4- (4- (6-アミノ-5- ((R) -1- (2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) エトキシ) ピリジン-3-イル) -1 H-ピラゾール-1-イル) シクロヘキシル) メチル) -3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6-イル) -2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン；

5- (3- ((4- (4- (6-アミノ-5- ((R) -1- (2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) エトキシ) ピリジン-3-イル) -1 H-ピラゾール-1-イル) シクロヘキシル) メチル) -3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6-イル) -2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン；

5- (6- ((4- (4- (6-アミノ-5- ((R) -1- (2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) エトキシ) ピリジン-3-イル) -1 H-ピラゾール-1-イル) シクロヘキシル) メチル) -3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) -2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン；

5- (6- ((4- (4- (6-アミノ-5- ((R) -1- (2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) エトキシ) ピリジン-3-イル) -1 H-ピラゾール-1-イル) シクロヘキシル) メチル) -3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) -2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン；

5- (3- ((4- (4- (6-アミノ-5- ((R) -1- (2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) エトキシ) ピリジン-3-イル) -1 H-ピラゾール-1-イル) シクロヘキシル) メチル) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) -2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン；

5- (3- ((4- (4- (6-アミノ-5- ((R) -1- (2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) エトキシ) ピリジン-3-イル) -1 H-ピラゾール-1-イル) シクロヘキシル) メチル) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) -2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン；

5- (8- ((4- (4- (6-アミノ-5- ((R) -1- (2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) エトキシ) ピリジン-3-イル) -1 H-ピラゾール-1-イル) シクロヘキシル) メチル) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン；

5- (8- ((4- (4- (6-アミノ-5- ((R) -1- (2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル) エトキシ) ピリジン-3-イル) -1 H-ピラゾール-1-イル)

10

20

30

40

50

5-(4-((4-(4-(6-アミノ-5-((R)-1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)エトキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,7-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン；

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

5 - ((R) - 1 - ((4 - (4 - (6 - アミノ - 5 - ((R) - 1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル) エトキシ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロヘキシル) メチル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン ;

(E)-N-(4-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-メトキシ
キナゾリン-6-イル)-4-(4-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3

50

－イル)－6－フルオロ－1,3－ジオキソイソインドリン－5－イル)－2,5－ジアザ
 ビシクロ [2.2.1] ヘプタン－2－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)ブター2
 －エナミド;

(E)－N－(4－((3－クロロ－4－フルオロフェニル)アミノ)－7－メトキシ
 キナゾリン－6－イル)－4－(4－((5－(2－(2,6－ジオキソピペリジン－3
 －イル)－1,3－ジオキソイソインドリン－5－イル)－2,5－ジアザビシクロ [2.
 2.2] オクタン－2－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)ブター2－エナミド;

(E)－N－(4－((3－クロロ－4－フルオロフェニル)アミノ)－7－メトキシ
 キナゾリン－6－イル)－4－(4－((5－(2－(2,6－ジオキソピペリジン－3
 －イル)－6－フルオロ－1,3－ジオキソイソインドリン－5－イル)－2,5－ジアザ
 ビシクロ [2.2.2] オクタン－2－イル)メチル)ピペリジン－1－イル)ブター2
 －エナミド;

(E)－N－(4－((3－クロロ－4－フルオロフェニル)アミノ)－7－メトキシ
 キナゾリン－6－イル)－4－(4－((4－(2－(2,6－ジオキソピペリジン－3
 －イル)－1,3－ジオキソイソインドリン－5－イル)ピペラジン－1－イル－2,2,
 3,3,5,5,6,6－d₈)メチル)ピペリジン－1－イル)ブター2－エナミド;

(E)－N－(4－((3－クロロ－4－フルオロフェニル)アミノ)－7－メトキシ
 キナゾリン－6－イル)－4－(4－((4－(2－(2,6－ジオキソピペリジン－3
 －イル)－6－フルオロ－1,3－ジオキソイソインドリン－5－イル)ピペラジン－1
 －イル－2,2,3,3,5,5,6,6－d₈)メチル)ピペリジン－1－イル)ブター2－エ
 ナミド;

(E)－N－(4－((3－クロロ－4－フルオロフェニル)アミノ)－7－メトキシ
 キナゾリン－6－イル)－4－(4－((4－(2－(2,6－ジオキソピペリジン－3
 －イル)－7－フルオロ－1,3－ジオキソイソインドリン－5－イル)ピペラジン－1
 －イル－2,2,3,3,5,5,6,6－d₈)メチル)ピペリジン－1－イル)ブター2－エ
 ナミド;

(E)－N－(4－((3－クロロ－4－フルオロフェニル)アミノ)－7－メトキシ
 キナゾリン－6－イル)－4－(4－((4－(2－(2,6－ジオキソピペリジン－3
 －イル)－4－フルオロ－1,3－ジオキソイソインドリン－5－イル)ピペラジン－1
 －イル－2,2,3,3,5,5,6,6－d₈)メチル)ピペリジン－1－イル)ブター2－エ
 ナミド;

(E)－N－(4－((3－クロロ－4－フルオロフェニル)アミノ)－7－メトキシ
 キナゾリン－6－イル)－4－(4－((4－(2－(2,6－ジオキソピペリジン－3
 －イル)－4,6－ジフルオロ－1,3－ジオキソイソインドリン－5－イル)ピペラジン
 －1－イル－2,2,3,3,5,5,6,6－d₈)メチル)ピペリジン－1－イル)ブター2
 －エナミド;

(E)－N－(4－((3－クロロ－4－フルオロフェニル)アミノ)－7－メトキシ
 キナゾリン－6－イル)－4－(4－((4－(2－(2,6－ジオキソピペリジン－3
 －イル)－4,7－ジフルオロ－1,3－ジオキソイソインドリン－5－イル)ピペラジン
 －1－イル－2,2,3,3,5,5,6,6－d₈)メチル)ピペリジン－1－イル)ブター2
 －エナミド;

(E)－N－(4－((3－クロロ－4－フルオロフェニル)アミノ)－7－メトキシ
 キナゾリン－6－イル)－4－(4－((4－(2－(2,6－ジオキソピペリジン－3
 －イル)－6,7－ジフルオロ－1,3－ジオキソイソインドリン－5－イル)ピペラジン
 －1－イル－2,2,3,3,5,5,6,6－d₈)メチル)ピペリジン－1－イル)ブター2
 －エナミド;

(E)－N－(4－((3－クロロ－4－フルオロフェニル)アミノ)－7－メトキシ
 キナゾリン－6－イル)－4－(4－((4－(2－(2,6－ジオキソピペリジン－3
 －イル)－4,6,7－トリフルオロ－1,3－ジオキソイソインドリン－5－イル)ピペ
 ラジン－1－イル－2,2,3,3,5,5,6,6－d₈)メチル)ピペリジン－1－イル)ブ

10

20

30

40

50

N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 7 - (3 - (4 - ((

50

N-（4-（（3-クロロ-4-フルオロフェニル）アミノ）-7-（3-（4-（（5-（2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-6-フルオロ-1,3-ジオキソ

50

イソインドリン-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)プロボキシ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド;

N-(4-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(3-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)メチル)ピペリジン-1-イル)プロボキシ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド;

N-(4-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(3-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)メチル)ピペリジン-1-イル)プロボキシ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド;

10

N-(4-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(3-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)メチル)ピペリジン-1-イル)プロボキシ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド;

N-(4-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(3-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)メチル)ピペリジン-1-イル)プロボキシ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド;

N-(4-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(3-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,6-ジフルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)メチル)ピペリジン-1-イル)プロボキシ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド;

20

N-(4-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(3-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,7-ジフルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)メチル)ピペリジン-1-イル)プロボキシ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド;

N-(4-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(3-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6,7-ジフルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)メチル)ピペリジン-1-イル)プロボキシ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド;

30

N-(4-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(3-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,6,7-トリフルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)メチル)ピペリジン-1-イル)プロボキシ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド;

N-(4-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(3-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)プロボキシ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド;

40

N-(4-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(3-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)プロボキシ)キナゾリン-6-イル)アクリルアミド;

N-(4-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(3-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル

50

5 - (6 - ((4 - ((4 - ((3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ)

50

10

20

30

40

50

5-(5-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ)シクロヘキシル)メチル)-2,5-ジ
アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン
-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(5-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ)シクロヘキシル)メチル)-2,5-ジ
アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン
-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン；

5-(5-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ)シクロヘキシル)メチル)-2,5-ジ
アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン
-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ)シクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ)シクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

6-(4-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ)シクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル)オキシ)シクロヘキシル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)

5 - (1 - ((1 - (3 - ((4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ)

50

N - (2 - ((2 - (4 - ((8 - (2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル)

50

N - (2 - ((2 - (4 - ((4 - (2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル)

50

N- (2- ((2- (4- ((4- (2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)

50

－1,3－ジオキソイソインドリン－5－イル) ピペリジン－1－イル) メチル) ピペリジン－1－イル) エチル) (メチル) アミノ) －4－メトキシ－5－((4－(1－メチル－1H－インドール－3－イル) ピリミジン－2－イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド;

N－(2－((2－(4－((4－(2－(2,6－ジオキソピペリジン－3－イル) －6－フルオロ－1,3－ジオキソイソインドリン－5－イル) ピペリジン－1－イル) メチル) ピペリジン－1－イル) エチル) (メチル) アミノ) －4－メトキシ－5－((4－(1－メチル－1H－インドール－3－イル) ピリミジン－2－イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド;

N－(2－((2－(4－(((3R)－1－(2－(2,6－ジオキソピペリジン－3－イル) －1,3－ジオキソイソインドリン－5－イル) ピペリジン－3－イル) アミノ) メチル) ピペリジン－1－イル) エチル) (メチル) アミノ) －4－メトキシ－5－((4－(1－メチル－1H－インドール－3－イル) ピリミジン－2－イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド;

10

N－(2－((2－(4－(((3S)－1－(2－(2,6－ジオキソピペリジン－3－イル) －1,3－ジオキソイソインドリン－5－イル) ピペリジン－3－イル) アミノ) メチル) ピペリジン－1－イル) エチル) (メチル) アミノ) －4－メトキシ－5－((4－(1－メチル－1H－インドール－3－イル) ピリミジン－2－イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド;

N－(2－((2－(4－(((3S)－3－((2－(2,6－ジオキソピペリジン－3－イル) －1,3－ジオキソイソインドリン－5－イル) アミノ) ピペリジン－1－イル) メチル) ピペリジン－1－イル) エチル) (メチル) アミノ) －4－メトキシ－5－((4－(1－メチル－1H－インドール－3－イル) ピリミジン－2－イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド;

20

N－(2－((2－(4－(((3R)－3－((2－(2,6－ジオキソピペリジン－3－イル) －1,3－ジオキソイソインドリン－5－イル) アミノ) ピペリジン－1－イル) メチル) ピペリジン－1－イル) エチル) (メチル) アミノ) －4－メトキシ－5－((4－(1－メチル－1H－インドール－3－イル) ピリミジン－2－イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド;

(E)－N－(4－((3－クロロ－4－フルオロフェニル) アミノ) －7－(((S)－テトラヒドロフラン－3－イル) オキシ) キナゾリン－6－イル) －4－(4－((4－(2－(2,6－ジオキソピペリジン－3－イル) －1,3－ジオキソイソインドリン－5－イル) ピペラジン－1－イル) メチル) ピペリジン－1－イル) ブター－2－エナミド;

30

(E)－N－(4－((3－クロロ－4－フルオロフェニル) アミノ) －7－(((S)－テトラヒドロフラン－3－イル) オキシ) キナゾリン－6－イル) －4－(4－((4－(2－(2,6－ジオキソピペリジン－3－イル) －6－フルオロ－1,3－ジオキソイソインドリン－5－イル) ピペラジン－1－イル) メチル) ピペリジン－1－イル) ブター－2－エナミド;

(E)－N－(4－((3－クロロ－4－フルオロフェニル) アミノ) －7－(((S)－テトラヒドロフラン－3－イル) オキシ) キナゾリン－6－イル) －4－(4－((6－(2－(2,6－ジオキソピペリジン－3－イル) －1,3－ジオキソイソインドリン－5－イル) －3,6－ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン－3－イル) メチル) ピペリジン－1－イル) ブター－2－エナミド;

40

(E)－N－(4－((3－クロロ－4－フルオロフェニル) アミノ) －7－(((S)－テトラヒドロフラン－3－イル) オキシ) キナゾリン－6－イル) －4－(4－((6－(2－(2,6－ジオキソピペリジン－3－イル) －6－フルオロ－1,3－ジオキソイソインドリン－5－イル) －3,6－ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン－3－イル) メチル) ピペリジン－1－イル) ブター－2－エナミド;

(E)－N－(4－((3－クロロ－4－フルオロフェニル) アミノ) －7－(((S)

50

(E)-N-(4-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(((S

50

(E)-N-(4-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(((S

50

)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)キナゾリン-6-イル)-4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エナミド;

(E)-N-(4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エナミド;

(E)-N-(4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エナミド;

(E)-N-(4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(4-(4-(4-(3R)-1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-3-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エナミド;

(E)-N-(4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エナミド;

(E)-N-(4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(4-(4-(4-(3S)-1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-3-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エナミド;

(E)-N-(4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(4-(4-(4-(3S)-3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エナミド;

(E)-N-(4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-7-(4-(4-(4-(3R)-3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エナミド;

2-(6-(6-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド;

2-(6-(6-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド;

2-(6-(6-(4-(6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-

10

20

30

40

50

2 - (6 - (6 - (4 - ((5 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) -

50

2 - (6 - (6 - (4 - ((4 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) -

50

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5 - (4 - ((1 - ((R,E) -

50

1¹, 2⁶, 7-トリメチル-3-オキソ-5², 5³-ジヒドロ-1¹H, 5¹H-11-オキサ-4-アザ-5 (2, 1)-ベンゾ [d] イミダゾラ-2 (2, 4)-ピリジナ-1 (4, 5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン;

2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(4-(1-(1-(R, E)-1¹, 2⁶, 7-トリメチル-3-オキソ-5², 5³-ジヒドロ-1¹H, 5¹H-11-オキサ-4-アザ-5 (2, 1)-ベンゾ [d] イミダゾラ-2 (2, 4)-ピリジナ-1 (4, 5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン;

2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(3-(1-(1-(R, E)-1¹, 2⁶, 7-トリメチル-3-オキソ-5², 5³-ジヒドロ-1¹H, 5¹H-11-オキサ-4-アザ-5 (2, 1)-ベンゾ [d] イミダゾラ-2 (2, 4)-ピリジナ-1 (4, 5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) メチル)-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン;

2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(3-(1-(1-(R, E)-1¹, 2⁶, 7-トリメチル-3-オキソ-5², 5³-ジヒドロ-1¹H, 5¹H-11-オキサ-4-アザ-5 (2, 1)-ベンゾ [d] イミダゾラ-2 (2, 4)-ピリジナ-1 (4, 5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) メチル)-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン;

2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(6-(1-(1-(R, E)-1¹, 2⁶, 7-トリメチル-3-オキソ-5², 5³-ジヒドロ-1¹H, 5¹H-11-オキサ-4-アザ-5 (2, 1)-ベンゾ [d] イミダゾラ-2 (2, 4)-ピリジナ-1 (4, 5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) メチル)-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン;

2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(6-(1-(1-(R, E)-1¹, 2⁶, 7-トリメチル-3-オキソ-5², 5³-ジヒドロ-1¹H, 5¹H-11-オキサ-4-アザ-5 (2, 1)-ベンゾ [d] イミダゾラ-2 (2, 4)-ピリジナ-1 (4, 5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) メチル)-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン;

2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(3-(1-(1-(R, E)-1¹, 2⁶, 7-トリメチル-3-オキソ-5², 5³-ジヒドロ-1¹H, 5¹H-11-オキサ-4-アザ-5 (2, 1)-ベンゾ [d] イミダゾラ-2 (2, 4)-ピリジナ-1 (4, 5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) メチル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン;

2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(3-(1-(1-(R, E)-1¹, 2⁶, 7-トリメチル-3-オキソ-5², 5³-ジヒドロ-1¹H, 5¹H-11-オキサ-4-アザ-5 (2, 1)-ベンゾ [d] イミダゾラ-2 (2, 4)-ピリジナ-1 (4, 5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) メチル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン;

2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(8-(1-(1-(R, E)-1¹, 2⁶, 7-トリメチル-3-オキソ-5², 5³-ジヒドロ-1¹H, 5¹H-11-オキサ-4-アザ-5 (2, 1)-ベンゾ [d] イミダゾラ-2 (2, 4)-ピリジナ-1 (4, 5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) メチル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) イソインドリ

10

20

30

40

50

ン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(8-(1-(1-(R,E)-1¹,2⁶,7-トリメチル-3-オキソ-5²,5³-ジヒドロ-1¹H,5¹H-11-オキサ-4-アザ-5(2,1)-ベンゾ[d]イミダゾラ-2(2,4)-ピリジナ-1(4,5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(5-(1-(1-(R,E)-1¹,2⁶,7-トリメチル-3-オキソ-5²,5³-ジヒドロ-1¹H,5¹H-11-オキサ-4-アザ-5(2,1)-ベンゾ[d]イミダゾラ-2(2,4)-ピリジナ-1(4,5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(5-(1-(1-(R,E)-1¹,2⁶,7-トリメチル-3-オキソ-5²,5³-ジヒドロ-1¹H,5¹H-11-オキサ-4-アザ-5(2,1)-ベンゾ[d]イミダゾラ-2(2,4)-ピリジナ-1(4,5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(5-(1-(1-(R,E)-1¹,2⁶,7-トリメチル-3-オキソ-5²,5³-ジヒドロ-1¹H,5¹H-11-オキサ-4-アザ-5(2,1)-ベンゾ[d]イミダゾラ-2(2,4)-ピリジナ-1(4,5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(5-(1-(1-(R,E)-1¹,2⁶,7-トリメチル-3-オキソ-5²,5³-ジヒドロ-1¹H,5¹H-11-オキサ-4-アザ-5(2,1)-ベンゾ[d]イミダゾラ-2(2,4)-ピリジナ-1(4,5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(4-(1-(1-(R,E)-1¹,2⁶,7-トリメチル-3-オキソ-5²,5³-ジヒドロ-1¹H,5¹H-11-オキサ-4-アザ-5(2,1)-ベンゾ[d]イミダゾラ-2(2,4)-ピリジナ-1(4,5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(4-(1-(1-(R,E)-1¹,2⁶,7-トリメチル-3-オキソ-5²,5³-ジヒドロ-1¹H,5¹H-11-オキサ-4-アザ-5(2,1)-ベンゾ[d]イミダゾラ-2(2,4)-ピリジナ-1(4,5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロ-6-(4-(1-(1-(R,E)-1¹,2⁶,7-トリメチル-3-オキソ-5²,5³-ジヒドロ-1¹H,5¹H-11-オキサ-4-アザ-5(2,1)-ベンゾ[d]イミダゾラ-2(2,4)-ピリジナ-1(4,5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロ-5-(4-(1-(1-(R,E)-1¹,2⁶,7-トリメチル-3-オキソ-5²,5³-ジヒドロ-1¹H,5¹H-11-オキサ-4-アザ-5(2,1)-ベンゾ[d]イミダゾラ-2(2,4)-ピリジナ-1(4,5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)イソインドリン-1,3-ジオン;

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

50

50

5-(3,5-ジメチル-4-((1-((R,E)-1¹,2⁶,7-トリメチル-3-オキソ-5²,5³-ジヒドロ-1¹H,5¹H-11-オキサ-4-アザ-5(2,1)-ベンゾ[d]イミダゾラ-2(2,4)-ピリジナ-1(4,5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-

1,3-ジオン；

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(1-((1-((R,E)-1¹,2⁶,7-トリメチル-3-オキソ-5²,5³-ジヒドロ-1¹H,5¹H-11-オキサ-4-アザ-5(2,1)-ベンゾ[d]イミダゾラ-2(2,4)-ピリジナ-1(4,5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-1,3-ジオン；

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(1-((1-((R,E)-1¹,2⁶,7-トリメチル-3-オキソ-5²,5³-ジヒドロ-1¹H,5¹H-11-オキサ-4-アザ-5(2,1)-ベンゾ[d]イミダゾラ-2(2,4)-ピリジナ-1(4,5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-1,3-ジオン；

10

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-((R)-3-((1-((R,E)-1¹,2⁶,7-トリメチル-3-オキソ-5²,5³-ジヒドロ-1¹H,5¹H-11-オキサ-4-アザ-5(2,1)-ベンゾ[d]イミダゾラ-2(2,4)-ピリジナ-1(4,5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン；

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-((S)-3-((1-((R,E)-1¹,2⁶,7-トリメチル-3-オキソ-5²,5³-ジヒドロ-1¹H,5¹H-11-オキサ-4-アザ-5(2,1)-ベンゾ[d]イミダゾラ-2(2,4)-ピリジナ-1(4,5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン；

20

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-((S)-1-((1-((R,E)-1¹,2⁶,7-トリメチル-3-オキソ-5²,5³-ジヒドロ-1¹H,5¹H-11-オキサ-4-アザ-5(2,1)-ベンゾ[d]イミダゾラ-2(2,4)-ピリジナ-1(4,5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン；

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-((R)-1-((1-((R,E)-1¹,2⁶,7-トリメチル-3-オキソ-5²,5³-ジヒドロ-1¹H,5¹H-11-オキサ-4-アザ-5(2,1)-ベンゾ[d]イミダゾラ-2(2,4)-ピリジナ-1(4,5)-ピラゾラシクロウンデカファン-5⁶-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン；

30

5-(4-((1-(6-((2-(1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン；

40

5-(4-((1-(6-((2-(1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン；

5-(3-((1-(6-((2-(1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン；

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

6 - (4 - (1 - (6 - (2 - (1 - (シクロプロピルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾロ [4,3-c] ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル - 2,2,3,3,5,5,6,6 - d₈) - 2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロイソインドリン - 1,3 - ジオン;

5 - (1 - (1 - (6 - (2 - (1 - (シクロプロピルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾロ [4,3-c] ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1,3 - ジオン ;

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(6-(1-(1-イソプロピル-6-(2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-

4-イル) アミノ) - 1 H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-3-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) - 3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5 - (3 - (1 - (1-イソプロピル-6 - (2 - (4-メトキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 1 H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-3-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) - 3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5 - フルオロ-6 - (3 - (1 - (1-イソプロピル-6 - (2 - (4-メトキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 1 H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-3-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) - 3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

10

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5 - (8 - (1 - (1-イソプロピル-6 - (2 - (4-メトキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 1 H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-3-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) - 3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5 - フルオロ-6 - (8 - (1 - (1-イソプロピル-6 - (2 - (4-メトキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 1 H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-3-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) - 3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

20

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5 - (5 - (1 - (1-イソプロピル-6 - (2 - (4-メトキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 1 H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-3-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) - 2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5 - フルオロ-6 - (5 - (1 - (1-イソプロピル-6 - (2 - (4-メトキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 1 H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-3-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) - 2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

30

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5 - (5 - (1 - (1-イソプロピル-6 - (2 - (4-メトキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 1 H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-3-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) - 2,5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5 - フルオロ-6 - (5 - (1 - (1-イソプロピル-6 - (2 - (4-メトキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 1 H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-3-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) - 2,5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

40

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5 - (4 - (1 - (1-イソプロピル-6 - (2 - (4-メトキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 1 H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-3-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d 8) イソインドリン-1,3-ジオン;

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5 - フルオロ-6 - (4 - (1 - (1-イソプロピル-6 - (2 - (4-メトキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-

50

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5-フルオロ-6 - (4 - (1 - (1-イソプロピル-6 - (2 - (4-メトキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 1 H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-3-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) - 3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) イソインドリン-1,3-

50

ジオン；

2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - (1 - (1 - (1 - イソプロピル - 6 - (2 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン；

2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 6 - (1 - (1 - (1 - イソプロピル - 6 - (2 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン；

N - (tert - ブチル) - 3 - (2 - (4 - (2 - (4 - (4 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド；

N - (tert - ブチル) - 3 - (2 - (4 - (2 - (4 - (4 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド；

N - (tert - ブチル) - 3 - (2 - (4 - (2 - (4 - (6 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド；

N - (tert - ブチル) - 3 - (2 - (4 - (2 - (4 - (6 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド；

N - (tert - ブチル) - 3 - (2 - (4 - (2 - (4 - (3 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 6 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド；

N - (tert - ブチル) - 3 - (2 - (4 - (2 - (4 - (3 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 6 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド；

N - (tert - ブチル) - 3 - (2 - (4 - (2 - (4 - (8 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド；

N - (tert - ブチル) - 3 - (2 - (4 - (2 - (4 - (8 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド；

N - (tert - ブチル) - 3 - (2 - (4 - (2 - (4 - (3 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) メチル) ピペリジン - 1 -

10

20

30

40

50

N-(tert-ブチル)-3-(2-(4-(2-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,6-ジフルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)メチル)ピペ

50

リジン-1-イル) エトキシ) フェニル) アミノ) -5-メチルピリミジン-4-イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

N-(tert-ブチル)-3-((2-((4-(2-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,7-ジフルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) メチル) ピペリジン-1-イル) エトキシ) フェニル) アミノ) -5-メチルピリミジン-4-イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

N-(tert-ブチル)-3-((2-((4-(2-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6,7-ジフルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) メチル) ピペリジン-1-イル) エトキシ) フェニル) アミノ) -5-メチルピリミジン-4-イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

N-(tert-ブチル)-3-((2-((4-(2-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,6,7-トリフルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) メチル) ピペリジン-1-イル) エトキシ) フェニル) アミノ) -5-メチルピリミジン-4-イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

N-(tert-ブチル)-3-((2-((4-(2-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) エトキシ) フェニル) アミノ) -5-メチルピリミジン-4-イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

N-(tert-ブチル)-3-((2-((4-(2-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) エトキシ) フェニル) アミノ) -5-メチルピリミジン-4-イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

N-(tert-ブチル)-3-((2-((4-(2-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) エトキシ) フェニル) アミノ) -5-メチルピリミジン-4-イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

N-(tert-ブチル)-3-((2-((4-(2-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) エトキシ) フェニル) アミノ) -5-メチルピリミジン-4-イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

N-(tert-ブチル)-3-((2-((4-(2-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) エトキシ) フェニル) アミノ) -5-メチルピリミジン-4-イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

N-(tert-ブチル)-3-((2-((4-(2-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) エトキシ) フェニル) アミノ) -5-メチルピリミジン-4-イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

N-(tert-ブチル)-3-((2-((4-(2-(4-((3R)-1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペリジン-3-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) エトキシ) フェニル) アミノ) -5-メチルピリミジン-4-イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

10

20

30

40

50

N - (tert-ブチル) - 3 - ((2 - ((4 - (2 - (4 - (((3 S) - 1 - (2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペリジン-3-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) エトキシ) フェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン-4-イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (tert-ブチル) - 3 - ((2 - ((4 - (2 - (4 - (((3 S) - 3 - ((2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) アミノ) ピペリジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) エトキシ) フェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン-4-イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (tert-ブチル) - 3 - ((2 - ((4 - (2 - (4 - (((3 R) - 3 - ((2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) アミノ) ピペリジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) エトキシ) フェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン-4-イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (4 - ((4 - (2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) - N - (5 - ((R) - 2-メトキシ-2-フェニルアセチル) - 1,4,5,6-テトラヒドロピロロ [3,4-c] ピラゾール-3-イル) ベンズアミド ;

4 - (4 - ((4 - (2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペラジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) - N - (5 - ((R) - 2-メトキシ-2-フェニルアセチル) - 1,4,5,6-テトラヒドロピロロ [3,4-c] ピラゾール-3-イル) ベンズアミド ;

4 - (4 - ((6 - (2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) - 3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) - N - (5 - ((R) - 2-メトキシ-2-フェニルアセチル) - 1,4,5,6-テトラヒドロピロロ [3,4-c] ピラゾール-3-イル) ベンズアミド ;

4 - (4 - ((6 - (2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) - 3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) - N - (5 - ((R) - 2-メトキシ-2-フェニルアセチル) - 1,4,5,6-テトラヒドロピロロ [3,4-c] ピラゾール-3-イル) ベンズアミド ;

4 - (4 - ((3 - (2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) - 3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) - N - (5 - ((R) - 2-メトキシ-2-フェニルアセチル) - 1,4,5,6-テトラヒドロピロロ [3,4-c] ピラゾール-3-イル) ベンズアミド ;

4 - (4 - ((3 - (2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) - 3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) - N - (5 - ((R) - 2-メトキシ-2-フェニルアセチル) - 1,4,5,6-テトラヒドロピロロ [3,4-c] ピラゾール-3-イル) ベンズアミド ;

4 - (4 - ((8 - (2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) - 3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) - N - (5 - ((R) - 2-メトキシ-2-フェニルアセチル) - 1,4,5,6-テトラヒドロピロロ [3,4-c] ピラゾール-3-イル) ベンズアミド ;

4 - (4 - ((8 - (2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) - 3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]

10

20

30

40

50

オクタン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)ベンズアミド;

4-(4-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)ベンズアミド;

4-(4-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)ベンズアミド;

4-(4-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)ベンズアミド;

4-(4-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)ベンズアミド;

4-(4-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)ベンズアミド

4-(4-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)ベンズアミド;

4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)メチル)ピペリジン-1-イル)-N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)ベンズアミド;

4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)メチル)ピペリジン-1-イル)-N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)ベンズアミド;

4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)メチル)ピペリジン-1-イル)-N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル)ベンズアミド;

4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,

10

20

30

40

50

5,6,6-dg) メチル) ピペリジン-1-イル) -N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル) ベンズアミド;

4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,6-ジフルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) メチル) ピペリジン-1-イル) -N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル) ベンズアミド;

4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,7-ジフルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) メチル) ピペリジン-1-イル) -N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル) ベンズアミド;

4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6,7-ジフルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) メチル) ピペリジン-1-イル) -N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル) ベンズアミド;

4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,6,7-トリフルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) メチル) ピペリジン-1-イル) -N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル) ベンズアミド;

4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル) ベンズアミド;

4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル) ベンズアミド;

4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル) ベンズアミド;

4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル) ベンズアミド;

4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル) ベンズアミド;

4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル) ベンズアミド;

4-(4-(4-(3R)-1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-

10

20

30

40

50

1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペリジン-3-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) -N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル) ベンズアミド ;

4-(4-(3S)-1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペリジン-3-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) -N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル) ベンズアミド ;

4-(4-(3S)-3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) アミノ) ピペリジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル) ベンズアミド ;

4-(4-(3R)-3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) アミノ) ピペリジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -N-(5-(R)-2-メトキシ-2-フェニルアセチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-3-イル) ベンズアミド ;

5-(4-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン ;

5-(4-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン ;

5-(3-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン ;

5-(3-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン ;

5-(6-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン ;

5-(6-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン ;

5-(3-(1-(2-(S)-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

10

20

30

40

50

ピン-6-イル) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,8-ジアザビシクロ
[3.2.1] オクタン-8-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)
イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(3-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,8-ジアザビシクロ
[3.2.1] オクタン-8-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)
-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(3-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,8-ジアザビシクロ
[3.2.1] オクタン-8-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)
-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

6-(3-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,8-ジアザビシクロ
[3.2.1] オクタン-8-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)
-4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(8-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,8-ジアザビシクロ
[3.2.1] オクタン-3-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)
イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(8-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,8-ジアザビシクロ
[3.2.1] オクタン-3-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)
-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(5-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -2,5-ジアザビシクロ
[2.2.1] ヘプタン-2-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)
イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(5-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -2,5-ジアザビシクロ
[2.2.1] ヘプタン-2-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)
-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(5-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -2,5-ジアザビシクロ
[2.2.2] オクタン-2-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)
イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(5-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -2,5-ジアザビシクロ
[2.2.2] オクタン-2-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)
-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(1-(2-(S)-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

10

20

30

40

50

ピン-6-イル) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6-dg) -2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン;

5-(4-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6-dg) -2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1, 3-ジオン;

6-(4-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6-dg) -2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロイソインドリン-1, 3-ジオン;

5-(4-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6-dg) -2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロイソインドリン-1, 3-ジオン;

5-(4-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6-dg) -2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4, 6-ジフルオロイソインドリン-1, 3-ジオン;

5-(4-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6-dg) -2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4, 7-ジフルオロイソインドリン-1, 3-ジオン;

6-(4-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6-dg) -2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4, 5-ジフルオロイソインドリン-1, 3-ジオン;

5-(4-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6-dg) -2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4, 6, 7-トリフルオロイソインドリン-1, 3-ジオン;

5-(4-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン;

5-(4-(1-(2-(S)-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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル)-2, 6-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1, 3-ジオン;

5-(4-(1-(2-(S)-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

10

20

30

40

50

ピン-6-イル) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) -2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5- (4- ((1- (2- ((S) -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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) -2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5- (1- ((1- (2- ((S) -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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) -2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5- (1- ((1- (2- ((S) -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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) -2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5- ((R) -3- ((1- (2- ((S) -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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) アミノ) ピペリジン-1-イル) -2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5- ((S) -3- ((1- (2- ((S) -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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) アミノ) ピペリジン-1-イル) -2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5- (((S) -1- ((1- (2- ((S) -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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペリジン-3-イル) アミノ) -2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5- (((R) -1- ((1- (2- ((S) -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) アセチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペリジン-3-イル) アミノ) -2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5- (4- ((1- (4- (5,7-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) フェニル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) -2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5- (4- ((1- (4- (5,7-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) フェニル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) -2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5- (3- ((1- (4- (5,7-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) フェニル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,6-ジアザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-6-イル) -2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5- (3- ((1- (4- (5,7-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) フェニル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,6-ジアザビシクロ

10

20

30

40

50

ルオロイソインドリン-1,3-ジオン；

50

5-(R)-3-((1-(4-(5,7-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,

50

3-ジオン；

5-((S)-3-((1-(4-(5,7-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン；

5-((S)-1-((1-(4-(5,7-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン；

5-((R)-1-((1-(4-(5,7-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン；

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チアゾール-5-カルボキサミド；

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チアゾール-5-カルボキサミド；

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-((6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チアゾール-5-カルボキサミド；

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-((6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チアゾール-5-カルボキサミド；

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-((3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チアゾール-5-カルボキサミド；

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-((3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チアゾール-5-カルボキサミド；

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-((8-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チアゾール-5-カルボキサミド；

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-((8-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チアゾール-5-カルボキサミド；

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-((3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-

10

20

30

40

50

3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) アミノ) チアゾール-5-カルボキサミド;
 N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) アミノ) チアゾール-5-カルボキサミド;

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) アミノ) チアゾール-5-カルボキサミド;
 N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) アミノ) チアゾール-5-カルボキサミド;

10

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) アミノ) チアゾール-5-カルボキサミド;
 N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) アミノ) チアゾール-5-カルボキサミド;

20

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) メチル) ピペリジン-1-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) アミノ) チアゾール-5-カルボキサミド;
 N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) メチル) ピペリジン-1-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) アミノ) チアゾール-5-カルボキサミド;

30

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) メチル) ピペリジン-1-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) アミノ) チアゾール-5-カルボキサミド;

40

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) メチル) ピペリジン-1-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) アミノ) チアゾール-5-カルボキサミド;

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,6-ジフルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) メチル) ピペリジン-1-イル) -2-メチルピリミジン-4-イル) アミノ) チアゾール-5-カルボキサミド;

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-(4-(2-(2,

50

N - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 2 - ((6 - (4 - ((3 S) - 3 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) チアゾール - 5 - カルボキサミド;

50

4-(2,4-ジクロロ-5-メトキシフェニル)アミノ)-7-(3-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6,7-ジフルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)メチル)ピペリジン-1-イル)プロポキシ)-6-メトキシキノリン-3-カルボニトリル；

50

4 - ((4 - ((4 - (2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオ

50

4 - ((4 - ((5 - (2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1,3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 2,5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2

50

4 - ((4 - ((4 - (2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1,3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) - 3,5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - N - (4 - メチル - 3 - ((4 - (ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) ベンズアミド ;

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

2 - ((2 - ((4 - (4 - ((6 - (2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル

2 - ((2 - ((4 - (4 - ((5 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル

50

2-(2-(4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,5-ジメチルピペ

50

ラジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -2-メトキシフェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) アミノ) -N-メチルベンズアミド ;

2-((2-((4-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) -2,6-ジメチルピペラジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -2-メトキシフェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) アミノ) -N-メチルベンズアミド ;

2-((2-((4-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) -2,6-ジメチルピペラジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -2-メトキシフェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) アミノ) -N-メチルベンズアミド ;

2-((2-((4-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -2-メトキシフェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) アミノ) -N-メチルベンズアミド ;

2-((2-((4-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -2-メトキシフェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) アミノ) -N-メチルベンズアミド ;

2-((2-((4-(4-(((3R) -1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペリジン-3-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) -2-メトキシフェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) アミノ) -N-メチルベンズアミド ;

2-((2-((4-(4-(((3S) -1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ピペリジン-3-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) -2-メトキシフェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) アミノ) -N-メチルベンズアミド ;

2-((2-((4-(4-(((3S) -3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) アミノ) ピペリジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -2-メトキシフェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) アミノ) -N-メチルベンズアミド ;

2-((2-((4-(4-(((3R) -3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) アミノ) ピペリジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) -2-メトキシフェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) アミノ) -N-メチルベンズアミド ;

5-(4-((1-(2-(4-(4-クロロ-1,2-ジフェニルブタ-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン ;

5-(4-((1-(2-(4-(4-クロロ-1-(4-ヒドロキシフェニル) -2-フェニルブタ-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン ;

5-(4-((1-(2-(4-(4-クロロ-1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル) ブタ-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン ;

5-(4-((1-(2-(4-(4-クロロ-1,2-ジフェニルブタ-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,

10

20

30

40

50

5 - (6 - ((1 - (2 - (4 - (4 - クロロ - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2

50

5-(8-(1-(2-(4-(4-クロロ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(2,6-ジ

50

5 - (5 - ((1 - (2 - (4 - (4 - クロロ - 1,2 - ビス (4 - ヒドロキシフェニ

50

5-(4-(1-(2-(4-(4-クロロ-1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(2,6-ジオキソピペリ

50

5 - (4 - ((1 - (2 - (4 - (4 - クロロ - 1,2 - ジフェニルブタ - 1 - エン -

50

5-(1-(1-(2-(4-(4-クロロ-1,2-ジフェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン；

50

10

20

30

40

50

5-(3-(1-(4-(4-クロロ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

50

6-(4-(1-(4-(4-クロロ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン

50

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

5 - (5 - (1 - (4 - (4 - クロロ - 1,2 - ビス (4 - ヒドロキシフェニル) ブター - 1 - エン - 1 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 2,5 - ジアザ

5-(4-(1-(4-(4-クロロ-1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブ
タ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,5-ジメチ
ルピペラジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フル
オロイソインドリン-1,3-ジオン；

50

5 - (1 - ((1 - (4 - (4 - クロロ - 1, 2 - ビス (4 - ヒドロキシフェニル) ブター - 1 - エン - 1 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン ;

5 - (1 - ((1 - (4 - (4 - クロロ - 1, 2 - ビス (4 - ヒドロキシフェニル) ブター - 1 - エン - 1 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン ;

5 - ((R) - 3 - ((1 - (4 - (4 - クロロ - 1, 2 - ビス (4 - ヒドロキシフェニル) ブター - 1 - エン - 1 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン ;

10

5 - ((S) - 3 - ((1 - (4 - (4 - クロロ - 1, 2 - ビス (4 - ヒドロキシフェニル) ブター - 1 - エン - 1 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン ;

5 - ((S) - 1 - ((1 - (4 - (4 - クロロ - 1, 2 - ビス (4 - ヒドロキシフェニル) ブター - 1 - エン - 1 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン ;

20

5 - ((R) - 1 - ((1 - (4 - (4 - クロロ - 1, 2 - ビス (4 - ヒドロキシフェニル) ブター - 1 - エン - 1 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン ;

2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - ((1 - (2 - (4 - (1, 2 - ジフェニルブター - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン ;

5 - (4 - ((1 - (2 - (4 - (1, 2 - ビス (4 - ヒドロキシフェニル) ブター - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン ;

30

2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - ((1 - (2 - (4 - (1, 2 - ジフェニルブター - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 6 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン ;

2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 6 - (4 - ((1 - (2 - (4 - (1 - (4 - (1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - フェニルブター - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン ;

2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 6 - (4 - ((1 - (4 - (1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - フェニルブター - 1 - エン - 1 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン ;

40

5 - (4 - ((1 - (2 - (4 - (1, 2 - ビス (4 - ヒドロキシフェニル) ブター - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオン ;

2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - (3 - ((1 - (2 - (4 - (1, 2 - ジフェニルブター - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 3, 6 - ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 6 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン ;

50

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(3-((1-(2-(4-(1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ

50

) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(3-(1-(2-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル) ブター-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -5-(3-(1-(2-(4-(1,2-ジフェニルブター-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -5-フルオロ-6-(3-(1-(2-(4-(1-(4-ヒドロキシフェニル) -2-フェニルブター-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(3-(1-(2-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル) ブター-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -5-(8-(1-(2-(4-(1,2-ジフェニルブター-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -5-(8-(1-(2-(4-(1-(4-ヒドロキシフェニル) -2-フェニルブター-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(8-(1-(2-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル) ブター-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -5-(8-(1-(2-(4-(1,2-ジフェニルブター-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -5-フルオロ-6-(8-(1-(2-(4-(1-(4-ヒドロキシフェニル) -2-フェニルブター-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(8-(1-(2-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル) ブター-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -5-(5-(1-(2-(4-(1,2-ジフェニルブター-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(5-(1-(2-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル) ブター-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) -2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

10

20

30

40

50

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5 - (5 - ((1 - (2 - (4 - (1,2-ジフェニルブタ-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) - 2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) - 6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5 - フルオロ - 6 - (5 - ((1 - (2 - (4 - (1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2-フェニルブタ-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) - 2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

5 - (5 - ((1 - (2 - (4 - (1,2-ビス (4-ヒドロキシフェニル) ブタ-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) - 2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) - 2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

10

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5 - (5 - ((1 - (2 - (4 - (1,2-ジフェニルブタ-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) - 2,5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5 - (5 - ((1 - (2 - (4 - (1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2-フェニルブタ-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) - 2,5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

20

5 - (5 - ((1 - (2 - (4 - (1,2-ビス (4-ヒドロキシフェニル) ブタ-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) - 2,5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル) - 2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5 - (5 - ((1 - (2 - (4 - (1,2-ジフェニルブタ-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) - 2,5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル) - 6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5 - フルオロ - 6 - (5 - ((1 - (2 - (4 - (1,2-ジフェニルブタ-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) - 2,5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

30

5 - (5 - ((1 - (2 - (4 - (1,2-ビス (4-ヒドロキシフェニル) ブタ-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) - 2,5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル) - 2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5 - (4 - ((1 - (2 - (4 - (1,2-ジフェニルブタ-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) イソインドリン-1,3-ジオン;

40

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5 - (4 - ((1 - (2 - (4 - (1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2-フェニルブタ-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) イソインドリン-1,3-ジオン;

5 - (4 - ((1 - (2 - (4 - (1,2-ビス (4-ヒドロキシフェニル) ブタ-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) - 2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2 - (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 5 - (4 - ((1 - (2 - (4 - (1,2-ジフェニルブタ-1-エン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-

50

イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈) - 6-フルオロ
イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(4-(1-(
(2-(4-(1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)
フェノキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,
2,3,3,5,5,6,6-d₈)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(1-(2-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-
エン-1-イル)フェノキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-
1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)
-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-(4-(1-(2-(4-(
1,2-ジフェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)ピペリジン-4-
イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-4-フルオロ
イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロ-6-(4-(1-(
(2-(4-(1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)
フェノキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,
2,3,3,5,5,6,6-d₈)イソインドリン-1,3-ジオン;

6-(4-(1-(2-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-
エン-1-イル)フェノキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-
1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)
-4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(4-(1-(2-(4-(
1,2-ジフェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)ピペリジン-4-
イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-4-フルオロ
イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロ-5-(4-(1-(
(2-(4-(1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)
フェノキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,
2,3,3,5,5,6,6-d₈)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(1-(2-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-
エン-1-イル)フェノキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-
1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)
-4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(4-(1-(2-(4-(
1,2-ジフェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)ピペリジン-4-
イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-4,6-ジフル
オロイソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,6-ジフルオロ-5-(4-(1-(
(2-(4-(1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-
イル)フェノキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル-
2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-(1-(2-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-
エン-1-イル)フェノキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-
1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)
-4,6-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(4-(1-(2-(4-(
1,2-ジフェニルブタ-1-エン-1-イル)フェノキシ)エチル)ピペリジン-4-
イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-4,7-ジフル
オロイソインドリン-1,3-ジオン;

10

20

30

40

50

50

5 - (((R) - 1 - ((1 - (2 - (4 - (1, 2 - ビス (4 - ヒドロキシフェニル) ブタ - 1 - エン - 1 - イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン ;

50

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(5-(1-(4-(1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル

50

2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 6 - (4 - (1 -

50

(4-(1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(1-(1-(4-(1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(1-(1-(4-(1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-((R)-3-((1-(4-(1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-((S)-3-((1-(4-(1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-((S)-1-((1-(4-(1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-((R)-1-((1-(4-(1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-((1-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-((1-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(3-((1-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(3-((1-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(6-((1-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(6-((1-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(3-((1-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-エン

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

5-(4-(1-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,6-ジ

フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-((1-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,7-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

6-(4-((1-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,5-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-((1-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,6,7-トリフルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-((1-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-((1-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-((1-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(4-((1-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-(1-((1-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(1-((1-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン;

5-((R)-3-((1-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-((S)-3-((1-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(((S)-1-((1-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

5-(((R)-1-((1-(4-(1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)ブタ-1-エン-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-3-イル

10

20

30

40

50

2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 6 - (5 - (1 - (4 - (1 R, 2 S) - 6 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 2, 5 - ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン - 2 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン;

50

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(1-((1-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-

50

イル) フェニル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(1-(1-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェニル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(R)-3-(1-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェニル) ピペリジン-4-イル) メチル) アミノ) ピペリジン-1-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

10

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(S)-3-(1-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェニル) ピペリジン-4-イル) メチル) アミノ) ピペリジン-1-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(S)-1-(1-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェニル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペリジン-3-イル) アミノ) イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(R)-1-(1-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェニル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペリジン-3-イル) アミノ) イソインドリン-1,3-ジオン;

20

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(4-(1-(2-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(3-(1-(2-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

30

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(3-(1-(2-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(6-(1-(2-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(6-(1-(2-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

40

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(3-(1-(2-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル) イソインドリン-1,3-ジオン;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(3-(1-(2-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒ

50

ドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン;

2 - (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -5 - (8 - ((1 - (2 - (4 - ((1 R, 2 S) - 6 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン;

2 - (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -5 - フルオロ - 6 - (8 - ((1 - (2 - (4 - ((1 R, 2 S) - 6 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン;

10

2 - (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -5 - フルオロ - 6 - (5 - ((1 - (2 - (4 - ((1 R, 2 S) - 6 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン;

2 - (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -5 - フルオロ - 6 - (5 - ((1 - (2 - (4 - ((1 R, 2 S) - 6 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン;

20

2 - (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -5 - (4 - ((1 - (2 - (4 - ((1 R, 2 S) - 6 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - dg) イソインドリン-1, 3-ジオン;

2 - (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -5 - フルオロ - 6 - (4 - ((1 - (2 - (4 - ((1 R, 2 S) - 6 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - dg) イソインドリン-1, 3-ジオン;

30

2 - (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4 - フルオロ - 6 - (4 - ((1 - (2 - (4 - ((1 R, 2 S) - 6 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - dg) イソインドリン-1, 3-ジオン;

2 - (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4 - フルオロ - 5 - (4 - ((1 - (2 - (4 - ((1 R, 2 S) - 6 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - dg) イソインドリン-1, 3-ジオン;

2 - (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4, 6-ジフルオロ - 5 - (4 - ((1 - (2 - (4 - ((1 R, 2 S) - 6 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - dg) イソインドリン-1, 3-ジオン;

40

2 - (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4, 7-ジフルオロ - 5 - (4 - ((1 - (2 - (4 - ((1 R, 2 S) - 6 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - dg) イソインドリン-1, 3-ジオン;

2 - (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4, 5-ジフルオロ - 6 - (4 - ((1 - (2 - (4 - ((1 R, 2 S) - 6 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テト

50

ラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) イソインドリン-1,3-ジオン ;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4,5,7-トリフルオロ-6-(4-(1-(2-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-dg) イソインドリン-1,3-ジオン ;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(4-(1-(2-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル) イソインドリン-1,3-ジオン ;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(4-(1-(2-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル) イソインドリン-1,3-ジオン ;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(4-(1-(2-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) イソインドリン-1,3-ジオン ;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(4-(1-(2-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル) イソインドリン-1,3-ジオン ;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(1-(1-(2-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) イソインドリン-1,3-ジオン ;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(1-(1-(2-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) イソインドリン-1,3-ジオン ;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(R)-3-(1-(2-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) アミノ) ピペリジン-1-イル) イソインドリン-1,3-ジオン ;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(S)-3-(1-(2-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) アミノ) ピペリジン-1-イル) イソインドリン-1,3-ジオン ;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(S)-1-(1-(2-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペリジン-3-イル) アミノ) イソインドリン-1,3-ジオン ;

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(R)-1-(1-(2-(4-(1R,2S)-6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) フェノキシ) エチル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピペリジン-3-イル) アミノ) イソインドリン-1,3-ジオン ;

N-(1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ) シクロヘキシル)-6-(4-(8-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイ

10

20

30

40

50

ソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)
メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド;

N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)
-6-(4-((3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイ
ソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル
)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド;

N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)
-6-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイ
ソインドリン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリ
ダジン-3-カルボキサミド;

10

N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)
-6-(4-(((3S,4S)-4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)
-1-オキソイソインドリン-5-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-イル
)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド;

N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)
-6-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイ
ソインドリン-5-イル)-3,6-ジヒドロピリド-1(2H)-イル)メチル)ピペ
リジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド;

N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)
-6-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロ
-1-オキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-
1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド;

20

N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)
-6-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロ
-1-オキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジヒドロピリド-1(2H)-イル
)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド;

N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)
-6-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-フルオロ
-1-オキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-
1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド;

30

N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テ
トラメチルシクロブチル)-6-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-
3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピ
ペリジン-1-イル)ニコチンアミド;

N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テ
トラメチルシクロブチル)-6-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-
3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジヒドロピリド-1(2
H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ニコチンアミド;

7-シクロペンチル-2-((5-(4-((4-((2-(2,6-ジオキソピペリ
ジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)アミノ)ピペリジン-1-イ
ル)メチル)ピペリジン-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;

40

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-((4-(2-(2,
6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)ピペリ
ジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)ア
ミノ)チアゾール-5-カルボキサミド;及び

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-(((3S,4S)-
4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5
-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル
) -2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チアゾール-5-カルボキサミドからな

50

る群から選択される、請求項 20 に記載の式 (I I I) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項 38】

式 (I I I) の化合物のハロゲン化水素酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩を含む）、硫酸塩、マレイン酸塩、スルホン酸塩、クエン酸塩／シトレート、ラクテート塩、ラクトピオン酸塩、L-酒石酸塩、フマル酸塩、L-リンゴ酸塩、L-ラクテート塩、 α -ケトグルタル酸塩、馬尿酸塩、D-グルクロン酸塩、D-グルコン酸塩、 α -D-グルセプテート、グリコレート、粘液酸塩、L-アスコルビン酸塩、オロト酸塩、ピクリン酸塩、グリシン塩、アラニン塩、アルギニン塩、肉桂酸塩、ラウリン酸塩、パモン酸塩、セバシン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、エタンジスルホン酸塩、蟻酸塩、酢酸塩、2,2-ジクロロ酢酸塩、トリメチル酢酸塩、プロピオン酸塩、ペントタン酸塩、パルミチン酸塩、トリフェニル酢酸塩、2-エチル-こはく酸塩、ヨウ素酸塩、ニコチン酸塩、L-ピログルタミン酸塩、L-プロリン塩、フェルラ酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、硝酸塩、ゲンチジン酸塩、コール酸塩、サリチル酸塩、テレフタル酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、ステアリン酸塩、オレイン酸塩、ウンデセン酸塩、カンフル酸塩、カンファースルホン酸塩、ドデシルベンゼンスルホン酸塩、リン酸塩、チオシアン酸塩、2 水素リン酸塩、ピロリン酸塩、メタリン酸塩、シュウ酸塩、炭酸塩、マロン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、コハク酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ピルビン酸塩、p-クロロベンゼンスルホン酸塩、1,5-ナフタレンジスルホン酸塩、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ヒドロキシ酢酸塩又は p-トルエンスルホン酸塩である、請求項 20～37 のいずれかに記載の式 (I I I) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、多晶型物。

10

20

【請求項 39】

活性成分としての請求項 1～8 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、又は請求項 9～19 のいずれかに記載の式 (I I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体、および少なくとも一種の薬学的に許容できる担体を含む、薬物組成物。

【請求項 40】

さらに少なくとも 1 種の追加の治療剤を含む、請求項 39 に記載の薬物組成物。

30

【請求項 41】

活性成分としての請求項 20～37 のいずれかに記載の式 (I I I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体、および少なくとも一種の薬学的に許容できる担体を含む、薬物組成物。

【請求項 42】

さらに少なくとも 1 種の追加の治療剤、例えば抗がん剤を含む、請求項 41 に記載の薬物組成物。

【請求項 43】

請求項 1～8 のいずれかに記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩又は請求項 39 又は 40 に記載の薬物組成物；若しくは

40

請求項 9～19 のいずれかに記載の式 (I I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩又は請求項 39 又は 40 に記載の薬物組成物；若しくは

請求項 20～37 のいずれかに記載の式 (I I I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩又は請求項 41 又は 42 に記載の薬物組成物

を含む、医薬品キット又は試薬キット。

【請求項 44】

請求項 1～8 のいずれかに記載の式 (I) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体、又は請求項 9～19 のいずれかに記載の式 (I I) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体の、請求項 20 に記載の式 (I I I) の化合物の製造

50

における用途。

【請求項 45】

前記式 (I I I) の化合物は、腫瘍、感染性疾患、自己炎症性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経疾患、呼吸器疾患、貧血、出血性ショック、移植拒絶反応、多臓器障害症候群 (MODS)、類肉腫症、急性呼吸窮迫症候群、うっ血性心不全、心筋梗塞、ウィリアムズ症候群、リヒター症候群 (Richter syndrome、RS)、急性肝不全、糖尿病、ケネディ病 (Kennedy disease)、脂漏性脱毛症、多毛症、皮膚疾患、心血管疾患、機能性子宮出血、貧血、小児再生不良性貧血、子宮内膜症、移植拒絶反応、多嚢胞性卵巣症候群及び甲状腺疾患から選ばれる疾患又は病症を治療及び／又は予防するために用いられる、請求項 44 に記載の用途。

10

【請求項 46】

請求項 1～8 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、請求項 9～19 のいずれかに記載の式 (I I) の化合物、又はそれらの塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体の、cereblonタンパク質によって媒介される疾患又は病症を治療又は予防するための薬物の製造における用途。

【請求項 47】

前記cereblonタンパク質によって媒介される疾患又は病症は、腫瘍、感染性疾患、自己炎症性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経疾患、呼吸器疾患、貧血、出血性ショック、移植拒絶反応、多臓器障害症候群 (MODS)、類肉腫症、急性呼吸窮迫症候群、うっ血性心不全、心筋梗塞、ウィリアムズ症候群、リヒター症候群 (Richter syndrome、RS)、急性肝不全及び糖尿病を含む、請求項 46 に記載の用途。

20

【請求項 48】

前記cereblonタンパク質によって媒介される疾患又は病症は、多発性骨髄腫、形質細胞骨髄腫、くすぶり型骨髄腫、くすぶり型多発性骨髄腫を含む骨髄腫；骨髄線維症；骨髄疾患；骨髄異形成症候群 (MDS)；過去治療した骨髄異形成症候群；移植に関連する癌；好中球減少症；急性骨髄性白血病、慢性顆粒球性白血病、B細胞慢性リンパ性白血病、白血病に関連する貧血、急性骨髄性白血病 (AML) を含む白血病；びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、未分化リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫、CD20陽性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、原発性リンパ腫、B細胞性リンパ腫、再発性B細胞非ホジキンリンパ腫、再発性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、再発性縦隔 (胸腺) 大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔 (胸腺) 大細胞型B細胞リンパ腫、再発性形質転換非ホジキンリンパ腫、難治性B細胞性非ホジキンリンパ腫、難治性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、難治性原発性縦隔 (胸腺) 大細胞型B細胞性、難治性形質転換非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫；甲状腺癌；黒色腫；肺がん；炎症性筋線維芽細胞性腫瘍；結腸直腸がん；神経膠腫；星細胞腫；卵巣がん；気管支原性がん；前立腺がん；トリプルネガティブ乳がん、偶発性乳がん及びカウデン疾患を含む乳がん；膵臓がん；神経芽腫；髄外性形質細胞腫；形質細胞腫；胃がん；消化管間質性腫瘍；食道がん；結腸直腸腺がん；食道扁平上皮癌；肝がん；腎細胞がん；膀胱がん；子宮内膜癌；脳癌；口腔がん；横紋筋肉腫、各種の脂質生成腫瘍、Ewing肉腫／未分化神経外胚葉性腫瘍 (Ewing / PNETs)、及び平滑筋肉腫を含む肉腫；尿路上皮がん；基底細胞がん；口腔扁平上皮癌；胆管癌；骨癌；子宮頸がん；皮膚がん；ウィリアムズ症候群；リヒター症候群 (Richter syndrome、RS)；膿血症候群；関節リウマチ、自己免疫性脳脊髄炎、強直性脊椎炎、乾癬、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、再発性口腔内潰瘍、川崎病、多発性筋炎・皮膚筋炎、シェーグレン症候群、アトピー性皮膚炎を含む自己免疫疾患；乾性角結膜炎；痛風などを含む自己炎症性疾患；クローン病及び潰瘍性大腸炎、肺炎、変形性関節症、滑膜炎、全身性炎症反応症候群、気道炎症、気管支炎を含む炎症性疾患；脳マラリア；ウイルス性肺炎、エイズ (AIDS)、COVID-19新型コロナウイルス感染症、グラム陰性菌感染症、グラム陽性菌感染症、結核などを含む感染性疾患；感染性ショック；細菌性髄膜炎；慢性閉塞性肺疾患；喘息；出血性ショック；器官 (腎臓、心臓、肺を含む) 又は組織移植拒絶反応；糖尿病；類肉腫症；急性呼吸窮迫症候群

30

40

50

；うっ血性心不全；心筋梗塞；悪液質及び敗血症性ショックによる多臓器不全；及び急性肝不全からなる群から選択される、請求項 46 に記載の用途。

【請求項 49】

腫瘍、感染性疾患、自己炎症性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経疾患、呼吸器疾患、貧血、出血性ショック、移植拒絶反応、多臓器障害症候群（MODS）、類肉腫症、急性呼吸窮迫症候群、うっ血性心不全、心筋梗塞、ウィリアムズ症候群、リヒター症候群（Richter syndrome、RS）、急性肝不全、糖尿病、ケネディ病（Kennedy disease）、脂漏性脱毛症、多毛症、皮膚疾患、心血管疾患、機能性子宮出血、貧血、小児再生不良性貧血、子宮内膜症、移植拒絶反応、多嚢胞性卵巣症候群及び甲状腺疾患から選ばれる疾患又は病症を治療及び／又は予防するための薬物の製造における、請求項 20～37 のいずれかに記載の式（III）の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体の用途。

10

【請求項 50】

前記疾患又は病症は、多発性骨髄腫、形質細胞骨髄腫、くすぶり型骨髄腫、くすぶり型多発性骨髄腫を含む骨髄腫；骨髄線維症；骨髄疾患；骨髄異形成症候群（MDS）；過去治療した骨髄異形成症候群；移植に関連する癌；好中球減少症；急性骨髄性白血病、慢性顆粒球性白血病、B細胞慢性リンパ性白血病、白血病に関連する貧血、急性骨髄性白血病（AML）を含む白血病；びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、未分化リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫、CD20陽性リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、原発性リンパ腫、B細胞性リンパ腫、再発性B細胞非ホジキンリンパ腫、再発性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、再発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、再発性形質転換非ホジキンリンパ腫、難治性B細胞性非ホジキンリンパ腫、難治性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、難治性原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞性、難治性形質転換非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫；甲状腺癌；黒色腫；肺腺癌、扁平上皮癌を含む肺がん；炎症性筋線維芽細胞性腫瘍；結腸直腸がん；神経膠腫；星細胞腫；卵巣がん；気管支原性がん；前立腺がん；トリプルネガティブ乳がん、偶発性乳がん及びカウデン疾患を含む乳がん；膵臓がん；神経芽腫；髄外性形質細胞腫；形質細胞腫；胃がん；消化管間質腫瘍；食道がん；結腸直腸腺がん；食道扁平上皮癌；肝がん；腎細胞がん；膀胱がん；子宮内膜癌；脳癌；口腔がん；横紋筋肉腫、各種の脂質生成腫瘍、Ewing肉腫／未分化神経外胚葉性腫瘍（Ewing/PNETs）及び平滑筋肉腫を含む肉腫；尿路上皮がん；基底細胞がん；口腔扁平上皮癌；胆管癌；骨癌；子宮頸がん；皮膚がん；ウィリアムズ症候群；リヒター症候群（Richter syndrome、RS）；膿血症候群；関節リウマチ、自己免疫性脳脊髄炎、強直性脊椎炎、乾癬、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、再発性口腔内潰瘍、川崎病、多発性筋炎・皮膚筋炎、シェーグレン症候群、アトピー性皮膚炎を含む自己免疫疾患；乾性角結膜炎；痛風などを含む自己炎症性疾患；クローン病及び潰瘍性大腸炎、肺炎、変形性関節症、滑膜炎、全身性炎症反応症候群、気道炎症、気管支炎を含む炎症性疾患；脳マラリア；ウイルス性肺炎、エイズ（AIDS）、COVID-19新型コロナウイルス感染症、グラム陰性菌感染症、グラム陽性菌感染症、結核などを含む感染性疾患；感染性ショック；細菌性髄膜炎；慢性閉塞性肺疾患；喘息；出血性ショック；器官（腎臓、心臓、肺を含む）又は組織移植拒絶反応；糖尿病；類肉腫症；急性呼吸窮迫症候群；悪液質及び敗血症性ショックによる多臓器不全；急性肝不全；機能性子宮出血；貧血；小児再生不良性貧血；子宮内膜症；多嚢胞性卵巣症候群；甲状腺疾患；心血管疾患（例えば冠動脈性心疾患、うっ血性心不全、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化）；皮膚疾患（例えばざ瘡）；ケネディ病（Kennedy disease）；脂漏性脱毛症；及び多毛症からなる群から選択される、請求項 49 に記載の用途。

20

30

40

【請求項 51】

cereblonタンパク質によって媒介される疾患又は病症を治療及び／又は予防するために用いられる、請求項 1～8 のいずれかに記載の式（I）の化合物、請求項 9～19 のいずれかに記載の式（II）の化合物、又はそれらの塩、鏡像異性体、立体異性体、

50

溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項 5 2】

前記 *cereblon* タンパク質によって媒介される疾患又は病症は、腫瘍、感染性疾患、自己炎症性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経疾患、呼吸器疾患、貧血、出血性ショック、移植拒絶反応、多臓器障害症候群 (MODS)、類肉腫症、急性呼吸窮迫症候群、うっ血性心不全、心筋梗塞、ウィリアムズ症候群、リヒター症候群 (Richter syndrome、RS)、急性肝不全及び糖尿病を含む、請求項 5 1 に記載の式 (I) の化合物、式 (II) の化合物、又はそれらの塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項 5 3】

前記 *cereblon* タンパク質によって媒介される疾患又は病症は、多発性骨髄腫、形質細胞骨髄腫、くすぶり型骨髄腫、くすぶり型多発性骨髄腫を含む骨髄腫；骨髄線維症；骨髄疾患；骨髄異形成症候群 (MDS)；過去治療した骨髄異形成症候群；移植に関連する癌；好中球減少症；急性骨髄性白血病、慢性顆粒球性白血病、B 細胞慢性リンパ性白血病、白血病に関連する貧血、急性骨髄性白血病 (AML) を含む白血病；びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、未分化リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫、CD20 陽性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、原発性リンパ腫、B 細胞性リンパ腫、再発性 B 細胞非ホジキンリンパ腫、再発性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、再発性縦隔 (胸腺) 大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔 (胸腺) 大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発性形質転換非ホジキンリンパ腫、難治性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、難治性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、難治性原発性縦隔 (胸腺) 大細胞型 B 細胞性、難治性形質転換非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫；甲状腺癌；黒色腫；肺がん；炎症性筋線維芽細胞性腫瘍；結腸直腸がん；神経膠腫；星細胞腫；卵巣がん；気管支原性がん；前立腺がん；トリプルネガティブ乳がん、偶発性乳がん及びカウデン疾患を含む乳がん；膵臓がん；神経芽腫；髄外性形質細胞腫；形質細胞腫；胃がん；消化管間質腫瘍；食道がん；結腸直腸腺がん；食道扁平上皮癌；肝がん；腎細胞がん；膀胱がん；子宮内膜癌；脳癌；口腔がん；横紋筋肉腫、各種の脂質生成腫瘍、Ewing 肉腫／未分化神経外胚葉性腫瘍 (Ewing / PNETs)、及び平滑筋肉腫を含む肉腫；尿路上皮がん；基底細胞がん；口腔扁平上皮癌；胆管癌；骨癌；子宮頸がん；皮膚がん；ウィリアムズ症候群；リヒター症候群 (Richter syndrome、RS)；膿血症候群；関節リウマチ、自己免疫性脳脊髄炎、強直性脊椎炎、乾癬、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、再発性口腔内潰瘍、川崎病、多発性筋炎・皮膚筋炎、シェーグレン症候群、アトピー性皮膚炎を含む自己免疫疾患；乾性角結膜炎；痛風などを含む自己炎症性疾患；クローン病及び潰瘍性大腸炎、肺炎、変形性関節症、滑膜炎、全身性炎症反応症候群、気道炎症、気管支炎を含む炎症性疾患；脳マラリア；ウイルス性肺炎、エイズ (AIDS)、COVID-19 新型コロナウイルス感染症、グラム陰性菌感染症、グラム陽性菌感染症、結核などを含む感染性疾患；感染性ショック；細菌性髄膜炎；慢性閉塞性肺疾患；喘息；出血性ショック；器官 (腎臓、心臓、肺を含む) 又は組織移植拒絶反応；糖尿病；類肉腫症；急性呼吸窮迫症候群；うっ血性心不全；心筋梗塞；悪液質及び敗血症性ショックによる多臓器不全；及び急性肝不全からなる群から選択される、請求項 5 2 に記載の式 (I) の化合物、式 (II) の化合物、又はそれらの塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項 5 4】

腫瘍、感染性疾患、自己炎症性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経疾患、呼吸器疾患、貧血、出血性ショック、移植拒絶反応、多臓器障害症候群 (MODS)、類肉腫症、急性呼吸窮迫症候群、うっ血性心不全、心筋梗塞、ウィリアムズ症候群、リヒター症候群 (Richter syndrome、RS)、急性肝不全、糖尿病、ケネディ病 (Kennedy disease)、脂漏性脱毛症、多毛症、皮膚疾患、心血管疾患、機能性子宮出血、貧血、小児再生不良性貧血、子宮内膜症、移植拒絶反応、多嚢胞性卵巣症候群及び甲状腺疾患からなる群から選択される疾患又は病症を治療及び／又は予防するために

用いられる、請求項 20～37 のいずれかに記載の式 (I I I) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項 55】

前記標的タンパク質により誘導され又はそれと関連する疾患又は病症は、多発性骨髄腫、形質細胞骨髄腫、くすぶり型骨髄腫、くすぶり型多発性骨髄腫を含む骨髄腫；骨髄線維症；骨髄疾患；骨髄異形成症候群 (MDS)；過去治療した骨髄異形成症候群；移植に関連する癌；好中球減少症；急性骨髄性白血病、慢性顆粒球性白血病、B細胞慢性リンパ性白血病、白血病に関連する貧血、急性骨髄性白血病 (AML) を含む白血病；びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、未分化リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫、CD20 陽性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、原発性リンパ腫、B 細胞性リンパ腫、再発性 B 細胞非ホジキンリンパ腫、再発性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、再発性縦隔 (胸腺) 大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔 (胸腺) 大細胞型 B 細胞リンパ腫、再発性形質転換非ホジキンリンパ腫、難治性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫、難治性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、難治性原発性縦隔 (胸腺) 大細胞型 B 細胞性、難治性形質転換非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫；甲状腺癌；黒色腫；肺腺癌、扁平上皮癌を含む肺がん；炎症性筋線維芽細胞性腫瘍；結腸直腸がん；神経膠腫；星細胞腫；卵巣がん；気管支原性がん；前立腺がん；トリプルネガティブ乳がん、偶発性乳がん及びカウデン疾患を含む乳がん；膵臓がん；神経芽腫；髄外性形質細胞腫；形質細胞腫；胃がん；消化管間質腫瘍；食道がん；結腸直腸腺がん；食道扁平上皮癌；肝がん；腎細胞がん；膀胱がん；子宮内膜癌；脳癌；口腔がん；横紋筋肉腫、各種の脂質生成腫瘍、Ewing 肉腫／未分化神経外胚葉性腫瘍 (Ewing/PNETs) 及び平滑筋肉腫を含む肉腫；尿路上皮がん；基底細胞がん；口腔扁平上皮癌；胆管癌；骨癌；子宮頸がん；皮膚がん；ウィリアムズ症候群；リヒター症候群 (Richter syndrome、RS)；膿血症候群；関節リウマチ、自己免疫性脳脊髄炎、強直性脊椎炎、乾癬、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、再発性口腔内潰瘍、川崎病、多発性筋炎・皮膚筋炎、シェーグレン症候群、アトピー性皮膚炎を含む自己免疫疾患；乾性角結膜炎；痛風などを含む自己炎症性疾患；クローン病及び潰瘍性大腸炎、肺炎、変形性関節症、滑膜炎、全身性炎症反応症候群、気道炎症、気管支炎を含む炎症性疾患；脳マラリア；ウイルス性肺炎、エイズ (AIDS)、COVID-19 新型コロナウイルス感染症、グラム陰性菌感染症、グラム陽性菌感染症、結核などを含む感染性疾患；感染性ショック；細菌性髄膜炎；慢性閉塞性肺疾患；喘息；出血性ショック；器官 (腎臓、心臓、肺を含む) 又は組織移植拒絶反応；糖尿病；類肉腫症；急性呼吸窮迫症候群；悪液質及び敗血症性ショックによる多臓器不全；急性肝不全；機能性子宮出血；貧血；小児再生不良性貧血；子宮内膜症；多嚢胞性卵巣症候群；甲状腺疾患；心血管疾患 (例えば冠動脈性心疾患、うっ血性心不全、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化)；皮膚疾患 (例えばざ瘡)；ケネディ病 (Kennedy disease)；脂漏性脱毛症；及び多毛症からなる群から選択される、請求項 54 に記載の式 (I I I) の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体。

【請求項 56】

請求項 1～8 のいずれかに記載の式 (I) の化合物、請求項 9～19 のいずれかに記載の式 (I I) の化合物、又はそれらの塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体、又は請求項 39 又は 40 に記載の薬物組成物の治療有効量を被験者に投与することを含む、前記被験者における cereblon タンパク質によって媒介される疾患又は病症を治療又は予防するための方法。

【請求項 57】

前記 cereblon タンパク質によって媒介される疾患又は病症は、腫瘍、感染性疾患、自己炎症性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経疾患、呼吸器疾患、貧血、出血性ショック、移植拒絶反応、多臓器障害症候群 (MODS)、類肉腫症、急性呼吸窮迫症候群、うっ血性心不全、心筋梗塞、ウィリアムズ症候群、リヒター症候群 (Richter syndrome、RS)、急性肝不全及び糖尿病を含む、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 58】

前記 *cereblon* タンパク質によって媒介される疾患又は病症は、多発性骨髄腫、形質細胞骨髄腫、くすぶり型骨髄腫、くすぶり型多発性骨髄腫を含む骨髄腫；骨髄線維症；骨髄疾患；骨髄異形成症候群（MDS）；過去治療した骨髄異形成症候群；移植に関連する癌；好中球減少症；急性骨髄性白血病、慢性顆粒球性白血病、B細胞慢性リンパ性白血病、白血病に関連する貧血、急性骨髄性白血病（AML）を含む白血病；びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、未分化リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫、CD20陽性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、原発性リンパ腫、B細胞性リンパ腫、再発性B細胞非ホジキンリンパ腫、再発性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、再発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、再発性形質転換非ホジキンリンパ腫、難治性B細胞性非ホジキンリンパ腫、難治性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、難治性原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞性、難治性形質転換非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫；甲状腺癌；黒色腫；肺がん；炎症性筋線維芽細胞性腫瘍；結腸直腸がん；神経膠腫；星細胞腫；卵巣がん；気管支原性がん；前立腺がん；トリプルネガティブ乳がん、偶発性乳がん及びカウデン疾患を含む乳がん；膵臓がん；神経芽腫；髄外性形質細胞腫；形質細胞腫；胃がん；消化管間質腫瘍；食道がん；結腸直腸腺がん；食道扁平上皮癌；肝がん；腎細胞がん；膀胱がん；子宮内膜癌；脳癌；口腔がん；横紋筋肉腫、各種の脂質生成腫瘍、Ewing肉腫／未分化神経外胚葉性腫瘍（Ewing／PNETs）、及び平滑筋肉腫を含む肉腫；尿路上皮がん；基底細胞がん；口腔扁平上皮癌；胆管癌；骨癌；子宮頸がん；皮膚がん；ウィリアムズ症候群；リヒター症候群（Richter syndrome、RS）；膿血症候群；関節リウマチ、自己免疫性脳脊髄炎、強直性脊椎炎、乾癬、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、再発性口腔内潰瘍、川崎病、多発性筋炎・皮膚筋炎、シェーグレン症候群、アトピー性皮膚炎を含む自己免疫疾患；乾性角結膜炎；痛風などを含む自己炎症性疾患；クローン病及び潰瘍性大腸炎、肺炎、変形性関節症、滑膜炎、全身性炎症反応症候群、気道炎症、気管支炎を含む炎症性疾患；脳マラリア；ウイルス性肺炎、エイズ（AIDS）、COVID-19新型コロナウイルス感染症、グラム陰性菌感染症、グラム陽性菌感染症、結核などを含む感染性疾患；感染性ショック；細菌性髄膜炎；慢性閉塞性肺疾患；喘息；出血性ショック；器官（腎臓、心臓、肺を含む）又は組織移植拒絶反応；糖尿病；類肉腫症；急性呼吸窮迫症候群；うっ血性心不全；心筋梗塞；悪液質及び敗血症性ショックによる多臓器不全；及び急性肝不全からなる群から選択される、請求項57に記載の方法。

10

20

30

【請求項 59】

経鼻投与、吸入投与、局所投与、経口投与、口腔粘膜投与、直腸投与、胸膜腔投与、腹膜投与、膣投与、筋肉内投与、皮下投与、経皮投与、硬膜外投与、鞘内投与及び静脈内投与からなる群から選択される少なくとも1種の投与形態により前記式（I）の化合物又はその薬学的に許容できる塩、又は前記式（II）の化合物又はその薬学的に許容できる塩、又は前記薬物組成物を前記被験者に投与する、請求項56～58のいずれかに記載の方法。

【請求項 60】

前記疾患又は病症は、腫瘍、感染性疾患、自己炎症性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経疾患、呼吸器疾患、貧血、出血性ショック、移植拒絶反応、多臓器障害症候群（MODS）、類肉腫症、急性呼吸窮迫症候群、うっ血性心不全、心筋梗塞、ウィリアムズ症候群、リヒター症候群（Richter syndrome、RS）、急性肝不全、糖尿病、ケネディ病（Kennedy disease）、脂漏性脱毛症、多毛症、皮膚疾患、心血管疾患、機能性子宮出血、貧血、小児再生不良性貧血、子宮内膜症、移植拒絶反応、多嚢胞性卵巣症候群及び甲状腺疾患を含み、前記方法は、請求項20～37のいずれかに記載の式（III）の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体、又は請求項41又は42に記載の薬物組成物の治療有効量を被験者に投与することを含む、被験者の疾患又は病症を治療又は予防するための方法。

40

50

【請求項 6 1】

前記疾患又は病症は、多発性骨髄腫、形質細胞骨髄腫、くすぶり型骨髄腫、くすぶり型多発性骨髄腫を含む骨髄腫；骨髄線維症；骨髄疾患；骨髄異形成症候群（MDS）；過去治療した骨髄異形成症候群；移植に関連する癌；好中球減少症；急性骨髄性白血病、慢性顆粒球性白血病、B細胞慢性リンパ性白血病、白血病に関連する貧血、急性骨髄性白血病（AML）を含む白血病；びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、未分化リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫、CD20陽性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、原発性リンパ腫、B細胞性リンパ腫、再発性B細胞非ホジキンリンパ腫、再発性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、再発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、再発性形質転換非ホジキンリンパ腫、難治性B細胞性非ホジキンリンパ腫、難治性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、難治性原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞性、難治性形質転換非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫；甲状腺癌；黒色腫；肺腺癌、扁平上皮癌を含む肺がん；炎症性筋線維芽細胞性腫瘍；結腸直腸がん；神経膠腫；星細胞腫；卵巣がん；気管支原性がん；前立腺がん；トリプルネガティブ乳がん、偶発性乳がん及びカウデン疾患を含む乳がん；膵臓がん；神経芽腫；髄外性形質細胞腫；形質細胞腫；胃がん；消化管間質腫瘍；食道がん；結腸直腸腺がん；食道扁平上皮癌；肝がん；腎細胞がん；膀胱がん；子宮内膜癌；脳癌；口腔がん；横紋筋肉腫、各種の脂質生成腫瘍、Ewing肉腫／未分化神経外胚葉性腫瘍（Ewing／PNETs）及び平滑筋肉腫を含む肉腫；尿路上皮がん；基底細胞がん；口腔扁平上皮癌；胆管癌；骨癌；子宮頸がん；皮膚がん；ウィリアムズ症候群；リヒター症候群（Richter syndrome、RS）；膿血症候群；関節リウマチ、自己免疫性脳脊髄炎、強直性脊椎炎、乾癬、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、再発性口腔内潰瘍、川崎病、多発性筋炎・皮膚筋炎、シェーグレン症候群、アトピー性皮膚炎を含む自己免疫疾患；乾性角結膜炎；痛風などを含む自己炎症性疾患；クローン病及び潰瘍性大腸炎、肺炎、変形性関節症、滑膜炎、全身性炎症反応症候群、気道炎症、気管支炎を含む炎症性疾患；脳マラリア；ウイルス性肺炎、エイズ（AIDS）、COVID-19新型コロナウイルス感染症、グラム陰性菌感染症、グラム陽性菌感染症、結核などを含む感染性疾患；感染性ショック；細菌性髄膜炎；慢性閉塞性肺疾患；喘息；出血性ショック；器官（腎臓、心臓、肺を含む）又は組織移植拒絶反応；糖尿病；類肉腫症；急性呼吸窮迫症候群；悪液質及び敗血症性ショックによる多臓器不全；急性肝不全；機能性子宮出血；貧血；小児再生不良性貧血；子宮内膜症；多嚢胞性卵巣症候群；甲状腺疾患；心血管疾患（例えば冠動脈性心疾患、うっ血性心不全、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化）；皮膚疾患（例えばざ瘡）；ケネディ病（Kennedy disease）；脂漏性脱毛症；及び多毛症からなる群から選択される、請求項 6 0 に記載の方法。

10

20

30

【請求項 6 2】

経鼻投与、吸入投与、局所投与、経口投与、口腔粘膜投与、直腸投与、胸膜腔投与、腹膜投与、膣投与、筋肉内投与、皮下投与、経皮投与、硬膜外投与、鞘内投与及び静脈内投与からなる群から選択される少なくとも1種の投与形態により前記式（III）の化合物又はその薬学的に許容できる塩、又は前記薬物組成物を前記被験者に投与する、請求項 6 0 又は 6 1 に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、式（I）及び式（II）のセレブロン（cereblon；CRBN）E3 ユビキチンリガーゼリガンド化合物、それを含む式（III）のタンパク質分解化合物及びその応用に関する。CRBN E3 ユビキチンリガーゼリガンド化合物はcereblonタンパク質によって媒介される疾患又は病症を効率的に治療又は予防することができる。式（III）のタンパク質分解化合物は、分解するタンパク質に関連する疾患又は病症を効率的に治療又は予防することができる。

【背景技術】

50

【0002】

二機能タンパク質分解標的薬物は三つの部分からなり、一端は特定の標的タンパク質と結合することが可能であるリガンド弾頭であり、もう一端はE3ユビキチンリガーゼの小分子リガンドであり、中間の部分は長さの種類が異なるリンカーユニットで連結される。二機能タンパク質分解化合物は、両端のリガンドの結合作用によって特定の標的タンパク質とE3ユビキチンリガーゼと同時に結合することができ、E3ユビキチンリガーゼを特定の標的タンパク質の近くに募集させ、E3ユビキチンリガーゼを標的タンパク質に対してユビキチン化させる。ポリユビキチン化された標的タンパク質は、体内のプロテアーゼによって識別、分解される。従来の小分子阻害薬物と比べて、タンパク質分解標的薬物の最も大きい相違点は、細胞全体を薬物効果ユニットとして動員させることである。このような薬物作用モデルは、小分子薬が標的タンパク質と一時的に結合し、標的タンパク質に「分解が必要」というタグをつければよいと、低濃度の薬物投与量で要求を満たすことができ、脱標的効果のリスクを大幅に低減し、且つドライバー遺伝子(Driver Gene)の異常の発現による腫瘍の進展とドライバー遺伝子獲得型突然変異による薬物耐性を根本的に除去することが可能である。

10

【0003】

タンパク質分解標的薬物設計に関連するE3ユビキチンリガーゼには500種類を超える異なるタンパク質が含まれ、それぞれ異なる細胞発現プロファイルがあり、そのE3機能活性の構造要素によって複数のカテゴリーに分類できる。現在、前臨床分解剤への応用に成功したリガーゼは少量に過ぎず、Cereblon(CRBN)E3ユビキチンリガーゼは其中で最も広く使用されているE3ユビキチンリガーゼの一つである。現在知られているCRBNタイプのE3ユビキチンリガーゼリガンド(CRBNリガンド)には、サリドマイド及びその類似物のボマリドミドとレナリドミドが含まれており、いずれもフタル酸イミド骨格を有する。CRBNタイプのE3ユビキチンリガーゼリガンド自体もモレキュラグルーとして特定のタンパク質の分解を誘導することができる。Cereblon(CRBN)は、損傷したDNA結合タンパク質1(DDb1)とCullin4Aと機能性E3ユビキチンリガーゼ複合体を形成し、複合体でCRBNは基質の受容体として機能し、サリドマイドなどのモレキュラグルー分解剤はCRBNと結合した後、CRBNを新しい基質タンパク質を識別してユビキチン化させ、さらにプロテアーゼに識別され分解されるようにCRBNを誘導する。

20

30

【0004】

CRBNリガンドはタンパク質分解に広く応用されており、またCRBN E3ユビキチンリガーゼ複合体の機能を利用した一連のCRBNリガンドをベースにしたタンパク質分解小分子も次第に開発されてきた。CRBNリガンドがモレキュラグルー分解剤として異なる基質タンパク質の分解を誘導することができ、また二機能タンパク質分解薬物の一部として特定の病原性タンパク質の効率的な分解を実現するために用いることができるとともに、既存の複数種類のドマイド類化合物は回避できない副作用と薬剤耐性の問題があるため、新規で最適化されたE3ユビキチン化リガーゼリガンドを設計し、そのCRBNと結合する能力及び生物活性を検討することは非常に重要な意義があり、さらにそれを二機能タンパク質分解小分子薬に応用することができる。

40

【0005】

従って、分解されたタンパク質によって媒介され又はそれと関連する疾患又は病症を治療及び／又は予防するために用いられるように、効率的なモレキュラグルー分解剤とすることができ、さらに相応する二機能タンパク質分解剤を合成することができる一連の新規CRBNリガンドが切実に要求される。

【発明の概要】

【0006】

上記のことに鑑みて、本開示の目的は、新規CRBNリガンド、新規CRBNリガンドと様々な標的タンパク質リガンドに基づいて設計したタンパク質分解分子、それらの用途、及びそれらの使用方法を提供することにある。本文で提供されている化合物は、各種の

50

異なる致病タンパク質のタイプ又はファミリーに対する分解／阻害によって広い薬理的活性を有することができる。

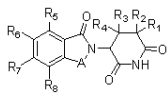
【0007】

上記目的及びその他の関連目的を実現するために、本開示は、モレキュラールグーとしてCRBN E3リガーゼと結合することができ、さらにCRBN基質タンパク質（GST1、IKZF1、IKZF2、IKZF3（Aiolos）及びIKZF4タンパク質を含むが、これらに限定されない）の分解を誘導することができる、新規CRBNリガンドを提供する。

【0008】

いくつかの実施形態において、本開示の新規CRBNリガンドは、式（I）の化合物又はその塩、立体異性体（鏡像異性体を含む）、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体であってもよく、

【化1】



式（I）

ここで、

AはCO、CH₂又はCD₂を表し；

R₁、R₂、R₃及びR₄は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、例えば、水素、重水素、ハロゲン、任意に重水素化されたC₁－6アルキル、任意に重水素化されたC₁－6アルコキシ、又はハロゲン化C₁－6アルキルを表し；

R₅、R₆、R₇及びR₈は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、例えば、R₉、水素、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、任意に重水素化されたC₁－6アルキル、任意に重水素化されたC₁－6アルコキシ、ハロゲン化C₁－6アルキル、C₂－6アルケニル、又はC₂－6アルキニルを表し、ここで、R₅、R₆、R₇及びR₈中の1個～3個はR₉を表し；

R₉は基R－Uを表し、ここで、

Uは結合を表し、あるいはUはN（R₁₀）又はOを表し、ここで、R₁₀は例えばH、又は任意に重水素化されたC₁－6アルキルを表し；

Rは任意に置換された窒素含有ヘテロシクリルを表し、前記任意に置換された窒素含有ヘテロシクリルは任意に置換された窒素含有単環ヘテロシクリル又は任意に置換された窒素含有架橋ヘテロシクリルを表し；

ここで、

R₅、R₆、R₇及びR₈中の2～4個が独立にR₉を表す場合、前記式（I）の化合物は任意に部分重水素化又は完全に重水素化され、又は、

R₅、R₆、R₇及びR₈で一つだけがR₉を表す場合、前記式（I）の化合物は任意に部分重水素化又は完全に重水素化され、

ここで、R₅、R₆、R₇及びR₈で一つだけがR₉を表し、かつ前記式（I）の化合物が重水素化されていない場合、

Rが前記任意に置換された窒素含有架橋ヘテロシクリルを表すとき、式（I）の化合物は以下の化合物：

5－（2,5－ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン－2－イル）－2－（2,6－ジオキソピペリジン－3－イル）イソインドリン－1,3－ジオン；

5－（（1R,4R）－2,5－ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン－2－イル）－2－（2,6－ジオキソピペリジン－3－イル）－6－フルオロイソインドリン－1,3－ジオン；

5－（2,5－ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン－2－イル）－2－（2,6－ジオキソピペリジン－3－イル）－6－フルオロイソインドリン－1,3－ジオン；

3－（5－（2,5－ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン－2－イル）－1－オキ

10

20

30

40

50

ソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン; 及び

3-(5-(9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオンを含まず; あるいは、

AがCOを表し、及びR₆とR₇中の一つがR₉を表し、ここで、基Rが置換された窒素含有単環ヘテロシクリルを表し、かつR₆及びR₇中のもう一つ、R₅及びR₈がそれぞれ独立に水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、又はC₂₋₆アルキニルを表す場合、前記R₆及びR₇中のもう一つ、R₅及びR₈の三つ中の1個~3個はハロゲンを表し、また前記窒素含有単環ヘテロシクリルは、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、NH₂-C₁₋₆アルキレン、C₁₋₆アルキル-NH-、C₁₋₆アルキル-NHC(O)-、C₁₋₆アルキル-C(O)NH-又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される1個又は複数個の置換基で置換され;

AがCOを表し、R₆及びR₇中の一つがR₉を表し、ここで、基Rが未置換の窒素含有単環ヘテロシクリルを表すとき、R₆及びR₇中のもう一つは水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、又はC₂₋₆アルキニルを表し、またR₅及びR₈はそれぞれ独立にハロゲンを表し;

AがCOを表し、R₅及びR₈中の一つがR₉を表し、ここで、基Rが置換された窒素含有単環ヘテロシクリルを表し、かつR₅及びR₈中のもう一つ、R₆及びR₇がそれぞれ独立に水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、又はC₂₋₆アルキニルを表すとき、前記R₅及びR₈中のもう一つ、R₆及びR₇の三つ中の1個~3個はハロゲンを表し、また前記窒素含有単環ヘテロシクリルは、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ、CHO、C₁₋₆アルキル、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル-NH-、NH₂-C₁₋₆アルキレン、C₁₋₆アルキル-NHC(O)-、C₁₋₆アルキル-C(O)NH-又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される1個又は複数個の置換基で置換され;

AがCOを表し、R₅及びR₈中の一つがR₉を表し、ここで、基Rが未置換の窒素含有単環ヘテロシクリルを表すとき、R₅及びR₈中のもう一つ及び/又はR₇はそれぞれ独立にハロゲンを表し、またR₆は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、又はC₂₋₆アルキニルを表し;

AがCH₂を表し、R₆及びR₇中の一つがR₉を表し、ここで、基Rが置換された窒素含有単環ヘテロシクリルを表し、かつR₆及びR₇中のもう一つ、R₅及びR₈がそれぞれ独立に水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、又はC₂₋₆アルキニルを表すとき、前記R₆及びR₇中のもう一つ、R₅及びR₈の三つ中の1個~3個はハロゲンを表し、また前記窒素含有単環ヘテロシクリルは、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ、C₁₋₆アルキル、ハロゲン化C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル-NH-、NH₂-C₁₋₆アルキレン、C₁₋₆アルキル-NHC(O)-、C₁₋₆アルキル-C(O)NH-又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される1個又は複数個の置換基で置換され;

AがCH₂を表し、R₆及びR₇中の一つがR₉を表し、ここで、基Rが未置換の窒素

含有単環ヘテロシクリルを表すとき、 R_5 はハロゲンを表し、 R_6 及び R_7 中のもう一つ及び／又は R_8 はそれぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、又は C_{2-6} アルキニルを表し；

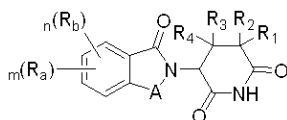
A が CH_2 を表し、 R_5 及び R_8 中の一つが R_9 を表し、ここで、基 R は置換された窒素含有単環ヘテロシクリルを表し、また R_5 及び R_8 中のもう一つ、 R_6 及び R_7 はそれぞれ独立に水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、又は C_{2-6} アルキニルを表すとき、前記 R_5 及び R_8 中のもう一つ、 R_6 及び R_7 中の1個～3個はハロゲンを表し、また前記窒素含有単環ヘテロシクリルは、ドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル-NH-、NH $_2$ - C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、 C_{1-6} アルキル-C(O)NH-又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される1個又は複数個の置換基で置換され；あるいは、

A が CH_2 を表し、 R_5 及び R_8 中の一つが R_9 を表し、ここで、基 R が未置換の窒素含有単環ヘテロシクリルを表し、かつ R_5 及び R_8 中のもう一つ、 R_6 及び R_7 がそれぞれ独立に水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、又は C_{2-6} アルキニルを表すとき、前記 R_5 及び R_8 中のもう一つ、 R_6 及び R_7 の三つは同時に水素であることはなく、かつ R_6 がハロゲンである場合、前記 R_5 及び R_8 中のもう一つ及び R_7 が同時に水素であることはない。

【0009】

一つの側面において、本開示のCRBNリガンドは式(II)の化合物又はその塩、立体異性体(鏡像異性体を含む)、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体であってもよく、

【化2】



式(II)

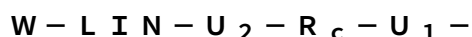
ここで、

A は CO 、 CH_2 又は CD_2 を表し、

R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、例えば水素、重水素、ハロゲン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し、

$(R_b)_n$ は前記ベンゼン環が n 個の R_b で置換されることを表し、各 R_b は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、例えば水素、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、又は C_{2-6} アルキニルを表し；

$(R_a)_m$ は前記ベンゼン環が m 個の R_a で置換されることを表し、各 R_a は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して下記の構造を表し、



ここで、

U_1 と U_2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、例えば結合、 $N(R_d)$ 又は O を表し、ここで、 R_d は例えば H 又は任意に重水素化された C_{1-6} アルキルを表し、

R_c は、任意に置換された窒素含有単環ヘテロシクリレン、又は任意に置換された窒素

含有架橋ヘテロシクリレンを表し、

Wは、水素、任意に置換された窒素含有単環ヘテロシクリル、任意に置換された窒素含有架橋ヘテロシクリル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリーール、任意に置換されたアリーール、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、脱離基、 CHO 、 $COOH$ 、 NH_2 、ヒドロキシ又はメルカプト基を表し；及び

ここで、

前記式 (I I) の化合物が部分重水素化又は完全に重水素化された場合、

Wが任意に置換された窒素含有単環ヘテロシクリル、任意に置換された窒素含有架橋ヘテロシクリル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリーール又は任意に置換されたアリーールを表すとき、LINは結合、任意に置換されたメチレン、又は任意に置換された直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンを表し、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖には、任意に1個又は複数個の基 R_e 及び／又は1個又は複数個の基 R_f 、又は1個又は複数個の基 R_e と R_f の任意の組み合わせが挿入され、前記基 R_e 、 R_f 又は基 R_e と R_f の組み合わせにより、前記炭素主鎖の一对若しくは複数対の隣接する炭素原子間の炭素-炭素結合が開裂し；各基 R_e がO、 $N(R_g)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)_2NH$ 、 $NHS(O)_2$ 、 $C(O)N(R_g)$ 、 $N(R_g)C(O)$ 、又は $N(R_g)C(O)N(R_g)$ からなる群から選択され、ここで、各 R_g が独立にH又は C_{1-6} アルキルを表し、また前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖に2個以上の基 R_e が挿入されているとき、各基 R_e 同士は直接に接続されておらず；各基 R_f はシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、アルキニレン、アルケニレン又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキレン、前記アリーレン、前記ヘテロシクリレン及び前記ヘテロアリーレンは互いに独立にさらに、例えば重水素、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH-、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され；又は

Wが水素、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、脱離基、 CHO 、 $COOH$ 、 NH_2 、ヒドロキシ又はメルカプト基を表すとき、LINは任意に置換されたメチレン、又は任意に置換された直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンを表し、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖には、任意に1個又は複数個の基 R_e 及び／又は1個又は複数個の基 R_f 、又は1個又は複数個の基 R_e と R_f の任意の組み合わせが挿入され、前記基 R_e 、 R_f 又は基 R_e と R_f の組み合わせにより、前記炭素主鎖の一对若しくは複数対の隣接する炭素原子間の炭素-炭素結合が開裂し；各基 R_e がO、 $N(R_g)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)_2NH$ 、 $NHS(O)_2$ 、 $C(O)N(R_g)$ 、 $N(R_g)C(O)$ 、又は $N(R_g)C(O)N(R_g)$ からなる群から選択され、ここで、各 R_g は独立にH又は C_{1-6} アルキルを表し、また前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖に2個以上の基 R_e が挿入されているとき、各基 R_e 同士は直接に接続されておらず；各基 R_f はシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、アルキニレン、アルケニレン又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキレン、前記アリーレン、前記ヘテロシクリレン及び前記ヘテロアリーレンは、互いに独立にさらに、例えば重水素、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH-、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され；又は

10

20

30

40

50

前記式 (I I) の化合物が重水素化されていないとき、L I N は任意に置換されたメチレンを表し、また W は、任意に置換された窒素含有単環ヘテロシクリル、又は任意に置換された窒素含有架橋ヘテロシクリルを表し；及び

M は 1、2、3 又は 4 の整数を表し、N は 0、1、2 又は 3 の整数を表し、かつ m と n の和は 1、2、3 又は 4 の整数を表し；

条件としては、前記式 (I I) の化合物が重水素化されていないとき、前記式 (I I) の化合物は以下の化合物：

3 - (4, 6 - ジフルオロ - 1 - オキソ - 5 - (4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン；

2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン；

3 - (4 - クロロ - 1 - オキソ - 5 - (4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピペリジン - 1 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン；

5 - (4 - (アゼチジン - 3 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン；及び

2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - (3 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) アゼチジン - 1 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン

ではない。

【0010】

一つの側面において、本開示のタンパク質分解分子は、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体（鏡像異性体を含む）、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体であり、

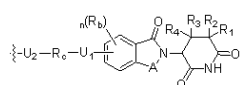
$PBM-R^1-W^1-LIN-ULM$

式 (I I I)

ここで、 $PBM-R^1-W^1$ はタンパク質と結合することが可能である標的部分を表し、ULM は E3 ユビキチンリガーゼに結合できるリガンド部分を表し、LIN は接続部分であり、 $PBM-R^1-W^1$ は基 LIN によって共有結合的に ULM に連結され；

ULM は以下の式 (ULM) の構造を表し、

【化3】



式 (ULM)

ここで、

A は CO、CH₂ 又は CD₂ を表し；

R₁、R₂、R₃ 及び R₄ は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、例えば水素、重水素、ハロゲン、任意に重水素化された C₁ - 6 アルキル、任意に重水素化された C₁ - 6 アルコキシ、又はハロゲン化 C₁ - 6 アルキルを表し；

(R_b)_n は、前記ベンゼン環が任意に n 個の R_b で置換されることを表し、各 R_b は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、例えば水素、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、任意に重水素化された C₁ - 6 アルキル、任意に重水素化された C₁ - 6 アルコキシ、ハロゲン化 C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、又は C₂ - 6 アルキニルを表し；

n は 0、1、2 又は 3 の整数を表し；

U₁ と U₂ は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、例えば結合、N (R_d) 又は O を表し、ここで、R_d は、例えば H 又は任意に重水素化された C₁ - 6 アルキルを表し；

R_c は、任意に置換された窒素含有単環ヘテロシクリレン、又は任意に置換された窒素含有架橋ヘテロシクリレンを表し；

L I N は、結合、任意に置換されたメチレン、又は任意に置換された直鎖又は分岐鎖の

C₂–₃₀アルキレンを表し、ここで、前記直鎖又は分岐鎖のC₂–₃₀アルキレンの炭素主鎖には、任意に1個又は複数個の基R_e及び／又は1個又は複数個の基R_f、又は1個又は複数個の基R_eとR_fの任意の組み合わせが挿入され、前記基R_e、R_f又は基R_eとR_fの組み合わせにより、前記炭素主鎖の一对若しくは複数対の隣接する炭素原子間の炭素–炭素結合が開裂し；各基R_eがO、N(R_g)、C(O)、C(O)O、OC(O)、S(O)、S(O)₂、S(O)₂NH、NHS(O)₂、C(O)N(R_g)、N(R_g)C(O)、又はN(R_g)C(O)N(R_g)からなる群から選択され、ここで、各R_gが独立にH又はC₁–₆アルキルを表し、また前記直鎖又は分岐鎖のC₂–₃₀アルキレンの炭素主鎖に2個以上の基R_eが挿入されているとき、各基R_e同士は直接に接続されておらず；各基R_fはシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、アルキニレン、アルケニレン又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキレン、前記アリーレン、前記ヘテロシクリレン及び前記ヘテロアリーレンは互いに独立にさらに例えば重水素、任意に重水素化されたC₁–₆アルキル、任意に重水素化されたC₃–₆シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン、任意に重水素化されたC₁–₆アルコキシ、任意に重水素化されたC₁–₆アルキル–NH–、ハロゲン化C₁–₆アルキル、NH₂–C₁–₆アルキレン、任意に重水素化されたC₁–₆アルキル–NHC(O)–、任意に重水素化されたC₁–₆アルキル–C(O)NH–、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され；

W¹は以下の構造式で表される、t個の環W²が連結されたものであり；

【化4】



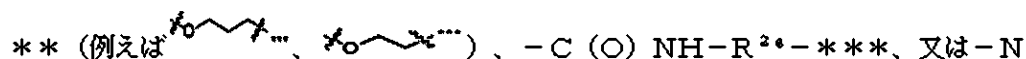
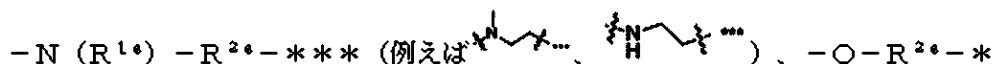
各環W²は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、任意に置換された窒素含有単環ヘテロシクリレン、任意に置換された窒素含有架橋ヘテロシクリレン、又は任意に置換されたシクロアルキレンであり、および

tは1または2の整数を表し；及び

R¹は：

結合、–O–、任意に置換されたC₁–₆アルキレン（例えばメチレン）、

【化5】



HC(O)–R^{2a}□–*** (例えば) (ここで、符号***はW¹との接続点を表し、R^{1a}は水素又はC₁–₆アルキルであり、またR^{2a}は任意に置換されたC₁–₆アルキレン又は任意に置換されたC₂–₆アルケニレンである)；

又は

C₆–₁₀アリール、若しくは1個又は2個の5員～7員環とN、O及びSからなる群から選択される1–4個のヘテロ原子を含むヘテロアリールを表し、ここで、前記C₆–₁₀アリールと前記ヘテロアリールは、それぞれ任意に1個又は複数個のR^{3a}で置換され、また各R^{3a}は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、例えばハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ基、C₁–₆アルキル、ハロゲン化C₁–₆アルキル、C₁–₆アルコキシ、又はハロゲン化C₁–₆アルコキシであり；

ここで、式(III)の化合物の1個又は複数個の水素は任意に重水素で置換され；

ここで、式(III)の化合物が重水素で置換されていない場合、式(III)の化合物は以下の化合物：

10

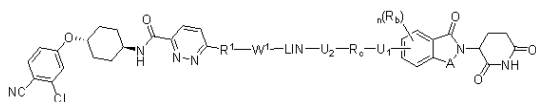
20

30

40

50

【化 6】



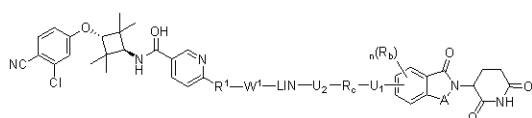
式 (I V - 1)

式 (I V - 1) で、 R^1 は結合を表し、 W^1 はピペリジニレンを表し、 L はメチレンを表し、 R_c はピペラジニレン、2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタニレン、8-アザビシクロ [3.2.1] オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナニレンを表し、 R_b はフッ素を表し、 n は1、2又は3の整数を表し、また U_1 と U_2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、 NH 又は O を表し；あるいは

10

式 (I V - 1) で、 R^1 は結合を表し、 W^1 はピペラジニレンを表し、 L はメチレンを表し、 R_c はピペリジニレン、2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタニレン、8-アザビシクロ [3.2.1] オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナニレンを表し、 R_b はフッ素を表し、 n は1、2又は3の整数を表し、また U_1 と U_2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、 NH 又は O を表し；

【化 7】



20

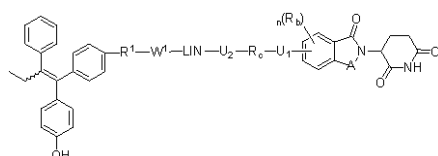
式 (I V - 2)

式 (I V - 2) で、 R^1 は結合を表し、 W^1 はピペリジニレンを表し、 L はメチレンを表し、 R_c はピペラジニレン、2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタニレン、8-アザビシクロ [3.2.1] オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナニレンを表し、 R_b はフッ素を表し、 n は1、2又は3の整数を表し、また U_1 と U_2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、 NH 又は O を表し；あるいは

30

式 (I V - 2) で、 R^1 は結合を表し、 W^1 はピペラジニレンを表し、 L はメチレンを表し、 R_c はピペリジニレン、2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタニレン、8-アザビシクロ [3.2.1] オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナニレンを表し、 R_b はフッ素を表し、 n は1、2又は3の整数を表し、また U_1 と U_2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、 NH 又は O を表し；

【化 8】



40

式 (I V - 3)

式 (I V - 3) で、 R^1 は結合又は $-O-CH_2-CH_2-$ を表し、 W^1 はピペリジニレンを表し、 L はメチレンを表し、 R_c はピペラジニレン、2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタニレン、8-アザビシクロ [3.2.1] オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナニレンを表し、 R_b は水素を表し、また U_1 と U_2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、 NH 又は O を表し；あるいは

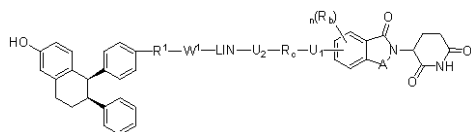
式 (I V - 3) で、 R^1 は結合又は $-O-CH_2-CH_2-$ を表し、 W^1 はピペラジニ

50

レンを表し、L I Nはメチレンを表し、R_cはピペリジニレン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニレン、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナニレンを表し、R_bは水素を表し、またU₁とU₂は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、NH又はOを表し；

及び

【化9】



10

式 (I V-4)

を含まず、

式 (I V-4) で、R¹は結合又は-O-CH₂-CH₂-を表し、W¹はピペリジニレンを表し、L I Nはメチレンを表し、R_cはピペラジニレン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニレン、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナニレンを表し、R_bは水素を表し、またU₁とU₂は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、NH又はOを表し；あるいは

式 (I V-4) で、R¹は結合又は-O-CH₂-CH₂-を表し、W¹はピペラジニレンを表し、L I Nはメチレンを表し、R_cはピペリジニレン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニレン、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナニレンを表し、R_bは水素を表し、またU₁とU₂は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、NH又はOを表す。

20

【0011】

一つの側面において、本開示は、式 (I) の化合物又はその塩、立体異性体（鏡像異性体を含む）、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体、および少なくとも一種の薬学的に許容できる担体を含む、薬物組成物を提供する。

【0012】

一つの側面において、本開示は、式 (I I) の化合物又はその塩、立体異性体（鏡像異性体を含む）、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体、および少なくとも一種の薬学的に許容できる担体を含む、薬物組成物を提供する。

30

【0013】

一つの側面において、本開示は、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体（鏡像異性体を含む）、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体、および少なくとも一種の薬学的に許容できる担体を含む、薬物組成物を提供する。

【0014】

一つの側面において、本開示は、さらに、

式 (I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、又はそれらを含む薬物組成物；あるいは

40

式 (I I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、又はそれらを含む薬物組成物；あるいは

式 (I I I) の化合物又はその薬学的に許容できる塩、又はそれらを含む薬物組成物；を含む医薬品キット又は試薬キットを提供する。

【0015】

一つの側面において、本開示は、薬剤として用いられる、式 (I) の化合物又はその塩、立体異性体（鏡像異性体を含む）、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体、若しくはそれらを活性成分として含む薬物組成物を提供する。

【0016】

50

一つの側面において、本開示は、さらに、cereblonタンパク質によって媒介される疾患又は病症を治療又は予防するために用いられる、式(I)の化合物又はその塩、立体異性体(鏡像異性体を含む)、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体、あるいはそれらを活性成分として含む薬物組成物を提供する。

【0017】

いくつかの実施形態において、前記cereblonタンパク質によって媒介される疾患又は病症は、腫瘍、感染性疾患、自己炎症性疾患、炎症性疾患、自己免疫性疾患、神経疾患、呼吸器疾患、貧血、出血性ショック、移植拒絶反応、多臓器機能障害症候群(MODS)、類肉腫症、成人型呼吸窮迫症候群、うっ血性心不全、心筋梗塞、オンウェリヒター症候群、リヒター症候群(Richter syndrome、RS)、急性肝機能不全、または糖尿病を含むが、これらに限定されない。

10

【0018】

一つの側面において、本開示は、薬剤として用いられる、式(II)の化合物又はその塩、立体異性体(鏡像異性体を含む)、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体、又はそれらを活性成分として含む薬物組成物を提供する。

【0019】

一つの側面において、本開示は、さらに、cereblonタンパク質によって媒介される疾患又は病症を治療又は予防するために用いられる、式(II)の化合物又はその塩、立体異性体(鏡像異性体を含む)、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体、又はそれらを活性成分として含む薬物組成物を提供する。

20

【0020】

一つの側面において、本開示は、薬剤として用いられる、式(III)の化合物又はその塩、立体異性体(鏡像異性体を含む)、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体、又はそれらを活性成分として含む薬物組成物を提供する。

【0021】

一つの側面において、本開示は、さらに、腫瘍、感染性疾患、自己炎症性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経疾患、呼吸器疾患、貧血、出血性ショック、移植拒絶反応、多臓器障害症候群(MODS)、類肉腫症、急性呼吸窮迫症候群、うっ血性心不全、心筋梗塞、ウィリアムズ症候群、リヒター症候群(Richter syndrome、RS)、急性肝不全、糖尿病、ケネディ病(Kennedy disease)、脂漏性脱毛、多毛症、皮膚疾患、心血管疾患、機能性子宮出血、貧血、小児再生障害性貧血、子宮内膜症、移植拒絶反応、多嚢胞卵巣症候群または甲状腺疾患からなる群から選択される疾患又は病症を治療および／又は予防するために用いられる、式(III)の化合物又はその塩、立体異性体(鏡像異性体を含む)、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体、又はそれらを活性成分として含む薬物組成物を提供する。

30

【0022】

一つの側面において、本開示は、式(I)の化合物又はその塩、立体異性体(鏡像異性体を含む)、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体の、本開示の式(III)の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体の製造における用途を提供する。

40

【0023】

一つの側面において、本開示は、さらに、式(I)の化合物又はその塩、立体異性体(鏡像異性体を含む)、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体を用いて本開示の式(III)の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体を製造する方法を提供する。

【0024】

一つの側面において、本開示は、式(II)の化合物又はその塩、立体異性体(鏡像異性体を含む)、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体の、本開示の式(III)の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体の製造における用途を提供する。

50

【0025】

一つの側面において、本開示は、さらに、式（II）の化合物又はその塩、立体異性体（鏡像異性体を含む）、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体を用いて本開示の式（III）の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体を製造する方法を提供する。

【0026】

一つの側面において、本開示は、さらに、式（I）の化合物又はその塩、立体異性体（鏡像異性体を含む）、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体の、cereblonタンパク質によって媒介される疾患又は病症を治療又は予防するための薬物の製造における用途を提供する。

10

【0027】

一つの側面において、本開示は、さらに、式（II）の化合物又はその塩、立体異性体（鏡像異性体を含む）、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体の、cereblonタンパク質によって媒介される疾患又は病症を治療又は予防するための薬物の製造における用途を提供する。

【0028】

一つの側面において、本開示は、さらに、式（III）の化合物又はその塩、立体異性体（鏡像異性体を含む）、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体の、以下の疾患又は病症：腫瘍、感染性疾患、自己炎症性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経疾患、呼吸器疾患、貧血、出血性ショック、移植拒絶反応、多臓器障害症候群（MODS）、類肉腫症、急性呼吸窮迫症候群、うっ血性心不全、心筋梗塞、ウィリアムズ症候群、リヒター症候群（Richter syndrome、RS）、急性肝不全、糖尿病、ケネディ病（Kennedy disease）、脂漏性脱毛、多毛症、皮膚疾患、心血管疾患、機能性子宮出血、貧血、小児再生障害性貧血、子宮内膜症、移植拒絶反応、多嚢胞卵巣症候群または甲状腺疾患からなる群から選択される疾患又は病症を治療および／又は予防するための薬物の製造における用途を提供する。

20

【0029】

一つの側面において、本開示は、さらに、式（I）の化合物、又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体、又はそれらを含む薬物組成物の治療有効量を被験者に投与することを含む、前記被験者におけるcereblonタンパク質によって媒介される疾患又は病症を治療又は予防するための方法を提供する。

30

【0030】

一つの側面において、本開示は、さらに、式（II）の化合物、又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体、又はそれらを含む薬物組成物の治療有効量を被験者に投与することを含む、前記被験者におけるcereblonタンパク質によって媒介される疾患又は病症を治療又は予防するための方法を提供する。

【0031】

一つの側面において、本開示は、さらに、被験者の疾患又は病症を治療又は予防する方法を提供し、ここで、前記疾患又は病症は、腫瘍、感染性疾患、自己炎症性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経疾患、呼吸器疾患、貧血、出血性ショック、移植拒絶反応、多臓器障害症候群（MODS）、類肉腫症、急性呼吸窮迫症候群、うっ血性心不全、心筋梗塞、ウィリアムズ症候群、リヒター症候群（Richter syndrome、RS）、急性肝不全、糖尿病、ケネディ病（Kennedy disease）、脂漏性脱毛症、多毛症、皮膚疾患、心血管疾患、機能性子宮出血、貧血、小児再生不良性貧血、子宮内膜症、移植拒絶反応、多嚢胞性卵巣症候群及び甲状腺疾患を含み、前記方法は、式（III）の化合物又はその塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体、又はそれらを含む薬物組成物の治療有効量を前記被験者に投与することを含む。

40

50

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】本発明の化合物が腫瘍細胞DU-145細胞系の増殖を効率的に阻害でき、阻害効果が陽性対照薬であるエンザルタミドより優れることを示す。

【0033】

【図2】Western-blotを用いて本発明の化合物のヒト前立腺癌細胞22RV1中の全長アンドロゲン受容体（AR-FL）、アンドロゲン受容体スプライス変種7（AR-V7）タンパク質に対する分解能力を測定することを示す。

【0034】

【図3】Western-blotを用いて本発明の化合物のヒト前立腺癌細胞C4-2中の全長アンドロゲン受容体（AR-FL）タンパク質の分解能力に対する分解能力を測定することを示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0035】

本開示の内容の理解及び実施に寄与するために、以下の詳細な説明を例示的な具体的な実施形態として提供する。しかしながら、このような記述は本開示の範囲を限定することを意図するものではなく、本開示の精神と範囲を逸脱しないことを前提として、本開示で記述した具体的な実施形態はさらに様々な修正と変更をすることができ、これらの変更と改善は本開示の保護範囲内に入ると認識すべきである。

I. 化合物

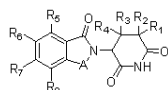
20

式（I）の化合物

【0036】

本開示は、式（I）の化合物又はその塩（薬学的に許容できる塩を含む）、立体異性体（鏡像異性体を含む）、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体を提供し、

【化10】



式（I）

ここで、A、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇及びR₈は上記の式（I）の化合物で定義されているとおりである。

30

【0037】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物のR₁、R₂、R₃及びR₄は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、任意に重水素化されたC₁–6アルキル（例えば任意に重水素化されたC₁–4アルキル、例えばメチル、CD₃、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又はtert-ブチル）、任意に重水素化されたC₁–6アルコキシ（例えば任意に重水素化されたC₁–4アルコキシ、例えばメトキシ、CD₃–O–、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブチルオキシ又はtert-ブチルオキシ）、又はハロゲン化C₁–6アルキル（例えばハロゲン化C₁–4アルキル、例えばF₃C–、FCH₂–、F₂CH–、ClCH₂–、Cl₂CH–、CF₃CF₂–、CF₃CHF–、CHF₂CF₂–、CHF₂CHF–、CF₃CH₂–又はCH₂ClCH₂–）を表す。

40

【0038】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物のR₁、R₂、R₃及びR₄は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素又は重水素を表す。

【0039】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物のR₁、R₂、R₃及びR₄は水素を表す。

【0040】

50

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物の A は C O を表す。

【0041】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物の A は C H₂ を表す。

【0042】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物の A は C D₂ を表す。

【0043】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物の R₅、R₆、R₇ 及び R₈ 中の 2 ～ 4 個 (例えば 2、3 又は 4 個) が独立に R₉ を表す場合、前記式 (I) の化合物は任意に部分重水素化され、例えば 1 ～ 20 個 (例えば 1-15、1-10、1-6、1-5、1-4、1-3、1-2、又は 1 個) の重水素を有し、又は前記式 (I) の化合物は任意に完全に重水素化される。重水素原子の数は原則的にいずれにも制限されず、又は自動的に構成単位の大きさに制限される。

10

【0044】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物の R₅、R₆、R₇ 及び R₈ において一つのみが R₉ を表すとき、前記式 (I) の化合物は部分重水素化され、例えば 1 ～ 15 個 (例えば 1-10、1-6、1-5、1-4、1-3、1-2 又は 1 個) の重水素を有し、又は前記式 (I) の化合物は完全に重水素化される。重水素原子の数量は、原則的にいずれにも制限されず、又は自動的に構成単位の大きさに制限される。一つのサブ実施態様で、式 (I) の化合物の R₅ が R₉ を表すとき、R₆、R₇ 及び R₈ は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、任意に重水素化された C₁₋₆ アルキル、任意に重水素化された C₁₋₆ アルコキシ、ハロゲン化 C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、又は C₂₋₆ アルキニルを表す。一つのサブ実施態様で、式 (I) の化合物の R₆ が R₉ を表すとき、R₅、R₇ 及び R₈ は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、任意に重水素化された C₁₋₆ アルキル、任意に重水素化された C₁₋₆ アルコキシ、ハロゲン化 C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、又は C₂₋₆ アルキニルを表す。一つのサブ実施態様で、式 (I) の化合物の R₇ が R₉ を表すとき、R₅、R₆ 及び R₈ は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、任意に重水素化された C₁₋₆ アルキル、任意に重水素化された C₁₋₆ アルコキシ、ハロゲン化 C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、又は C₂₋₆ アルキニルを表す。一つのサブ実施態様で、式 (I) の化合物の R₈ が R₉ を表すとき、R₅、R₆ 及び R₇ は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、任意に重水素化された C₁₋₆ アルキル、任意に重水素化された C₁₋₆ アルコキシ、ハロゲン化 C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、又は C₂₋₆ アルキニルを表す。

20

30

【0045】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物の R₅、R₆、R₇ 及び R₈ において一つのみが R₉ を表し、かつ前記式 (I) の化合物が重水素化されていない場合、R が任意に置換された前記窒素含有架橋ヘテロシクリルを表すとき、式 (I) の化合物は以下の化合物：

40

5- (2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) -2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン；

5- ((1R,4R) -2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) -2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン；

5- (2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) -2- (2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン；

3- (5- (2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン；

50

3-(5-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;及び

3-(5-(9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
を含まない。

【0046】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物のR₅、R₆、R₇及びR₈で一つのみがR₉を表し、かつ前記式(I)の化合物が重水素化されていない場合、AがCOを表し、またR₆及びR₇中の一つがR₉を表し、ここで、基Rが置換された窒素含有単環ヘテロシクリルを表し、かつR₆及びR₇中のもう一つ、R₅及びR₈がそれぞれ独立に水素、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、C₁₋₆アルキル(例えばC₁₋₄アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又はtert-ブチル)、C₁₋₆アルコキシ(例えばC₁₋₄アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ)、ハロゲン化C₁₋₆アルキル(例えばハロゲン化C₁₋₄アルキル、例えばF₃C-、FCH₂-、F₂CH-、ClCH₂-、Cl₂CH-、CF₃CF₂-、CF₃CHF-、CHF₂CF₂-、CHF₂CHF-、CF₃CH₂-又はCH₂ClCH₂-)、C₂₋₆アルケニル(例えばビニル、プロペニル又はブテニル)、又はC₂₋₆アルキニル(例えばエチニル、プロピニル又はブチニル)を表すとき、前記R₆及びR₇中のもう一つ、R₅及びR₈の三つ中の1個~3個(例えば1、2又は3個)はハロゲンを表し、また前記窒素含有単環ヘテロシクリルは、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ基、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、シアノ、C₁₋₆アルキル(例えばC₁₋₄アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又はtert-ブチル)、C₁₋₆アルコキシ(例えばC₁₋₄アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ)、ハロゲン化C₁₋₆アルキル(例えばハロゲン化C₁₋₄アルキル、例えばF₃C-、FCH₂-、F₂CH-、ClCH₂-、Cl₂CH-、CF₃CF₂-、CF₃CHF-、CHF₂CF₂-、CHF₂CHF-、CF₃CH₂-又はCH₂ClCH₂-)、NH₂-C₁₋₆アルキレン(例えばNH₂-C₁₋₃アルキレン-、例えばNH₂CH₂-、NH₂CH₂CH₂-及びNH₂CH₂CH₂CH₂-)、C₁₋₆アルキル-NH- (例えばC₁₋₃アルキルNH-、例えばCH₃NH-、CH₃CH₂NH-又はCH₃CH₂CH₂NH-)、C₁₋₆アルキル-NHC(O)- (例えばCH₃-NHC(O)-、CH₃CH₂-NHC(O)-、およびCH₃CH₂CH₂-NHC(O)-)、C₁₋₆アルキル-C(O)NH- (例えばCH₃-C(O)NH-、CH₃CH₂-C(O)NH-及びCH₃CH₂CH₂-C(O)NH-)又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個(例えば1-6個、例えば1、2、3、4、5又は6個)の置換基で置換される。置換基の数量は原則的にいずれにも制限されず、又は自動的に構成単位の大きさに制限される。

【0047】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物のR₅、R₆、R₇及びR₈で一つのみがR₉を表し、かつ前記式(I)の化合物が重水素化されていない場合、AがCOを表し、またR₆及びR₇中の一つがR₉を表し、ここで、基Rが未置換の窒素含有単環ヘテロシクリルを表すとき、R₆及びR₇中のもう一つは水素、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、C₁₋₆アルキル(例えばC₁₋₄アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又はtert-ブチル)、C₁₋₆アルコキシ(例えばC₁₋₄アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ)、ハロゲン化C₁₋₆アルキル(例えばハロゲン化C₁₋₄アルキル、例えばF₃C-、FCH₂-、F₂CH-、ClCH₂-、Cl₂C

H-、 CF_3CF_2 -、 CF_3CHF -、 CHF_2CF_2 -、 CHF_2CHF -、 CF_3CH_2 -又は CH_2ClCH_2 -)、 C_{2-6} アルケニル（例えばビニル、プロペニル又はブテニル）、又は C_{2-6} アルキニル（例えばエチニル、プロピニル又はブチニル）を表し、また R_5 及び R_8 はそれぞれ独立にハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）を表す。

【0048】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物の R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 で一つのみが R_9 を表し、かつ前記式（I）の化合物が重水素化されていない場合、AがCOを表し、また R_5 及び R_8 中の一つが R_9 を表し、ここで、基Rが置換された窒素含有単環ヘテロシクリルを表し、かつ R_5 及び R_8 中のもう一つ、 R_6 及び R_7 がそれぞれ独立に水素、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又はtert-ブチル）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C -、 FCH_2 -、 F_2CH -、 ClCH_2 -、 Cl_2CH -、 CF_3CF_2 -、 CF_3CHF -、 CHF_2CF_2 -、 CHF_2CHF -、 CF_3CH_2 -又は CH_2ClCH_2 -）、 C_{2-6} アルケニル（例えばビニル、プロペニル又はブテニル）、又は C_{2-6} アルキニル（例えばエチニル、プロピニル又はブチニル）を表すとき、前記 R_5 及び R_8 中のもう一つ、 R_6 及び R_7 の三つ中の1個～3個（例えば1、2又は3個）はハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）を表し、また前記窒素含有単環ヘテロシクリルは、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ基、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、シアノ、CHO、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又はtert-ブチル）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C -、 FCH_2 -、 F_2CH -、 ClCH_2 -、 Cl_2CH -、 CF_3CF_2 -、 CF_3CHF -、 CHF_2CF_2 -、 CHF_2CHF -、 CF_3CH_2 -又は CH_2ClCH_2 -）、 C_{3-6} シクロアルキル（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ）、 C_{1-6} アルキル-NH-（例えば C_{1-3} アルキルNH-、例えば CH_3NH -、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}$ -又は $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ -）、 NH_2 - C_{1-6} アルキレン（例えば NH_2 - C_{1-3} アルキレン-、例えば NH_2CH_2 -、 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -及び $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -）、 C_{1-6} アルキル-NHC(O)-（例えば CH_3 -NHC(O)-、 CH_3CH_2 -NHC(O)-及び $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ -NHC(O)-）、 C_{1-6} アルキル-C(O)NH-（例えば CH_3 -C(O)NH-、 CH_3CH_2 -C(O)NH-及び $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ -C(O)NH-）又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個（例えば1～6個、例えば1、2、3、4、5又は6個）の置換基で置換される。置換基の数量は原則的にいずれにも制限されず、又は自動的に構成単位の大きさに制限される。

【0049】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物の R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 で一つのみが R_9 を表し、かつ前記式（I）の化合物が重水素化されていない場合、AがCOを表し、また R_5 及び R_8 中の一つが R_9 を表し、ここで、基Rが未置換の窒素含有単環ヘテロシクリルを表すとき、 R_5 及び R_8 中のもう一つ及び／又は R_7 はそれぞれ独立にハロゲンを表し、また R_6 は水素、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又はtert-ブチル）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ

、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ)、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル(例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2-)、 C_{2-6} アルケニル(例えばビニル、プロペニル又はブテニル)、又は C_{2-6} アルキニル(例えばエチニル、プロピニル又はブチニル)を表す。

【0050】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物の R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 で一つのみが R_9 を表し、かつ前記式(I)の化合物が重水素化されていない場合、 A が CH_2 を表し、また R_6 及び R_7 中の一つが R_9 を表し、ここで、基 R が置換された窒素含有単環ヘテロシクリルを表し、また R_6 及び R_7 中のもう一つ、 R_5 及び R_8 がそれぞれ独立に水素、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルキル(例えば C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は*tert*-ブチル)、 C_{1-6} アルコキシ(例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ)、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル(例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2-)、 C_{2-6} アルケニル(例えばビニル、プロペニル又はブテニル)、又は C_{2-6} アルキニル(例えばエチニル、プロピニル又はブチニル)を表すとき、前記 R_6 及び R_7 中のもう一つ、 R_5 及び R_8 の三つ中の1個~3個(例えば1、2又は3個)は、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)を表し、また前記窒素含有単環ヘテロシクリルは、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ基、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、 CHO 、シアノ、 C_{1-6} アルキル(例えば C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は*tert*-ブチル)、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル(例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2-)、 C_{3-6} シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル)、 C_{1-6} アルコキシ(例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ)、 C_{1-6} アルキル- $NH-$ (例えば C_{1-3} アルキル $NH-$ 、例えば CH_3NH- 、 CH_3CH_2NH- 又は $CH_3CH_2CH_2NH-$)、 NH_2-C_{1-6} アルキレン(例えば NH_2-C_{1-3} アルキレン、例えば NH_2CH_2- 、 $NH_2CH_2CH_2-$ 及び $NH_2CH_2CH_2CH_2-$)、 C_{1-6} アルキル- $NHC(O)-$ (例えば $CH_3-NHC(O)-$ 、 $CH_3CH_2-NHC(O)-$ 及び $CH_3CH_2CH_2-NHC(O)-$)、 C_{1-6} アルキル- $C(O)NH-$ (例えば $CH_3-C(O)NH-$ 、 $CH_3CH_2-C(O)NH-$ 及び $CH_3CH_2CH_2-C(O)NH-$)又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個(例えば1-6個、例えば1、2、3、4、5又は6個)の置換基で置換される。置換基の数量は原則的にいずれにも制限されず、又は自動的に構成単位の大きさに制限される。

【0051】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物の R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 で一つのみが R_9 を表し、かつ前記式(I)の化合物が重水素化されていない場合、 A が CH_2 を表し、また R_6 及び R_7 中の一つが R_9 を表し、ここで、基 R が未置換の窒素含有単環ヘテロシクリルを表すとき、 R_5 はハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)を表し、 R_6 及び R_7 中のもう一つ及び/又は R_8 はそれぞれ独立にハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルキル(例えば C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピ

ル、ブチル、*sec*-ブチル又は*tert*-ブチル)、 C_{1-6} アルコキシ(例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ)、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル(例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2-)、 C_{2-6} アルケニル(例えばビニル、プロペニル又はブテニル)、又は C_{2-6} アルキニル(例えばエチニル、プロピニル又はブチニル)を表す。

【0052】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物の R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 で一つのみが R_9 を表し、かつ前記式(I)の化合物が重水素化されていない場合、 A が CH_2 を表し、また R_5 及び R_8 中の一つが R_9 を表し、ここで、基 R が置換された窒素含有単環ヘテロシクリルを表し、かつ R_5 及び R_8 中のもう一つ、 R_6 及び R_7 がそれぞれ独立に水素、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルキル(例えば C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は*tert*-ブチル)、 C_{1-6} アルコキシ(例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ)、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル(例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2-)、 C_{2-6} アルケニル(例えばビニル、プロペニル又はブテニル)、又は C_{2-6} アルキニル(例えばエチニル、プロピニル又はブチニル)を表すとき、前記 R_5 及び R_8 中のもう一つ、 R_6 及び R_7 中の1個~3個(例えば1、2又は3個)はハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)を表し、また前記窒素含有単環ヘテロシクリルは、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ基、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、 CHO 、シアノ、 C_{1-6} アルキル(例えば C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は*tert*-ブチル)、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル(例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2-)、 C_{3-6} シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル)、 C_{1-6} アルコキシ(例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ)、 C_{1-6} アルキル- $NH-$ (例えば C_{1-3} アルキル $NH-$ 、例えば CH_3NH- 、 CH_3CH_2NH- 又は $CH_3CH_2CH_2NH-$)、 NH_2-C_{1-6} アルキレン(例えば NH_2-C_{1-3} アルキレン-、例えば NH_2CH_2- 、 $NH_2CH_2CH_2-$ 及び $NH_2CH_2CH_2CH_2-$)、 C_{1-6} アルキル- $NHC(O)-$ (例えば $CH_3-NHC(O)-$ 、 $CH_3CH_2-NHC(O)-$ 及び $CH_3CH_2CH_2-NHC(O)-$)、 C_{1-6} アルキル- $C(O)NH-$ (例えば $CH_3-C(O)NH-$ 、 $CH_3CH_2-C(O)NH-$ 及び $CH_3CH_2CH_2-C(O)NH-$)又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個(例えば1-6個、例えば1、2、3、4、5又は6個)の置換基で置換される。置換基の数量は原則的にいずれにも制限されず、又は自動的に構成単位の大きさに制限される。

【0053】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物の R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 で一つのみが R_9 を表し、かつ前記式(I)の化合物が重水素化されていない場合、 A が CH_2 を表し、また R_5 及び R_8 中の一つが R_9 を表し、ここで、基 R が未置換の窒素含有単環ヘテロシクリルを表し、かつ R_5 及び R_8 中のもう一つ、 R_6 及び R_7 がそれぞれ独立に水素、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、ヒドロキシ、メルカプト基、ニ

10

20

30

40

50

トロ、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は*tert*-ブチル）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）、 C_{2-6} アルケニル（例えばビニル、プロペニル又はブテニル）、又は C_{2-6} アルキニル（例えばエチニル、プロピニル又はブチニル）を表すとき、前記 R_5 及び R_8 中のもう一つ、 R_6 及び R_7 の三者は同時に水素であることがなく、また R_6 がハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）であるとき、前記 R_5 及び R_8 中のもう一つ及び R_7 は同時に水素であることがない。

10

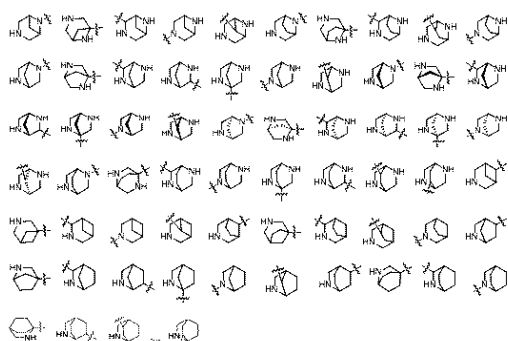
【0054】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物の基 R_9 の基 R は、任意に置換された窒素含有ヘテロシクリルを表し、前記任意に置換された窒素含有ヘテロシクリルは、任意に置換された窒素含有単環ヘテロシクリル、又は任意に置換された窒素含有架橋ヘテロシクリルである。一つのサブ実施態様で、前記窒素含有単環ヘテロシクリルは、一つの窒素原子を含み且つ窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を任意に含む4員～10員単環ヘテロシクリルであり、以下の基：ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアザシクロヘプタニル、アザシクロオクチル、又はジアザシクロオクチルを含むが、これらに限定されない。一つのサブ実施態様で、前記窒素含有架橋ヘテロシクリルは1個の窒素原子を含み且つ窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を任意に含む C_{5-20} 架橋ヘテロシクリルであり、以下の基：アザビシクロ〔3.1.1〕ヘプタニル、アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニル、アザビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、アザビシクロ〔2.2.2〕オクタニル、ジアザビシクロ〔3.1.1〕ヘプタニル、ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニル、ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタニル又はジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタニルを含むが、これらに限定されず、例えば、以下の基：

20

【化11】

30



40

を表し；

ここで、前記窒素含有単環ヘテロシクリルと前記窒素含有架橋ヘテロシクリルは、任意に置換される。一つのサブ実施態様で、前記窒素含有単環ヘテロシクリルと前記窒素含有架橋ヘテロシクリルは、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ基、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、シアノ、 CHO 、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は*tert*-ブチル）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）、任

50

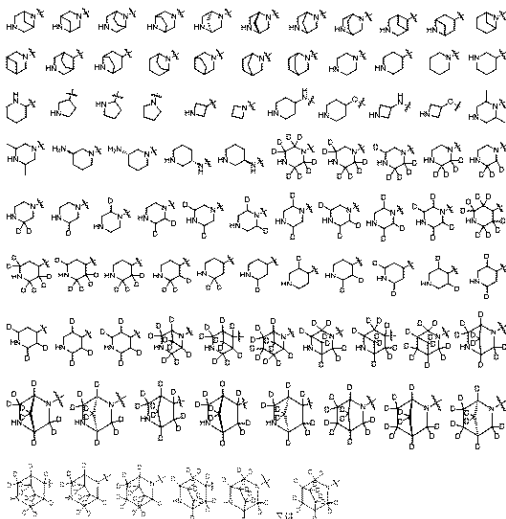
意に重水素化された $C_3 - 6$ シクロアルキル（例えば任意に重水素化されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル）、任意に重水素化された $C_1 - 6$ アルコキシ（例えば任意に重水素化された $C_1 - 4$ アルコキシ、例えばメトキシ、 $CD_3 - O -$ 、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は *tert*-ブトキシ）、任意に重水素化された $C_1 - 6$ アルキル-NH-（例えば $C_1 - 3$ アルキルNH-、例えば CH_3NH- 、 CH_3CH_2NH- 又は $CH_3CH_2CH_2NH-$ ）、 $NH_2 - C_1 - 6$ アルキレン（例えば $NH_2 - C_1 - 3$ アルキレン-、例えば NH_2CH_2- 、 $NH_2CH_2CH_2-$ 及び $NH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）、 $C_1 - 6$ アルキル-NHC(O)-（例えば $CH_3 - NHC(O)-$ 、 $CH_3CH_2 - NHC(O)-$ 、及び $CH_3CH_2CH_2 - NHC(O)-$ ）、 $C_1 - 6$ アルキル-C(O)NH-（例えば $CH_3 - C(O)NH-$ 、 $CH_3CH_2 - C(O)NH-$ 及び $CH_3CH_2CH_2 - C(O)NH-$ ）又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個（例えば 1-10 個、1-8 個又は 1-6 個、例えば 1、2、3、4、5 又は 6 個）の置換基で任意に置換される。

10

【0055】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物の基 R_9 は以下の基：

【化12】



20

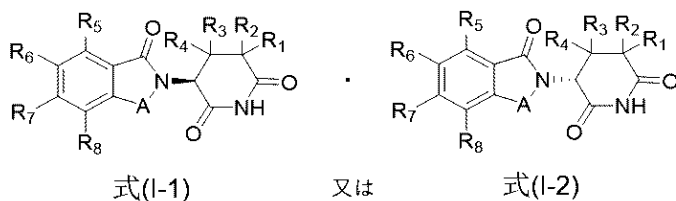
30

を表す。

【0056】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物はまた式（I-1）又は式（I-2）の化合物でもあり、

【化13】



40

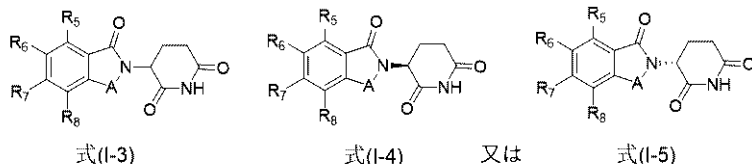
ここで、A、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は上記の式（I）の化合物で定義されているとおりである。

【0057】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物はまた式（I-3）、式（I-4）又は式（I-5）の化合物でもあり、

50

【化 1 4】



ここで、A、R₅、R₆、R₇及びR₈は上記の式（I）の化合物で定義されておりである。

10

【0058】

いくつかの実施形態において、以下の表1の式（II）の具体的な化合物及びその塩（薬学的に許容できる塩、例えばそれらの塩酸塩を含む）、医薬前駆体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、多晶型物、立体異性体（鏡像異性体と非鏡像異性体を含む）、又は立体異性体の混合物を提供する。

表1 本開示の化合物

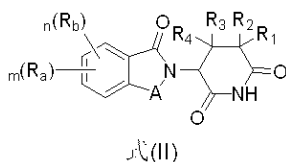
式（II）の化合物

【0059】

本開示は、式（II）の化合物又はその塩（薬学的に許容できる塩を含む）、立体異性体（鏡像異性体を含む）、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体を提供し

20

【化 1 5】



ここで、A、R₁、R₂、R₃、R₄、(R_b)_n及び(R_a)_mは上記の式（II）の化合物で定義されておりである。

30

【0060】

いくつかの実施形態において、式（II）の化合物のR₁、R₂、R₃及びR₄は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、任意に重水素化されたC₁－6アルキル（例えば任意に重水素化されたC₁－4アルキル、例えばメチル、CD₃、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又はtert-ブチル）、任意に重水素化されたC₁－6アルコキシ（例えば任意に重水素化されたC₁－4アルコキシ、例えばメトキシ、CD₃－O－、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ）、又はハロゲン化C₁－6アルキル（例えばハロゲン化C₁－4アルキル、例えばF₃C－、FCH₂－、F₂CH－、ClCH₂－、Cl₂CH－、CF₃CF₂－、CF₃CHF－、CHF₂CF₂－、CHF₂CHF－、CF₃CH₂－又はCH₂ClCH₂－）を表す。

40

【0061】

いくつかの実施形態において、式（II）の化合物のR₁、R₂、R₃及びR₄は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素又は重水素を表す。

【0062】

いくつかの実施形態において、式（II）の化合物のR₁、R₂、R₃及びR₄は水素を表す。

【0063】

いくつかの実施形態において、式（II）の化合物のAはCOを表す。

【0064】

50

いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物の A は CH_2 を表す。

【0065】

いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物の A は CD_2 を表す。

【0066】

いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物の m は 1 の整数を表し、n は 0、1、2、又は 3 の整数を表す。

【0067】

いくつかの実施形態において、式 (I I) の化合物の m は 2 の整数を表し、n は 0、1 又は 2 の整数を表す。

【0068】

いくつかの実施形態において、前記式 (I I) の化合物が部分重水素化又は完全に重水素化された場合、W が任意に置換された窒素含有単環ヘテロシクリル、任意に置換された窒素含有架橋ヘテロシクリル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール又は任意に置換されたアリールを表すとき、L I N は結合、任意に置換されたメチレン、又は任意に置換された直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンを表し、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖には、一個又は複数個（例えば 1-10 個、1-8 個又は 1-6 個、例えば 1、2、3、4、5 又は 6 個）の基 R_e 及び／又は一個又は複数個（例えば 1-10 個、1-8 個又は 1-6 個、例えば 1、2、3、4、5 又は 6 個）の基 R_f 若しくは一個又は複数個（例えば 1-10 個、1-8 個又は 1-6 個、例えば 1、2、3、4、5 又は 6 個）の基 R_e と R_f の組み合わせが任意に挿入されており、前記基 R_e 、 R_f 又は基 R_e と R_f の組み合わせにより、前記炭素主鎖の一対若しくは複数対（例えば 1-10 対、1-8 対又は 1-6 対、例えば 1、2、3、4、5 又は 6 対）の隣接する炭素原子間の炭素-炭素結合が開裂し；各基 R_e が O、N (R_g)、C (O)、C (O) O、O C (O)、S (O)、S (O)₂、S (O)₂ NH、NH S (O)₂、C (O) N (R_g)、N (R_g) C (O)、又は N (R_g) C (O) N (R_g) からなる群から選択され、ここで、各 R_g が独立に H 又は C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又はtert-ブチル）を表し、また前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖に 2 個以上の基 R_e が挿入されているとき、各基 R_e 同士は直接に接続されておらず；各基 R_f はシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、アルキニレン、アルケニレン又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキレン、前記アリーレン、前記ヘテロシクリレン及び前記ヘテロアリーレンは、互いに独立に、さらに重水素、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又はtert-ブチル）、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル（例えば任意に完全に重水素化されたシクロプロピル、任意に完全に重水素化されたシクロブチル、任意に完全に重水素化されたシクロペンチル又は任意に完全に重水素化されたシクロヘキシル）、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、 $\text{CD}_3\text{-O}$ 、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-（例えば任意に重水素化された C_{1-3} アルキルNH-、例えば $\text{CH}_3\text{NH-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH-}$ 又は $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$ ）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば $\text{F}_3\text{C-}$ 、 $\text{FCH}_2\text{-}$ 、 $\text{F}_2\text{CH-}$ 、 $\text{ClCH}_2\text{-}$ 、 $\text{Cl}_2\text{CH-}$ 、 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{-}$ 、 $\text{CF}_3\text{CHF-}$ 、 $\text{CHF}_2\text{CF}_2\text{-}$ 、 $\text{CHF}_2\text{CHF-}$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{-}$ 又は $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{-}$ ）、 $\text{NH}_2\text{-C}_{1-6}$ アルキレン（例えば $\text{NH}_2\text{-C}_{1-3}$ アルキレン、例えば $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 及び $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC (O)-（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル-NHC (O)-、例えば $\text{CH}_3\text{-NHC (O)-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-NHC (O)-}$ ）

10

20

30

40

50

ー及び $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$ 、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ （例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、例えば $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 及び $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ）、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換される。

【0069】

いくつかの実施形態において、前記式 (I I) の化合物が部分重水素化され（例えば 1 ~ 20 個の重水素を有する）又は完全に重水素化され、かつ W が任意に置換された窒素含有単環ヘテロシクリル、任意に置換された窒素含有架橋ヘテロシクリル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、又は任意に置換されたアリールを表す場合、L I N は結合、任意に置換されたメチレン、又は任意に置換された直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンを表し、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖には一個又は複数個（例えば 1-10 個、1-8 個又は 1-6 個、例えば 1、2、3、4、5 又は 6 個）の基 R_e 及び／又は一個又は複数個（例えば 1-10 個、1-8 個又は 1-6 個、例えば 1、2、3、4、5 又は 6 個）の基 R_f 若しくは一個又は複数個（例えば 1-10 個、1-8 個又は 1-6 個、例えば 1、2、3、4、5 又は 6 個）の基 R_e と R_f の任意の組み合わせが任意に挿入されており、前記基 R_e 、 R_f 又は基 R_e と R_f の組み合わせにより、前記炭素主鎖の一对若しくは複数対（例えば 1-10 対、1-8 対又は 1-6 対、例えば 1、2、3、4、5 又は 6 対）の隣接する炭素原子間の炭素-炭素結合が開裂し；各基 R_e が O、N(R_g)、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_g)$ 、 $\text{N}(\text{R}_g)\text{C}(\text{O})$ 、又は $\text{N}(\text{R}_g)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_g)$ からなる群から選択され、ここで、各 R_g が独立に H 又は C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又はtert-ブチル）を表し、また前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖に 2 個以上の基 R_e が挿入されているとき、各基 R_e 同士は直接に接続されておらず；各基 R_f はシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、アルキニレン、アルケニレン又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキレン、前記アリーレン、前記ヘテロシクリレン及び前記ヘテロアリーレンは、互いに独立に、さらに重水素、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又はtert-ブチル）、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル（例えば任意に完全に重水素化されたシクロプロピル、任意に完全に重水素化されたシクロブチル、任意に完全に重水素化されたシクロペンチル又は任意に完全に重水素化されたシクロヘキシル）、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、 $\text{CD}_3-\text{O}-$ 、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-（例えば任意に重水素化された C_{1-3} アルキルNH-、例えば $\text{CH}_3\text{NH}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}-$ 又は $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ ）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば $\text{F}_3\text{C}-$ 、 FCH_2- 、 $\text{F}_2\text{CH}-$ 、 ClCH_2- 、 $\text{Cl}_2\text{CH}-$ 、 CF_3 、 CF_2- 、 $\text{CF}_3\text{CHF}-$ 、 CHF_2CF_2- 、 $\text{CHF}_2\text{CHF}-$ 、 CF_3CH_2- 又は $\text{CH}_2\text{ClCH}_2-$ ）、 $\text{NH}_2-\text{C}_{1-6}$ アルキレン（例えば $\text{NH}_2-\text{C}_{1-3}$ アルキレン-、例えば NH_2CH_2- 、 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 及び $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル-NHC(O)-、例えば $\text{CH}_3-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$ 及び $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$ ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ （例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、例えば $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 及び CH_3CH_2

10

20

30

40

50

$\text{CH}_2 - \text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され；

ここで、前記メチレンと前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンは、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ基、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、シアノ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチル）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば $\text{F}_3\text{C}-$ 、 FCH_2- 、 $\text{F}_2\text{CH}-$ 、 ClCH_2- 、 $\text{Cl}_2\text{CH}-$ 、 CF_3CF_2- 、 $\text{CF}_3\text{CHF}-$ 、 CHF_2CF_2- 、 $\text{CHF}_2\text{CHF}-$ 、 CF_3CH_2- 又は $\text{CH}_2\text{ClCH}_2-$ ）、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル（例えば任意に完全に重水素化されたシクロプロピル、任意に完全に重水素化されたシクロブチル、任意に完全に重水素化されたシクロペンチル又は任意に完全に重水素化されたシクロヘキシル）、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、 $\text{CD}_3-\text{O}-$ 、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は *tert*-ブトキシ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $\text{NH}-$ （例えば任意に重水素化された C_{1-3} アルキル- $\text{NH}-$ 、例えば $\text{CH}_3\text{NH}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}-$ 又は $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ ）、 $\text{NH}_2-\text{C}_{1-6}$ アルキレン（例えば $\text{NH}_2-\text{C}_{1-3}$ アルキレン-、例えば NH_2CH_2- 、 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 及び $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $\text{NHC}(\text{O})-$ （例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル- $\text{NHC}(\text{O})-$ 、例えば $\text{CH}_3-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$ 及び $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$ ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ （例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、例えば $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 及び $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ）又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個（例えば 1-10 個、1-8 個又は 1-6 個、例えば 1、2、3、4、5 又は 6 個）の置換基で任意に置換される。
【0070】

いくつかの実施形態において、前記式 (II) の化合物が部分重水素化又は完全に重水素化された場合、W が水素、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、脱離基、 CHO 、 COOH 、 NH_2 、ヒドロキシ又はメルカプト基を表すとき、LIN は任意に置換されたメチレン、又は任意に置換された直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンを表し、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖には一個又は複数個（例えば 1-10 個、1-8 個又は 1-6 個、例えば 1、2、3、4、5 又は 6 個）の基 R_e 及び／又は一個又は複数個（例えば 1-10 個、1-8 個又は 1-6 個、例えば 1、2、3、4、5 又は 6 個）の基 R_f 若しくは一個又は複数個（例えば 1-10 個、1-8 個又は 1-6 個、例えば 1、2、3、4、5 又は 6 個）の基 R_e と R_f の任意の組み合わせが任意に挿入されており、前記基 R_e 、 R_f 又は基 R_e と R_f の組み合わせにより、前記炭素主鎖の一对若しくは複数対（例えば 1-10 対、1-8 対又は 1-6 対、例えば 1、2、3、4、5 又は 6 対）の隣接する炭素原子間の炭素-炭素結合が開裂し；各基 R_e が O 、 $\text{N}(\text{R}_g)$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_g)$ 、 $\text{N}(\text{R}_g)\text{C}(\text{O})$ 、又は $\text{N}(\text{R}_g)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_g)$ からなる群から選択され、ここで、各 R_g が独立に H 又は C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチル）を表し、また前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖に 2 個以上の基 R_e が挿入されているとき、各基 R_e 同士は直接に接続されておらず；各基 R_f はシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、アルキニレン、アルケニレン又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキレン、前記アリーレン、前記ヘテロシクリレン及び前記ヘテロアリーレンは、互いに独立にさらに、重水素、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル

、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は*tert*-ブチル)、任意に重水素化された C_3-6 シクロアルキル(例えば任意に完全に重水素化されたシクロプロピル、任意に完全に重水素化されたシクロブチル、任意に完全に重水素化されたシクロペンチル又は任意に完全に重水素化されたシクロヘキシル)、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、任意に重水素化された C_1-6 アルコキシ(例えば任意に重水素化された C_1-4 アルコキシ、例えばメトキシ、 CD_3-O- 、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ)、任意に重水素化された C_1-6 アルキル-NH-(例えば任意に重水素化された C_1-3 アルキル-NH-、例えば CH_3NH- 、 CH_3CH_2NH- 又は $CH_3CH_2CH_2NH-$)、ハロゲン化 C_1-6 アルキル(例えばハロゲン化 C_1-4 アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2-)、 NH_2-C_1-6 アルキレン(例えば NH_2-C_1-3 アルキレン-、例えば NH_2CH_2- 、 $NH_2CH_2CH_2-$ 及び $NH_2CH_2CH_2CH_2-$)、任意に重水素化された C_1-6 アルキル-NHC(O)- (例えば任意に重水素化された C_1-4 アルキル-NHC(O)-、例えば $CH_3-NHC(O)-$ 、 $CH_3CH_2-NHC(O)-$ 及び $CH_3CH_2CH_2-NHC(O)-$)、任意に重水素化された C_1-6 アルキル-C(O)NH-(例えば任意に重水素化された C_1-4 アルキル-C(O)NH-、例えば $CH_3-C(O)NH-$ 、 $CH_3CH_2-C(O)NH-$ 及び $CH_3CH_2CH_2-C(O)NH-$)、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換される。

10

20

【0071】

いくつかの実施形態において、前記式(II)の化合物が部分重水素化され(例えば1~20個の重水素を有する)又は完全に重水素化され、且つWが水素、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、脱離基、CHO、COOH、 NH_2 、ヒドロキシ又はメルカプト基を表す場合、LINは、任意に置換されたメチレン、又は任意に置換された直鎖又は分岐鎖の C_2-30 アルキレンを表し、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C_2-30 アルキレンの炭素主鎖には一個又は複数個(例えば1-10個、1-8個又は1-6個、例えば1、2、3、4、5又は6個)の基 R_e 及び/又は一個又は複数個(例えば1-10個、1-8個又は1-6個、例えば1、2、3、4、5又は6個)の基 R_f 又は一個又は複数個(例えば1-10個、1-8個又は1-6個、例えば1、2、3、4、5又は6個)の基 R_e と R_f の任意の組み合わせが任意に挿入されており、前記基 R_e 、 R_f 又は基 R_e と R_f の組み合わせにより、前記炭素主鎖の一对若しくは複数対(例えば1-10対、1-8対又は1-6対、例えば1、2、3、4、5又は6対)の隣接する炭素原子間の炭素-炭素結合が開裂し;各基 R_e がO、 $N(R_g)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)_2NH$ 、 $NHS(O)_2$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)N(R_g)$ 、 $N(R_g)C(O)$ 、又は $N(R_g)C(O)N(R_g)$ からなる群から選択され、ここで、各 R_g が独立にH又は C_1-6 アルキル(例えば C_1-4 アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は*tert*-ブチル)を表し、また前記直鎖又は分岐鎖の C_2-30 アルキレンの炭素主鎖に2個以上の基 R_e が挿入されているとき、各基 R_e 同士は直接に接続されておらず;各基 R_f はシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、アルキニレン、アルケニレン又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキレン、前記アリーレン、前記ヘテロシクリレン及び前記ヘテロアリーレンは、互いに独立にさらに、重水素、任意に重水素化された C_1-6 アルキル(例えば任意に重水素化された C_1-4 アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は*tert*-ブチル)、任意に重水素化された C_3-6 シクロアルキル(例えば任意に完全に重水素化されたシクロプロピル、任意に完全に重水素化されたシクロブチル、任意に完全に重水素化されたシクロペンチル又は任意に完全に重水素化されたシクロヘキシル)、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨ

30

40

50

ウ素)、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ(例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、 CD_3-O- 、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ)、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-(例えば任意に重水素化された C_{1-3} アルキル-NH-、例えば CH_3NH- 、 CH_3CH_2NH- 又は $CH_3CH_2CH_2NH-$)、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル(例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2-)、 NH_2-C_{1-6} アルキレン(例えば NH_2-C_{1-3} アルキレン-、例えば NH_2CH_2- 、 $NH_2CH_2CH_2-$ 及び $NH_2CH_2CH_2CH_2-$)、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-(例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル-NHC(O)-、例えば $CH_3-NHC(O)-$ 、 $CH_3CH_2-NHC(O)-$ 及び $CH_3CH_2CH_2-NHC(O)-$)、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH-(例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル-C(O)NH-、例えば $CH_3-C(O)NH-$ 、 $CH_3CH_2-C(O)NH-$ 及び $CH_3CH_2CH_2-C(O)NH-$)、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され；

ここで、前記メチレンと前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンは、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ基、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、シアノ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル(例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は*tert*-ブチル)、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル(例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2-)、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル(例えば任意に完全に重水素化されたシクロプロピル、任意に完全に重水素化されたシクロブチル、任意に完全に重水素化されたシクロペンチル又は任意に完全に重水素化されたシクロヘキシル)、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ(例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、 CD_3-O- 、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ)、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-(例えば任意に重水素化された C_{1-3} アルキル-NH-、例えば CH_3NH- 、 CH_3CH_2NH- 又は $CH_3CH_2CH_2NH-$)、 NH_2-C_{1-6} アルキレン(例えば NH_2-C_{1-3} アルキレン-、例えば NH_2CH_2- 、 $NH_2CH_2CH_2-$ 及び $NH_2CH_2CH_2CH_2-$)、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-(例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル-NHC(O)-、例えば $CH_3-NHC(O)-$ 、 $CH_3CH_2-NHC(O)-$ 及び $CH_3CH_2CH_2-NHC(O)-$)、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH-(例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル-C(O)NH-、例えば $CH_3-C(O)NH-$ 、 $CH_3CH_2-C(O)NH-$ 及び $CH_3CH_2CH_2-C(O)NH-$)又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個(例えば1-10個、1-8個又は1-6個、例えば1、2、3、4、5又は6個)の置換基で任意に置換される。

【0072】

いくつかの実施形態において、前記式(II)の化合物が重水素化されていないとき、LINは任意に置換されたメチレンを表し、またWは任意に置換された窒素含有単環ヘテロシクリル又は任意に置換された窒素含有架橋ヘテロシクリルを表し；

ここで、前記メチレンは、任意に、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ基、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、シアノ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル(例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は*tert*-ブチル)、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル(例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CH

F-、 CHF_2CF_2 -、 CHF_2CHF -、 CF_3CH_2 -又は CH_2ClCH_2 -)、任意に重水素化された C_3-6 シクロアルキル(例えば任意に完全に重水素化されたシクロプロピル、任意に完全に重水素化されたシクロブチル、任意に完全に重水素化されたシクロペンチル又は任意に完全に重水素化されたシクロヘキシル)、任意に重水素化された C_1-6 アルコキシ(例えば任意に重水素化された C_1-4 アルコキシ、例えばメトキシ、 $\text{CD}_3\text{-O-}$ 、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ)、任意に重水素化された C_1-6 アルキル-NH- (例えば任意に重水素化された C_1-3 アルキル-NH-、例えば $\text{CH}_3\text{NH-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH-}$ 又は $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$)、 $\text{NH}_2\text{-C}_1-6$ アルキレン(例えば $\text{NH}_2\text{-C}_1-3$ アルキレン-、例えば $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 及び $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$)、任意に重水素化された C_1-6 アルキル-NHC(O)- (例えば任意に重水素化された C_1-4 アルキル-NHC(O)-、例えば $\text{CH}_3\text{-NHC(O)-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-NHC(O)-}$ 及び $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NHC(O)-}$)、任意に重水素化された C_1-6 アルキル-C(O)NH- (例えば任意に重水素化された C_1-4 アルキル-C(O)NH-、例えば $\text{CH}_3\text{-C(O)NH-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C(O)NH-}$ 及び $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(O)NH-}$)又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個(例えば1又は2個)の置換基で置換される。

【0073】

いくつかの実施形態において、前記式(II)の化合物が重水素化されていない場合、LINが任意に置換されたメチレンを表し、 R_c がピペラジニルを表し、またWが任意に置換された窒素含有単環ヘテロシクリルを表すとき、前記ピペラジニルは置換されたものである。いくつかの実施形態において、 R_c で表されるピペラジニルは、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ基、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、シアノ、CHO、任意に重水素化された C_1-6 アルキル(例えば任意に重水素化された C_1-4 アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は*tert*-ブチル)、ハロゲン化 C_1-6 アルキル(例えばハロゲン化 C_1-4 アルキル、例えば $\text{F}_3\text{C-}$ 、 $\text{FCH}_2\text{-}$ 、 $\text{F}_2\text{CH-}$ 、 $\text{ClCH}_2\text{-}$ 、 $\text{Cl}_2\text{CH-}$ 、 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{-}$ 、 $\text{CF}_3\text{CHF-}$ 、 $\text{CHF}_2\text{CF}_2\text{-}$ 、 $\text{CHF}_2\text{CHF-}$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{-}$ 又は $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{-}$)、任意に重水素化された C_3-6 シクロアルキル(例えば任意に完全に重水素化されたシクロプロピル、任意に完全に重水素化されたシクロブチル、任意に完全に重水素化されたシクロペンチル又は任意に完全に重水素化されたシクロヘキシル)、任意に重水素化された C_1-6 アルコキシ(例えば任意に重水素化された C_1-4 アルコキシ、例えばメトキシ、 $\text{CD}_3\text{-O-}$ 、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ)、任意に重水素化された C_1-6 アルキル-NH- (例えば任意に重水素化された C_1-3 アルキル-NH-、例えば $\text{CH}_3\text{NH-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH-}$ 又は $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$)、 $\text{NH}_2\text{-C}_1-6$ アルキレン(例えば $\text{NH}_2\text{-C}_1-3$ アルキレン-、例えば $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 及び $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$)、任意に重水素化された C_1-6 アルキル-NHC(O)- (例えば任意に重水素化された C_1-4 アルキル-NHC(O)-、例えば $\text{CH}_3\text{-NHC(O)-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-NHC(O)-}$ 及び $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NHC(O)-}$)、任意に重水素化された C_1-6 アルキル-C(O)NH- (例えば任意に重水素化された C_1-4 アルキル-C(O)NH-、例えば $\text{CH}_3\text{-C(O)NH-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C(O)NH-}$ 及び $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(O)NH-}$)又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される1-4個(例えば1-3個又は1-2個、例えば1、2、3又は4個)の置換基で置換される。いくつかの実施形態において、LINで表されるメチレンは、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ基、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、シアノ、任意に重水素化された C_1-6 アルキル(例えば任意に重水素化された C_1-4 アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は*tert*-ブチル)、ハロゲン化 C_1-6 アルキル(例えばハロゲン化 C_1-4 アルキル、例えば $\text{F}_3\text{C-}$ 、F

10

20

30

40

50

CH_2- 、 $\text{F}_2\text{CH}-$ 、 ClCH_2- 、 $\text{Cl}_2\text{CH}-$ 、 CF_3CF_2- 、 $\text{CF}_3\text{CHF}-$ 、 CHF_2CF_2- 、 $\text{CHF}_2\text{CHF}-$ 、 CF_3CH_2- 又は $\text{CH}_2\text{ClCH}_2-$ ）、任意に重水素化された C_3-6 シクロアルキル（例えば任意に完全に重水素化されたシクロプロピル、任意に完全に重水素化されたシクロブチル、任意に完全に重水素化されたシクロペンチル又は任意に完全に重水素化されたシクロヘキシル）、任意に重水素化された C_1-6 アルコキシ（例えば任意に重水素化された C_1-4 アルコキシ、例えばメトキシ、 $\text{CD}_3-\text{O}-$ 、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ）、任意に重水素化された C_1-6 アルキル- $\text{NH}-$ （例えば任意に重水素化された C_1-3 アルキル- $\text{NH}-$ 、例えば $\text{CH}_3\text{NH}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}-$ 又は $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ ）、 NH_2-C_1-6 アルキレン（例えば NH_2-C_1-3 アルキレン、例えば NH_2CH_2- 、 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 及び $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、任意に重水素化された C_1-6 アルキル- $\text{NHC}(\text{O})-$ （例えば任意に重水素化された C_1-4 アルキル- $\text{NHC}(\text{O})-$ 、例えば $\text{CH}_3-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$ 及び $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$ ）、任意に重水素化された C_1-6 アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ （例えば任意に重水素化された C_1-4 アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、例えば $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 及び $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ）又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個（例えば1又は2個）の置換基で任意に置換される。いくつかの実施形態において、Wで表される窒素含有単環ヘテロシクリルは、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ基、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、シアノ、 CHO 、 COOH 、 N_3 、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシ、 C_1-6 アルキル、重水素化 C_1-6 アルキル、ハロゲン化 C_1-6 アルキル、任意に置換された C_3-8 シクロアルキル（例えば、重水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト基、シアノ、 CHO 、 COOH 、 N_3 、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシからなる群から選択される一個又は複数個、例えば1-6個、例えば1、2、3、4、5又は6個の置換基で置換されたもの）、任意に置換された4員～9員ヘテロシクリル（例えば重水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト基、シアノ、 CHO 、 COOH 、 N_3 、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシからなる群から選択される一個又は複数個、例えば1-6個、例えば1、2、3、4、5又は6個の置換基で置換されたもの）、 C_1-6 アルコキシ（例えば C_1-4 アルコキシ、例えばメトキシ、 $\text{CD}_3-\text{O}-$ 、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ）、重水素化 C_1-6 アルキル- $\text{O}-$ （例えば完全に重水素化された C_1-4 アルコキシ、例えば $\text{CD}_3-\text{O}-$ 、完全に重水素化されたエトキシ、完全に重水素化されたプロポキシ、完全に重水素化されたイソプロポキシ、完全に重水素化されたブトキシ、完全に重水素化された*sec*-ブトキシ又は完全に重水素化された*tert*-ブトキシ）、 C_1-6 アルキル- $\text{NH}-$ （例えば C_1-3 アルキル- $\text{NH}-$ 、例えば $\text{CH}_3\text{NH}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}-$ 又は $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ ）、重水素化 C_1-6 アルキル- $\text{NH}-$ （例えば完全に重水素化された C_1-3 アルキル- $\text{NH}-$ 、例えば $\text{CD}_3\text{NH}-$ 、 $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{NH}-$ 又は $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{CD}_2\text{NH}-$ ）、 NH_2-C_1-6 アルキレン（例えば NH_2-C_1-3 アルキレン、例えば NH_2CH_2- 、 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 及び $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、 C_1-6 アルキル- $\text{NHC}(\text{O})-$ （例えば C_1-4 アルキル- $\text{NHC}(\text{O})-$ 、例えば $\text{CH}_3-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$ 、及び $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$ ）、重水素化 C_1-6 アルキル- $\text{NHC}(\text{O})-$ （例えば完全に重水素化された C_1-4 アルキル- $\text{NHC}(\text{O})-$ 、例えば $\text{CD}_3-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $\text{CD}_3\text{CD}_2-\text{NHC}(\text{O})-$ 、及び $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{CD}_2-\text{NHC}(\text{O})-$ ）、 C_1-6 アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ （例えば C_1-4 アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、例えば $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 及び $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ）、重水素化 C_1-6 アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ （例えば完全に重水素化された C_1-4 アルキル-

10

20

30

40

50

C(O)NH-、例えば $CD_3-C(O)NH-$ 、 $CD_3CD_2-C(O)NH-$ 及び $CD_3CD_2CD_2-C(O)NH-$ 又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個（例えば1-10個、1-8個又は1-6個、例えば1、2、3、4、5又は6個）の置換基で任意に置換される。

【0074】

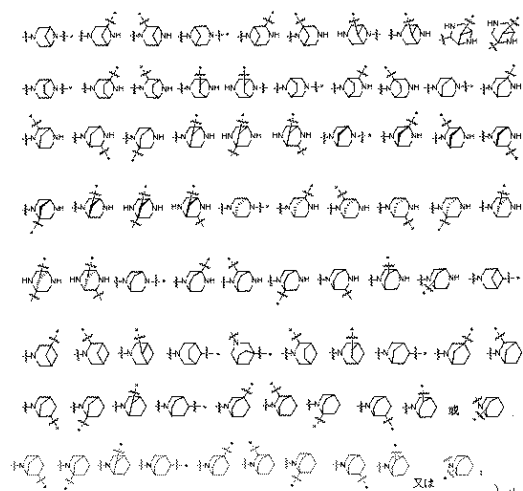
いくつかの実施形態において、前記式(II)の化合物の R_c は、以下の基：

1個の窒素原子を含み且つ窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を任意に含む単環 C_{3-10} ヘテロシクリレン（例えば、ピペリジニレン、ピペラジニレン、モルホリニレン、アゼチジニレン、ピロリジニレン、イミダゾリジレン、ピラゾリジレン、オキサゾリジニレン、チアゾリジニレン、チオモルホリニレン、アゼパニレン、ジアザシクロヘプタニレン、アザシクロオクチレン又はジアザシクロオクチレン）；又は

10

1個の窒素原子を含み且つ窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を任意に含む C_{5-20} 架橋ヘテロシクリレン（例えば、アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニレン、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニレン、アザビシクロ[3.2.1]オクタニレン、アザビシクロ[2.2.2]オクタニレン、ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニレン、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニレン、ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニレン又はジアザビシクロ[2.2.2]オクタニレン、例えば以下の基：

【化16】



20

30

を表し、

ここで、符号*は基 U_1 との接続点を表し、

ここで、単環 C_{3-10} ヘテロシクリレン及び C_{5-20} 架橋ヘテロシクリレンは、それぞれ独立に、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ基、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、シアノ、CHO、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又はtert-ブチル）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル（例えば任意に完全に重水素化されたシクロプロピル、任意に完全に重水素化されたシクロブチル、任意に完全に重水素化されたシクロペンチル又は任意に完全に重水素化されたシクロヘキシル）、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、 CD_3-O- 、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-（例えば任意に重水素化された C_{1-3} アルキル-NH-、例えば CH_3NH- 、 CH_3CH_2NH- 又は $CH_3CH_2CH_2NH-$ ）、 NH_2-C_{1-6} アルキレン（例えば NH_2-C_{1-3} アルキレン、例

40

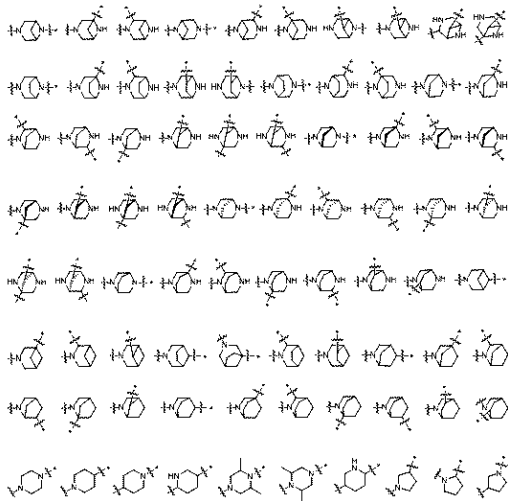
50

例えば NH_2CH_2- 、 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 及び $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $\text{NHC}(\text{O})-$ （例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル- $\text{NHC}(\text{O})-$ 、例えば $\text{CH}_3-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$ 及び $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$ ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ （例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、例えば $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 及び $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ）又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個（例えば 1-10 個、1-8 個又は 1-6 個、例えば 1、2、3、4、5 又は 6 個）の置換基で任意に置換される。

【0075】

いくつかの実施形態において、前記式 (II) の化合物の R_c は以下の基：

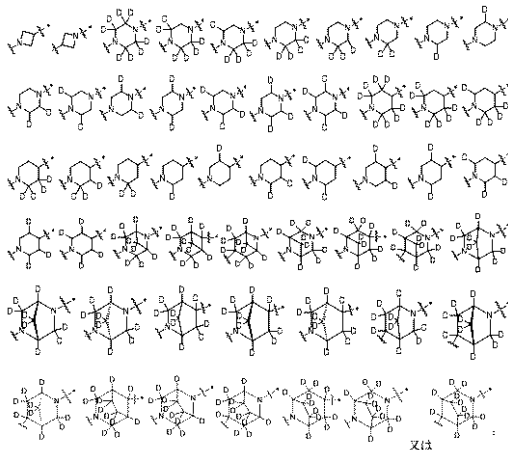
【化 17】



10

20

【化 18】



30

40

を表し、

ここで、符号 * は基 U_1 との接続点を表す。

【0076】

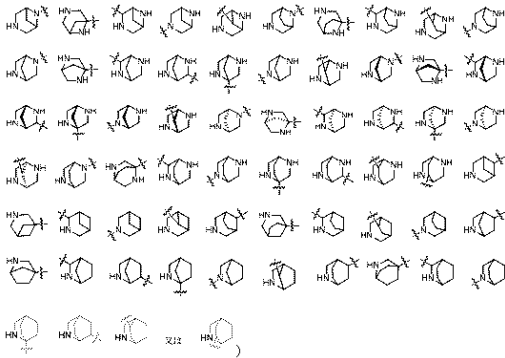
いくつかの実施形態において、前記式 (II) の化合物の W は以下の基：

1 個の窒素原子を含み且つ窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を任意に含む単環 C_{3-10} ヘテロシクリル（例えば、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアザシクロヘプタニル、アザシクロオクチル又はジアザシクロオクチル）；又は

50

1 個の窒素原子を含み且つ窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を任意に含む C_{5-20} 架橋ヘテロシクリル（例えば、アザビシクロ [3, 1, 1] ヘプタニル、アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタニル、アザビシクロ [3, 2, 1] オクタニル、アザビシクロ [2, 2, 2] オクタニル、ジアザビシクロ [3, 1, 1] ヘプタニル、ジアザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタニル、ジアザビシクロ [3, 2, 1] オクタニル又はジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタニル、例えば以下の基：

【化 19】



10

；あるいは、

飽和又は部分的不飽和の単環又は二環又は多環 C_{3-20} 環状炭化水素基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、デカリニル、オクタヒドロペンタレニル、オクタヒドロ-1H-インデニル、 C_{7-11} スピロシクロアルキル、アダマンタニル、ノルアダマンタニル、ボルニル、ビスシクロ [2, 2, 1] ヘプチル又はビスシクロ [2, 2, 1] ヘプテニル）；あるいは、

20

ヘテロアリール、例えば、独立に酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を 1 個又は複数個（例えば 1-4 個、例えば 1, 2, 3 又は 4 個）含む 5 員～20 員単環又は二環の C_{5-20} 芳香族環基（例えば、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [2, 1, 3] オキサジアゾリル、ベンゾ [2, 1, 3] チアジアゾリル、ベンゾ [1, 2, 3] チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル、1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジル、1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジル、4H-フルオロ [3, 2-b] ピロリル、ピロロ [2, 1-b] チアゾリル、又はイミダゾ [2, 1-b] チアゾリル）；あるいは

30

任意に 1 個又は複数個（例えば 1-3 個、例えば 1, 2 又は 3 個）の縮合環を含む C_{5-14} アリール（例えばフェニル、又はナフチル又はフルオレニル）；

40

を表し、

ここで、前記単環 C_{3-10} ヘテロシクリル、前記 C_{5-20} 架橋ヘテロシクリル、前記 C_{3-20} 環状炭化水素基、前記ヘテロアリール及び前記 C_{5-14} アリールは、それぞれ独立に、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ基、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、シアノ、CHO、COOH、 N_3 、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{3-8} シクロアルキル（例えば重水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト基、シアノ、CHO、COOH、 N_3 、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシからなる群から選択される一個又は複数個（

50

例えば1-6個、例えば1、2、3、4、5又は6個)の置換基で置換されたもの)、任意に置換された4員~9員ヘテロシクリル(例えば重水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト基、シアノ、CHO、COOH、N₃、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシからなる群から選択される一個又は複数個、例えば1-6個、例えば1、2、3、4、5又は6個の置換基で置換されたもの)、C₁-6アルコキシ(例えばC₁-4アルコキシ、例えばメトキシ、CD₃-O-、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ)、重水素化C₁-6アルキル-O-(例えば完全に重水素化されたC₁-4アルコキシ、例えばCD₃-O-、完全に重水素化されたエトキシ、完全に重水素化されたプロポキシ、完全に重水素化されたイソプロポキシ、完全に重水素化されたブトキシ、完全に重水素化されたsec-ブトキシ又は完全に重水素化されたtert-ブトキシ)、C₁-6アルキル-NH-(例えばC₁-3アルキル-NH-、例えばCH₃NH-、CH₃CH₂NH-又はCH₃CH₂CH₂NH-)、重水素化C₁-6アルキル-NH-(例えば完全に重水素化されたC₁-3アルキル-NH-、例えばCD₃NH-、CD₃CD₂NH-又はCD₃CD₂CD₂NH-)、NH₂-C₁-6アルキレン(例えばNH₂-C₁-3アルキレン-、例えばNH₂CH₂-、NH₂CH₂CH₂-及びNH₂CH₂CH₂CH₂-)、C₁-6アルキル-NHC(O)- (例えばC₁-4アルキル-NHC(O)-、例えばCH₃-NHC(O)-、CH₃CH₂-NHC(O)-及びCH₃CH₂CH₂-NHC(O)-)、重水素化C₁-6アルキル-NHC(O)- (例えば完全に重水素化されたC₁-4アルキル-NHC(O)-、例えばCD₃-NHC(O)-、CD₃CD₂-NHC(O)-及びCD₃CD₂CD₂-NHC(O)-)、C₁-6アルキル-C(O)NH-(例えばC₁-4アルキル-C(O)NH-、例えばCH₃-C(O)NH-、CH₃CH₂-C(O)NH-及びCH₃CH₂CH₂-C(O)NH-)、重水素化C₁-6アルキル-C(O)NH-(例えば完全に重水素化されたC₁-4アルキル-C(O)NH-、例えばCD₃-C(O)NH-、CD₃CD₂-C(O)NH-及びCD₃CD₂CD₂-C(O)NH-)又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個(例えば1-10個、1-8個又は1-6個、例えば1、2、3、4、5又は6個)の置換基で任意に置換される。

10

20

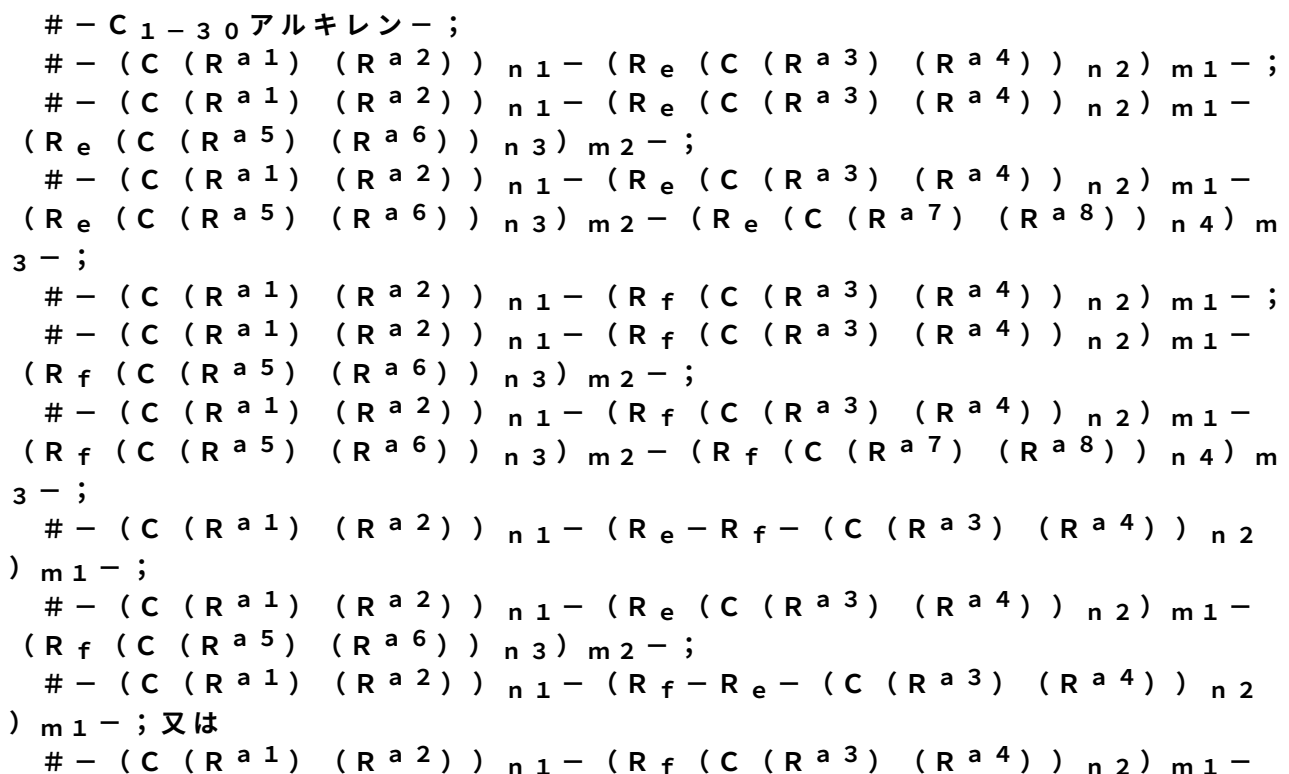
30

40

50

【0077】

いくつかの実施形態において、前記式(II)の化合物のLINは以下の式の構造：



($R_e(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2-}$; を表し、

ここで、各基 R_e は、 O 、 $N(R_g)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)_2NH$ 、 $NHS(O)_2$ 、 $C(O)N(R_g)$ 、 $N(R_g)C(O)$ 、又は $N(R_g)C(O)N(R_g)$ からなる群から選択され、ここで、各 R_g は独立に H 又は C_{1-6} アルキルを表し；各基 R_f は、シクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、アルキニレン、アルケニレン又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキレン、前記アリーレン、前記ヘテロシクリレン及び前記ヘテロアリーレンは、互いに独立に、さらに、重水素、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチル）、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル（例えば任意に完全に重水素化されたシクロプロピル、任意に完全に重水素化されたシクロブチル、任意に完全に重水素化されたシクロペンチル又は任意に完全に重水素化されたシクロヘキシル）、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、 CD_3-O- 、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は *tert*-ブトキシ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $NH-$ （例えば任意に重水素化された C_{1-3} アルキル- $NH-$ 、例えば CH_3NH- 、 CH_3CH_2NH- 又は $CH_3CH_2CH_2NH-$ ）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）、 NH_2-C_{1-6} アルキレン（例えば NH_2-C_{1-3} アルキレン-、例えば NH_2CH_2- 、 $NH_2CH_2CH_2-$ 及び $NH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $NHC(O)-$ （例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル- $NHC(O)-$ 、例えば $CH_3-NHC(O)-$ 、 $CH_3CH_2-NHC(O)-$ 及び $CH_3CH_2CH_2-NHC(O)-$ ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $C(O)NH-$ （例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル- $C(O)NH-$ 、例えば $CH_3-C(O)NH-$ 、 $CH_3CH_2-C(O)NH-$ 及び $CH_3CH_2CH_2-C(O)NH-$ ）、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され；

前記 C_{1-30} アルキレンの一個又は複数個（例えば 1-30 個）の CH_2 の水素は、さらに、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ基、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、シアノ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチル）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル（例えば任意に完全に重水素化されたシクロプロピル、任意に完全に重水素化されたシクロブチル、任意に完全に重水素化されたシクロペンチル又は任意に完全に重水素化されたシクロヘキシル）、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、 CD_3-O- 、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は *tert*-ブトキシ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $NH-$ （例えば任意に重水素化された C_{1-3} アルキル- $NH-$ 、例えば CH_3NH- 、 CH_3CH_2NH- 又は $CH_3CH_2CH_2NH-$ ）、 NH_2-C_{1-6} アルキレン（例えば NH_2-C_{1-3} アルキレン-、例えば NH_2CH_2- 、 $NH_2CH_2CH_2-$ 及び $NH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $NHC(O)-$ （例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル- $NHC(O)-$ 、例えば $CH_3-NHC(O)-$ 、 $CH_3CH_2-NHC(O)-$ 及び $CH_3CH_2CH_2-NHC(O)-$ ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- C

(O)NH- (例えば任意に重水素化されたC₁₋₄アルキル-C(O)NH-、例えばCH₃-C(O)NH-、CH₃CH₂-C(O)NH-及びCH₃CH₂CH₂-C(O)NH-)又はそれらの任意の組み合わせからなる群から任意に選択され；

R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}、R^{a4}、R^{a5}、R^{a6}、R^{a7}及びR^{a8}は、それぞれ独立に、H、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ基、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、シアノ、任意に重水素化されたC₁₋₆アルキル(例えば任意に重水素化されたC₁₋₄アルキル、例えばメチル、CD₃、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又はtert-ブチル)、ハロゲン化C₁₋₆アルキル(例えばハロゲン化C₁₋₄アルキル、例えばF₃C-、FCH₂-、F₂CH-、ClCH₂-、Cl₂CH-、CF₃CF₂-、CF₃CHF-、CHF₂CF₂-、CHF₂CHF-、CF₃CH₂-又はCH₂ClCH₂-)、任意に重水素化されたC₃₋₆シクロアルキル(例えば任意に完全に重水素化されたシクロプロピル、任意に完全に重水素化されたシクロブチル、任意に完全に重水素化されたシクロペンチル又は任意に完全に重水素化されたシクロヘキシル)、任意に重水素化されたC₁₋₆アルコキシ(例えば任意に重水素化されたC₁₋₄アルコキシ、例えばメトキシ、CD₃-O-、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ)、任意に重水素化されたC₁₋₆アルキル-NH- (例えば任意に重水素化されたC₁₋₃アルキル-NH-、例えばCH₃NH-、CH₃CH₂NH-又はCH₃CH₂CH₂NH-)、NH₂-C₁₋₆アルキレン(例えばNH₂-C₁₋₃アルキレン-、例えばNH₂CH₂-、NH₂CH₂CH₂-及びNH₂CH₂CH₂CH₂-)、任意に重水素化されたC₁₋₆アルキル-NHC(O)- (例えば任意に重水素化されたC₁₋₄アルキル-NHC(O)-、例えばCH₃-NHC(O)-、CH₃CH₂-NHC(O)-及びCH₃CH₂CH₂-NHC(O)-)、任意に重水素化されたC₁₋₆アルキル-C(O)NH- (例えば任意に重水素化されたC₁₋₄アルキル-C(O)NH-、例えばCH₃-C(O)NH-、CH₃CH₂-C(O)NH-及びCH₃CH₂CH₂-C(O)NH-)又はそれらの任意の組み合わせを表し；

符号#は、基U₂との接続点を表し；及び

n₁、n₂、n₃、n₄、m₁、m₂、m₃は、それぞれ独立に、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は15の整数からなる群から選択される。

【0078】

いくつかの実施形態において、前記式(II)の化合物のLINは以下の式の構造：

#-(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}-(O(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}-；
 #-(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}-(O(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}-(O(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2}-；
 #-(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}-(O(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}-(O(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2}-(O(C(R^{a7})(R^{a8}))_{n4})_{m3}-；
 #-(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}-(N(R_g)(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}-；
 #-(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}-(N(R_g)(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}-(N(R_g)(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2}-；
 #-(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}-(N(R_g)(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}-(N(R_g)(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2}-(N(R_g)(C(R^{a7})(R^{a8}))_{n4})_{m3}-；
 #-(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}-(C(O)N(R_g)-(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}-；
 #-(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}-(C(O)N(R_g)-(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}-(C(O)N(R_g)-(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2}-；
 #-(C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1}-(C(O)N(R_g)-(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1}-(C(O)N(R_g)-(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2}-(C(

$O) N(R_g) - (C(R^{a7})(R^{a8}))_{n4} m3 - ;$
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (C(O)N(R_g) - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2} m1 - (O - (C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3} m2 - ;$
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - C(O)N(R_g) - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2} - (O(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3} m1 - ;$
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (N(R_g)C(O) - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2} m1 - ;$
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (N(R_g)C(O) - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2} m1 - (O - (C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3} m2 - ;$
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (N(R_g)C(O) - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2} m1 - (O - (C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3} m2 - (O - (C(R_g)(R^{a8}))_{n4} m3 - ;$
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - N(R_g)C(O) - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2} - (O(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3} m1 - ;$
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - N(R_g)C(O)N(R_g) - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2} - ;$
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - C(O) - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2} - ;$
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (アリーレン - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2} m1 - ;$
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (アリーレン - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2} m1 - アリーレン - (C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3} - ;$
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (ヘテロシクリレン - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2} m1 - ;$
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (ヘテロシクリレン - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2} m1 - (ヘテロシクリレン - (C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3} m2 - ;$
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (ヘテロアリーレン - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2} m1 - ;$
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (ヘテロアリーレン - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2} m1 - (ヘテロアリーレン - (C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3} m2 - ;$
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (シクロアルキレン - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2} m1 - ;$
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (シクロアルキレン - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2} m1 - (シクロアルキレン - (C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3} m2 - ;$

ここで、各 R_g は、独立に H 又は C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチル）を表し；

10

20

30

40

50

前記シクロアルキレン、前記アリーレン、前記ヘテロシクリレン及び前記ヘテロアリーレンは、互いに独立にさらに、重水素、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチル）、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル（例えば任意に完全に重水素化されたシクロプロピル、任意に完全に重水素化されたシクロブチル、任意に完全に重水素化されたシクロペンチル又は任意に完全に重水素化されたシクロヘキシル）、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、 CD_3-O- 、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は *tert*-ブトキシ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $NH-$ （例えば任意に重水素化された C_{1-3} アルキル- $NH-$ 、例えば CH_3NH- 、 CH_3CH_2NH- 又は $CH_3CH_2CH_2NH-$ ）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3

CHF-、CHF₂CF₂-、CHF₂CHF-、CF₃CH₂-又はCH₂ClCH₂-)、NH₂-C₁₋₆アルキレン(例えばNH₂-C₁₋₃アルキレン-、例えばNH₂CH₂-、NH₂CH₂CH₂-及びNH₂CH₂CH₂CH₂-)、任意に重水素化されたC₁₋₆アルキル-NHC(O)- (例えば任意に重水素化されたC₁₋₄アルキル-NHC(O)-、例えばCH₃-NHC(O)-、CH₃CH₂-NHC(O)-及びCH₃CH₂CH₂-NHC(O)-)、任意に重水素化されたC₁₋₆アルキル-C(O)NH- (例えば任意に重水素化されたC₁₋₄アルキル-C(O)NH-、例えばCH₃-C(O)NH-、CH₃CH₂-C(O)NH-及びCH₃CH₂CH₂-C(O)NH-)、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され;

10

R^a₁、R^a₂、R^a₃、R^a₄、R^a₅、R^a₆、R^a₇及びR^a₈は、それぞれ独立に、H、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ基、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、シアノ、任意に重水素化されたC₁₋₆アルキル(例えば任意に重水素化されたC₁₋₄アルキル、例えばメチル、CD₃、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又はtert-ブチル)、ハロゲン化C₁₋₆アルキル(例えばハロゲン化C₁₋₄アルキル、例えばF₃C-、FCH₂-、F₂CH-、ClCH₂-、Cl₂CH-、CF₃CF₂-、CF₃CHF-、CHF₂CF₂-、CHF₂CHF-、CF₃CH₂-又はCH₂ClCH₂-)、任意に重水素化されたC₃₋₆シクロアルキル(例えば任意に完全に重水素化されたシクロプロピル、任意に完全に重水素化されたシクロブチル、任意に完全に重水素化されたシクロペンチル又は任意に完全に重水素化されたシクロヘキシル)、任意に重水素化されたC₁₋₆アルコキシ(例えば任意に重水素化されたC₁₋₄アルコキシ、例えばメトキシ、CD₃-O-、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ)、任意に重水素化されたC₁₋₆アルキル-NH- (例えば任意に重水素化されたC₁₋₃アルキル-NH-、例えばCH₃NH-、CH₃CH₂NH-又はCH₃CH₂CH₂NH-)、NH₂-C₁₋₆アルキレン(例えばNH₂-C₁₋₃アルキレン-、例えばNH₂CH₂-、NH₂CH₂CH₂-及びNH₂CH₂CH₂CH₂-)、任意に重水素化されたC₁₋₆アルキル-NHC(O)- (例えば任意に重水素化されたC₁₋₄アルキル-NHC(O)-。例えばCH₃-NHC(O)-、CH₃CH₂-NHC(O)-、及びCH₃CH₂CH₂-NHC(O)-)、任意に重水素化されたC₁₋₆アルキル-C(O)NH- (例えば任意に重水素化されたC₁₋₄アルキル-C(O)NH-、例えばCH₃-C(O)NH-、CH₃CH₂-C(O)NH-及びCH₃CH₂CH₂-C(O)NH-)又はそれらの任意の組み合わせを表し;

20

30

符号#は、基U₂との接続点を表し;及び

n₁、n₂、n₃、n₄、m₁、m₂、m₃は、それぞれ独立に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14又は15の整数からなる群から選択される。

【0079】

いくつかの実施形態において、前記式(II)の化合物のLINは以下の基:

#-CH₂-、#-(CH₂)₂-、#-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₄-、#-(CH₂)₅-、#-(CH₂)₆-、#-(CH₂)₇-、#-(CH₂)₈-、#-(CH₂)₉-、#-(CH₂)₁₀-、#-(CH₂)₁₁-、#-(CH₂)₁₂-、#-(CH₂)₁₃-、#-(CH₂)₁₄-、#-(CH₂)₁₅-、#-(CH₂)₁₆-、#-(CH₂)₁₇-、#-(CH₂)₁₈-、#-(CH₂)₁₉-、#-(CH₂)₂₀-、#-(CH₂)₂₁-、#-(CH₂)₂₂-、#-(CH₂)₂₅-、又は#-(CH₂)₃₀-; #-CH₂-O-CH₂-、#-CH₂-O-(CH₂)₂-、#-(CH₂)₁-O-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₁-O-(CH₂)₄-、#-(CH₂)₂-O-(CH₂)₅-、#-(CH₂)₁-O-(CH₂)₆-、#-(CH₂)₁-O-(CH₂)₇-、#-(CH₂)₁-O-(CH₂)₈-、#-(CH₂)₁-O-(CH₂)₉-、#-(CH₂)₁-O-(CH₂)₁₀-、#-(CH₂)₂-O-(C

40

50

$H_2)$ 1-、#-(CH_2) 2-O-(CH_2) 2-、#-(CH_2) 2-O-(CH_2)
 3-、#-(CH_2) 2-O-(CH_2) 4-、#-(CH_2) 2-O-(CH_2) 5-、
 #-(CH_2) 2-O-(CH_2) 6-、#-(CH_2) 2-O-(CH_2) 7-、#-(CH_2)
 2-O-(CH_2) 8-、#-(CH_2) 2-O-(CH_2) 9-、#-(CH_2)
 2-O-(CH_2) 10-、#-(CH_2) 2-O-(CH_2) 11-、#-(CH_2)
 2-O-(CH_2) 12-、#-(CH_2) 3-O-(CH_2) 1-、#-(CH_2) 3-O-
 (CH₂) 2-、#-(CH_2) 3-O-(CH₂) 3-、#-(CH_2) 3-O-(CH_2)
 4-、#-(CH_2) 3-O-(CH₂) 5-、#-(CH_2) 3-O-(CH₂)
 6-、#-(CH_2) 3-O-(CH₂) 7-、#-(CH_2) 4-O-(CH₂) 1-
 、#-(CH_2) 4-O-(CH₂) 2-、#-(CH_2) 4-O-(CH₂) 3-、#- 10
 (CH₂) 4-O-(CH₂) 4-、#-(CH_2) 4-O-(CH₂) 5-、#-(CH₂)
 4-O-(CH₂) 6-、#-(CH_2) 5-O-(CH₂) 1-、#-(CH_2) 5-
 O-(CH₂) 2-、#-(CH_2) 5-O-(CH₂) 3-、#-(CH_2) 5-O-
 (CH₂) 4-、#-(CH_2) 5-O-(CH₂) 5-、#-(CH_2) 6-O-(CH₂)
 1-、#-(CH_2) 6-O-(CH₂) 2-、#-(CH_2) 6-O-(CH₂) 3-
 -、#-(CH_2) 6-O-(CH₂) 4-、#-(CH_2) 7-O-(CH₂) 1-、#-
 -(CH₂) 7-O-(CH₂) 2-、#-(CH_2) 7-O-(CH₂) 3-、#-(C
 H₂) 8-O-(CH₂) 1-、#-(CH_2) 8-O-(CH₂) 2-、#-CH(CH₃)
 3)-O-(CH₂) 1-、#-CH(CH₃)-O-(CH₂) 2-、#-CH(CH₃)
)-O-(CH₂) 3-、#-CH(CH₃)-O-(CH₂) 4-、#-CH(CH₃)
)-O-(CH₂) 5-、#-CH(CH₃)-O-(CH₂) 6-、#-CH(CH₃)
)-O-(CH₂) 7-、#-CH(CH₃)-O-(CH₂) 8-、#-CH(CH₃)
)-O-(CH₂) 9-、#-CH(CH₃)-O-(CH₂) 10-、#-CH₂-(
 O(CH₂) 2) 2-、#-CH₂-(O(CH₂) 2) 3-、#-CH₂-(O(CH₂)
) 2) 4-、#-CH₂-(O(CH₂) 2) 5-、#-CH₂-(O(CH₂) 2) 6-
 、#-CH₂-(O(CH₂) 2) 7-、#-CH₂-(O(CH₂) 2) 8-、#-CH
 2-(O(CH₂) 2) 9-、#-CH₂-(O(CH₂) 2) 10-、#-CH₂-(O
 (CH₂) 2) 1-OCH₂-、#-CH₂-(O(CH₂) 2) 2-OCH₂-、#-C
 H₂-(O(CH₂) 2) 3-OCH₂-、#-CH₂-(O(CH₂) 2) 4-OCH₂-
 -、#-CH₂-(O(CH₂) 2) 5-OCH₂-、#-CH₂-(O(CH₂) 2) 6
 -OCH₂-、#-CH₂-(O(CH₂) 2) 7-OCH₂-、#-CH₂-(O(CH₂)
 2) 2) 8-OCH₂-、#-CH₂-(O(CH₂) 2) 9-OCH₂-、#-CH₂-(
 (O(CH₂) 2) 10-OCH₂-、#-(CH₂) 2-(O(CH₂) 2) 2-、#-
 (CH₂) 2-(O(CH₂) 2) 3-、#-(CH₂) 2-(O(CH₂) 2) 4-、#-
 -(CH₂) 2-(O(CH₂) 2) 5-、#-(CH₂) 2-(O(CH₂) 2) 6-、
 #-(CH₂) 2-(O(CH₂) 2) 7-、#-(CH₂) 2-(O(CH₂) 2) 8-
 、#-(CH₂) 2-(O(CH₂) 2) 9-、#-(CH₂) 2-(O(CH₂) 2) 1
 0-、#-(CH₂) 3-(O(CH₂) 2) 2-、#-(CH₂) 3-(O(CH₂) 2)
) 3-、#-(CH₂) 3-(O(CH₂) 2) 4-、#-(CH₂) 3-(O(CH₂)
 2) 5-、#-(CH₂) 3-(O(CH₂) 2) 6-、#-(CH₂) 3-(O(CH₂)
) 2) 7-、#-(CH₂) 3-(O(CH₂) 2) 8-、#-(CH₂) 3-(O(CH₂)
 2) 2) 9-、#-(CH₂) 3-(O(CH₂) 2) 10-、#-(CH₂) 4-(O(
 CH₂) 2) 2-、#-(CH₂) 4-(O(CH₂) 2) 3-、#-(CH₂) 4-(O
 (CH₂) 2) 4-、#-(CH₂) 4-(O(CH₂) 2) 5-、#-(CH₂) 4-(
 O(CH₂) 2) 6-、#-(CH₂) 4-(O(CH₂) 2) 7-、#-(CH₂) 4-(
 (O(CH₂) 2) 8-、#-(CH₂) 4-(O(CH₂) 2) 9-、#-(CH₂) 4-
 -(O(CH₂) 2) 10-、#-CH₂-(O(CH₂) 3) 2-、#-CH₂-(O(
 CH₂) 3)
 3-、#-CH₂-(O(CH₂) 3) 4-、#-CH₂-(O(CH₂) 3) 5-、#-
 CH₂-(O(CH₂) 3) 6-、#-CH₂-(O(CH₂) 3) 7-、#-CH₂-(50

O(CH₂)₃)₈-、#-CH₂-(O(CH₂)₃)₉-、#-CH₂-(O(CH₂)₃)₁₀-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₃)₂-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₃)₃-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₃)₄-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₃)₅-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₃)₆-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₃)₇-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₃)₈-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₃)₉-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₃)₁₀-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₃)₂-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₃)₃-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₃)₄-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₃)₅-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₃)₆-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₃)₇-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₃)₈-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₃)₉-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₃)₁₀-、#-CH₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-、#-CH₂-(O(CH₂)₂)₂-(O(CH₂)₃)₂-、#-CH₂-(O(CH₂)₂)₃-(O(CH₂)₃)₃-、#-CH₂-(O(CH₂)₂)₄-(O(CH₂)₃)₄-、#-CH₂-(O(CH₂)₂)₅-(O(CH₂)₃)₅-、#-CH₂-(O(CH₂)₂)₆-(O(CH₂)₃)₆-、#-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₂)₂-(O(CH₂)₃)₂-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₂)₃-(O(CH₂)₃)₃-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₂)₄-(O(CH₂)₃)₄-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₂)₅-(O(CH₂)₃)₅-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₂)₆-(O(CH₂)₃)₆-、#-(CH₂)₃-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₂)₂-(O(CH₂)₃)₂-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₂)₃-(O(CH₂)₃)₃-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₂)₄-(O(CH₂)₃)₄-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₂)₅-(O(CH₂)₃)₅-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₂)₆-(O(CH₂)₃)₆-、#-CH₂-O-(CH₂)₃-O-(CH₂)₂-、#-CH₂-(O(CH₂)₃)₂-(O(CH₂)₂)₂-、#-CH₂-(O(CH₂)₃)₃-(O(CH₂)₂)₃-、#-CH₂-(O(CH₂)₃)₄-(O(CH₂)₂)₄-、#-CH₂-(O(CH₂)₃)₅-(O(CH₂)₂)₅-、#-CH₂-(O(CH₂)₃)₆-(O(CH₂)₂)₆-、#-(CH₂)₃-O-(CH₂)₃-O-(CH₂)₂-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₃)₂-(O(CH₂)₂)₂-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₃)₃-(O(CH₂)₂)₃-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₃)₄-(O(CH₂)₂)₄-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₃)₅-(O(CH₂)₂)₅-、#-(CH₂)₃-(O(CH₂)₃)₆-(O(CH₂)₂)₆-、#-CH₂-O-(CH₂)₂-O-CH₂-、#-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-CH₂-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₂)₂-O-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₂)₃-O-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₂-(O(CH₂)₂)₄-O-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₅-(O(CH₂)₂)₂-O-(CH₂)₅-、#-(CH₂)₅-(O(CH₂)₂)₂-O-(CH₂)₆-、#-(CH₂)₁-N(R_g)-(CH₂)₁-、#-(CH₂)₁-N(R_g)-(CH₂)₂-、#-(CH₂)₁-N(R_g)-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₁-N(R_g)-(CH₂)₄-、#-(CH₂)₁-N(R_g)-(CH₂)₅-、#-(CH₂)₁-N(R_g)-(CH₂)₆-、#-(CH₂)₁-N(R_g)-(CH₂)₇-、#-(CH₂)₁-N(R_g)-(CH₂)₈-、#-(CH₂)₁-N(R_g)-(CH₂)₉-、#-(CH₂)₁-N(R_g)-(CH₂)₁₀-、#-(CH₂)₂-N(R_g)-(CH₂)₁-、#-(CH₂)₂-N(R_g)-(CH₂)₂-、#-(CH₂)₂-N(R_g)-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₂-N(R_g)-(CH₂)₄-、#-(CH₂)₂-N

(R_g) - (CH₂)₅-、#-(CH₂)₂-N(R_g)-(CH₂)₆-、#-(CH₂)₂-N(R_g)-(CH₂)₇-、#-(CH₂)₂-N(R_g)-(CH₂)₈-、
 #-(CH₂)₂-N(R_g)-(CH₂)₉-、#-(CH₂)₂-N(R_g)-(CH₂)₁₀-、#-(CH₂)₂-N(R_g)-(CH₂)₁₁-、
 #-(CH₂)₂-N(R_g)-(CH₂)₁₂-、#-(CH₂)₃-N(R_g)-(CH₂)₁-、#-(CH₂)₃-N(R_g)-(CH₂)₂-、#-(CH₂)₃-N(R_g)-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₄-N(R_g)-(CH₂)₁-、#-(CH₂)₄-N(R_g)-(CH₂)₂-、#-(CH₂)₄-N(R_g)-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₄-N(R_g)-(CH₂)₄-、#-(CH₂)₅-N(R_g)-(CH₂)₁-、#-(CH₂)₅-N(R_g)-(CH₂)₂-、#-(CH₂)₅-N(R_g)-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₅-N(R_g)-(CH₂)₄-、#-(CH₂)₅-N(R_g)-(CH₂)₅-、#-(CH₂)₆-N(R_g)-(CH₂)₁-、#-(CH₂)₆-N(R_g)-(CH₂)₂-、#-(CH₂)₆-N(R_g)-(CH₂)₃-、
 #-(CH₂)₇-N(R_g)-(CH₂)₁-、#-(CH₂)₇-N(R_g)-(CH₂)₂-、#-(CH₂)₇-N(R_g)-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₈-N(R_g)-(CH₂)₁-、#-(CH₂)₈-N(R_g)-(CH₂)₂-、#-(CH₂)₈-N(R_g)-(CH₂)₃-、#-CH(CH₃)-N(R_g)-(CH₂)₁-、#-CH(CH₃)-N(R_g)-(CH₂)₂-、#-CH(CH₃)-N(R_g)-(CH₂)₃-、#-CH(CH₃)-N(R_g)-(CH₂)₄-、#-CH(CH₃)-N(R_g)-(CH₂)₅-、#-CH(CH₃)-N(R_g)-(CH₂)₆-、#-CH(CH₃)-N(R_g)-(CH₂)₇-、#-CH(CH₃)-N(R_g)-(CH₂)₈-、#-CH(CH₃)-N(R_g)-(CH₂)₉-、#-CH(CH₃)-N(R_g)-(CH₂)₁₀-、#-CH₂C(O)NHCH₂-、#-(CH₂)₂C(O)NH(CH₂)₂-、#-(CH₂)₂C(O)NH(CH₂)₃-、#-(CH₂)₂C(O)NH(CH₂)₄-、#-(CH₂)₂C(O)NH(CH₂)₅-、#-(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₃-、#-(CH₂)₃C(O)NH(CH₂)₄-、#-(CH₂)₄C(O)NH(CH₂)₄-、#-(CH₂)₅C(O)NH(CH₂)₅-、#-(CH₂)₆C(O)NH(CH₂)₇-、#-(CH₂)₆C(O)NH(CH₂)₆-、#-(CH₂)₇C(O)NH(CH₂)₇-、#-(CH₂)₈C(O)NH(CH₂)₈-、U-(CH₂)₉C(O)NH(CH₂)₉-、#-(CH₂)₁₀C(O)NH(CH₂)₁₀-、#-(CH₂)₂C(O)NH(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-、#-CH₂NHC(O)CH₂-、#-(CH₂)₂NHC(O)(CH₂)₂-、#-(CH₂)₂NHC(O)(CH₂)₃-、#-(CH₂)₂NHC(O)(CH₂)₄-、#-(CH₂)₂NHC(O)(CH₂)₅-、#-(CH₂)₃NHC(O)(CH₂)₃-、#-(CH₂)₃NHC(O)(CH₂)₄-、#-(CH₂)₄NHC(O)(CH₂)₄-、#-(CH₂)₅NHC(O)(CH₂)₅-、#-(CH₂)₆NHC(O)(CH₂)₇-、#-(CH₂)₆NHC(O)(CH₂)₆-、#-(CH₂)₇NHC(O)(CH₂)₇-、#-(CH₂)₈NHC(O)(CH₂)₈-、#-(CH₂)₉NHC(O)(CH₂)₉-、#-(CH₂)₁₀NHC(O)(CH₂)₁₀-、#-(CH₂)₄NHC(O)(CH₂)₈-、#-(CH₂)₂NHC(O)(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-、#-(CH₂)₄NHC(O)CH₂-、#-CH₂-ピペリジニレン-CH₂-、#-CH₂-ピペリジニレン-(CH₂)₂-、#-CH₂-ピペリジニレン-(CH₂)₃-、#-CH₂-ピペリジニレン-(CH₂)₄-、#-CH₂-ピペリジニレン-(CH₂)₅-、#-CH₂-ピペリジニレン-(CH₂)₆-、#-CH₂-ピペリジニレン-(CH₂)₇-、#-CH₂-ピペリジニレン-(CH₂)₈-、#-(CH₂)₂-ピペリジニレン-(CH₂)₁-、#-(CH₂)₂-ピペリジニレン-(CH₂)₂-、#-(CH₂)₂-ピペリジニレン-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₂-ピペリジニレン-(CH₂)₄-、#-(CH₂)₂-ピペリジニレン-(CH₂)₅-、#-(CH₂)₂-ピペリジニレン-(CH₂)₆-、#-(CH₂)₂-ピペリジニレン-(CH₂)₇-、#-(CH₂)₂-ピペリジニレン-(CH₂)₈-、#-(CH₂)₂-ピペリジニレン-(CH₂)₉-、#-(CH₂)₂-ピペリジニレン-(CH₂)₁₀-、#-(CH₂)₂-ピペリジニレン-(CH₂)₁₁-、#-(CH₂)₂-ピペリジニレン-(CH₂)₁₂-、#-(CH₂)₃-ピペリジニレン-(CH₂)₁-、#-(CH₂)₃-ピペリジニレン-(CH₂)₂-、#-(CH₂)₃-ピペリジニレン-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₃-ピペリジニレン-(CH₂)₄-、#-(CH₂)₃-ピペリジニレン-(CH₂)₅-、#-(CH₂)₃-ピペリジニレン-(CH₂)₆-、#-(CH₂)₃-ピペリジニレン-(CH₂)₇-、#-(CH₂)₃-ピペリジニレン-(CH₂)₈-、#-(CH₂)₃-ピペリジニレン-(CH₂)₉-、#-(CH₂)₃-ピペリジニレン-(CH₂)₁₀-、#-(CH₂)₃-ピペリジニレン-(CH₂)₁₁-、#-(CH₂)₃-ピペリジニレン-(CH_{2</}

$H_2)$ 8-、#-(CH_2)₃-ピペリジニレン- CH_2 -、#-(CH_2)₃-ピペリ
 ジニレン-(CH_2)₂-、#-(CH_2)₃-ピペリジニレン-(CH_2)₃-、#-
 (CH_2)₃-ピペリジニレン-(CH_2)₄-、#-(CH_2)₃-ピペリジニレン-
 (CH_2)₅-、#-(CH_2)₃-ピペリジニレン-(CH_2)₆-、#-(CH_2)₃-
 ピペリジニレン-(CH_2)₇-、#-(CH_2)₃-ピペリジニレン-(CH_2)₈-
 -、#-(CH_2)₄-ピペリジニレン- CH_2 -、#-(CH_2)₄-ピペリジニレン-
 (CH_2)₂-、#-(CH_2)₄-ピペリジニレン-(CH_2)₃-、#-(CH_2)
 4-ピペリジニレン-(CH_2)₄-、#-(CH_2)₄-ピペリジニレン-(CH_2)₅-
 -、#-(CH_2)₄-ピペリジニレン-(CH_2)₆-、#-(CH_2)₄-ピペリジ
 ニレン-(CH_2)₇-、#-(CH_2)₄-ピペリジニレン-(CH_2)₈-、#-(
 CH_2)₅-ピペリジニレン-(CH_2)₁-、#-(CH_2)₅-ピペリジニレン-(
 CH_2)₂-、#-(CH_2)₅-ピペリジニレン-(CH_2)₃-、#-(CH_2)₅-
 ピペリジニレン-(CH_2)₄-、#-(CH_2)₅-ピペリジニレン-(CH_2)₅-
 -、#-(CH_2)₅-ピペリジニレン-(CH_2)₆-、#-(CH_2)₅-ピペリジニ
 レン-(CH_2)₇-、#-(CH_2)₅-ピペリジニレン-(CH_2)₈-、#-(CH_2)
 6-ピペリジニレン-(CH_2)₁-、#-(CH_2)₆-ピペリジニレン-(CH_2)
 2-、#-(CH_2)₆-ピペリジニレン-(CH_2)₃-、#-(CH_2)₆-ピ
 ペリジニレン-(CH_2
) 4-、#-(CH_2)₆-ピペリジニレン-(CH_2)₅-、#-(CH_2)₆-ピペ
 リジニレン-(CH_2)₆-、#-(CH_2)₆-ピペリジニレン-(CH_2)₇-、#
 -(CH_2)₆-ピペリジニレン-(CH_2)₈-、#-(CH_2)₇-ピペリジニレン
 -(CH_2)₁-、#-(CH_2)₇-ピペリジニレン-(CH_2)₂-、#-(CH_2)
 7-ピペリジニレン-(CH_2)₃-、#-(CH_2)₇-ピペリジニレン-(CH_2)₄-
 -、#-(CH_2)₇-ピペリジニレン-(CH_2)₈-、#-(CH_2)₈-ピペリジ
 ニレン- CH_2 -、#-(CH_2)₈-ピペリジニレン-(CH_2)₂-、#-(CH_2
) 8-ピペリジニレン-(CH_2)₃-、#-(CH_2)₈-ピペリジニレン-(CH_2
) 4-、#-(CH_2)₈-ピペリジニレン-(CH_2)₅-、#-(CH_2)₈-ピペ
 リジニレン-(CH_2)₆-、#-(CH_2)₈-ピペリジニレン-(CH_2)₇-、#
 -(CH_2)₈-ピペリジニレン-(CH_2)₈-、#- CH_2 -N(R_g)- CH_2 -
 ピペリジニレン- CH_2 -、#- CH_2 -N(R_g)- CH_2 -ピペリジニレン-(CH
 2) 2-、#- CH_2 -N(R_g)- CH_2 -ピペリジニレン-(CH_2)₃-、#- CH
 2-N(R_g)- CH_2 -ピペリジニレン-(CH_2)₄-、#- CH_2 -N(R_g)-
 CH_2 -ピペリジニレン-(CH_2)₅-、#- CH_2 -N(R_g)- CH_2 -ピペリジ
 ニレン-(CH_2)₆-、#- CH_2 -N(R_g)- CH_2 -ピペリジニレン-(CH_2
) 7-、#- CH_2 -N(R_g)- CH_2 -ピペリジニレン-(CH_2)₈-、#- CH_2
 -N(R_g)-(CH₂)₂-ピペリジニレン- CH_2 -、#- CH_2 -N(R_g)-(CH₂)
 2-ピペリジニレン-(CH₂)₂-、#- CH_2 -N(R_g)-(CH₂)₂-
 ピペリジニレン-(CH₂)₃-、#- CH_2 -N(R_g)-(CH₂)₂-ピペリジニ
 レン-(CH₂)₄-、#- CH_2 -N(R_g)-(CH₂)₂-ピペリジニレン-(C
 H₂)₅-、#- CH_2 -N(R_g)-(CH₂)₂-ピペリジニレン-(CH₂)₆-、
 #- CH_2 -N(R_g)-(CH₂)₂-ピペリジニレン-(CH₂)₇-、#- CH_2
 -N(R_g)-(CH₂)₂-ピペリジニレン-(CH₂)₈-、#-(CH₂)₂-N
 (R_g)- CH_2 -ピペリジニレン- CH_2 -、#-(CH₂)₂-N(R_g)- CH_2 -
 ピペリジニレン-(CH₂)₂-、#-(CH₂)₂-N(R_g)- CH_2 -ピペリジ
 ニレン-(CH₂)₃-、#-(CH₂)₂-N(R_g)- CH_2 -ピペリジニレン-(
 CH₂)₄-、#-(CH₂)₂-N(R_g)- CH_2 -ピペリジニレン-(CH₂)₅-
 -、#-(CH₂)₂-N(R_g)- CH_2 -ピペリジニレン-(CH₂)₆-、#-(C
 H₂)₂-N(R_g)- CH_2 -ピペリジニレン-(CH₂)₇-、#-(CH₂)₂-N
 (R_g)- CH_2 -ピペリジニレン-(CH₂)₈-、#-(CH₂)₃-N(R_g)-
 CH_2 -ピペリジニレン- CH_2 -、#-(CH₂)₃-N(R_g)- CH_2 -ピペリジ

10

20

30

40

50

50

ラジニレンー (CH_2)₈ー、#ー (CH_2)₈ーピペラジニレンー CH_2 ー、#ー (CH_2)₈ーピペラジニレンー (CH_2)₂ー、#ー (CH_2)₈ーピペラジニレンー (CH_2)₃ー、#ー (CH_2)₈ーピペラジニレンー (CH_2)₄ー、#ー (CH_2)₈ーピペラジニレンー (CH_2)₅ー、#ー (CH_2)₈ーピペラジニレンー (CH_2)₆ー、#ー (CH_2)₈ーピペラジニレンー (CH_2)₇ー、又は#ー (CH_2)₈ーピペラジニレンー (CH_2)₈ーを表し；

ここで、前記ピペリジニレンと前記ピペラジニレンは、互いに独立に、さらに重水素、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチル）、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル（例えば任意に完全に重水素化されたシクロプロピル、任意に完全に重水素化されたシクロブチル、任意に完全に重水素化されたシクロペンチル又は任意に完全に重水素化されたシクロヘキシル）、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、 $\text{CD}_3\text{-O}$ ー、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は *tert*-ブトキシ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-（例えば任意に重水素化された C_{1-3} アルキル-NH-、例えば CH_3NH ー、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}$ ー又は $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ー）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C ー、 FCH_2 ー、 F_2CH ー、 ClCH_2 ー、 Cl_2CH ー、 CF_3CF_2 ー、 CF_3CHF ー、 CHF_2CF_2 ー、 CHF_2CHF ー、 CF_3CH_2 ー又は CH_2ClCH_2 ー）、 $\text{NH}_2\text{-C}_{1-6}$ アルキレン（例えば $\text{NH}_2\text{-C}_{1-3}$ アルキレンー、例えば NH_2CH_2 ー、 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ー及び $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ー）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル-NHC(O)-、例えば $\text{CH}_3\text{-NH}$ C(O)-、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-NH}$ C(O)-及び $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}$ C(O)-）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH-（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル-C(O)NH-、例えば $\text{CH}_3\text{-C}$ (O) NH-、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C}$ (O) NH-及び $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C}$ (O) NH-）、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され；

各 R_g は、独立に H 又は C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチル）を表し；

符号 # は、基 U_2 との接続点を表し；及び

n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 m_1 、 m_2 、 m_3 はそれぞれ独立に 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は 15 の整数からなる群から選択される。

【0080】

いくつかの実施形態において、前記式 (II) の化合物の R_a は以下の基：

10

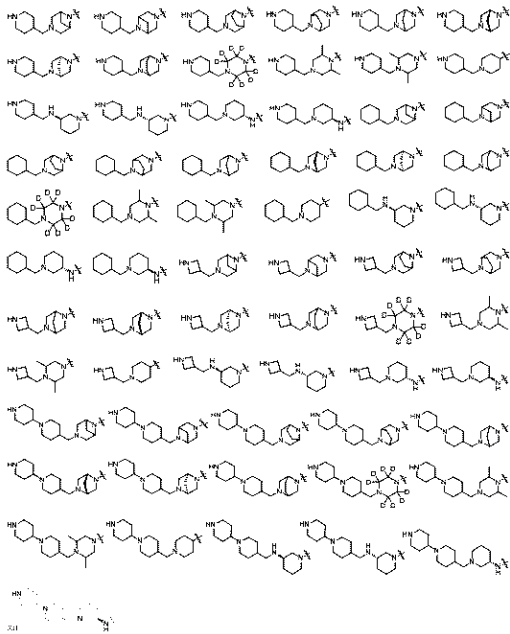
20

30

40

50

【化 2 0】



10

を表し；

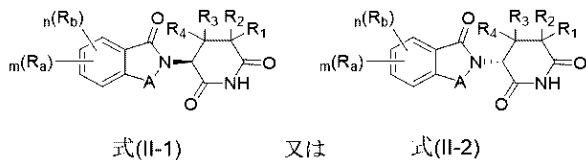
20

ここで、前記基は、任意に部分重水素化又は完全に重水素化される。

【 0 0 8 1】

いくつかの実施形態において、式（Ⅱ）の化合物はまた式（Ⅱ－１）又は式（Ⅱ－２）の化合物でもあり、

【化 2 1】



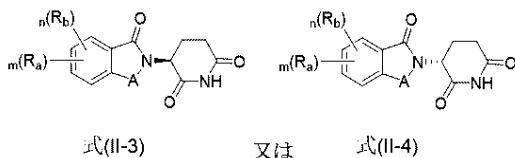
30

ここで、A、R₁、R₂、R₃、R₄、(R_b)_n及び(R_a)_mは上記の式（Ⅱ）の化合物及びその各実施形態で定義されているとおりである。

【 0 0 8 2】

いくつかの実施形態において、式（Ⅱ）の化合物はまた式（Ⅱ－３）又は式（Ⅱ－４）の化合物でもあり、

【化 2 2】



40

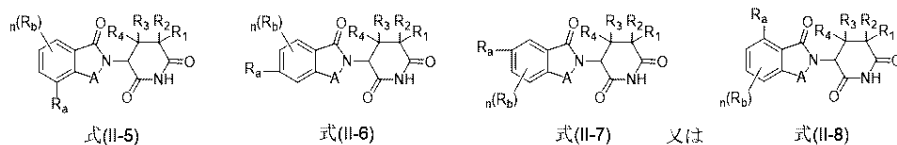
ここで、A、(R_b)_n及び(R_a)_mは上記の式（Ⅱ）の化合物及びその各実施形態で定義されているとおりである。

【 0 0 8 3】

いくつかの実施形態において、式（Ⅱ）の化合物はまた以下の式（Ⅱ－５）、式（Ⅱ－６）、式（Ⅱ－７）又は式（Ⅱ－８）化合物でもあり、

50

【化 2 3】



ここで、A、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 $(R_b)_n$ 及び R_a は上記の式(II)の化合物及びその各実施形態で定義されているとおりである。

【0084】

いくつかの実施態様において、式(II-5)、式(II-6)、式(II-7)又は式(II-8)の化合物で、

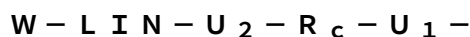
AはCO、 CH_2 又は CD_2 を表し；

R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は*tert*-ブチル）、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、 CD_3-O- 、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ）、又はハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）を表し；

$(R_b)_n$ は前記ベンゼン環がn個の R_b で置換されたことを表し、各 R_b は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は*tert*-ブチル）、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、 CD_3-O- 、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）、 C_{2-6} アルケニル（例えばビニル、プロペニル又はブテニル）、又は C_{2-6} アルキニル（例えばエチニル、プロピニル又はブチニル）を表し；

ここで、nは0、1、2又は3の整数を表し；

R_a は以下の式の構造：



を表し、

ここで、

U_1 と U_2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、結合、 $N(R_d)$ 又はOを表し、ここで、 R_d は、H又は任意に重水素化された C_{1-6} アルキル（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は*tert*-ブチル）を表し；

R_c は、任意に置換された窒素含有単環ヘテロシクリレン、又は任意に置換された窒素含有架橋ヘテロシクリレンを表し；

Wは、水素、任意に置換された窒素含有単環ヘテロシクリル、任意に置換された窒素含有架橋ヘテロシクリル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリール、 C_{2-6} アルケニル（例えばビニル、プロペニル又はブテニル）、 C_{2-6} アルキニル（例えばエチニル、プロピニル又はブチニル）、脱離基

、 CHO 、 COOH 、 NH_2 、ヒドロキシ又はメルカプト基を表し；及び
ここで、

前記化合物が部分重水素化又は完全に重水素化された場合、

W が任意に置換された窒素含有単環ヘテロシクリル、任意に置換された窒素含有架橋ヘテロシクリル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール又は任意に置換されたアリールを表すとき、 LIN は結合、任意に置換されたメチレン、又は任意に置換された直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンを表し、ここで、前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖には一個又は複数個（例えば1-10個、1-8個又は1-6個、例えば1、2、3、4、5又は6個）の基 R_e 及び／又は一個又は複数個（例えば1-10個、1-8個又は1-6個、例えば1、2、3、4、5又は6個）の基 R_f 又は一個又は複数個（例えば1-10個、1-8個又は1-6個、例えば1、2、3、4、5又は6個）の基 R_e と R_f の任意の組み合わせが任意に挿入されており、前記基 R_e 、 R_f 又は基 R_e と R_f の組み合わせにより、前記炭素主鎖の一对若しくは複数対（例えば1-10対、1-8対又は1-6対、例えば1、2、3、4、5又は6対）の隣接する炭素原子間の炭素-炭素結合が開裂し；各基 R_e が O 、 $\text{N}(\text{R}_g)$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_g)$ 、 $\text{N}(\text{R}_g)\text{C}(\text{O})$ 、又は $\text{N}(\text{R}_g)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_g)$ からなる群から選択され、ここで、各 R_g が独立に H 又は C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 sec -ブチル又は tert -ブチル）を表し、および前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖に2個以上の基 R_e が挿入されているとき、各基 R_e 同士は直接に接続されておらず；各基 R_f はシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、アルキニレン、アルケニレン又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキレン、前記アリーレン、前記ヘテロシクリレン及び前記ヘテロアリーレンは、互いに独立に、さらに重水素、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 sec -ブチル又は tert -ブチル）、任意に重水素化された C_3-6 シクロアルキル（例えば任意に完全に重水素化されたシクロプロピル、任意に完全に重水素化されたシクロブチル、任意に完全に重水素化されたシクロペンチル又は任意に完全に重水素化されたシクロヘキシル）、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、 $\text{CD}_3\text{-O-}$ 、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、 sec -ブトキシ又は tert -ブトキシ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- NH- （例えば任意に重水素化された C_{1-3} アルキル- NH- 、例えば $\text{CH}_3\text{NH-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH-}$ 又は $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$ ）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば $\text{F}_3\text{C-}$ 、 $\text{FCH}_2\text{-}$ 、 $\text{F}_2\text{CH-}$ 、 $\text{ClCH}_2\text{-}$ 、 $\text{Cl}_2\text{CH-}$ 、 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{-}$ 、 $\text{CF}_3\text{CHF-}$ 、 $\text{CHF}_2\text{CF}_2\text{-}$ 、 $\text{CHF}_2\text{CHF-}$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{-}$ 又は $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{-}$ ）、 $\text{NH}_2\text{-C}_{1-6}$ アルキレン（例えば $\text{NH}_2\text{-C}_{1-3}$ アルキレン、例えば $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 及び $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $\text{NHC}(\text{O})\text{-}$ （例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル- $\text{NHC}(\text{O})\text{-}$ 、例えば $\text{CH}_3\text{-NHC}(\text{O})\text{-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-NHC}(\text{O})\text{-}$ 及び $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NHC}(\text{O})\text{-}$ ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NH-}$ （例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NH-}$ 、例えば $\text{CH}_3\text{-C}(\text{O})\text{NH-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{NH-}$ 及び $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{NH-}$ ）、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され；又は

W が水素、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、脱離基、 CHO 、 COOH 、 NH_2 、ヒドロキシ又はメルカプト基を表すとき、 LIN は任意に置換されたメチレン、又は任意に置換された直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンを表し、ここで、前記直鎖又

10

20

30

40

50

は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖には任意に一個又は複数個（例えば 1-10 個、1-8 個又は 1-6 個、例えば 1、2、3、4、5 又は 6 個）の基 R_e 及び／又は一個又は複数個（例えば 1-10 個、1-8 個又は 1-6 個、例えば 1、2、3、4、5 又は 6 個）の基 R_f 又は一個又は複数個（例えば 1-10 個、1-8 個又は 1-6 個、例えば 1、2、3、4、5 又は 6 個）の基 R_e と R_f の任意の組み合わせが挿入されており、前記基 R_e 、 R_f 又は基 R_e と R_f の組み合わせにより、前記炭素主鎖の一对若しくは複数対（例えば 1-10 対、1-8 対又は 1-6 対、例えば 1、2、3、4、5 又は 6 対）の隣接する炭素原子間の炭素-炭素結合が開裂し；各基 R_e が O 、 $N(R_g)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)_2NH$ 、 $NHS(O)_2$ 、 $C(O)N(R_g)$ 、 $N(R_g)C(O)$ 、又は $N(R_g)C(O)N(R_g)$ からなる群から選択され、ここで、各 R_g は独立に H 又は C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-4} アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチル）を表し、また前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖に 2 個以上の基 R_e が挿入されているとき、各基 R_e 同士は直接に接続されておらず；各基 R_f はシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、アルキニレン、アルケニレン又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキレン、前記アリーレン、前記ヘテロシクリレン及び前記ヘテロアリーレンは、互いに独立に、さらに重水素、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチル）、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル（例えば任意に完全に重水素化されたシクロプロピル、任意に完全に重水素化されたシクロブチル、任意に完全に重水素化されたシクロペンチル又は任意に完全に重水素化されたシクロヘキシル）、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、 CD_3-O- 、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は *tert*-ブトキシ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $NH-$ （例えば任意に重水素化された C_{1-3} アルキル- $NH-$ 、例えば CH_3NH- 、 CH_3CH_2NH- 又は $CH_3CH_2CH_2NH-$ ）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）、 NH_2-C_{1-6} アルキレン（例えば NH_2-C_{1-3} アルキレン、例えば NH_2CH_2- 、 $NH_2CH_2CH_2-$ 及び $NH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $NHC(O)-$ （例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル- $NHC(O)-$ 、例えば $CH_3-NHC(O)-$ 、 $CH_3CH_2-NHC(O)-$ 及び $CH_3CH_2CH_2-NHC(O)-$ ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $C(O)NH-$ （例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル- $C(O)NH-$ 、例えば $CH_3-C(O)NH-$ 、 $CH_3CH_2-C(O)NH-$ 及び $CH_3CH_2CH_2-C(O)NH-$ ）、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され；又は

前記化合物が重水素化されていない場合、 LIN は任意に置換されたメチレンを表し、及び W は任意に置換された窒素含有単環ヘテロシクリル又は任意に置換された窒素含有架橋ヘテロシクリルを表し；及び

ここで、前記窒素含有単環ヘテロシクリレン、前記窒素含有架橋ヘテロシクリレン、前記窒素含有単環ヘテロシクリル、前記窒素含有架橋ヘテロシクリル、前記シクロアルキル、前記ヘテロアリール及び前記アリールは、それぞれ独立に、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ基、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、シアノ、 CHO 、 $COOH$ 、 N_3 、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシ、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-

ーブチル)、重水素化 C_{1-6} アルキル(例えば完全に重水素化された C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、完全に重水素化されたエチル、完全に重水素化されたプロピル、完全に重水素化されたイソプロピル、完全に重水素化されたブチル、完全に重水素化された sec -ブチル又は完全に重水素化された $tert$ -ブチル)、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{3-8} シクロアルキル(例えば、重水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト基、シアノ、 CHO 、 $COOH$ 、 N_3 、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、 p -トルエンスルホニルオキシからなる群から選択される一個又は複数個(例えば1-10個、1-8個又は1-6個、例えば1、2、3、4、5又は6個)の置換基で置換されたもの)、任意に置換された4員~9員ヘテロシクリル(例えば、重水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メルカプト基、シアノ、 CHO 、 $COOH$ 、 N_3 、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、 p -トルエンスルホニルオキシからなる群から選択される一個又は複数個の置換基で置換されたもの)、 C_{1-6} アルコキシ(例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、 CD_3-O- 、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、 sec -ブトキシ又は $tert$ -ブトキシ)、重水素化 C_{1-6} アルキル- $O-$ 、 C_{1-6} アルキル- $NH-$ (例えば C_{1-3} アルキル- $NH-$ 、例えば CH_3NH- 、 CH_3CH_2NH- 又は $CH_3CH_2CH_2NH-$)、重水素化 C_{1-6} アルキル- $NH-$ (例えば完全に重水素化された C_{1-3} アルキル- $NH-$ 、例えば CD_3NH- 、 CD_3CD_2NH- 又は $CD_3CD_2CD_2NH-$)、 NH_2-C_{1-6} アルキレン(例えば NH_2-C_{1-3} アルキレン、例えば NH_2CH_2- 、 $NH_2CH_2CH_2-$ 及び $NH_2CH_2CH_2CH_2-$)、 C_{1-6} アルキル- $NHC(O)-$ (例えば C_{1-4} アルキル- $NHC(O)-$ 、例えば $CH_3-NHC(O)-$ 、 $CH_3CH_2-NHC(O)-$ 、及び $CH_3CH_2CH_2-NHC(O)-$)、重水素化 C_{1-6} アルキル- $NHC(O)-$ (例えば完全に重水素化された C_{1-4} アルキル- $NHC(O)-$ 、例えば $CD_3-NHC(O)-$ 、 $CD_3CD_2-NHC(O)-$ 、及び $CD_3CD_2CD_2-NHC(O)-$)、 C_{1-6} アルキル- $C(O)NH-$ 、重水素化 C_{1-6} アルキル- $C(O)NH-$ (例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル- $C(O)NH-$ 、例えば $CH_3-C(O)NH-$ 、 $CH_3CH_2-C(O)NH-$ 及び $CH_3CH_2CH_2-C(O)NH-$)又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個(例えば1-10個、1-8個又は1-6個、例えば1、2、3、4、5又は6個)の置換基で任意に置換される。

10

20

30

【0085】

いくつかの実施形態において、以下の表2の式(II)の具体的な化合物及びその塩(薬学的に許容できる塩、例えばそれらの塩酸塩を含む)、医薬前駆体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、多晶型物、立体異性体(鏡像異性体と非鏡像異性体を含む)、又は立体異性体の混合物を提供する。

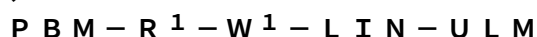
表2 本開示の化合物

式(III)の化合物

【0086】

本開示は、式(III)の化合物又はその塩(薬学的に許容できる塩を含む)、立体異性体(鏡像異性体を含む)、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体を提供し、

40



式(III)

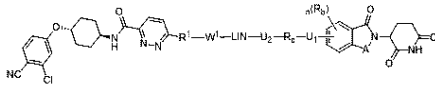
ここで、 PBM 、 R^1 、 W^1 、 LIN と ULM は上記の式(III)の化合物で定義されているとおりである。

【0087】

本開示の式(III)の化合物が重水素で置換されていない場合、式(III)の化合物は以下の式(IV-1)の化合物ではなく、

50

【化 2 4】



式 (I V - 1)

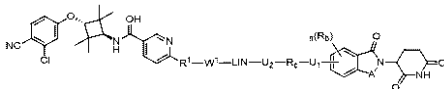
式 (I V - 1) で、 R^1 は結合を表し、 W^1 はピペリジニレンを表し、 $L I N$ はメチレンを表し、 R_c はピペラジニレン、2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタニレン、8-アザビシクロ [3.2.1] オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナニレンを表し、 R_b はフッ素を表し、 n は1、2又は3の整数を表し、及び U_1 と U_2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、 NH 又は O を表し；又は

式 (I V - 1) で、 R^1 は結合を表し、 W^1 はピペラジニレンを表し、 $L I N$ はメチレンを表し、 R_c はピペリジニレン、2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタニレン、8-アザビシクロ [3.2.1] オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナニレンを表し、 R_b はフッ素を表し、 n は1、2又は3の整数を表し、及び U_1 と U_2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、 NH 又は O を表す。

【0088】

本開示の式 (I I I) の化合物が重水素で置換されていない場合、式 (I I I) の化合物は以下の式 (I V - 2) の化合物を含まず、

【化 2 5】



式 (I V - 2)

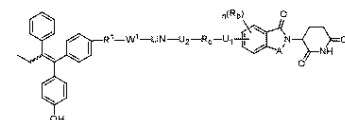
式 (I V - 2) で、 R^1 は結合を表し、 W^1 はピペリジニレンを表し、 $L I N$ はメチレンを表し、 R_c はピペラジニレン、2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタニレン、8-アザビシクロ [3.2.1] オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナニレンを表し、 R_b はフッ素を表し、及び n は1、2又は3の整数を表し、また U_1 と U_2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、 NH 又は O を表し；又は

式 (I V - 2) で、 R^1 は結合を表し、 W^1 はピペラジニレンを表し、 $L I N$ はメチレンを表し、 R_c はピペリジニレン、2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタニレン、8-アザビシクロ [3.2.1] オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナニレンを表し、 R_b はフッ素を表し、 n は1、2又は3の整数を表し、また U_1 と U_2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、 NH 又は O を表す。

【0089】

本開示の式 (I I I) の化合物が重水素で置換されていない場合、式 (I I I) の化合物は以下の式 (I V - 3) の化合物を含まず、

【化 2 6】



式 (I V - 3)

式 (I V - 3) で、 R^1 は結合又は $-O-CH_2-CH_2-$ を表し、 W^1 はピペリジニレンを表し、 $L I N$ はメチレンを表し、 R_c はピペラジニレン、2,5-ジアザビシクロ

〔2.2.1〕ヘプタニレン、8-アザビシクロ〔3.2.1〕オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ〔3.3.1〕ノナニレンを表し、 R_b は水素を表し、また U_1 と U_2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、NH又はOを表し；又は

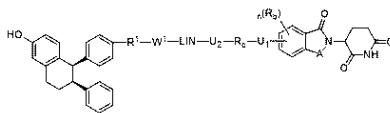
式(IV-3)で、 R^1 は結合又は $-O-CH_2-CH_2-$ を表し、 W^1 はピペラジニレンを表し、LINはメチレンを表し、 R_c はピペラジニレン、2,5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニレン、8-アザビシクロ〔3.2.1〕オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ〔3.3.1〕ノナニレンを表し、 R_b は水素を表し、また U_1 と U_2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、NH又はOを表す。

10

〔0090〕

本開示の式(III)の化合物が重水素で置換されていない場合、式(III)の化合物は以下の式(IV-4)の化合物を含まず、

〔化27〕



式(IV-4)

式(IV-4)で、 R^1 は結合又は $-O-CH_2-CH_2-$ を表し、 W^1 はピペラジニレンを表し、LINはメチレンを表し、 R_c はピペラジニレン、2,5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニレン、8-アザビシクロ〔3.2.1〕オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ〔3.3.1〕ノナニレンを表し、 R_b は水素を表し、また U_1 と U_2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、NH又はOを表し；又は

20

式(IV-4)で、 R^1 は結合又は $-O-CH_2-CH_2-$ を表し、 W^1 はピペラジニレンを表し、LINはメチレンを表し、 R_c はピペラジニレン、2,5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニレン、8-アザビシクロ〔3.2.1〕オクタニレン又は9-エチル-3-メチル-3,9-ジアザビシクロ〔3.3.1〕ノナニレンを表し、 R_b は水素を表し、また U_1 と U_2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して結合、NH又はOを表す。

30

〔0091〕

本開示の式(III)の化合物又はその塩(薬学的に許容できる塩を含む)、立体異性体(鏡像異性体を含む)、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体は、標的タンパク質と結合することが可能であり、標的タンパク質をE3ユビキチンリガーゼへ募集してユビキチン化タグをつけ且つ分解させる。本開示の式(III)の化合物は、特定の標的タンパク質のタイプ又はファミリーを特異的に標的とし、各種の異なる標的タンパク質のタイプ又はファミリーに対する分解/阻害によって、広い薬理活性を示す。

〔0092〕

いくつかの実施形態において、特定の標的タンパク質は以下の表3中の標的タンパク質を含むが、これらに限定されない。

40

表3 応用できる特定の標的タンパク質

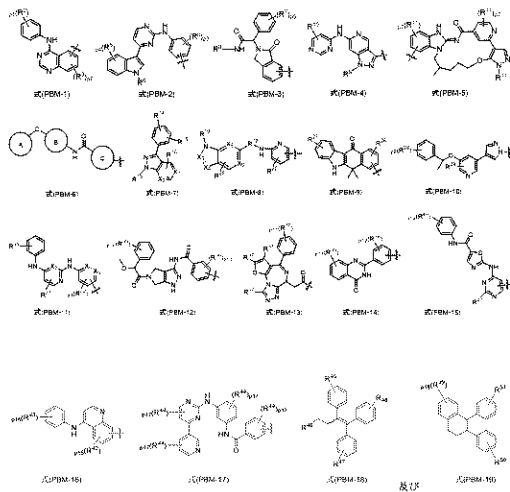
〔0093〕

いくつかの実施形態において、PBMは、特定の標的タンパク質を標的とする小分子リガンドであり、EGFRを標的とする小分子リガンド、CDK4/6を標的とする小分子リガンド、ALKを標的とする小分子リガンド、RETを標的とする小分子リガンド、FAKを標的とする小分子リガンド、BCR-ABLを標的とする小分子リガンド、BTKを標的とする小分子リガンド、ARを標的とする小分子リガンド、ERを標的とする小分子リガンド又はBETを標的とする小分子リガンドを含むが、これらに限定されない。

〔0094〕

50

いくつかの実施形態において、PBMは以下の式：
【化28】



10

から選択される構造を含み、

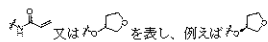
ここで、

(R^2)_{p1}は式(PBM-1)の前記ベンゼン環がp1個の R^2 で置換されることを表し、各 R^2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

20

(R^3)_{p2}は式(PBM-1)の前記キナゾリン環がp2個の R^3 で置換されることを表し、各 R^3 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して C_{1-10} アルキル、重水素化 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、又は $-NH C(O) R^4$ を表し、ここで、 R^4 は C_{1-10} アルキル又は C_{2-10} アルケニルであり、例えば R^3 はメチル、メトキシ、

【化29】



30

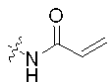
であり；

p1は1、2、3、4又は5の整数を表し；

p2は1、2又は3の整数を表し；

(R^5)_{p3}は式(PBM-2)の前記ベンゼン環がp3個の R^5 で置換されることを表し、各 R^5 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して C_{1-10} アルキル、重水素化 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ又は $-NH C(O) R^4$ を表し、ここで、 R^4 は C_{1-10} アルキル、重水素化 C_{1-10} アルキル又は C_{2-10} アルケニルであり、例えば R^5 はメチル、メトキシ又は

【化30】



40

を表し；

p3は1、2、3又は4の整数を表し；

(R^6)_{p4}は式(PBM-2)の前記1H-インドール環がp4個の R^6 で置換されることを表し、各 R^6 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して C_{1-10} アルキル又は重水素化 C_{1-10} アルキルを表し；

p4は0、1、2又は3の整数を表し；

(R^7)_{p5}は式(PBM-3)の前記ベンゼン環がp5個の R^7 で置換されることを表し、各 R^7 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-10}

50

−6 アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、 NO_2 、 NH_2 、又はシアノ基を表し、

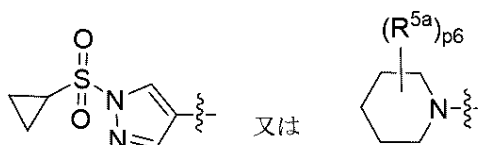
p_5 は 2、3、4 又は 5 の整数を表し；

R^8 は、 C_{6-10} アリール、若しくは 1 又は 2 個の 5 員〜7 員環と N、O 及び S からなる群から選択される 1−4 個のヘテロ原子を含むヘテロアリールを表し、ここで、前記 C_{6-10} アリールと前記ヘテロアリールは、それぞれ任意に一個又は複数個の R^{4a} で置換され、また各 R^{4a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、又はハロゲン化 C_{1-6} アルコキシであり；

R^9 は C_{1-10} アルキル（例えば）又は重水素化 C_{1-10} アルキルを表し；

R^{10} は

【化 3 1】



を表し、ここで、 $(R^{5a})_{p_6}$ は前記ピペリジン環が p_6 個の R^{5a} で置換されることを表し、各 R^{5a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、重水素化 C_{1-6} アルコキシ、 NO_2 、 NH_2 、又はシアノ基を表し、 p_6 は 1、2、3、4 又は 5 の整数を表し；

$(R^{11})_{p_7}$ は式 (PBM-5) の前記ベンゼン環とピリジン環がそれぞれ任意に p_7 個の R^{11} で置換されることを表し、各 R^{11} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、又は重水素化 C_{1-6} アルキルを表し、 p_7 は 0、1、2 又は 3 の整数を表し；

式 (PBM-6) の環 A は、 C_{6-10} アリール、若しくは 1 又は 2 個の 5 員〜7 員環と N、O 及び S からなる群から選択される 1−4 個のヘテロ原子を含むヘテロアリールを表し、前記環 A は任意に一個又は複数個の R^{6a} で置換され、また各 R^{6a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、又は C_{2-6} アルキニルであり；

式 (PBM-6) の環 B は、 C_{3-15} シクロアルキル、又は 1 又は 2 個の 3 員〜7 員環と N、O 及び S からなる群から選択される 1−4 個のヘテロ原子を含むヘテロシクリルを表し、ここで、前記環 B は任意に一個又は複数個の R^{7a} で置換され、また各 R^{7a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して重水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、又はハロゲン化 C_{1-6} アルコキシであり；

式 (PBM-6) の環 C は、1 又は 2 個の 5 員〜7 員環と N、O 及び S からなる群から選択される 1−4 個のヘテロ原子を含むヘテロアリールを表し、前記環 C は任意に一個又は複数個の R^{8a} で置換され、また各 R^{8a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、又はハロゲン化 C_{1-6} アルコキシであり；

式 (PBM-7) の X_1 は、N 又は CR^{12} を表し、ここで、 R^{12} は水素であり、又は結合を表し、および X_2 は CH 又は N を表し；

R^{13} は水素であり、又は結合を表し、ここで、 R^{13} が結合を表す場合、 X_1 は N 又は CH を表し、かつ R^{13} と接続する環構成原子 N は R^1 に直接接続し；又は R^{13} が水

10

20

30

40

50

素である場合、 X_1 は CR^{12} を表し、ここで、 R^{12} は結合を表し、また R^{12} と接続する環構成原子Cは直接に R^1 と接続し；

R^{14} は、 $-O-$ アリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン $-NHC(O)-$ ヘテロアリール、又は $-C_{1-3}$ アルキレン $-C(O)NH-$ ヘテロアリールを表し、前記アリールとヘテロアリールは、それぞれ独立に任意に一個又は複数個の R^{9a} で置換され、また各 R^{9a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、又はハロゲン化 C_{1-6} アルコキシであり；

R^{15} は、重水素、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又は $-NHC(O)R^{17}$ を表し、ここで、 R^{17} は C_{1-10} アルキル又は C_{2-10} アルケニルであり、例えば R^{15} は水素、メチル、又は【化32】

10



を表し；

R^{16} は水素、シアノ基又はアミノ基を表し；

式(PBM-8)の X_3 は、 CR^{21} 又はフラグメント

【化33】



20

を表し、ここで、符号##は X_3 と隣接するNの接続点を表し、符号###は X_4 との接続点を表し、及び R^{21} は重水素、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-$ 重水素化 C_{1-6} アルキル又は $-C(O)NR^{22}R^{23}$ を表し、ここで、 R^{22} 、 R^{23} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル又は重水素化 C_{1-6} アルキルを表し、かつ R^{22} 、 R^{23} は同時に水素であることがなく；

式(PBM-8)の X_4 は、N又は CR^{24} を表し、ここで、 R^{24} は水素、重水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

30

X_5 と X_6 は、それぞれ独立にCH又はNを表し；

R^{18} は、結合、又は任意に置換されたヘテロアリーレン（例えば、ハロゲンで置換されたヘテロアリーレン）を表し；

R^{19} は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、又は任意に置換された C_{3-7} シクロアルキルを表し；

R^{20} 及び R^{25} は、同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

R^{26} は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、又は重水素化 C_{1-6} アルキルを表し；

40

R^{27} は、水素、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、又は重水素化 C_{1-6} アルキルを表し；

(R^{28}) p_8 は式(PBM-10)の前記ベンゼン環が p_8 個の R^{28} で置換されることを表し、各 R^{28} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、又は重水素化 C_{1-6} アルキルを表し；

p_8 は1、2、3又は4の整数を表し；

R^{29} は $NR^{30}R^{31}$ を表し、ここで、 R^{30} 、 R^{31} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル又は重水素化 C_{1-6} アルキルを表し；

式(PBM-11)の X_7 、 X_8 と X_9 は、同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してN又はCHを表し；

50

(R^{32}) p_9 は式(PBM-11)の前記 X_8 と X_9 を含む六員環が任意に p_9 個の R^{32} で置換されことを表し、各 R^{32} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

p_9 は0、1、2、3又は4の整数を表し；

R^{33} はハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

R^{34} は $-C(O)NHR^{35}$ 、 $-NHC(O)-R^{35}$ 、 $-S(O)_2NHR^{35}$ 、 $-S(O)_2R^{35}$ 又は $-P(O)(R^{35})_2$ を表し、ここで、各 R^{35} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して C_{1-6} アルキル又は重水素化 C_{1-6} アルキルを表し；

(R^{36}) p_{10} は式(PBM-12)の前記ベンゼン環が任意に p_{10} 個の R^{36} で置換されることを表し、各 R^{36} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

p_{10} は0、1、2、3又は4の整数を表し；

(R^{37}) p_{11} は式(PBM-13)の前記ベンゼン環が p_{11} 個の R^{37} で置換されることを表し、各 R^{37} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

p_{11} は0、1、2、3又は4の整数を表し；

(R^{38}) p_{12} は式(PBM-14)の前記ベンゼン環が p_{12} 個の R^{38} で置換されることを表し、各 R^{38} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

p_{12} は0、1、2、3又は4の整数を表し；

(R^{39}) p_{13} は式(PBM-14)の前記4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン環が p_{13} 個の R^{39} で置換されることを表し、各 R^{39} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

p_{13} は1、2、3又は4の整数を表し；

(R^{40}) p_{14} は式(PBM-15)の前記ベンゼン環が p_{14} 個の R^{40} で置換されることを表し、各 R^{40} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

p_{14} は1、2、3又は4の整数を表し；

R^{41} はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

(R^{42}) p_{15} は式(PBM-16)の前記キノリン環が p_{15} 個の R^{42} で置換されることを表し、各 R^{42} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

p_{15} は2、3又は4の整数を表し；

(R^{43}) p_{16} は式(PBM-16)の前記ベンゼン環が p_{16} 個の R^{43} で置換されることを表し、各 R^{43} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル又はハロゲン化 C_{1-6} アルキルを表し；

p_{16} は3又は4の整数を表し；

(R^{44}) p_{17} は式(PBM-17)のベンゼン環、ピリミジン環とピリジン環がそれぞれ任意に p_{17} 個の R^{44} で置換されることを表し、各 R^{44} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、重水素化 C

1-6アルキル又はハロゲン化C₁₋₆アルキルを表し；

p₁₇は0、1、2、3又は4の整数を表し；

R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷及びR⁴⁸中の一つは結合を表し、かつ残りの三つは同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、又はヒドロキシを表し、ここで、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷及びR⁴⁸中の一つが結合を表す場合、前記結合により接続された式(PBM-18)中の前記ベンゼン環又はメチレンは、直接にR¹と接続され；

式(PBM-18)において二重結合を連結する符号

【化34】

「 $\sim$ 」

10

は、空間配置(シス式又はトランス式)であってもよい結合を表し；

(R⁴⁹)_{p₁₈}は式(PBM-19)の1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン環がp₁₈個のR⁴⁹で置換されることを表し、各R⁴⁹は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、重水素化C₁₋₆アルキル又はハロゲン化C₁₋₆アルキルを表し；

p₁₈は0、1、2、3又は4の整数を表し；及び

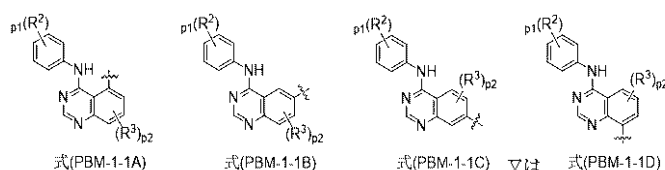
R⁵⁰及びR⁵¹中の一つは結合を表し、かつもう一つは水素、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、重水素化C₁₋₆アルキル又はハロゲン化C₁₋₆アルキルを表し、ここで、R⁵⁰及びR⁵¹中の一つが結合を表す場合、前記結合により接続された式(PBM-19)中の前記ベンゼン環は直接にR¹と接続される。

20

【0095】

いくつかの実施形態において、PBMは、EGFRを標的とする小分子リガンドを表し、以下の式(PBM-1-1A)、式(PBM-1-1B)、式(PBM-1-1C)又は式(PBM-1-1D)の構造を表すことを含むが、これらに限定されない。

【化35】



30

ここで、

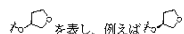
(R²)_{p₁}は式(PBM-1-1A)、式(PBM-1-1B)、式(PBM-1-1C)又は式(PBM-1-1D)の前記ベンゼン環がp₁個のR²で置換されることを表し、各R²は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)又はハロゲン化C₁₋₆アルキル(例えばハロゲン化C₁₋₄アルキル、例えばF₃C-、FCH₂-、F₂CH-、ClCH₂-、Cl₂CH-、CF₃CF₂-、CF₃CHF-、CHF₂CF₂-、CHF₂CHF-、CF₃CH₂-又はCH₂ClCH₂-)を表し；

40

(R³)_{p₂}は式(PBM-1-1A)、式(PBM-1-1B)、式(PBM-1-1C)又は式(PBM-1-1D)の前記キナゾリン環がp₂個のR³で置換されたことを表し、各R³は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してC₁₋₁₀アルキル(例えばC₁₋₈アルキル、C₁₋₆アルキル又はC₁₋₄アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル又はオクチル)、重水素化C₁₋₁₀アルキル(例えば完全重水素化C₁₋₈アルキル、完全重水素化C₁₋₆アルキル又は完全重水素化C₁₋₄アルキル、例えばCD₃、CD₃CD₂-、CD₃CD₂CD₂-など)、C₁₋₁₀アルコキシ(例えばC₁₋₈アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ又はC₁₋₄アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ)

50

、ヘテロシクリルオキシ（ここで、ヘテロシクリルは例えば窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される一個又は複数個（例えば 1 - 4 個又は 1、2、3 又は 4 個）のヘテロ原子を含む 4 員～20 員の単環又は二環ヘテロシクリルである）、又は -NH C(O) R^4 を表し、ここで、 R^4 は C_{1-10} アルキル（例えば C_{1-8} アルキル、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル又はオクチル）又は C_{2-10} アルケニル（例えば C_{2-6} アルケニル又は C_{2-4} アルケニル、例えばビニル、プロペニル、ブテニル又はペンテニル）であり、例えば R^3 はメチル、メトキシ、又は



10

であり；

p_1 は 1、2、3、4 又は 5 の整数を表し；及び

p_2 は 1、2 又は 3 の整数を表す。

【0096】

いくつかの実施形態において、 R^3 はヘテロシクリル- O -を表し、前記ヘテロシクリルは、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される一個又は複数個（例えば 1 - 4 個又は 1、2、3 又は 4 個）のヘテロ原子を含む 4 員～20 員（例えば 4 - 15 員、4 - 12 員、4 - 10 員、4 - 7 員、又は 4 - 6 員）単環又は二環ヘテロシクリルであり、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサクロヘキシル、ジアザシクロオクチル、ジアザシクロヘプタニル（例えば 1,4-ジアザシクロヘプタン-1-イル）、アザシクロオクチル、ジアザシクロオクチル、アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザビシクロ[2.2.2]オクタニル、ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニル（例えば 3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）、ジアザビシクロ[2.2.2]オクタニル（例えば 2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル）を含むが、これらに限定されない。

20

30

【0097】

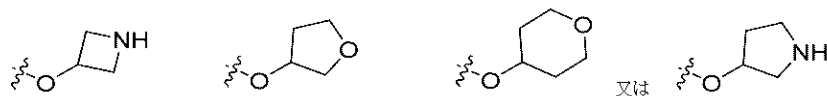
いくつかの実施形態において、 R^3 は、

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル又はオクチル；

メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は *tert*-ブトキシ；

$\text{-NH C(O) - C}_{2-10}$ アルケニル（例えば -NH C(O) - ビニル、 -NH C(O) - プロペニル又は -NH C(O) - ブテニル）；あるいは

【化 3 7】



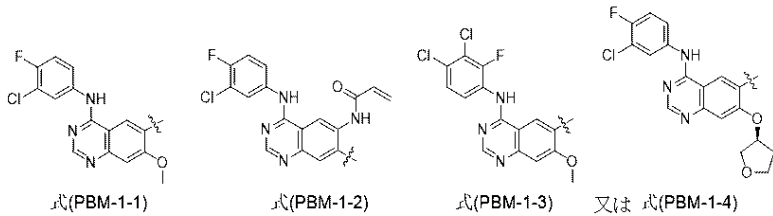
を表す。

【0098】

いくつかの実施形態において、PBM は以下の式（PBM-1-1）、式（PBM-1-2）、式（PBM-1-3）又は式（PBM-1-4）の構造：

50

【化 3 8】

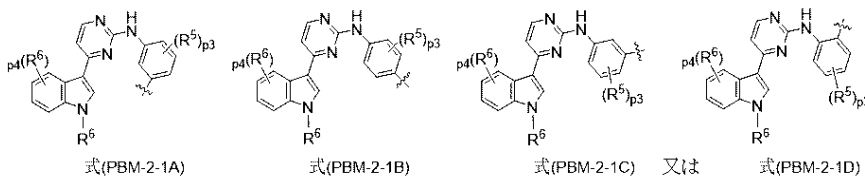


を表す。

【0099】

いくつかの実施形態において、PBMは、EGFRを標的とする小分子リガンドを表し、以下の式(PBM-2-1A)、式(PBM-2-1B)、式(PBM-2-1C)又は式(PBM-2-1D)の構造：

【化 3 9】



を表すことを含むが、これらに限定されず、
ここで、

(R⁵)_{p₃}は式(PBM-2-1A)、式(PBM-2-1B)、式(PBM-2-1C)又は式(PBM-2-1D)の前記ベンゼン環がp₃個のR⁵で置換されることを表し、各R⁵は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してC₁-10アルキル(例えばC₁-8アルキル、C₁-6アルキル又はC₁-4アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル又はオクチル)、重水素化C₁-10アルキル(例えば完全重水素化C₁-8アルキル、完全重水素化C₁-6アルキル又は完全重水素化C₁-4アルキル、例えばCD₃、CD₃CD₂-、CD₃CD₂CD₂-など)、C₁-10アルコキシ(例えばC₁-8アルコキシ、C₁-6アルコキシ又はC₁-4アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ)又は-NHC(O)R⁴を表し、ここで、R⁴はC₁-10アルキル(例えばC₁-8アルキル、C₁-6アルキル又はC₁-4アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル又はオクチル)、重水素化C₁-10アルキル(例えば完全重水素化C₁-8アルキル、完全重水素化C₁-6アルキル又は完全重水素化C₁-4アルキル、例えばCD₃、CD₃CD₂-、CD₃CD₂CD₂-など)又はC₂-10アルケニル(例えばC₂-6アルケニル又はC₂-4アルケニル、例えばビニル、プロペニル、ブテニル又はペンテニル)を表し、例えばR⁵はメチル、メトキシ又は

【化 4 0】



を表し；

p₃は1、2、3又は4の整数を表し；

(R⁶)_{p₄}は式(PBM-2-1A)、式(PBM-2-1B)、式(PBM-2-1C)又は式(PBM-2-1D)の前記1H-インドール環がp₄個のR⁶で置換されることを表し、各R⁶は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してC₁-10アルキル

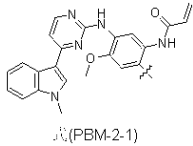
(例えば C_{1-8} アルキル、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル又はオクチル) 又は重水素化 C_{1-10} アルキル (例えば完全重水素化 C_{1-8} アルキル、完全重水素化 C_{1-6} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など) を表し；及び

p_4 は 0、1、2 又は 3 の整数を表す。

【0100】

いくつかの実施形態において、PBM は以下の式 (PBM-2-1) の構造を表す。

【化 4 1】

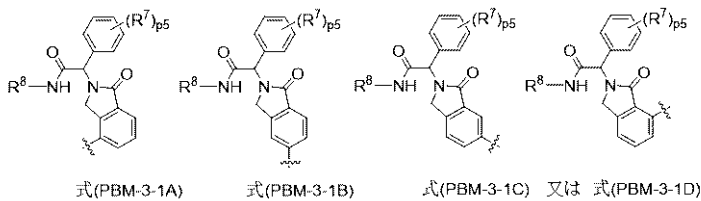


10

【0101】

いくつかの実施形態において、PBM は、EGFR を標的とする小分子リガンドを表し、以下の式 (PBM-3-1A)、式 (PBM-3-1B)、式 (PBM-3-1C) 又は式 (PBM-3-1D) の構造：

【化 4 2】



20

を表すことを含むが、これらに限定されず、
ここで、

(R^7)_{p5} は式 (PBM-3-1A)、式 (PBM-3-1B)、式 (PBM-3-1C) 又は式 (PBM-3-1D) の前記ベンゼン環が p_5 個の R^7 で置換されることを表し、各 R^7 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してハロゲン (例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル (例えば C_{1-8} アルキル、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル又はオクチル)、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル (例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2-)、重水素化 C_{1-6} アルキル (例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など)、 NO_2 、 NH_2 、又はシアノ基を表し、

p_5 は 2、3、4 又は 5 の整数を表し；及び

R^8 は、 C_{6-10} アリール、若しくは 1 又は 2 個の 5 員～7 員環と N、O 及び S からなる群から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含むヘテロアリールを表し、ここで、前記 C_{6-10} アリールと前記ヘテロアリールは、それぞれ、一個又は複数個 (例えば 1～6 個、例えば 1、2、3、4、5 又は 6 個) の R^{4a} で任意に置換され、また各 R^{4a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、ハロゲン (例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル (例えば C_{1-8} アルキル、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル又はオクチル)、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル (例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、

30

40

50

例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）、重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ）、又はハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ、例えば F_3C-O- 、 FCH_2-O- 、 F_2CH-O- 、 $ClCH_2-O-$ 、 Cl_2CH-O- 、 CF_3CF_2-O- 、 $CF_3CHF-O-$ 、 CHF_2CF_2-O- 、 $CHF_2CHF-O-$ 、 CF_3CH_2-O- 又は CH_2ClCH_2-O- ）である。

10

【0102】

いくつかの実施形態において、 R^8 は C_{6-10} アリール、例えばフェニル又はナフチルを表すが、これらに限定されず、フェニル又はナフチルは、それぞれ、一個又は複数個（例えば1-6個、例えば1、2、3、4、5又は6個）の上記の通り定義された R^{4a} で任意に置換される。

【0103】

いくつかの実施形態において、 R^8 は、1個又は2個の5員～7員環とN、O及びSからなる群から選択される1-4個のヘテロ原子を含むヘテロアリールを表す。一つのサブ実施態様で、 R^8 は、独立に酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される1個又は複数個（例えば1-6個、又は1-5個、又は1-4個、又は1-3個）のヘテロ原子を含む5員～14員単環又は二環の芳香族環基を表す。一つのサブ実施態様で、ヘテロアリールの例は、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾリル、ベンゾ[2,1,3]チアジアゾリル、ベンゾ[1,2,3]チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、1H-ピロロ[3,2-b]ピリジル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル、ピロロ[2,1-b]チアゾリル又はイミダゾ[2,1-b]チアゾリルを含むが、これらに限定されない。ヘテロアリールは一個又は複数個（例えば1-6個、例えば1、2、3、4、5又は6個）の上記のとおり定義された R^{4a} で任意に置換される。

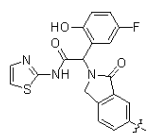
20

30

【0104】

いくつかの実施形態において、PBMは以下の式（PBM-3-1）の構造を表す。

【化43】



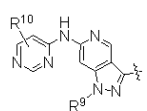
式(PBM-3-1)

40

【0105】

いくつかの実施形態において、PBMは、EGFRを標的とする小分子リガンドを表し、以下の式（PBM-4）の構造を表すことを含むが、これに限定されず、

【化44】



式(PBM-4)

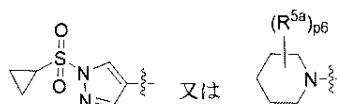
50

ここで、

R^9 は、 C_{1-10} アルキル（例えば C_{1-8} アルキル、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル（）、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル又はオクチル）又は重水素化 C_{1-10} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-8} アルキル、完全重水素化 C_{1-6} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など）を表し；及び

R^{10} は

【化 4 5】

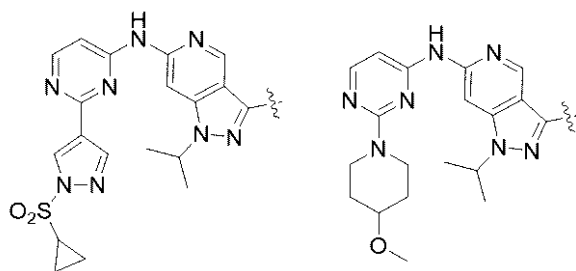


を表し、ここで、 $(R^{5a})_{p6}$ は前記ピペリジン環が $p6$ 個の R^{5a} で置換されることを表し、各 R^{5a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して重水素、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-8} アルキル、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル又はオクチル）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば、完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は *tert*-ブトキシ）、重水素化 C_{1-6} アルコキシ（例えば完全重水素化 C_{1-4} アルコキシ、例えば CD_3-O- 、 CD_3CD_2-O- 、又は $CD_3CD_2CD_2-O-$ ）、 NO_2 、 NH_2 、又はシアノ基を表し、 $p6$ は 1、2、3、4 又は 5 の整数を表す。

【0106】

いくつかの実施形態において、PBM は以下の式（PBM-4-1）又は式（PBM-4-2）の構造を表す。

【化 4 6】



式(PBM-4-1) 又は 式(PBM-4-2)

【0107】

いくつかの実施形態において、PBM は、EGFR を標的とする小分子リガンドを表し、以下の式（PBM-5-1A）、式（PBM-5-1B）、式（PBM-5-1C）又は式（PBM-5-1D）の構造を表すことを含むが、これらに限定されず、

10

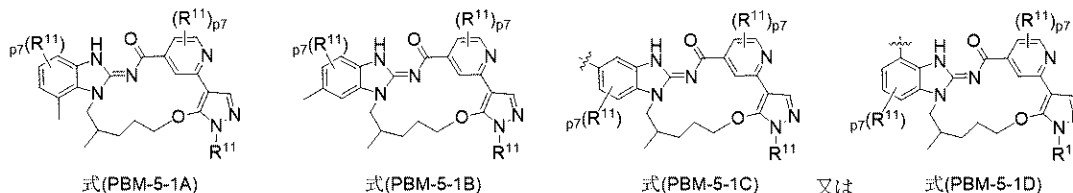
20

30

40

50

【化 4 7】



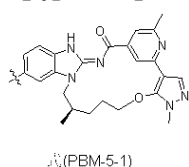
ここで、

(R^{11})_{p7}は式(PBM-5-1A)、式(PBM-5-1B)、式(PBM-5-1C)又は式(PBM-5-1D)の前記ベンゼン環とピリジン環がそれぞれp7個の R^{11} で任意に置換されることを表し、各 R^{11} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、 C_{1-6} アルキル(例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル又はヘキシル)、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル(例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2-)、又は重水素化 C_{1-6} アルキル(例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など)を表し、p7は0、1、2又は3の整数を表す。

【0108】

いくつかの実施形態において、PBMは以下の式(PBM-5-1)の構造を表す。

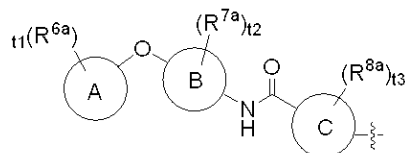
【化 4 8】



【0109】

いくつかの実施形態において、PBMは、ARを標的とする小分子リガンドを表し、以下の式(PBM-6-1A)の構造を表すことを含むが、これに限定されず、

【化 4 9】



ここで、

式(PBM-6-1A)の環Aは、 C_{6-10} アリール、又はN、O及びSからなる群から選択される1-4個のヘテロ原子を含む5員~20員単環又は二環ヘテロアリールを表し、前記環Aは任意にt1個(例えば1-6個、例えば1、2、3、4、5又は6個)の R^{6a} で置換され、及び各 R^{6a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル(例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル又はヘキシル)、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル(例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2

CH₂—、CF₃CF₂—、CF₃CHF—、CHF₂CF₂—、CHF₂CHF—、CF₃CH₂—又はCH₂ClCH₂—)、重水素化C₁—₆アルキル（例えば完全重水素化C₁—₆アルキル、完全重水素化C₁—₅アルキル又は完全重水素化C₁—₄アルキル、例えばCD₃、CD₃CD₂—、CD₃CD₂CD₂—など）、C₁—₆アルコキシ（例えばC₁—₄アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ）、ハロゲン化C₁—₆アルコキシ（例えばハロゲン化C₁—₄アルコキシ、例えばF₃C—O—、FCH₂—O—、F₂CH—O—、ClCH₂—O—、Cl₂CH—O—、CF₃CF₂—O—、CF₃CHF—O—、CHF₂CF₂—O—、CHF₂CHF—O—、CF₃CH₂—O—又はCH₂ClCH₂—O—）、C₂—₆アルケニル（例えばビニル、プロペニル又はブテニル）、又はC₂—₆アルキニル（例えばエチニル、プロピニル又はブチニル）であり；

式（PBM-6-1A）の環Bは、C₃—₁₅シクロアルキル、又はN、O及びSからなる群から選択される1—4個のヘテロ原子を含む3員～20員ヘテロシクリルを表し、ここで、前記環Bは任意にt₂個（例えば1—6個、例えば1、2、3、4、5又は6個）のR^{7a}で置換され、また各R^{7a}は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、C₁—₆アルキル（例えばC₁—₆アルキル、C₁—₅アルキル又はC₁—₄アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、ハロゲン化C₁—₆アルキル（例えばハロゲン化C₁—₄アルキル、例えばF₃C—、FCH₂—、F₂CH—、ClCH₂—、Cl₂CH—、CF₃CF₂—、CF₃CHF—、CHF₂CF₂—、CHF₂CHF—、CF₃CH₂—又はCH₂ClCH₂—）、重水素化C₁—₆アルキル（例えば完全重水素化C₁—₆アルキル、完全重水素化C₁—₅アルキル又は完全重水素化C₁—₄アルキル、例えばCD₃、CD₃CD₂—、CD₃CD₂CD₂—など）、C₁—₆アルコキシ（例えばC₁—₄アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ）、又はハロゲン化C₁—₆アルコキシ（例えばハロゲン化C₁—₄アルコキシ、例えばF₃C—O—、FCH₂—O—、F₂CH—O—、ClCH₂—O—、Cl₂CH—O—、CF₃CF₂—O—、CF₃CHF—O—、CHF₂CF₂—O—、CHF₂CHF—O—、CF₃CH₂—O—又はCH₂ClCH₂—O—）であり；

式（PBM-6-1A）の環Cは、N、O及びSからなる群から選択される1—4個のヘテロ原子を含む5員～20員単環又は二環ヘテロアリアルを表し、前記環Cは任意にt₃個（例えば1—6個、例えば1、2、3、4、5又は6個）のR^{8a}で置換され、また各R^{8a}は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、C₁—₆アルキル（例えばC₁—₆アルキル、C₁—₅アルキル又はC₁—₄アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、ハロゲン化C₁—₆アルキル（例えばハロゲン化C₁—₄アルキル、例えばF₃C—、FCH₂—、F₂CH—、ClCH₂—、Cl₂CH—、CF₃CF₂—、CF₃CHF—、CHF₂CF₂—、CHF₂CHF—、CF₃CH₂—又はCH₂ClCH₂—）、重水素化C₁—₆アルキル（例えば完全重水素化C₁—₆アルキル、完全重水素化C₁—₅アルキル又は完全重水素化C₁—₄アルキル、例えばCD₃、CD₃CD₂—、CD₃CD₂CD₂—など）、C₁—₆アルコキシ（例えばC₁—₄アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ）、又はハロゲン化C₁—₆アルコキシ（例えばハロゲン化C₁—₄アルコキシ、例えばF₃C—O—、FCH₂—O—、F₂CH—O—、ClCH₂—O—、Cl₂CH—O—、CF₃CF₂—O—、CF₃CHF—O—、CHF₂CF₂—O—、CHF₂CHF—O—、CF₃CH₂—O—又はCH₂ClCH₂—O—）であり；

t₁は1、2、3、4、5又は6の整数を表し；

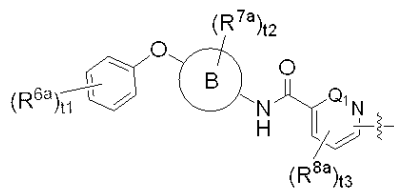
t₂は1、2、3、4、5又は6の整数を表し；及び

t₃は1、2、3、4、5又は6の整数を表す。

【0110】

いくつかの実施形態において、PBMは以下の式（PBM-6-1A-1）の構造を表し、

【化50】



式(PBM-6-1A-1)

10

ここで、

(R^{6a})_{t1}は式（PBM-6-1A-1）の前記ベンゼン環が任意にt1個の R^{6a} で置換されることを表し、各 R^{6a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）、重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ）、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ、例えば F_3C-O- 、 FCH_2-O- 、 F_2CH-O- 、 $ClCH_2-O-$ 、 Cl_2CH-O- 、 CF_3CF_2-O- 、 $CF_3CHF-O-$ 、 CHF_2CF_2-O- 、 $CHF_2CHF-O-$ 、 CF_3CH_2-O- 又は CH_2ClCH_2-O- ）、 C_{2-6} アルケニル（例えばビニル、プロペニル又はブテニル）、又は C_{2-6} アルキニル（例えばエチニル、プロピニル又はブチニル）であり；

20

30

式（PBM-6-1A-1）の環Bは、 C_{3-15} シクロアルキル、又はN、O及びSからなる群から選択される1-4個のヘテロ原子を含む3-20員ヘテロシクリルを表し、ここで、前記環Bは任意にt2個の R^{7a} で置換され、また各 R^{7a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）、重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ）、又はハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ、例えば F_3C-O- 、 FCH_2-O- 、 F_2CH-O- 、 $ClCH_2-O-$ 、 Cl_2CH-O- 、 CF_3CF_2-O- 、 $CF_3CHF-O-$ 、 CHF_2CF_2-O- 、 $CHF_2CHF-O-$ 、 CF_3CH_2-O- 又は CH_2ClCH_2-O- ）であり；

40

Q_1 はN又はCHを表し；及び

(R^{8a})_{t3}は式（PBM-6-1A-1）の窒素含有ヘテロアールが任意にt3

50

個の R^{8a} で置換されることを表し、各 R^{8a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）、重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は *tert*-ブトキシ）、又はハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ、例えば F_3C-O- 、 FCH_2-O- 、 F_2CH-O- 、 $ClCH_2-O-$ 、 Cl_2CH-O- 、 CF_3CF_2-O- 、 $CF_3CHF-O-$ 、 CHF_2CF_2-O- 、 $CHF_2CHF-O-$ 、 CF_3CH_2-O- 又は CH_2ClCH_2-O- ）であり；

t_1 は 1、2、3、4、5 又は 6 の整数を表し；

t_2 は 1、2、3、4、5 又は 6 の整数を表し；及び

t_3 は 1 または 2 の整数を表す。

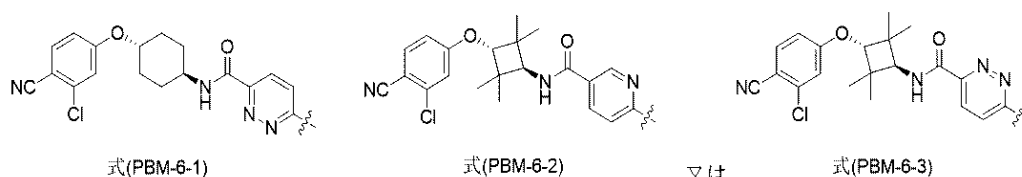
【0111】

いくつかの実施形態において、 Q_1 は N を表す。いくつかの実施形態において、 Q_1 は CH を表す。

【0112】

いくつかの実施形態において、PBM は、以下の式（PBM-6-1）、式（PBM-6-2）又は式（PBM-6-3）の構造：

【化51】

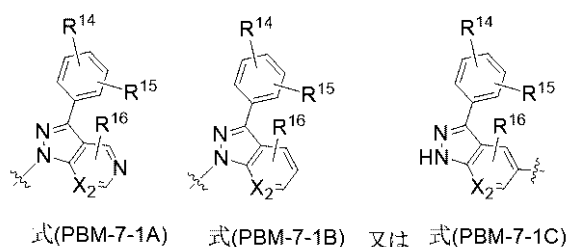


を表す。

【0113】

いくつかの実施形態において、PBM は、BTK を標的とする小分子リガンドを表し、以下の式（PBM-7-1A）、式（PBM-7-1B）又は式（PBM-7-1C）の構造を表すことを含むが、これらに限定されず、

【化52】



ここで、

X_2 は CH 又は N を表し；

R^{14} は -O-アリール、-O-ヘテロアリール、- C_{1-3} アルキレン-NHC(O)-ヘテロアリール、又は - C_{1-3} アルキレン-C(O)NH-ヘテロアリールを表し

、前記アリールとヘテロアリールは、それぞれ独立に一個又は複数個（例えば 1 - 5 個、例えば 1、2、3、4 又は 5 個）の R^{9a} で任意に置換され、また各 R^{9a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）、重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は *tert*-ブトキシ）、又はハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ、例えば F_3C-O- 、 FCH_2-O- 、 F_2CH-O- 、 $ClCH_2-O-$ 、 Cl_2CH-O- 、 CF_3CF_2-O- 、 $CF_3CHF-O-$ 、 CHF_2CF_2-O- 、 $CHF_2CHF-O-$ 、 CF_3CH_2-O- 又は CH_2ClCH_2-O- ）であり；

R^{15} は、重水素、水素、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）、重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など）又は $-NHC(O)R^{17}$ を表し、ここで、 R^{17} は C_{1-10} アルキル（例えば C_{1-8} アルキル、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル又はオクチル）又は C_{2-10} アルケニル（例えば C_{2-6} アルケニル又は C_{2-4} アルケニル、例えばビニル、プロペニル、ブテニル又はペンテニル）であり、例えば R^{15} は水素、メチル、又は

【化 53】



を表し；及び

R^{16} は水素、シアノ基、又はアミノ基を表す。

【0114】

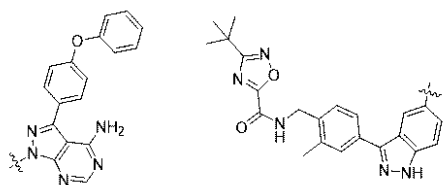
いくつかの実施形態において、 R^{14} は、 $-O-$ アリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $NHC(O)-$ ヘテロアリール、又は $-C_{1-3}$ アルキレン- $C(O)NH-$ ヘテロアリールを表し、ここで、アリールは任意に置換された C_{6-10} アリールであってもよく、例えばフェニル又はナフチルが挙げられるが、これらに限定されず、ヘテロアリールは、独立に酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される 1 個又は複数個（例えば 1 ~ 6 個、又は 1 ~ 5 個、又は 1 ~ 4 個、又は 1 ~ 3 個）のヘテロ原子を含む任意に置換された 5 員 ~ 14 員単環又は二環の芳香族環基であってもよい。一つのサブ実施態様において、 R^{14} は $-O-$ フェニル又は $-O-$ ナフチルを表し、フェニル又はナフチルは一個又は複数個（例えば 1 - 5 個、例えば 1、2、3、4 又は 5 個）の R^{9a} で任意に置換され、また各 R^{9a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメ

チル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル)、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル(例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2-)、重水素化 C_{1-6} アルキル(例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など)、 C_{1-6} アルコキシ(例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ)、又はハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ(例えばハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ、例えば F_3C-O- 、 FCH_2-O- 、 F_2CH-O- 、 $ClCH_2-O-$ 、 Cl_2CH-O- 、 CF_3CF_2-O- 、 $CF_3CHF-O-$ 、 CHF_2CF_2-O- 、 $CHF_2CHF-O-$ 、 CF_3CH_2-O- 又は CH_2ClCH_2-O-)である。一つのサブ実施態様で、 R^{14} は、 $-O-$ ヘテロアリール、 $-C_{1-3}$ アルキレン-NHC(O)-ヘテロアリール、又は $-C_{1-3}$ アルキレン-C(O)NH-ヘテロアリールを表し、ヘテロアリールは任意に一個又は複数個(例えば1-5個、例えば1、2、3、4又は5個)の R^9 で置換され、また各 R^9 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、重水素、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 C_{1-6} アルキル(例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル)、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル(例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2-)、重水素化 C_{1-6} アルキル(例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など)、 C_{1-6} アルコキシ(例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ)、又はハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ(例えばハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ、例えば F_3C-O- 、 FCH_2-O- 、 F_2CH-O- 、 $ClCH_2-O-$ 、 Cl_2CH-O- 、 CF_3CF_2-O- 、 $CF_3CHF-O-$ 、 CHF_2CF_2-O- 、 $CHF_2CHF-O-$ 、 CF_3CH_2-O- 又は CH_2ClCH_2-O-)である。

【0115】

いくつかの実施形態において、PBMは以下の式(PBM-7-1)又は式(PBM-7-2)の構造:

【化54】



式(PBM-7-1) 又は 式(PBM-7-2)

を表す。

【0116】

いくつかの実施形態において、PBMは、CDK4/6を標的とする小分子リガンドを表し、以下の式(PBM-8-1A)、式(PBM-8-1B)、式(PBM-8-1C)又は式(PBM-8-1D)の構造:

10

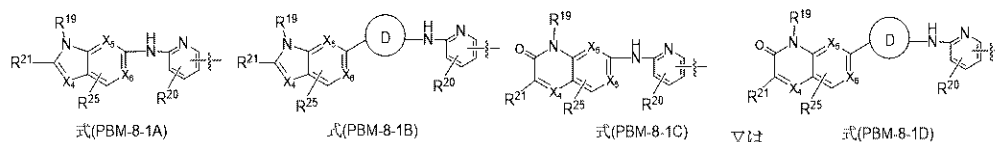
20

30

40

50

【化 5 5】



を表すことを含むが、これらに限定されず、
ここで、

R^{21} は、重水素、水素、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）、重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など）、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-$ 重水素化 C_{1-6} アルキル又は $-C(O)NR^{22}R^{23}$ を表し、ここで、 R^{22} 、 R^{23} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル）又は重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など）を表し、且つ R^{22} 、 R^{23} は同時に水素であることがなく；

X_4 は N 又は CR^{24} を表し、ここで、 R^{24} は水素、重水素、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など）又はハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）を表し；

X_5 と X_6 はそれぞれ独立に CH 又は N を表し；

環 D は、任意に置換されたヘテロアリーレン（例えばハロゲンで置換されたヘテロアリーレン）を表し；

R^{19} は、水素、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）、重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など）、又は任意に置換された C_{3-7} シクロアルキル（例えば、任意にハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル又は重水素化 C_{1-6} アルキルからなる群から選択される置換基で置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル又はシクロヘブチル）を表し；および

R^{20} 及び R^{25} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、ハロゲン（例

例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、 C_{1-6} アルキル(例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル)、重水素化 C_{1-6} アルキル(例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など)又はハロゲン化 C_{1-6} アルキル(例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2-)を表す。

【0117】

いくつかの実施形態において、環Dは、任意に置換されたヘテロアリーレン、例えば任意に置換された、独立に酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される1個又は複数個(例えば1~6個、又は1~5個、又は1~4個、又は1~3個)のヘテロ原子を含む5員~20員単環又は二環のヘテロアリーレンを表す。ヘテロアリーレンの例は、フラニレン、オキサゾリレン、イソオキサゾリレン、オキサジアゾリレン、チエニレン、チアゾリレン、イソチアゾリレン、チアジアゾリレン、ピロリレン、イミダゾリレン、ピラゾリレン、トリアゾリレン、ピリジレン、ピリミジレン、ピリダジニレン、ピラジニレン、インドリレン、イソインドリレン、ベンゾフラニレン、イソベンゾフラニレン、ベンゾチエニレン、インダゾリレン、ベンズイミダゾリレン、ベンゾオキサゾリレン、ベンゾイソキサゾリレン、ベンゾチアゾリレン、ベンゾイソチアゾリレン、ベンゾトリアゾリレン、ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾリレン、ベンゾ[2,1,3]チアジアゾリレン、ベンゾ[1,2,3]チアジアゾリレン、キノリニレン、イソキノリニレン、ナフチリジニレン、シンノリニレン、キナゾリニレン、キノキサリニレン、フタラジニレン、ピラゾロ[1,5-a]ピリジレン、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジニレン、イミダゾ[1,2-a]ピリジレン、1H-ピロロ[3,2-b]ピリジレン、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジレン、4H-フルオロ[3,2-b]ピロリレン、ピロロ[2,1-b]チアゾリレンおよびイミダゾ[2,1-b]チアゾリレンを含むが、これらに限定されない。ヘテロアリーレンは、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、 C_{1-6} アルキル(例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル)、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル(例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2-)、重水素化 C_{1-6} アルキル(例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など)、 C_{1-6} アルコキシ(例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ)、又はハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ(例えばハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ、例えば F_3C-O- 、 FCH_2-O- 、 F_2CH-O- 、 $ClCH_2-O-$ 、 Cl_2CH-O- 、 CF_3CF_2-O- 、 $CF_3CHF-O-$ 、 CHF_2CF_2-O- 、 $CHF_2CHF-O-$ 、 CF_3CH_2-O- 又は CH_2ClCH_2-O-)からなる群から選択される1個又は複数個(例えば1~5個、例えば1、2、3、4又は5個)の置換基で任意に置換される。

【0118】

いくつかの実施形態において、PBMは、以下の式(PBM-8-1)、式(PBM-8-2)又は式(PBM-8-3)の構造:

10

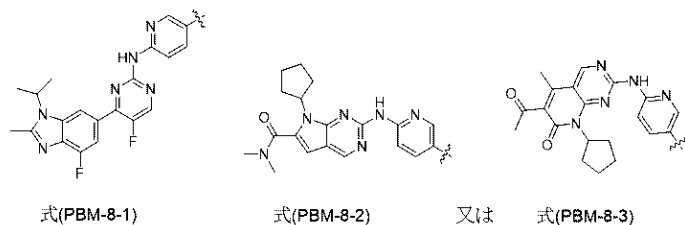
20

30

40

50

【化 5 6】

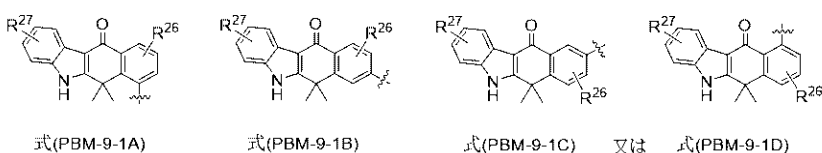


を表す。

【0119】

いくつかの実施形態において、PBMは、ALKを標的とする小分子リガンドを表し、以下の式(PBM-9-1A)、式(PBM-9-1B)、式(PBM-9-1C)又は式(PBM-9-1D)の構造：

【化 5 7】



を表すことを含むが、これらに限定されず、
ここで、

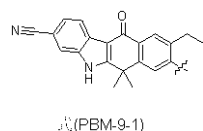
R²⁶は水素、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、C₁–6アルキル（例えばC₁–6アルキル、C₁–5アルキル又はC₁–4アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、ハロゲン化C₁–6アルキル（例えばハロゲン化C₁–4アルキル、例えばF₃C–、FCH₂–、F₂CH–、ClCH₂–、Cl₂CH–、CF₃CF₂–、CF₃CHF–、CHF₂CF₂–、CHF₂CHF–、CF₃CH₂–又はCH₂ClCH₂–）、又は重水素化C₁–6アルキル（例えば完全重水素化C₁–6アルキル、完全重水素化C₁–5アルキル又は完全重水素化C₁–4アルキル、例えばCD₃、CD₃CD₂–、CD₃CD₂CD₂–など）を表し；及び

R²⁷は、水素、シアノ、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、C₁–6アルキル（例えばC₁–6アルキル、C₁–5アルキル又はC₁–4アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、ハロゲン化C₁–6アルキル（例えばハロゲン化C₁–4アルキル、例えばF₃C–、FCH₂–、F₂CH–、ClCH₂–、Cl₂CH–、CF₃CF₂–、CF₃CHF–、CHF₂CF₂–、CHF₂CHF–、CF₃CH₂–又はCH₂ClCH₂–）、又は重水素化C₁–6アルキル（例えば完全重水素化C₁–6アルキル、完全重水素化C₁–5アルキル又は完全重水素化C₁–4アルキル、例えばCD₃、CD₃CD₂–、CD₃CD₂CD₂–など）を表す。

【0120】

いくつかの実施形態において、PBMは以下の式(PBM-9-1)の構造：

【化 5 8】



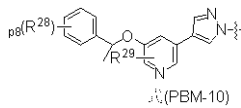
を表す。

【0121】

いくつかの実施形態において、PBMは、ALKを標的とする小分子リガンドを表し、

以下の式（PBM-10）の構造：

【化59】



を表すことを含むが、これに限定されず、
ここで、

(R^{28}) p_8 は式（PBM-10）の前記ベンゼン環で p_8 個の R^{28} で置換されることを表し、各 R^{28} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）、又は重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など）を表し；

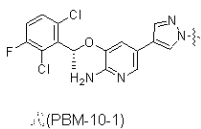
p_8 は 1、2、3 又は 4 の整数を表し；又は

R^{29} は $NR^{30}R^{31}$ を表し、ここで、 R^{30} 、 R^{31} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル）又は重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など）を表す。

【0122】

いくつかの実施形態において、PBM は以下の式（PBM-10-1）の構造：

【化60】

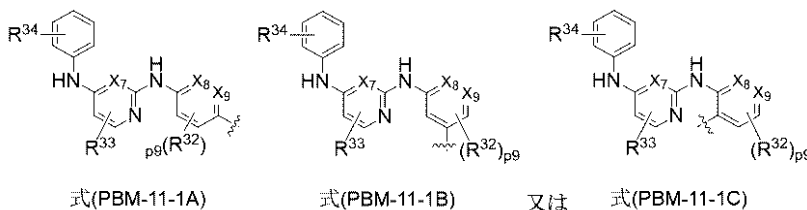


を表す。

【0123】

いくつかの実施形態において、PBM は以下の式（PBM-11-1A）、式（PBM-11-1B）又は式（PBM-11-1C）の構造：

【化61】



を表し、

ここで、

X_7 、 X_8 及び X_9 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して N 又は CH を表し；

(R^{32}) p_9 は、前記 X_8 と X_9 を含む六員環が任意に p_9 個の R^{32} で置換されることを表し、各 R^{32} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、ハロゲン（例えばフ

ッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、 C_{1-6} アルコキシ(例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ)、 C_{1-6} アルキル(例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル)、重水素化 C_{1-6} アルキル(例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など)又はハロゲン化 C_{1-6} アルキル(例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2-)を表し;

p_9 は0、1、2、3又は4の整数を表し;

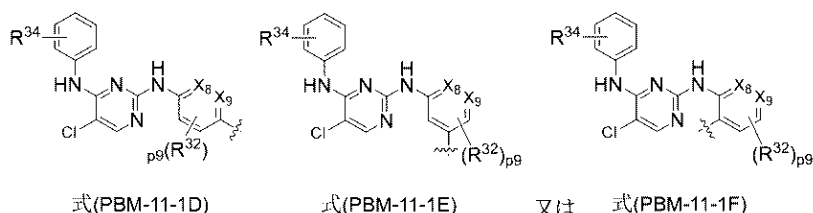
R^{33} は、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル(例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル)、重水素化 C_{1-6} アルキル(例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など)又はハロゲン化 C_{1-6} アルキル(例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2-)を表し;及び

R^{34} は、 $-C(O)NHR^{35}$ 、 $-NHC(O)-R^{35}$ 、 $-S(O)_2NHR^{35}$ 、 $-S(O)_2R^{35}$ 又は $-P(O)(R^{35})_2$ を表し、ここで、各 R^{35} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル(例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル)又は重水素化 C_{1-6} アルキル(例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など)を表す。

【0124】

いくつかの実施形態において、PBMは、ALKを標的とする小分子リガンドを表し、以下の式(PBM-11-1D)、式(PBM-11-1E)又は式(PBM-11-1F)の構造:

【化62】



を表すことを含むが、これらに限定されず、ここで、

X_8 と X_9 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してN又はCHを表し;

$(R^{32})_{p_9}$ は前記 X_8 と X_9 を含む六員環が任意に p_9 個の R^{32} で置換されることを表し、各 R^{32} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、 C_{1-6} アルコキシ(例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ)、 C_{1-6} アルキル(例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル)、重水素化 C_{1-6} アルキル(例え

ば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など）又はハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）を表し；

p_9 は 0、1、2、3 又は 4 の整数を表し；及び

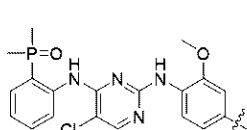
R^{34} は $-C(O)NHR^{35}$ 、 $-NHC(O)-R^{35}$ 、 $-S(O)_2NHR^{35}$ 、 $-S(O)_2R^{35}$ 又は $-P(O)(R^{35})_2$ を表し、ここで、各 R^{35} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル）又は重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など）を表す。

10

【0125】

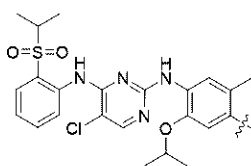
いくつかの実施形態において、PBMは、ALKを標的とする小分子リガンドを表し、以下の式（PBM-11-1）又は式（PBM-11-2）の構造：

【化63】



式(PBM-11-1)

又は



式(PBM-11-2)

20

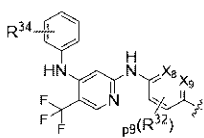
を表すことを含むが、これらに限定されない。

【0126】

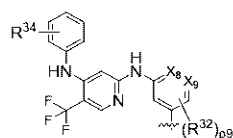
いくつかの実施形態において、PBMは、FAKを標的とする小分子リガンドを表し、以下の式（PBM-11-1G）、式（PBM-11-1H）又は式（PBM-11-1I）の構造：

30

【化64】

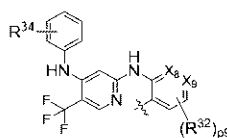


式(PBM-11-1G)



式(PBM-11-1H)

又は



式(PBM-11-1I)

を表すことを含むが、これらに限定されず、

ここで、

X_8 と X_9 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して N 又は CH を表し；

40

$(R^{32})_{p_9}$ は前記 X_8 と X_9 を含む六員環が任意に p_9 個の R^{32} 置換されることを表し、各 R^{32} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は *tert*-ブトキシ）、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など）又はハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）を表す。

50

$2\text{CH}-$ 、 ClCH_2- 、 $\text{Cl}_2\text{CH}-$ 、 CF_3CF_2- 、 $\text{CF}_3\text{CHF}-$ 、 CHF_2CF_2- 、 $\text{CHF}_2\text{CHF}-$ 、 CF_3CH_2- 又は $\text{CH}_2\text{ClCH}_2-$)を表し；

p_9 は0、1、2、3又は4の整数を表し；及び

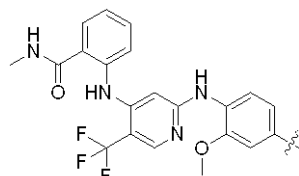
R^{34} は $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{35}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{R}^{35}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{35}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{35}$ 又は $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{35})_2$ を表し、ここで、各 R^{35} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル）又は重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{CD}_2-$ など）を表す。

10

【0127】

いくつかの実施形態において、PBMは、FAKを標的とする小分子リガンドを表し、以下の式(PBM-11-1G)、式(PBM-11-1H)又は式(PBM-11-1I)の構造：

【化65】



式(PBM-11-3)

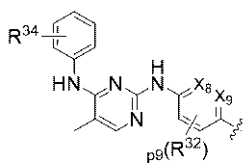
20

を表すことを含むが、これに限定されない。

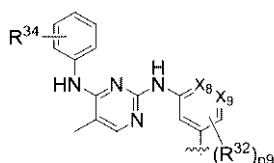
【0128】

いくつかの実施形態において、PBMは、RETを標的とする小分子リガンドを表し、以下の式(PBM-11-1J)、式(PBM-11-1K)又は式(PBM-11-1L)の構造：

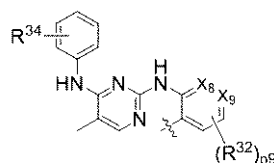
【化66】



式(PBM-11-1J)



式(PBM-11-1K)



又は 式(PBM-11-1L)

30

を表すことを含むが、これらに限定されず、

ここで、

X_8 と X_9 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立してN又はCHを表し；

$(\text{R}^{32})_{p_9}$ は前記 X_8 と X_9 を含む六員環が任意に p_9 個の R^{32} で置換されることを表し、各 R^{32} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ）、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{CD}_2-$ など）又はハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば $\text{F}_3\text{C}-$ 、 FCH_2- 、 $\text{F}_2\text{CH}-$ 、 ClCH_2- 、 $\text{Cl}_2\text{CH}-$ 、 CF_3CF_2- 、 $\text{CF}_3\text{CHF}-$ 、 CHF_2

40

50

CF_2- 、 $\text{CHF}_2\text{CHF}-$ 、 CF_3CH_2- 又は $\text{CH}_2\text{ClCH}_2-$)を表し；

p_9 は0、1、2、3又は4の整数を表し；及び

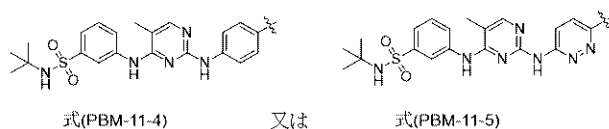
R^{34} は $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{35}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{R}^{35}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{35}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{35}$ 又は $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{35})_2$ を表し、ここで、各 R^{35} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル又はヘキシル）又は重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{CD}_2-$ など）を表す。

10

【0129】

いくつかの実施形態において、PBMは、RETを標的とする小分子リガンドを表し、以下の式(PBM-11-4)又は式(PBM-11-5)の構造：

【化67】



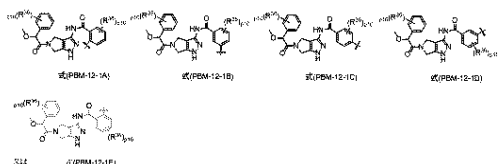
を表すことを含むが、これらに限定されない。

20

【0130】

いくつかの実施形態において、PBMは、RETを標的とする小分子リガンドを表し、以下の式(PBM-12-1A)、式(PBM-12-1B)、式(PBM-12-1C)、式(PBM-12-1D)又は式(PBM-12-1E)の構造：

【化68】



30

を表すことを含むが、これらに限定されず、
ここで、

(R^{36}) p_{10} は式(PBM-12-1A)、式(PBM-12-1B)、式(PBM-12-1C)、式(PBM-12-1D)又は式(PBM-12-1E)の前記ベンゼン環が任意に p_{10} 個の R^{36} で置換されることを表し、各 R^{36} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ）、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{CD}_2-$ など）又はハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば $\text{F}_3\text{C}-$ 、 FCH_2- 、 $\text{F}_2\text{CH}-$ 、 ClCH_2- 、 $\text{Cl}_2\text{CH}-$ 、 CF_3CF_2- 、 $\text{CF}_3\text{CHF}-$ 、 CHF_2CF_2- 、 $\text{CHF}_2\text{CHF}-$ 、 CF_3CH_2- 又は $\text{CH}_2\text{ClCH}_2-$)を表し；及び

40

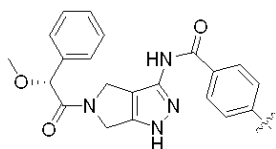
p_{10} は0、1、2、3又は4の整数を表す。

【0131】

いくつかの実施形態において、PBMは、RETを標的とする小分子リガンドを表し、以下の式(PBM-12-1)の構造：

50

【化 6 9】



式 (PBM-12-1)

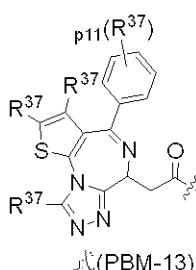
を表すことを含むが、これに限定されない。

【0132】

いくつかの実施形態において、PBMは、BETを標的とする小分子リガンドを表し、
以下の式 (PBM-13) の構造：

10

【化 7 0】



式 (PBM-13)

20

を表すことを含むが、これに限定されず、

(R^{37})_{p11}は式 (PBM-13) の前記ベンゼン環が p11 個の R^{37} で置換されることを表し、各 R^{37} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ）、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など）又はハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）を表し；及び

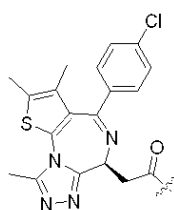
30

p1は10、1、2、3又は4の整数を表す。

【0133】

いくつかの実施形態において、PBMは、BETを標的とする小分子リガンドを表し、
以下の式 (PBM-13) の構造：

【化 7 1】



式 (PBM-13-1)

40

を表すことを含むが、これに限定されない。

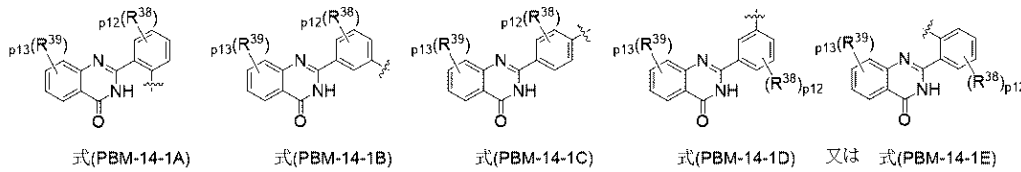
【0134】

いくつかの実施形態において、PBMは、BETを標的とする小分子リガンドを表し、

50

以下の式 (PBM-14-1A)、式 (PBM-14-1B)、式 (PBM-14-1C)、式 (PBM-14-1D) 又は式 (PBM-14-1E) の構造：

【化 7 2】



を表すことを含むが、これらに限定されず、
ここで、

(R^{38})_{p12} は式 (PBM-14-1A)、式 (PBM-14-1B)、式 (PBM-14-1C)、式 (PBM-14-1D) 又は式 (PBM-14-1E) の前記ベンゼン環が p12 個の R^{38} で置換されることを表し、各 R^{38} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ）、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など）又はハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）を表し；

p12 は 0、1、2、3 又は 4 の整数を表し；

(R^{39})_{p13} は式 (PBM-14-1A)、式 (PBM-14-1B)、式 (PBM-14-1C)、式 (PBM-14-1D) 又は式 (PBM-14-1E) の前記 4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン環が p13 個の R^{39} で置換されることを表し、各 R^{39} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ）、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など）又はハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）を表し；及び

p13 は 1、2、3 又は 4 の整数を表す。

【0135】

いくつかの実施形態において、PBM は、BET を標的とする小分子リガンドを表し、以下の式 (PBM-14-1) の構造：

10

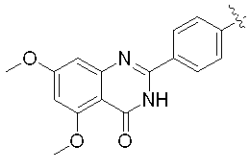
20

30

40

50

【化 7 3】



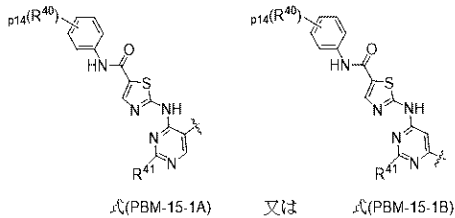
式(PBM-14-1)

を表すことを含むが、これに限定されない。

【0136】

いくつかの実施形態において、PBMは、BCR-ABLを標的とする小分子リガンドを表し、以下の式(PBM-15-1A)又は式(PBM-15-1B)の構造：

【化 7 4】



式(PBM-15-1A)

又は

式(PBM-15-1B)

を表すことを含むが、これに限定されず、
ここで、

(R^{40}) p_{14} は式(PBM-15-1A)又は式(PBM-15-1B)の前記ベンゼン環が p_{14} 個の R^{40} で置換されることを表し、各 R^{40} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は *tert*-ブトキシ）、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2 、 $CD_3CD_2CD_2$ など）又はハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C 、 FCH_2 、 F_2CH 、 $ClCH_2$ 、 Cl_2CH 、 CF_3CF_2 、 CF_3CHF 、 CHF_2CF_2 、 CHF_2CHF 、 CF_3CH_2 又は CH_2ClCH_2 ）を表し；

p_{14} は 1、2、3 又は 4 の整数を表し；及び

R^{41} は、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2 、 $CD_3CD_2CD_2$ など）又はハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C 、 FCH_2 、 F_2CH 、 $ClCH_2$ 、 Cl_2CH 、 CF_3CF_2 、 CF_3CHF 、 CHF_2CF_2 、 CHF_2CHF 、 CF_3CH_2 又は CH_2ClCH_2 ）を表す。

【0137】

いくつかの実施形態において、PBMは、BCR-ABLを標的とする小分子リガンドを表し、以下の式(PBM-15-1)の構造：

10

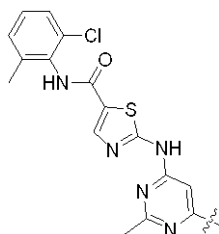
20

30

40

50

【化 7 5】



式(PBM-15-1)

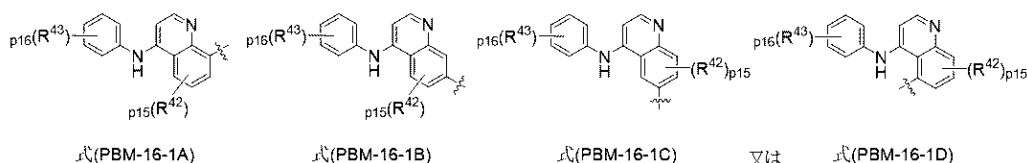
10

を表すことを含むが、これに限定されない。

【0 1 3 8】

いくつかの実施形態において、PBMは、BCR-ABLを標的とする小分子リガンドを表し、以下の式(PBM-16-1A)、式(PBM-16-1B)、式(PBM-16-1C)又は式(PBM-16-1D)の構造：

【化 7 6】



20

を表すことを含むが、これらに限定されず、

ここで、

(R^{42}) p_{15} は式(PBM-16-1A)、式(PBM-16-1B)、式(PBM-16-1C)又は式(PBM-16-1D)の前記キノリン環が p_{15} 個の R^{42} で置換されることを表し、各 R^{42} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ(例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ)、 C_{1-6} アルキル(例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル又はヘキシル)、重水素化 C_{1-6} アルキル(例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など)又はハロゲン化 C_{1-6} アルキル(例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2-)を表し；

30

p_{15} は2、3又は4の整数を表し；

(R^{43}) p_{16} は式(PBM-16-1A)、式(PBM-16-1B)、式(PBM-16-1C)又は式(PBM-16-1D)の前記ベンゼン環が p_{16} 個の R^{43} で置換されることを表し、各 R^{43} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、ハロゲン(例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、 C_{1-6} アルコキシ(例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ)、 C_{1-6} アルキル(例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル又はヘキシル)、重水素化 C_{1-6} アルキル(例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など)又はハロゲン化 C_{1-6} アルキル(例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C

40

50

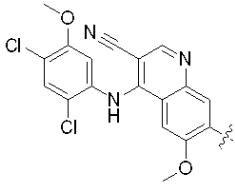
一、 FCH_2- 、 $\text{F}_2\text{CH}-$ 、 ClCH_2- 、 $\text{Cl}_2\text{CH}-$ 、 CF_3CF_2- 、 $\text{CF}_3\text{CHF}-$ 、 CHF_2CF_2- 、 $\text{CHF}_2\text{CHF}-$ 、 CF_3CH_2- 又は $\text{CH}_2\text{ClCH}_2-$ を表し；及び

p_{16} は3又は4の整数を表す。

【0139】

いくつかの実施形態において、PBMは、BCR-ABLを標的とする小分子リガンドを表し、以下の式（PBM-16-1）の構造：

【化77】



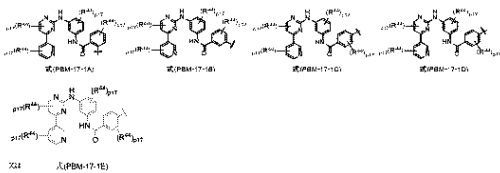
式(PBM-16-1)

を表すことを含むが、これに限定されない。

【0140】

いくつかの実施形態において、PBMは、BCR-ABLを標的とする小分子リガンドを表し、以下の式（PBM-17-1A）、式（PBM-17-1B）、式（PBM-17-1C）、式（PBM-17-1D）又は式（PBM-17-1E）の構造：

【化78】



を表すことを含むが、これらに限定されず、ここで、

(R^{44}) p_{17} は式（PBM-17-1A）、式（PBM-17-1B）、式（PBM-17-1C）、式（PBM-17-1D）又は式（PBM-17-1E）のベンゼン環、ピリジン環及びピリジン環がそれぞれ任意に p_{17} 個の R^{44} で置換されることを表し、各 R^{44} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ）、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{CD}_2-$ など）又はハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば $\text{F}_3\text{C}-$ 、 FCH_2- 、 $\text{F}_2\text{CH}-$ 、 ClCH_2- 、 $\text{Cl}_2\text{CH}-$ 、 CF_3CF_2- 、 $\text{CF}_3\text{CHF}-$ 、 CHF_2CF_2- 、 $\text{CHF}_2\text{CHF}-$ 、 CF_3CH_2- 又は $\text{CH}_2\text{ClCH}_2-$ ）を表し；及び

p_{17} は0、1、2、3又は4の整数を表す。

【0141】

いくつかの実施形態において、PBMは、BCR-ABLを標的とする小分子リガンドを表し、以下の式（PBM-17-1）の構造：

10

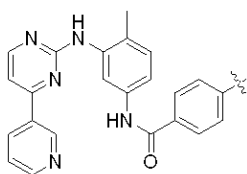
20

30

40

50

【化 7 9】



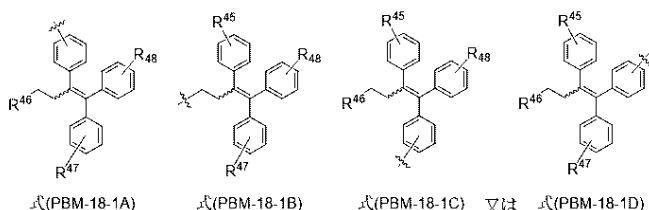
式(PBM-17-1)

を表すことを含むが、これに限定されない。

【0142】

いくつかの実施形態において、PBMは、ERを標的とする小分子リガンドを表し、以下の式(PBM-18-1A)、式(PBM-18-1B)、式(PBM-18-1C)又は式(PBM-18-1D)の構造：

【化 8 0】



式(PBM-18-1A)

式(PBM-18-1B)

式(PBM-18-1C)

又は 式(PBM-18-1D)

を表すことを含むが、これらに限定されず、ここで、

R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷及びR⁴⁸は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、又はヒドロキシを表し；及び式(PBM-18-1A)、式(PBM-18-1B)、式(PBM-18-1C)又は式(PBM-18-1D)において二重結合を連結する符号

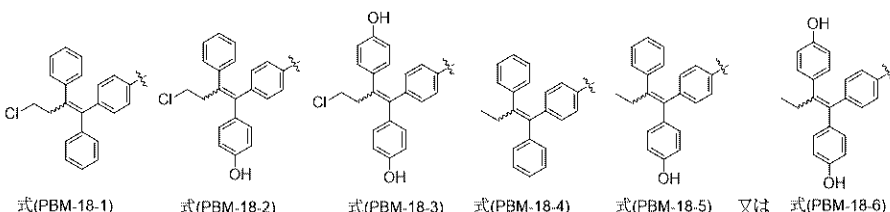
「~」

は、空間配置（シス式又はトランス式）の結合であってもよいことを表す。

【0143】

いくつかの実施形態において、PBMは、ERを標的とする小分子リガンドを表し、以下の式(PBM-18-1)、式(PBM-18-2)、式(PBM-18-3)、式(PBM-18-4)、式(PBM-18-5)又は式(PBM-18-6)の構造：

【化 8 1】



式(PBM-18-1)

式(PBM-18-2)

式(PBM-18-3)

式(PBM-18-4)

式(PBM-18-5)

又は 式(PBM-18-6)

を表すことを含むが、これらに限定されない。

【0144】

いくつかの実施形態において、PBMは、ERを標的とする小分子リガンドを表し、以下の式(PBM-19-1A)又は式(PBM-19-1B)の構造：

10

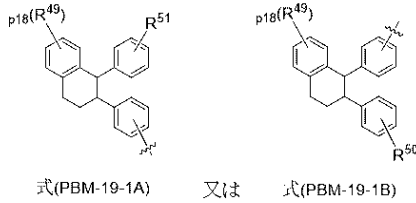
20

30

40

50

【化 8 2】



を表すことを含むが、これらに限定されず、
ここで、

(R^{49}) p_{18} は式 (PBM-19-1A) 又は式 (PBM-19-1B) の 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン環が p_{18} 個の R^{49} で置換されることを表し、各 R^{49} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など）又はハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）を表し；

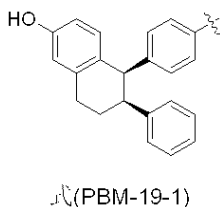
p_{18} は 0、1、2、3 又は 4 の整数を表し；及び

R^{50} 及び R^{51} は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ など）又はハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）を表す。

【0145】

いくつかの実施形態において、PBM は ER を標的とする小分子リガンドを表し、以下の式 (PBM-19-1) の構造：

【化 8 3】



を表すことを含むが、これに限定されない。

【0146】

いくつかの実施形態において、前記 R^1 は、以下の式の構造：

結合、 $-O-$ 、ハロゲン及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される置換基で任意に置換された C_{1-6} アルキレン（例えばメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピリデン、ブチレン、*tert*-ブチレン、ペンチレン、およびヘキシレン）、 $-N(R^1a)-R^{2a}-***$ （例えば $-N(CH_3)-CH_2CH_2-***$ 、 $-NH-CH_2$

$\text{CH}_2-\text{***}$ ）、 $-\text{O}-\text{R}^{2a}-\text{***}$ （例えば $-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{***}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{***}$ 和 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{***}$ ）、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{R}^{2a}-\text{***}$ （例えば $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{***}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{***}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{***}$ 、及び $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{***}$ ）、又は $-\text{NHC}(\text{O})-\text{R}^{2a}-\text{***}$ （例えば $-\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{***}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{***}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{***}$ 、及び $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_3-\text{***}$ ）、ここで、符号***はW1との接続点を表し、 R^{1a} は水素又は C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル）であり、また R^{2a} はハロゲン及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される置換基で任意に置換された C_{1-6} アルキレン（例えばメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピリデン、ブチレン、*tert*-ブチレン、ペンチレン、およびヘキシレン）又はハロゲン及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される置換基で任意に置換された C_{2-6} アルケニレン（例えばビニレン、プロペニレン、イソプロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、およびヘキセニレン）であり；若しくは

フェニレン又はナフチレン、ここで、前記フェニレン又はナフチレンはそれぞれ独立に一個又は複数個の R^{3a} で任意に置換され、また各 R^{3a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば $\text{F}_3\text{C}-$ 、 FCH_2- 、 $\text{F}_2\text{CH}-$ 、 ClCH_2- 、 $\text{Cl}_2\text{CH}-$ 、 CF_3CF_2- 、 $\text{CF}_3\text{CHF}-$ 、 CHF_2CF_2- 、 $\text{CHF}_2\text{CHF}-$ 、 CF_3CH_2- 又は $\text{CH}_2\text{ClCH}_2-$ ）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ）、又はハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ、例えば $\text{F}_3\text{C}-\text{O}-$ 、 $\text{FCH}_2-\text{O}-$ 、 $\text{F}_2\text{CH}-\text{O}-$ 、 $\text{ClCH}_2-\text{O}-$ 、 $\text{Cl}_2\text{CH}-\text{O}-$ 、 $\text{CF}_3\text{CF}_2-\text{O}-$ 、 $\text{CF}_3\text{CHF}-\text{O}-$ 、 $\text{CHF}_2\text{CF}_2-\text{O}-$ 、 $\text{CHF}_2\text{CHF}-\text{O}-$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2-\text{O}-$ 又は $\text{CH}_2\text{ClCH}_2-\text{O}-$ ）であり；若しくは

フラニレン、オキサゾリレン、イソオキサゾリレン、オキサジアゾリレン、チエニレン、チアゾリレン、イソチアゾリレン、チアジアゾリレン、ピロリレン、イミダゾリレン、ピラゾリレン、トリアゾリレン、ピリジレン、ピリミジレン、ピリダジニレン、ピラジニレン、インドリレン、イソインドリレン、ベンゾフラニレン、イソベンゾフラニレン、ベンゾチエニレン、インドゾリレン、ベンズイミダゾリレン、ベンゾオキサゾリレン、ベンゾイソキサゾリレン、ベンゾチアゾリレン、ベンゾイソチアゾリレン、ベンゾトリアゾリレン、ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾリレン、ベンゾ[2,1,3]チアジアゾリレン、ベンゾ[1,2,3]チアジアゾリレン、キノリニレン、イソキノリニレン、ナフチリジニレン、シンノリニレン、キナゾリニレン、キノキサリニレン、フタラジニレン、ピラゾロ[1,5-a]ピリジレン、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジニレン、イミダゾ[1,2-a]ピリジレン、1H-ピロロ[3,2-b]ピリジレン、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジレン、4H-フルオロ[3,2-b]ピロリレン、ピロロ[2,1-b]チアゾリレン、又はイミダゾ[2,1-b]チアゾリレン、ここで、各基は独立に一個又は複数個の R^{3a} で任意に置換され、また各 R^{3a} は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば $\text{F}_3\text{C}-$ 、 FCH_2- 、 $\text{F}_2\text{CH}-$ 、 ClCH_2- 、 $\text{Cl}_2\text{CH}-$

、 CF_3CF_2- 、 $\text{CF}_3\text{CHF}-$ 、 CHF_2CF_2- 、 $\text{CHF}_2\text{CHF}-$ 、 CF_3CH_2- 又は $\text{CH}_2\text{ClCH}_2-$ ）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ）、又はハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ、例えば $\text{F}_3\text{C}-\text{O}-$ 、 $\text{FCH}_2-\text{O}-$ 、 $\text{F}_2\text{CH}-\text{O}-$ 、 $\text{ClCH}_2-\text{O}-$ 、 $\text{Cl}_2\text{CH}-\text{O}-$ 、 $\text{CF}_3\text{CF}_2-\text{O}-$ 、 $\text{CF}_3\text{CHF}-\text{O}-$ 、 $\text{CHF}_2\text{CF}_2-\text{O}-$ 、 $\text{CHF}_2\text{CHF}-\text{O}-$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2-\text{O}-$ 又は $\text{CH}_2\text{ClCH}_2-\text{O}-$ ）であり；

を表す。

【0147】

いくつかの実施形態において、前記 W^1 は、以下の構造式で表される、 t 個の環 W^2 が連結されたものであり、

【化84】

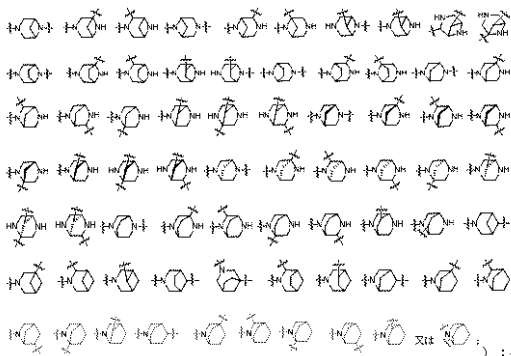


ここで、各環 W^2 は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、以下の基：

1個の窒素原子を含み且つ窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を任意に含む単環 C_{3-10} ヘテロシクリレン（例えば以下の基を表す：ピペリジニレン、ピペラジニレン、モルホリニレン、アゼチジニレン、ピロリジニレン、イミダゾリジレン、ピラゾリジレン、オキサゾリジニレン、チアゾリジニレン、チオモルホリニレン、アゼパニレン、ジアザシクロヘプタニレン、アザシクロオクチレン又はジアザシクロオクチレン）；若しくは

1個の窒素原子を含み且つ窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を任意に含む C_{5-20} 架橋ヘテロシクリレン（例えば以下の基を表す：アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニレン、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニレン、アザビシクロ[3.2.1]オクタニレン、アザビシクロ[2.2.2]オクタニレン、ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニレン、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニレン、ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニレン又はジアザビシクロ[2.2.2]オクタニレン、例えば以下の基を表す：

【化85】



若しくは、

C_{3-15} シクロアルキレン（例えば以下の基を表す：シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロペンテニレン、シクロヘキシレン、シクロヘキセニレン、シクロヘプチレン、シクロオクチレン、デカリニレン、オクタヒドロシクロペンタレニレン、オクタヒドロ-1H-インデニレン、 C_{5-15} スピロシクロアルキレン、アダマニレン、ノルアダマニレン、ボルニレン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチレン、又はビスシクロ[2.2.1]ヘプテニレン）；

であり、

ここで、前記単環 C_{3-10} ヘテロシクリレン、前記 C_{5-20} 架橋ヘテロシクリレンと前記 C_{3-15} シクロアルキレンは、それぞれ独立に、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メ

ルカプト基、ニトロ基、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、シアノ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル（例えば任意に重水素化されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル）、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ（例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は *tert*-ブトキシ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $NH-$ 、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $NHC(O)-$ 、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $C(O)NH-$ 又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個の置換基で任意に置換され；及び

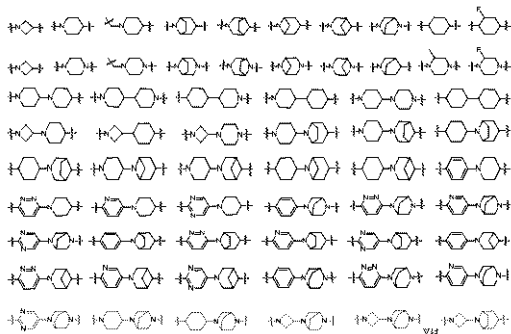
10

t は 1 または 2 の整数を表す。

【0148】

いくつかの実施形態において、前記 W^1 は以下の基：

【化86】



20

を表し、

ここで、前記基は、さらに重水素、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、シアノ、アミノ、 C_{1-6} アルキル（例えば C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルキル又は C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）、重水素化 C_{1-6} アルキル（例えば完全重水素化 C_{1-6} アルキル、完全重水素化 C_{1-5} アルキル又は完全重水素化 C_{1-4} アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ ）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は *tert*-ブトキシ）、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルコキシ、例えば F_3C-O- 、 FCH_2-O- 、 F_2CH-O- 、 $ClCH_2-O-$ 、 Cl_2CH-O- 、 CF_3CF_2-O- 、 $CF_3CHF-O-$ 、 CHF_2CF_2-O- 、 $CHF_2CHF-O-$ 、 CF_3CH_2-O- 又は CH_2ClCH_2-O- ）、重水素化 C_{1-6} アルコキシ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個の置換基で任意に置換される。

30

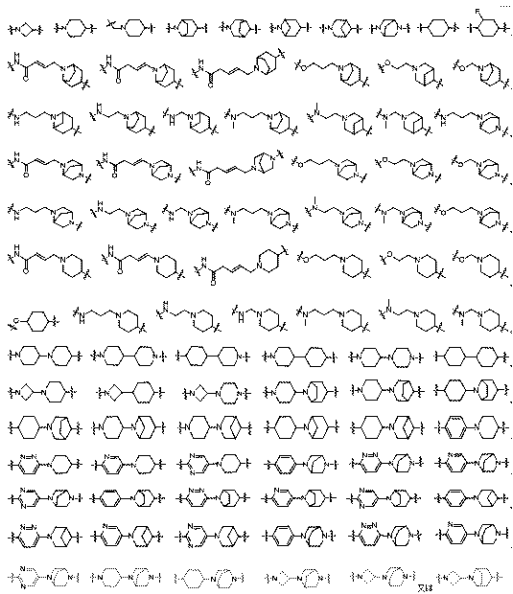
40

【0149】

いくつかの実施形態において、前記 R^1-W^1 は以下の基：

50

【化 8 7】



10

を表し、

ここで、前記基は、さらに重水素、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、シアノ、アミノ、 C_1-6 アルキル（例えば C_1-6 アルキル、 C_1-5 アルキル又は C_1-4 アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル又はヘキシル）、ハロゲン化 C_1-6 アルキル（例えばハロゲン化 C_1-4 アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）、重水素化 C_1-6 アルキル（例えば完全重水素化 C_1-6 アルキル、完全重水素化 C_1-5 アルキル又は完全重水素化 C_1-4 アルキル、例えば CD_3 、 CD_3CD_2- 、 $CD_3CD_2CD_2-$ ）、 C_1-6 アルコキシ（例えば C_1-4 アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ）、ハロゲン化 C_1-6 アルコキシ（例えばハロゲン化 C_1-4 アルコキシ、例えば F_3C-O- 、 FCH_2-O- 、 F_2CH-O- 、 $ClCH_2-O-$ 、 Cl_2CH-O- 、 CF_3CF_2-O- 、 $CF_3CHF-O-$ 、 CHF_2CF_2-O- 、 $CHF_2CHF-O-$ 、 CF_3CH_2-O- 又は CH_2ClCH_2-O- ）、重水素化 C_1-6 アルコキシ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個の置換基で任意に置換される。

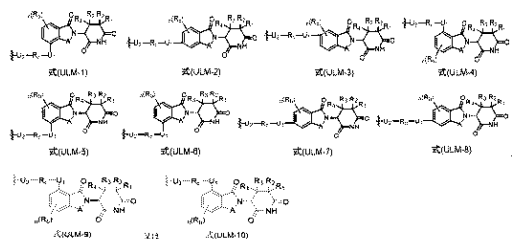
20

30

【0150】

いくつかの実施形態において、前記ULMは、以下の式（ULM-1）、式（ULM-2）、式（ULM-3）、式（ULM-4）、式（ULM-5）、式（ULM-6）、式（ULM-7）、式（ULM-8）、式（ULM-9）、又は式（ULM-10）の構造：

【化 8 8】



40

を表し；

ここで、

50

AはCO、CH₂又はCD₂を表し；

R₁、R₂、R₃及びR₄は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、任意に重水素化されたC₁–6アルキル（例えば任意に重水素化されたC₁–4アルキル、例えばメチル、CD₃、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又はtert-ブチル）、任意に重水素化されたC₁–6アルコキシ（例えば任意に重水素化されたC₁–4アルコキシ、例えばメトキシ、CD₃–O–、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ）、又はハロゲン化C₁–6アルキル（例えばハロゲン化C₁–4アルキル、例えばF₃C–、FCH₂–、F₂CH–、ClCH₂–、Cl₂CH–、CF₃CF₂–、CF₃CHF–、CHF₂CF₂–、CHF₂CHF–、CF₃CH₂–又はCH₂ClCH₂–）を表し；

(R_b)_nは前記ベンゼン環が任意にn個のR_bで置換されることを表し、各R_bは同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、水素、重水素、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、ヒドロキシ、メルカプト基、ニトロ、アミノ、シアノ、任意に重水素化されたC₁–6アルキル（例えば任意に重水素化されたC₁–4アルキル、例えばメチル、CD₃、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又はtert-ブチル）、任意に重水素化されたC₁–6アルコキシ（例えば任意に重水素化されたC₁–4アルコキシ、例えばメトキシ、CD₃–O–、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ又はtert-ブトキシ）、ハロゲン化C₁–6アルキル（例えばハロゲン化C₁–4アルキル、例えばF₃C–、FCH₂–、F₂CH–、ClCH₂–、Cl₂CH–、CF₃CF₂–、CF₃CHF–、CHF₂CF₂–、CHF₂CHF–、CF₃CH₂–又はCH₂ClCH₂–）、C₂–6アルケニル、又はC₂–6アルキニルを表し；

nは0、1、2又は3の整数を表し；

U₁とU₂は同一若しくは異なり、かつそれぞれ独立して、結合、N(R_d)又はOを表し、ここで、R_dはH又は任意に重水素化されたC₁–6アルキル（例えば任意に重水素化されたC₁–4アルキル、例えばメチル、CD₃、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又はtert-ブチル）を表し；

R_cは、1個の窒素原子を含み且つ窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を任意に含む任意に置換された単環C₃–10ヘテロシクリレンを表し、例えば以下の基：ピペリジニレン、ピペラジニレン、モルホリニレン、アゼチジニレン、ピロリジニレン、イミダゾリジレン、ピラゾリジレン、オキサゾリジニレン、チアゾリジニレン、チオモルホリニレン、アゼパニレン、ジアザシクロヘプタニレン、アザシクロオクチレン又はジアザシクロオクチレンを表し；若しくは

R_cは、1個の窒素原子を含み且つ窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子を任意に含む任意に置換されたC₅–20架橋ヘテロシクリレンを表し、例えば以下の基：アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニレン、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニレン、アザビシクロ[3.2.1]オクタニレン、アザビシクロ[2.2.2]オクタニレン、ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニレン、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニレン、ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニレン又はジアザビシクロ[2.2.2]オクタニレンを表し、例えば以下の基：

10

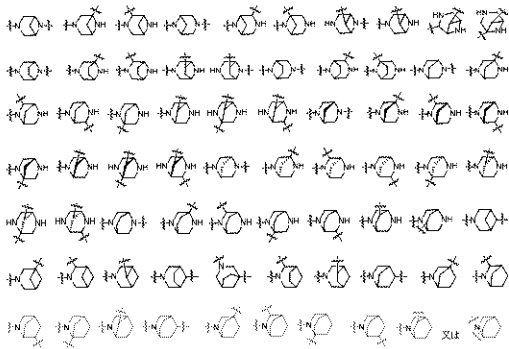
20

30

40

50

【化 8 9】



10

を表し、

ここで、前記単環 C_3-10 ヘテロシクリレンと前記 C_5-20 架橋ヘテロシクリレンは、それぞれ独立に、さらに重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ基、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、シアノ、任意に重水素化された C_1-6 アルキル（例えば任意に重水素化された C_1-4 アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチル）、ハロゲン化 C_1-6 アルキル（例えばハロゲン化 C_1-4 アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2- ）、任意に重水素化された C_3-6 シクロアルキル（例えば任意に重水素化されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル）、任意に重水素化された C_1-6 アルコキシ（例えば任意に重水素化された C_1-4 アルコキシ、例えばメトキシ、 CD_3-O- 、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は *tert*-ブトキシ）、任意に重水素化された C_1-6 アルキル- $NH-$ 、 NH_2-C_1-6 アルキレン、任意に重水素化された C_1-6 アルキル- $NHC(O)-$ 、任意に重水素化された C_1-6 アルキル- $C(O)NH-$ 又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個の置換基で任意に置換される。

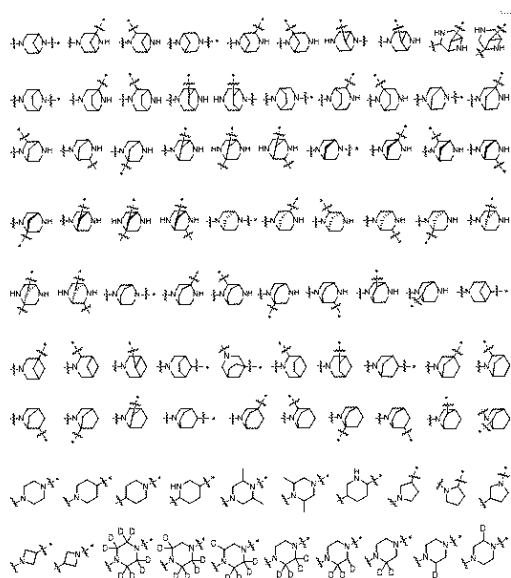
20

【0151】

いくつかの実施形態において、前記 R_c は以下の基：

30

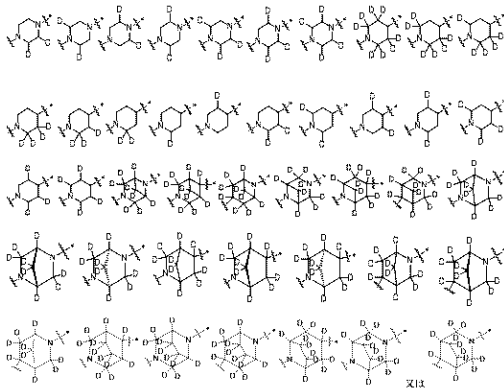
【化 9 0】



40

50

【化 9 1】



10

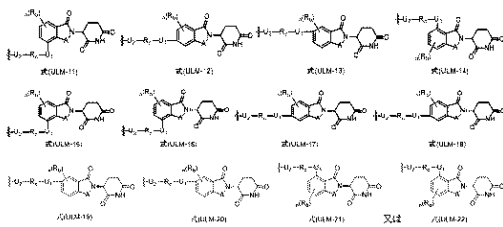
を表し；

ここで、符号＊は基 U_1 との接続点を表す。

【0152】

いくつかの実施形態において、前記 ULM は、以下の式 ($ULM-11$)、式 ($ULM-12$)、式 ($ULM-13$)、式 ($ULM-14$)、式 ($ULM-15$)、式 ($ULM-16$)、式 ($ULM-17$)、式 ($ULM-18$)、式 ($ULM-19$)、式 ($ULM-20$)、式 ($ULM-21$) 又は式 ($ULM-22$) の構造：

【化 9 2】



20

を表し；

ここで、前記 A 、 $(R_b)_n$ 、 R_b 、 R_c 、 U_1 、 U_2 は上記の記載で定義されているとおりである。

30

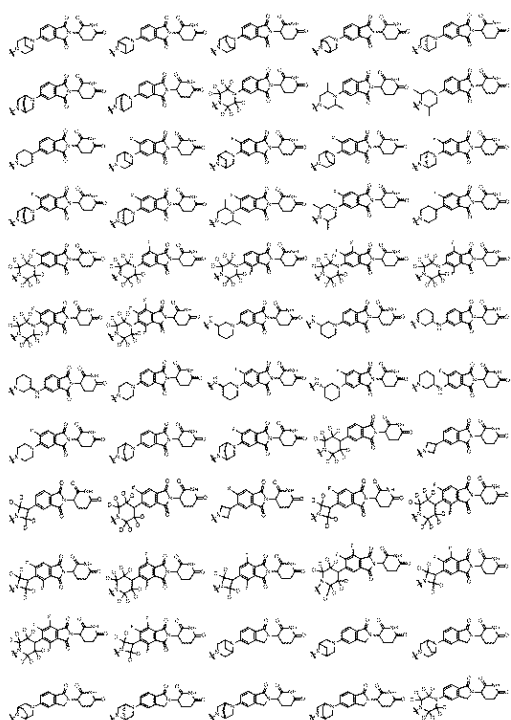
【0153】

いくつかの実施形態において、前記 ULM は以下の式の構造：

40

50

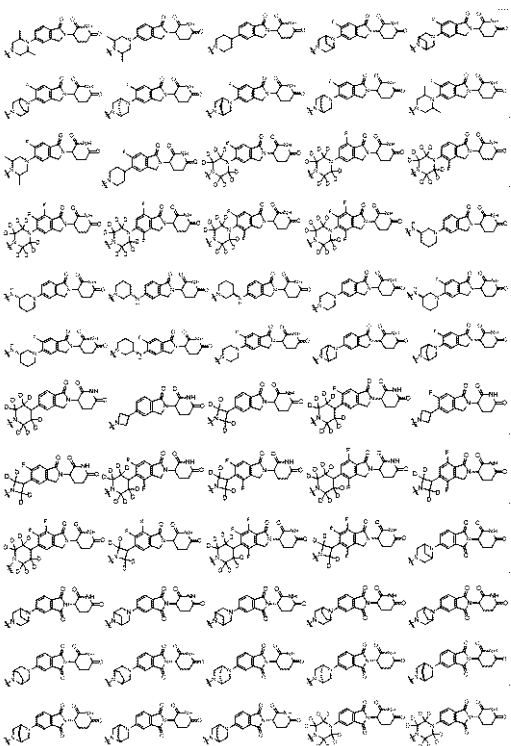
【化 9 3】



10

20

【化 9 4】

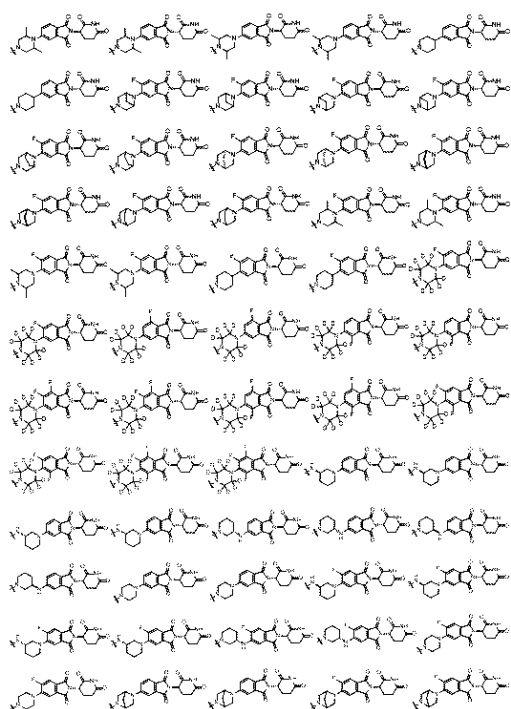


30

40

50

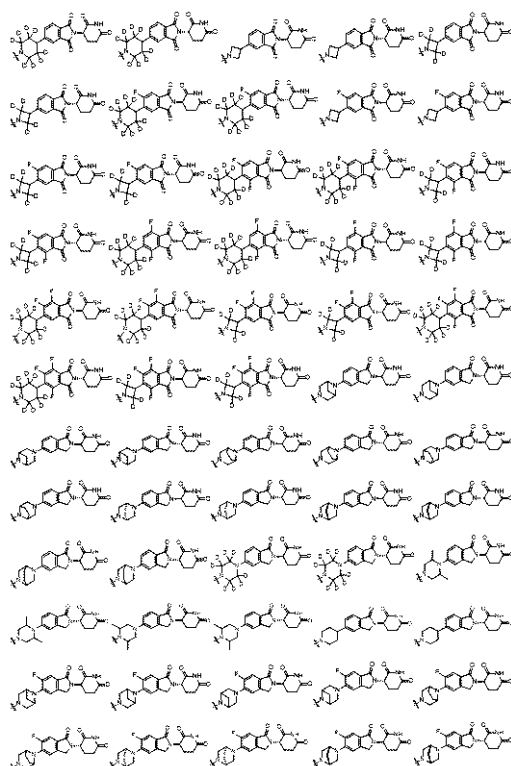
【化 9 5】



10

20

【化 9 6】

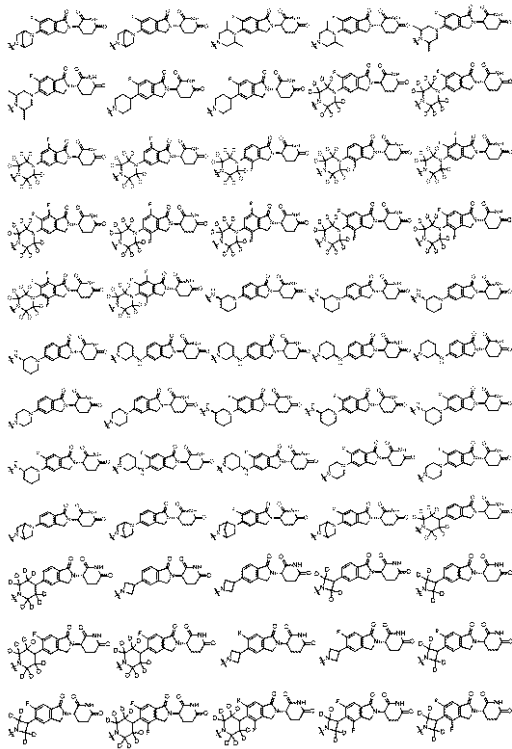


30

40

50

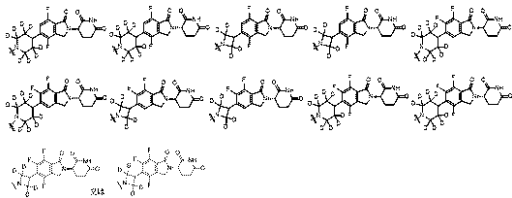
【化 9 7】



10

20

【化 9 8】



30

を表す。

【0 1 5 4】

いくつかの実施形態において、前記 L I N は以下の式の構造：

- C₁₋₃₀ アルキレン - ；# - (C (R^a 1) (R^a 2))_{n 1} - (R_e (C (R^a 3) (R^a 4))_{n 2})_{m 1} - ；# - (C (R^a 1) (R^a 2))_{n 1} - (R_e (C (R^a 3) (R^a 4))_{n 2})_{m 1} -(R_e (C (R^a 5) (R^a 6))_{n 3})_{m 2} - ；# - (C (R^a 1) (R^a 2))_{n 1} - (R_e (C (R^a 3) (R^a 4))_{n 2})_{m 1} -(R_e (C (R^a 5) (R^a 6))_{n 3})_{m 2} - (R_e (C (R^a 7) (R^a 8))_{n 4})_{m 3} - ；# - (C (R^a 1) (R^a 2))_{n 1} - (R_f (C (R^a 3) (R^a 4))_{n 2})_{m 1} - ；

40

- (C (R^a 1) (R^a 2))_{n 1} - (R_f (C (R^a 3) (R^a 4))_{n 2})_{m 1} -(R_f (C (R^a 5) (R^a 6))_{n 3})_{m 2} - ；# - (C (R^a 1) (R^a 2))_{n 1} - (R_f (C (R^a 3) (R^a 4))_{n 2})_{m 1} -(R_f (C (R^a 5) (R^a 6))_{n 3})_{m 2} - (R_f (C (R^a 7) (R^a 8))_{n 4})_{m 3} - ；# - (C (R^a 1) (R^a 2))_{n 1} - (R_e - R_f - (C (R^a 3) (R^a 4))_{n 2})_{m 1} - ；# - (C (R^a 1) (R^a 2))_{n 1} - (R_e (C (R^a 3) (R^a 4))_{n 2})_{m 1} -(R_f (C (R^a 5) (R^a 6))_{n 3})_{m 2} - ；# - (C (R^a 1) (R^a 2))_{n 1} - (R_f - R_e - (C (R^a 3) (R^a 4))_{n 2})_{m 1} -

50

) $m_1 -$; 又は

- (C (R^{a1}) (R^{a2})) $n_1 -$ (R_f (C (R^{a3}) (R^{a4})) n_2) $m_1 -$ (R_e (C (R^{a5}) (R^{a6})) n_3) $m_2 -$ を表し;

ここで、各基 R_e は、O、N (R_g)、C (O)、C (O) O、OC (O)、S (O)、S (O)₂、S (O)₂ NH、NHS (O)₂、C (O) N (R_g)、N (R_g) C (O)、又は N (R_g) C (O) N (R_g) からなる群から選択され、ここで、各 R_g は独立に H 又は C₁₋₆ アルキル (例えば C₁₋₄ アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又は tert-ブチル) を表し; 各基 R_f はシクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、アルキニレン、アルケニレン又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキレン、前記アリーレン、前記ヘテロシクリレン及び前記ヘテロアリーレンは、互いに独立に、さらに重水素、任意に重水素化された C₁₋₆ アルキル (例えば任意に重水素化された C₁₋₄ アルキル、例えばメチル、CD₃、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又は tert-ブチル)、任意に重水素化された C₃₋₆ シクロアルキル (例えば任意に重水素化されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル)、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン (例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、任意に重水素化された C₁₋₆ アルコキシ、任意に重水素化された C₁₋₆ アルキル-NH-、ハロゲン化 C₁₋₆ アルキル (例えばハロゲン化 C₁₋₄ アルキル、例えば F₃C-、FCH₂-、F₂CH-、ClCH₂-、Cl₂CH-、CF₃CF₂-、CF₃CHF-、CHF₂CF₂-、CHF₂CHF-、CF₃CH₂-又は CH₂ClCH₂-)、NH₂-C₁₋₆ アルキレン、任意に重水素化された C₁₋₆ アルキル-NHC (O)-、任意に重水素化された C₁₋₆ アルキル-C (O) NH-、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され;

前記 C₁₋₃₀ アルキレンの一個又は複数個の CH₂ の水素は、さらに重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ基、ハロゲン (例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、シアノ、任意に重水素化された C₁₋₆ アルキル (例えば任意に重水素化された C₁₋₄ アルキル、例えばメチル、CD₃、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又は tert-ブチル)、ハロゲン化 C₁₋₆ アルキル (例えばハロゲン化 C₁₋₄ アルキル、例えば F₃C-、FCH₂-、F₂CH-、ClCH₂-、Cl₂CH-、CF₃CF₂-、CF₃CHF-、CHF₂CF₂-、CHF₂CHF-、CF₃CH₂-又は CH₂ClCH₂-)、任意に重水素化された C₃₋₆ シクロアルキル (例えば任意に重水素化されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル)、任意に重水素化された C₁₋₆ アルコキシ、任意に重水素化された C₁₋₆ アルキル-NH-、NH₂-C₁₋₆ アルキレン、任意に重水素化された C₁₋₆ アルキル-NHC (O)-、任意に重水素化された C₁₋₆ アルキル-C (O) NH-又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され;

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} 及び R^{a8} は、それぞれ独立に、H、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ、任意に重水素化された C₁₋₆ アルキル (例えば任意に重水素化された C₁₋₄ アルキル、例えばメチル、CD₃、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル又は tert-ブチル)、ハロゲン化 C₁₋₆ アルキル (例えばハロゲン化 C₁₋₄ アルキル、例えば F₃C-、FCH₂-、F₂CH-、ClCH₂-、Cl₂CH-、CF₃CF₂-、CF₃CHF-、CHF₂CF₂-、CHF₂CHF-、CF₃CH₂-又は CH₂ClCH₂-)、任意に重水素化された C₃₋₆ シクロアルキル (例えば任意に重水素化されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル)、任意に重水素化された C₁₋₆ アルコキシ、任意に重水素化された C₁₋₆ アルキル-NH-、NH₂-C₁₋₆ アルキレン、任意に重水素化された C₁₋₆ アルキル-NHC (O)-、任意に重水素化された C₁₋₆ アルキル-C (O) NH-又はそれらの任意の組み合わせを表し;

符号 # は基 U_2 との接続点を表し ; 及び

n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 m_1 、 m_2 、 m_3 は、それぞれ独立に 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は 15 の整数からなる群から選択される。

【0155】

いくつかの実施形態において、前記 LIN は以下の式の構造 :

$$\begin{aligned} & \# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (O(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} - ; \\ & \# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (O(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} - (O(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2} - ; \\ & \# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (O(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} - (O(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2} - (O(C(R^{a7})(R^{a8}))_{n4})_{m3} - ; \\ & \# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (N(R_g)(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} - ; \\ & \# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (N(R_g)(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} - (N(R_g)(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2} - ; \\ & \# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (N(R_g)(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} - (N(R_g)(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2} - (N(R_g)(C(R^{a7})(R^{a8}))_{n4})_{m3} - ; \\ & \# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (C(O)N(R_g) - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} - ; \\ & \# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (C(O)N(R_g) - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} - (C(O)N(R_g) - (C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2} - ; \\ & \# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (C(O)N(R_g) - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} - (C(O)N(R_g) - (C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2} - (C(O)N(R_g) - (C(R^{a7})(R^{a8}))_{n4})_{m3} - ; \\ & \# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (C(O)N(R_g) - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} - (O - (C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2} - ; \\ & \# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - C(O)N(R_g) - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2} - (O(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m1} - ; \\ & \# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (N(R_g)C(O) - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} - ; \\ & \# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (N(R_g)C(O) - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} - (O - (C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2} - ; \\ & \# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (N(R_g)C(O) - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} - (O - (C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2} - (O - (C(R_g)(R^{a8}))_{n4})_{m3} - ; \\ & \# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - N(R_g)C(O) - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2} - (O(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m1} - ; \\ & \# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - N(R_g)C(O)N(R_g) - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2} - ; \\ & \# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - C(O) - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2} - ; \\ & \# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (\text{アリーレン} - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} - ; \\ & \# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (\text{アリーレン} - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} - \text{アリーレン} - (C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3} - ; \\ & \# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (\text{ヘテロシクリレン} - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} - ; \\ & \# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (\text{ヘテロシクリレン} - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} - (\text{ヘテロシクリレン} - (C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3})_{m2} - ; \\ & \# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} - (\text{ヘテロアリーレン} - (C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2})_{m1} - ; \end{aligned}$$

- $n_2) m_1 -$;
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} -$ (ヘテロアリーレン- $(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2} m_1 -$ (ヘテロアリーレン- $(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3} m_2 -$;
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} -$ (シクロアルキレン- $(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2} m_1 -$; 又は
 $\# - (C(R^{a1})(R^{a2}))_{n1} -$ (シクロアルキレン- $(C(R^{a3})(R^{a4}))_{n2} m_1 -$ (シクロアルキレン- $(C(R^{a5})(R^{a6}))_{n3} m_2 -$ を表し;
 ここで、各 R_g は独立に H 又は C_{1-6} アルキルを表し;

前記シクロアルキレン、前記アリーレン、前記ヘテロシクリレン及び前記ヘテロアリーレンは、互いに独立に、さらに重水素、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル (例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチル)、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル (例えば任意に重水素化されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル)、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン (例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $NH-$ 、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル (例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2-)、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $NHC(O)-$ 、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $C(O)NH-$ 、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され;

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} 及び R^{a8} は、それぞれ独立に、H、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ基、ハロゲン (例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素)、シアノ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル (例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は *tert*-ブチル)、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル (例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C- 、 FCH_2- 、 F_2CH- 、 $ClCH_2-$ 、 Cl_2CH- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3CHF- 、 CHF_2CF_2- 、 CHF_2CHF- 、 CF_3CH_2- 又は CH_2ClCH_2-)、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル (例えば任意に重水素化されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル)、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $NH-$ 、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $NHC(O)-$ 、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $C(O)NH-$ 又はそれらの任意の組み合わせを表し;

符号 $\#$ は基 U_2 との接続点を表し; 及び

n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 m_1 、 m_2 、 m_3 は、それぞれ独立に 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は 15 の整数からなる群から選択される。

【0156】

いくつかの実施形態において、前記 LIN は以下の基:

$\# - CH_2 -$ 、 $\# - (CH_2)_2 -$ 、 $\# - (CH_2)_3 -$ 、 $\# - (CH_2)_4 -$ 、 $\# - (CH_2)_5 -$ 、 $\# - (CH_2)_6 -$ 、 $\# - (CH_2)_7 -$ 、 $\# - (CH_2)_8 -$ 、 $\# - (CH_2)_9 -$ 、 $\# - (CH_2)_{10} -$ 、 $\# - (CH_2)_{11} -$ 、 $\# - (CH_2)_{12} -$ 、 $\# - (CH_2)_{13} -$ 、 $\# - (CH_2)_{14} -$ 、 $\# - (CH_2)_{15} -$ 、 $\# - (CH_2)_{16} -$ 、 $\# - (CH_2)_{17} -$ 、 $\# - (CH_2)_{18} -$ 、 $\# - (CH_2)_{19} -$ 、 $\# - (CH_2)_{20} -$ 、 $\# - (CH_2)_{21} -$ 、 $\# - (CH_2)_{22} -$ 、 $\# - (CH_2)_{25} -$ 、又は $\# - (CH_2)_{30} -$; $\# - CH_2 - O - CH_2 -$ 、 $\# - CH_2 - O - (CH_2)_2 -$ 、 $\# - (CH_2)_1 - O - (CH_2)_3 -$ 、 $\# - (CH_2)_1 - O - (CH_2)_4 -$ 、 $\# - (CH_2)_1 - O - (CH_2)_5 -$ 、 $\# - (CH_2)_1 - O - (CH_2)_6 -$ 、 $\# - (CH_2)_1$

$-O-(CH_2)_7-$ 、 $\#-(CH_2)_1-O-(CH_2)_8-$ 、 $\#-(CH_2)_1-O-(CH_2)_9-$ 、 $\#-(CH_2)_1-O-(CH_2)_{10}-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_1-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_3-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_4-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_5-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_6-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_7-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_8-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_9-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_{10}-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_{11}-$ 、 $\#-(CH_2)_2-O-(CH_2)_{12}-$ 、 $\#-(CH_2)_3-O-(CH_2)_1-$ 、 $\#-(CH_2)_3-O-(CH_2)_2-$ 、 $\#-(CH_2)_3-O-(CH_2)_3-$ 、 $\#-(CH_2)_3-O-(CH_2)_4-$ 、 $\#-(CH_2)_3-O-(CH_2)_5-$ 、 $\#-(CH_2)_3-O-(CH_2)_6-$ 、 $\#-(CH_2)_3-O-(CH_2)_7-$ 、 $\#-(CH_2)_4-O-(CH_2)_1-$ 、 $\#-(CH_2)_4-O-(CH_2)_2-$ 、 $\#-(CH_2)_4-O-(CH_2)_3-$ 、 $\#-(CH_2)_4-O-(CH_2)_4-$ 、 $\#-(CH_2)_4-O-(CH_2)_5-$ 、 $\#-(CH_2)_4-O-(CH_2)_6-$ 、 $\#-(CH_2)_5-O-(CH_2)_1-$ 、 $\#-(CH_2)_5-O-(CH_2)_2-$ 、 $\#-(CH_2)_5-O-(CH_2)_3-$ 、 $\#-(CH_2)_5-O-(CH_2)_4-$ 、 $\#-(CH_2)_5-O-(CH_2)_5-$ 、 $\#-(CH_2)_6-O-(CH_2)_1-$ 、 $\#-(CH_2)_6-O-(CH_2)_2-$ 、 $\#-(CH_2)_6-O-(CH_2)_3-$ 、 $\#-(CH_2)_6-O-(CH_2)_4-$ 、 $\#-(CH_2)_7-O-(CH_2)_1-$ 、 $\#-(CH_2)_7-O-(CH_2)_2-$ 、 $\#-(CH_2)_7-O-(CH_2)_3-$ 、 $\#-(CH_2)_8-O-(CH_2)_1-$ 、 $\#-(CH_2)_8-O-(CH_2)_2-$ 、 $\#-CH(CH_3)-O-(CH_2)_1-$ 、 $\#-CH(CH_3)-O-(CH_2)_2-$ 、 $\#-CH(CH_3)-O-(CH_2)_3-$ 、 $\#-CH(CH_3)-O-(CH_2)_4-$ 、 $\#-CH(CH_3)-O-(CH_2)_5-$ 、 $\#-CH(CH_3)-O-(CH_2)_6-$ 、 $\#-CH(CH_3)-O-(CH_2)_7-$ 、 $\#-CH(CH_3)-O-(CH_2)_8-$ 、 $\#-CH(CH_3)-O-(CH_2)_9-$ 、 $\#-CH(CH_3)-O-(CH_2)_{10}-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_2-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_3-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_4-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_5-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_6-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_7-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_8-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_9-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_{10}-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_1-OCH_2-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_2-OCH_2-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_3-OCH_2-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_4-OCH_2-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_5-OCH_2-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_6-OCH_2-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_7-OCH_2-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_8-OCH_2-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_9-OCH_2-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_2)_{10}-OCH_2-$ 、 $\#-(CH_2)_2-(O(CH_2)_2)_2-$ 、 $\#-(CH_2)_2-(O(CH_2)_2)_3-$ 、 $\#-(CH_2)_2-(O(CH_2)_2)_4-$ 、 $\#-(CH_2)_2-(O(CH_2)_2)_5-$ 、 $\#-(CH_2)_2-(O(CH_2)_2)_6-$ 、 $\#-(CH_2)_2-(O(CH_2)_2)_7-$ 、 $\#-(CH_2)_2-(O(CH_2)_2)_8-$ 、 $\#-(CH_2)_2-(O(CH_2)_2)_9-$ 、 $\#-(CH_2)_2-(O(CH_2)_2)_{10}-$ 、 $\#-(CH_2)_3-(O(CH_2)_2)_2-$ 、 $\#-(CH_2)_3-(O(CH_2)_2)_3-$ 、 $\#-(CH_2)_3-(O(CH_2)_2)_4-$ 、 $\#-(CH_2)_3-(O(CH_2)_2)_5-$ 、 $\#-(CH_2)_3-(O(CH_2)_2)_6-$ 、 $\#-(CH_2)_3-(O(CH_2)_2)_7-$ 、 $\#-(CH_2)_3-(O(CH_2)_2)_8-$ 、 $\#-(CH_2)_3-(O(CH_2)_2)_9-$ 、 $\#-(CH_2)_3-(O(CH_2)_2)_{10}-$ 、 $\#-(CH_2)_4-(O(CH_2)_2)_2-$ 、 $\#-(CH_2)_4-(O(CH_2)_2)_3-$ 、 $\#-(CH_2)_4-(O(CH_2)_2)_4-$ 、 $\#-(CH_2)_4-(O(CH_2)_2)_5-$ 、 $\#-(CH_2)_4-(O(CH_2)_2)_6-$ 、 $\#-(CH_2)_4-(O(CH_2)_2)_7-$ 、 $\#-(CH_2)_4-(O(CH_2)_2)_8-$ 、 $\#-(CH_2)_4-(O(CH_2)_2)_9-$ 、 $\#-(CH_2)_4-(O(CH_2)_2)_{10}-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_3)_2-$ 、 $\#-CH_2-(O(CH_2)_3)_3-$

10

20

30

40

50

50

50

[illegible]

50

7 -ピペラジニレン- $(CH_2)_2$ -、 $\#$ - $(CH_2)_7$ -ピペラジニレン- $(CH_2)_3$ -、 $\#$ - $(CH_2)_7$ -ピペラジニレン- $(CH_2)_4$ -、 $\#$ - $(CH_2)_7$ -ピペラジニレン- $(CH_2)_8$ -、 $\#$ - $(CH_2)_8$ -ピペラジニレン- CH_2 -、 $\#$ - $(CH_2)_8$ -ピペラジニレン- $(CH_2)_2$ -、 $\#$ - $(CH_2)_8$ -ピペラジニレン- $(CH_2)_3$ -、 $\#$ - $(CH_2)_8$ -ピペラジニレン- $(CH_2)_4$ -、 $\#$ - $(CH_2)_8$ -ピペラジニレン- $(CH_2)_5$ -、 $\#$ - $(CH_2)_8$ -ピペラジニレン- $(CH_2)_6$ -、 $\#$ - $(CH_2)_8$ -ピペラジニレン- $(CH_2)_7$ -、又は $\#$ - $(CH_2)_8$ -ピペラジニレン- $(CH_2)_8$ -を表し；

ここで、前記ピペラジニレンと前記ピペラジニレンは、互いに独立に、さらに重水素、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルキル、例えばメチル、 CD_3 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル又は*tert*-ブチル）、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル（例えば任意に重水素化されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル）、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素）、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ（例えば任意に重水素化された C_{1-4} アルコキシ、例えばメトキシ、 CD_3-O -、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ又は*tert*-ブトキシ）、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- NH -、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル（例えばハロゲン化 C_{1-4} アルキル、例えば F_3C -、 FCH_2 -、 F_2CH -、 $ClCH_2$ -、 Cl_2CH -、 CF_3CF_2 -、 CF_3CHF -、 CHF_2CF_2 -、 CHF_2CHF -、 CF_3CH_2 -又は CH_2ClCH_2 -）、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $NHC(O)$ -、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル- $C(O)NH$ -、シアノ又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される置換基で任意に置換され；

各 R_g は独立に H 又は C_{1-6} アルキルを表し；

符号 $\#$ は基 U_2 との接続点を表し；及び

n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 m_1 、 m_2 、 m_3 は、それぞれ独立に 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 10 、 11 、 12 、 13 、 14 、又は 15 の整数からなる群から選択される。

【0157】

いくつかの実施形態において、前記 $-W^1-LIN-U_2-R_c-U_1-$ は以下の基：

10

20

30

40

50

【化 9 9】

10

20

【化 1 0 0】

The image displays a 10x10 grid of 100 chemical structures. Each structure is represented by a 3D ball-and-stick model and a corresponding chemical formula. The structures are arranged in 10 rows and 10 columns, showing a variety of organic molecules including alcohols, aldehydes, ketones, and esters.

30

40

The figure displays 22 chemical structures, labeled X1 through X22, which are various fluorinated and deuterated compounds. These structures include aromatic amines, amides, and a cyclic urea derivative. The structures are arranged in four rows: the first row contains X1-X5, the second row contains X6-X10, the third row contains X11-X15, and the fourth row contains X16-X22. The structures are primarily based on a 1,4-difluorophenyl group, with various functional groups and isotopic substitutions (fluorine and deuterium) attached to the aromatic ring and the nitrogen-containing side chain.

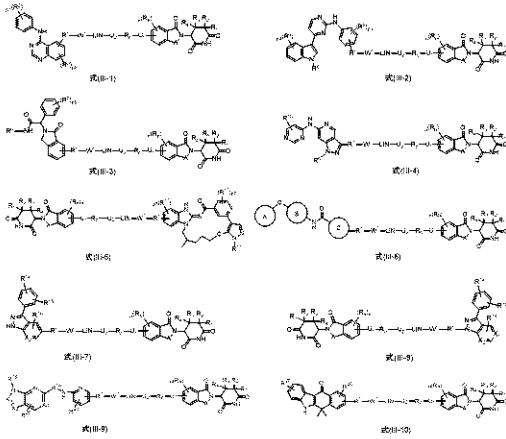
10

20

30

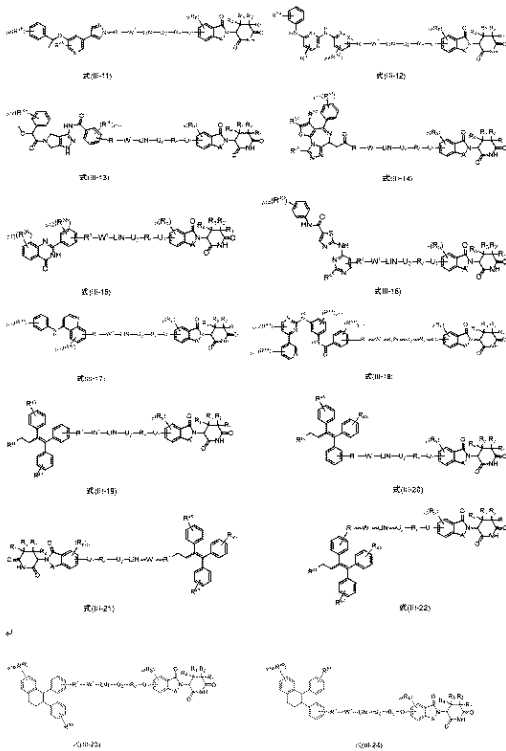
40

【化 1 0 2】



10

【化 1 0 3】



20

30

40

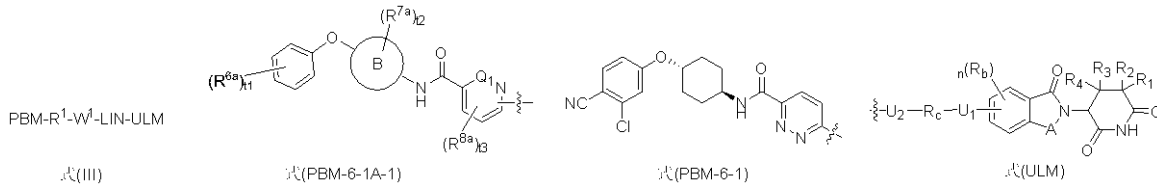
50

ここで、A、R¹、R²、R³、R⁴、(R^b)_n、U₁、U₂、R^c、L¹N、W¹、R¹、(R²)_{p1}、(R³)_{p2}、(R⁵)_{p3}、(R⁶)_{p4}、(R⁷)_{p5}、R⁸、R⁹、R¹⁰、(R¹¹)_{p7}、環A、環B、環C、X₁、X₂、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、X₃、X₄、X₅、X₆、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²⁵、R²⁶、R²⁷、(R²⁸)_{p8}、R²⁹、X₇、X₈、X₉、(R³²)_{p9}、R³³、R³⁴、(R³⁶)_{p10}、(R³⁷)_{p11}、(R³⁸)_{p12}、(R³⁹)_{p13}、(R⁴⁰)_{p14}、R⁴¹、(R⁴²)_{p15}、(R⁴³)_{p16}、(R⁴⁴)_{p17}、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、(R⁴⁹)_{p18}、R⁵⁰、R⁵¹は、上記の式(III)の化合物及びその各サブ実施態様で定義されているとおりである。

【0159】

いくつかの実施形態において、本開示の式(III)の化合物のPBMが式(PBM-6-1A-1)の構造又は式(PBM-6-1)の構造を表し、ULMが以下の式(ULM)の構造を表す場合：

【化 1 0 4】



W¹ は任意に置換されたピペリジニレンを表し、R_c は任意に置換されたピペリジニレンを表し、U₁ は結合を表し、A、R₁、R₂、R₃、R₄、(R_b)_n、U₂、LIN、R¹、(R^{6a})_{t1}、環B、(R^{7a})_{t2}、(R^{8a})_{t3}、Q₁は上記の式(III)の化合物及びその各サブ実施態様で定義されているとおりであり、ここで、W¹ 及び R_c で表されるピペリジニレンの置換基は、それぞれ独立に本文で定義されているとおりである。

10

【0160】

いくつかの実施形態において、以下の表4の式(III)の具体的な化合物及びその塩（薬学的に許容できる塩、例えばそれらの塩酸塩を含む）、医薬前駆体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、多晶型物、立体異性体（鏡像異性体と非鏡像異性体を含む）、又は立体異性体の混合物を提供する。

表 4 本開示の化合物

II. 化合物の他の態様（化合物の塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、同位体濃縮類似物、医薬前駆体又は多形体を含む）

20

【0161】

本開示の化合物は、式(I)、式(II)、式(III)、式(III-1)、式(III-2)、式(III-3)、式(III-4)、式(III-5)、式(III-6)、式(III-7)、式(III-8)、式(III-9)、式(III-10)、式(III-11)、式(III-12)、式(III-13)、式(III-14)、式(III-15)、式(III-16)、式(III-17)、式(III-18)、式(III-19)、式(III-20)、式(III-21)、式(III-22)、式(III-23)又は式(III-24)のいずれかの構造を有する。特に説明しない限り、本開示の化合物に言及する場合、式(I)、式(II)、式(III)、式(III-1)、式(III-2)、式(III-3)、式(III-4)、式(III-5)、式(III-6)、式(III-7)、式(III-8)、式(III-9)、式(III-10)、式(III-11)、式(III-12)、式(III-13)、式(III-14)、式(III-15)、式(III-16)、式(III-17)、式(III-18)、式(III-19)、式(III-20)、式(III-21)、式(III-22)、式(III-23)又は式(III-24)のいずれかの化合物、及びこれらの一般式の範囲内に入る具体的な化合物を含むものを指す。

30

【0162】

本開示の化合物（式(I)、式(II)、式(III)、式(III-1)、式(III-2)、式(III-3)、式(III-4)、式(III-5)、式(III-6)、式(III-7)、式(III-8)、式(III-9)、式(III-10)、式(III-11)、式(III-12)、式(III-13)、式(III-14)、式(III-15)、式(III-16)、式(III-17)、式(III-18)、式(III-19)、式(III-20)、式(III-21)、式(III-22)、式(III-23)及び式(III-24)の化合物）は、空間配置形状を有することができるため、一種以上の立体異性体の形で存在することができることと認識されるべきである。また、本開示は、光学的に濃縮された、空間配置を有する化合物（例えば、およそ90% eeを超え、例えばおよそ95% ee又は97% ee、若しくは99% eeを超える）、及びその混合物（ラセミ化合物を含む）に関する。本明細書で使用する「光学的に濃縮された」とは、鏡像異性体の混合物が有意により大きい割合のエナンチオマーで構成され、エ

40

50

ナンチオマー過剰率（ $e\%$ ）で表記できることを意味する。異性体の精製と異性体混合物の分離は、本分野で知られている標準技術（例えば、カラムクロマトグラフィー、分取TLC、分取HPLC、不斉合成（例えばキラル中間体を用いることによる合成）及び／又はキラル分離など）により実現することができる。

【0163】

いくつかの実施形態において、さらに本開示の化合物のポリモーフィズムの形又は本開示の化合物の塩を提供する。本開示の化合物の塩は薬学的に許容できる塩であってもよく、ハロゲン化水素酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩を含む）、硫酸塩、シトレート、マレイン酸塩、スルホン酸塩、クエン酸塩、ラクテート塩、L-酒石酸塩、フマル酸塩、L-リンゴ酸塩、馬尿酸塩、D-グルクロン酸塩、グリコレート、粘液酸塩、オロト酸塩、グリシン塩、アラニン塩、アルギニン塩、肉桂酸塩、パモン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、ペンタン酸塩、トリフェニル酢酸塩、L-プロリン塩、フェルラ酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、硝酸塩、ゲンチジン酸塩、サリチル酸塩、グルタル酸塩、ステアリン酸塩、カンファースルホン酸塩、リン酸塩、2水素リン酸塩、ピロリン酸塩、メタリン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、コハク酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ヒドロキシ酢酸塩（hydroxyacetate）又はp-トルエンスルホン酸塩などを含むが、これらに限定されない。本開示の化合物は薬学的に許容される溶媒、例えば水、エタノールなどに非溶媒和物または溶媒和物の形で存在することができる。いくつかの実施形態において、本開示の化合物は前駆体薬物または医薬前駆体に調製されることができる。前駆体薬物は体内で親薬物に転換されて機能する。いくつかの実施形態において、同位体で標識された本開示の化合物も提供するが、同位体の例には重水素（D又は ^2H ）が含まれる。

10

20

III. 薬物組成物／製剤

【0164】

いくつかの実施形態において、本開示は、活性成分としての本開示の化合物又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、同位体濃縮類似物、多晶型物、医薬前駆体、立体異性体（鏡像異性体を含む）、又は立体異性体の混合物、および少なくとも一種の薬学的に許容できる担体を含む薬物組成物を提供する。

【0165】

いくつかの実施形態において、薬学的に許容できる担体は、フィラー、安定化剤、分散剤、懸濁剤、希釈剤、賦形剤、増粘剤、溶媒又は封止材を含むが、これらに限定されない。担体は、製剤のその他の成分（本開示に有用な化合物を含む）と相溶し且つ患者に有害でないものであり、「許容できる」ものでなければならない。薬学的に許容できる担体として用いられる物質のいくつかの例としては、ラクトース、グルコース及びスクロースのような糖類；トウモロコシ澱粉及びジャガイモ澱粉のような澱粉；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及びセルロースアセテートのようなセルロース及びその誘導体；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；コアバター及び坐薬ワックスのような賦形剤；落花生油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及び大豆油のような油；プロピレングリコールのようなグリコール；グリセロール、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコールのようなポリオール；オレイン酸エチル及び라우リン酸エチルのようなエステル；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムのような緩衝剤；界面活性剤リン酸塩緩衝液；及び薬物製剤に用いられる他の非毒性の相溶物質が含まれる。

30

40

【0166】

本開示に記載された薬物組成物は、少なくとも1種の第2治療剤、例えば抗がん剤をさらに含む。第2治療剤は、本開示に記載の前記式（I）、式（II）又は式（III）の化合物と併用されて本開示に記載の疾患又は病症を治療することができる。第2治療剤は、化学療法剤、免疫治療剤、遺伝子治療剤を含むが、これらに限定されない。

【0167】

本開示に記載された、活性成分として本開示に係る式（I）、式（II）又は式（III）

50

Ⅰ) の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む薬物組成物は、適宜の投与経路（経鼻投与、吸入投与、局所投与、経口投与、口腔粘膜投与、直腸投与、胸膜腔投与、腹膜投与、膣投与、筋肉内投与、皮下投与、経皮投与、硬膜外投与、鞘内投与及び静脈内投与を含むが、これらに限定されない）によって、適宜の製剤の形、例えばスプーレ製剤、貼付剤、錠剤（例えば通常の錠剤、分散錠、口腔内崩壊錠）、カプセル剤（例えばソフトカプセル、ハードカプセル、腸溶性カプセル）、ドラジェ、トローチ、粉末剤、顆粒剤、粉末注射剤、座薬、又は液体製材（例えば懸濁剤（例えば水性又は油性懸濁剤）、溶液、乳剤又はシロップ剤）、又は通常の注射剤型、例えば注射可能な溶液剤（例えば、本分野で知られている方法により水、リンゲル液又は等張塩化ナトリウム溶液等を担体又は溶媒として用いて調製した無菌注射溶液）又は凍結乾燥組成物のようなものに製造されることができる。また、当業者は、必要に応じて、前記式（Ⅰ）、式（Ⅱ）又は式（Ⅲ）の化合物を通常の、分散可能の、咀嚼可能の、口腔内速崩壊又は急速溶解の製剤又は徐放カプセル又は制御放出カプセルに調製されることもできる。

10

Ⅴ．キット（kit）／包装製品

【0168】

本開示に係る式（Ⅰ）、式（Ⅱ）又は式（Ⅲ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、同位体濃縮類似物、多晶型物、医薬前駆体、立体異性体（鏡像異性体を含む）、又は立体異性体の混合物は、薬剤として用いられるものである。本開示の薬剤又は本開示の薬物組成物は、キット／包装製品に存在することができる。キット／包装製品は包装又は容器を含むことができる。包装又は容器としては、アンプル（ampoule）、プリスターパック、薬用プラスチックボトル、バイアル、薬用ガラス瓶、容器、注射器、積層ソフトパッケージ、共押出膜輸液容器、試験管及びディスペンサ装置などが挙げられるが、これらに限定されない。キット／包装製品は製品取扱説明書を含めることができる。

20

Ⅴ．方法及び用途

【0169】

本開示に係る式（Ⅰ）又は式（Ⅱ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、同位体濃縮類似物、多晶型物、医薬前駆体、立体異性体（鏡像異性体を含む）、又は立体異性体の混合物は、さらに薬剤として用いることができる。特に、本開示に係る式（Ⅰ）又は式（Ⅱ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、同位体濃縮類似物、多晶型物、医薬前駆体、立体異性体（鏡像異性体を含む）、又は立体異性体の混合物は、cereblonタンパク質によって媒介される疾患又は病症を予防及び／又は治療するための薬物の製造に用いられることができる。

30

【0170】

被験者のcereblonタンパク質によって媒介される疾患又は病症を予防及び／又は治療するための方法は、本開示に係る式（Ⅰ）又は式（Ⅱ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、若しくは本開示に係る式（Ⅰ）又は式（Ⅱ）の化合物又はその薬学的に許容できる塩を活性成分として含む薬物組成物の治療有効量を被験者に投与することを含む。いくつかの実施形態において、前記Cereblonタンパク質によって媒介される疾患又は病症は、腫瘍、感染性疾患、自己炎症性疾患、炎症性疾患、自己免疫性疾患、神経疾患、呼吸器疾患、貧血、出血性ショック、移植拒絶反応、多臓器機能障害症候群（MODS）、類肉腫症、成人型呼吸窮迫症候群、うっ血性心不全、心筋梗塞、オンウェリヒター症候群、リヒター症候群（Richter syndrome、RS）、急性肝機能不全または糖尿病を含む。いくつかの実施形態において、前記Cereblonタンパク質によって媒介される疾患又は病症は、多発性骨髄腫、形質細胞骨髄腫、くすぶり型骨髄腫（smoldering myeloma）、くすぶり型多発性骨髄腫（smoldering multiple myeloma）を含む骨髄腫；骨髄線維症；骨髄疾患；骨髄異形成症候群（MDS）；過去治療した骨髄異形成症候群；移植に関連する癌；好中球減少症；急性骨髄性白血病、慢性顆粒球性白血病、B細胞慢性リンパ性白血病、白血病に関連する貧血、急性骨髄性白血病（AML）を含む白血病；びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、未

40

50

分化リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫、CD20陽性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、原発性リンパ腫、B細胞性リンパ腫、再発性B細胞非ホジキンリンパ腫、再発性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、再発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、再発性形質転換非ホジキンリンパ腫、難治性B細胞性非ホジキンリンパ腫、難治性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、難治性原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞性、難治性形質転換非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫；甲状腺癌；黒色腫；肺がん；炎症性筋線維芽細胞性腫瘍；結腸直腸がん；神経膠腫；星細胞腫；卵巣がん；気管支原性がん；前立腺がん；トリプルネガティブ乳がん、偶発性乳がん及びカウデン疾患を含む乳がん；膵臓がん；神経芽腫；髄外性形質細胞腫；形質細胞腫；胃がん；消化管間質腫瘍；食道がん；結腸直腸腺がん；食道扁平上皮癌；肝がん；腎細胞がん；膀胱がん；子宮内膜癌；脳癌；口腔がん；横紋筋肉腫、各種の脂質生成腫瘍、Ewing肉腫／未分化神経外胚葉性腫瘍（Ewing／PNETs）、及び平滑筋肉腫を含む肉腫；尿路上皮がん；基底細胞がん；口腔扁平上皮癌；胆管癌；骨癌；子宮頸がん；皮膚がん；ウィリアムズ症候群；リヒター症候群（Richter syndrome、RS）；膿血症候群；関節リウマチ、自己免疫性脳脊髄炎、強直性脊椎炎、乾癬、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、再発性口腔内潰瘍、川崎病、多発性筋炎・皮膚筋炎、シェーグレン症候群、アトピー性皮膚炎を含む自己免疫疾患；乾性角結膜炎；痛風などを含む自己炎症性疾患；クローン病及び潰瘍性大腸炎、肺炎、変形性関節症、滑膜炎、全身性炎症反応症候群、気道炎症、気管支炎を含む炎症性疾患；脳マラリア；ウイルス性肺炎、エイズ（AIDS）、COVID-19新型コロナウイルス感染症、グラム陰性菌感染症、グラム陽性菌感染症、結核などを含む感染性疾患；感染性ショック；細菌性髄膜炎；慢性閉塞性肺疾患；喘息；出血性ショック；器官（腎臓、心臓、肺を含む）又は組織移植拒絶反応；糖尿病；類肉腫症；急性呼吸窮迫症候群；うっ血性心不全；心筋梗塞；悪液質及び敗血症性ショックによる多臓器不全；又は急性肝不全を含むが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0171】

被験者のcereblonタンパク質によって媒介される疾患又は病症を予防及び／又は治療するための方法において、経鼻投与、吸入投与、局所投与、経口投与、口腔粘膜投与、直腸投与、胸膜腔投与、腹膜投与、膈投与、筋肉内投与、皮下投与、経皮投与、硬膜外投与、鞘内投与及び静脈内投与からなる群から選択される少なくとも1種の投与形態により、本開示に係る式（I）又は式（II）の化合物、若しくは本開示に係る式（I）又は式（II）の化合物を活性成分として含む薬物組成物の治療有効量を前記被験者に投与する。

【0172】

本開示に係る式（III）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、同位体濃縮類似物、多晶型物、医薬前駆体、立体異性体（鏡像異性体を含む）、又は立体異性体の混合物は、薬剤として用いられることができる。特に、本開示に係る式（III）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物、同位体濃縮類似物、多晶型物、医薬前駆体、立体異性体（鏡像異性体を含む）、又は立体異性体の混合物は、腫瘍、感染性疾患、自己炎症性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経疾患、呼吸器疾患、貧血、出血性ショック、移植拒絶反応、多臓器障害症候群（MODS）、類肉腫症、急性呼吸窮迫症候群、うっ血性心不全、心筋梗塞、ウィリアムズ症候群、リヒター症候群（Richter syndrome、RS）、急性肝不全、糖尿病、ケネディ病（Kennedy disease）、脂漏性脱毛症、多毛症、皮膚疾患、心血管疾患、機能性子宮出血、貧血、小児再生不良性貧血、子宮内膜症、移植拒絶反応、多嚢胞性卵巣症候群又は及び甲状腺疾患からなる群から選択される疾患又は病症を治療及び／又は予防する薬物を製造するために用いられることができる。いくつかの実施形態において、前記疾患又は病症は、多発性骨髄腫、形質細胞骨髄腫、くすぶり型骨髄腫、くすぶり型多発性骨髄腫を含む骨髄腫；骨髄線維症；骨髄疾患；骨髄異形成症候群（MDS）；過去治療した骨髄異形成症候群；移植に関連する癌；好中球減少症；急性骨髄性白血病、慢性顆粒球性白血病、B細胞慢性リンパ性白血病、白血病に関連する貧血、急性骨髄性白血病（AML）を含む白血病；びまん

性大細胞型B細胞性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、未分化リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫、CD20陽性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、原発性リンパ腫、B細胞性リンパ腫、再発性B細胞非ホジキンリンパ腫、再発性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、再発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、再発性形質転換非ホジキンリンパ腫、難治性B細胞性非ホジキンリンパ腫、難治性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、難治性原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞性、難治性形質転換非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫；甲状腺癌；黒色腫；肺腺癌、扁平上皮癌を含む肺がん；炎症性筋線維芽細胞性腫瘍；結腸直腸がん；神経膠腫；星細胞腫；卵巣がん；気管支原性がん；前立腺がん；トリプルネガティブ乳がん、偶発性乳がん及びカウデン疾患を含む乳がん；脾臓がん；神経芽腫；髄外性形質細胞腫；形質細胞腫；胃がん；消化管間質腫瘍；食道がん；結腸直腸腺がん；食道扁平上皮癌；肝がん；腎細胞がん；膀胱がん；子宮内膜癌；脳癌；口腔がん；横紋筋肉腫、各種の脂質生成腫瘍、Ewing肉腫／未分化神経外胚葉性腫瘍（Ewing／PNETs）及び平滑筋肉腫を含む肉腫；尿路上皮がん；基底細胞がん；口腔扁平上皮癌；胆管癌；骨癌；子宮頸がん；皮膚がん；ウィリアムズ症候群；リヒター症候群（Richter syndrome、RS）；膿血症候群；関節リウマチ、自己免疫性脳脊髄炎、強直性脊椎炎、乾癬、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、再発性口腔内潰瘍、川崎病、多発性筋炎・皮膚筋炎、シェーグレン症候群、アトピー性皮膚炎を含む自己免疫疾患；乾性角結膜炎；痛風などを含む自己炎症性疾患；クローン病及び潰瘍性大腸炎、肺炎、変形性関節症、滑膜炎、全身性炎症反応症候群、気道炎症、気管支炎を含む炎症性疾患；脳マラリア；ウイルス性肺炎、エイズ（AIDS）、COVID-19新型コロナウイルス感染症、グラム陰性菌感染症、グラム陽性菌感染症、結核などを含む感染性疾患；感染性ショック；細菌性髄膜炎；慢性閉塞性肺疾患；喘息；出血性ショック；器官（腎臓、心臓、肺を含む）又は組織移植拒絶反応；糖尿病；類肉腫症；急性呼吸窮迫症候群；悪液質及び敗血症性ショックによる多臓器不全；急性肝不全；機能性子宮出血；貧血；小児再生不良性貧血；子宮内膜症；多嚢胞性卵巣症候群；甲状腺疾患；心血管疾患（例えば冠動脈性心疾患、うっ血性心不全、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化）；皮膚疾患（例えばざ瘡）；ケネディ病（Kennedy disease）；脂漏性脱毛症；及び多毛症からなる群から選択される疾患又は病症を予防及び／又は治療するための薬物の製造に用いられることができる。

10

20

30

【0173】

被験者の疾患又は病症を予防及び／又は治療するための方法は、本開示に係る式（III）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、若しくは本開示に記載の活性成分として式（III）の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む薬物組成物の治療有効量を被験者に投与することを含み、ここで、前記疾患又は病症は、腫瘍、感染性疾患、自己炎症性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経疾患、呼吸器疾患、貧血、出血性ショック、移植拒絶反応、多臓器障害症候群（MODS）、類肉腫症、急性呼吸窮迫症候群、うっ血性心不全、心筋梗塞、ウィリアムズ症候群、リヒター症候群（Richter syndrome、RS）、急性肝不全、糖尿病、ケネディ病（Kennedy disease）、脂漏性脱毛症、多毛症、皮膚疾患、心血管疾患、機能性子宮出血、貧血、小児再生不良性貧血、子宮内膜症、移植拒絶反応、多嚢胞性卵巣症候群及び甲状腺疾患を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、前記疾患又は病症は、多発性骨髄腫、形質細胞骨髄腫、くすぶり型骨髄腫、くすぶり型多発性骨髄腫を含む骨髄腫；骨髄線維症；骨髄疾患；骨髄異形成症候群（MDS）；過去治療した骨髄異形成症候群；移植に関連する癌；好中球減少症；急性骨髄性白血病、慢性顆粒球性白血病、B細胞慢性リンパ性白血病、白血病に関連する貧血、急性骨髄性白血病（AML）を含む白血病；びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、未分化リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫、CD20陽性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、原発性リンパ腫、B細胞性リンパ腫、再発性B細胞非ホジキンリンパ腫、再発性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、再発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、再発性形質転換非ホジキンリンパ腫、難治性B細胞性非ホジキンリンパ腫、難治性びまん性大

40

50

細胞型 B 細胞性リンパ腫、難治性原発性縦隔（胸腺）大細胞型 B 細胞性、難治性形質転換非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫；甲状腺癌；黒色腫；肺腺癌、扁平上皮癌を含む肺がん；炎症性筋線維芽細胞性腫瘍；結腸直腸がん；神経膠腫；星細胞腫；卵巣がん；気管支原性がん；前立腺がん；トリプルネガティブ乳がん、偶発性乳がん及びカウデン疾患を含む乳がん；膵臓がん；神経芽腫；髄外性形質細胞腫；形質細胞腫；胃がん；消化管間質性腫瘍；食道がん；結腸直腸腺がん；食道扁平上皮癌；肝がん；腎細胞がん；膀胱がん；子宮内膜癌；脳癌；口腔がん；横紋筋肉腫、各種の脂質生成腫瘍、Ewing 肉腫／未分化神経外胚葉性腫瘍（Ewing／PNETs）及び平滑筋肉腫を含む肉腫；尿路上皮がん；基底細胞がん；口腔扁平上皮癌；胆管癌；骨癌；子宮頸がん；皮膚がん；ウィリアムズ症候群；リヒター症候群（Richter syndrome、RS）；膿血症候群；関節リウマチ、自己免疫性脳脊髄炎、強直性脊椎炎、乾癬、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、再発性口腔内潰瘍、川崎病、多発性筋炎・皮膚筋炎、シェーグレン症候群、アトピー性皮膚炎を含む自己免疫疾患；乾性角結膜炎；痛風などを含む自己炎症性疾患；クローン病及び潰瘍性大腸炎、肺炎、変形性関節症、滑膜炎、全身性炎症反応症候群、気道炎症、気管支炎を含む炎症性疾患；脳マラリア；ウイルス性肺炎、エイズ（AIDS）、COVID-19 新型コロナウイルス感染症、グラム陰性菌感染症、グラム陽性菌感染症、結核などを含む感染性疾患；感染性ショック；細菌性髄膜炎；慢性閉塞性肺疾患；喘息；出血性ショック；器官（腎臓、心臓、肺を含む）又は組織移植拒絶反応；糖尿病；類肉腫症；急性呼吸窮迫症候群；悪液質及び敗血症性ショックによる多臓器不全；急性肝不全；機能性子宮出血；貧血；小児再生不良性貧血；子宮内膜症；多嚢胞性卵巣症候群；甲状腺疾患；心血管疾患（例えば冠状動脈性心疾患、うっ血性心不全、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化）；皮膚疾患（例えばざ瘡）；ケネディ病（Kennedy disease）；脂漏性脱毛症；及び多毛症を含むが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0174】

用語「治療」又は「処理」とは、本開示に係る式（I）、式（II）又は式（III）の化合物又はその薬学的に許容できる塩、又は活性成分として式（I）、式（II）又は式（III）の化合物又はその薬学的に許容できる塩を含む薬物組成物を被験者に投与することにより、発生を要望しない疾患や症状、例えば癌又は腫瘍の発展を減速（軽減）させることを指す。本開示の有益な効果又は期望する臨床結果としては、症状の軽減、疾患の嚴重程度の軽減、疾患の状態の安定、疾患の進行の遅延又は遅らせ、病情の改善又は緩和、及び疾患の緩和を含むが、これらに限定されない。

【0175】

本開示に係る化合物の「治療有効量」は、使用した特定の化合物の活性、当該化合物の代謝安定性と作用時間の長さ、患者の年齢、性別と体重、患者の全体的な医学状況、投与方式と時間、排泄率、併用薬、および治療する患者の疾患又は病症の進行状況を含む様々の因子によって決められる。当業者はこれらとその他の因子に基づいて適切な量を決定することが可能である。

【0176】

1 種または複数種の活性化合物及び／又は組成物の使用並びにその使用量の選択は、個体の基本的な状況（一般的に個体の状況を最適な効果にすべきである）に応じて異なると理解されるべきである。投与と投与の方案は当業者の能力範囲内にあるべきであり、且つ適切な投与量は、一般的な技術医師、獣医師または研究者の知識能力レベルを含む多くの要素に依存する（例えば、李俊編集、「臨床薬理学」、第 4 版、人民衛生出版社（2008）参照）。

【0177】

上記治療する患者または被験者とは、動物、例えば哺乳動物を指し、霊長類動物（例えばヒト類）、牛、ヒツジ、ヤギ、馬、犬、猫、ウサギ、モルモット、ラット、マウスなどを含むが、これらに限定されない。

【0178】

本開示に係る式（I）又は式（II）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、溶媒

和物、同位体濃縮類似物、多晶型物、医薬前駆体、立体異性体（鏡像異性体を含む）、又は立体異性体の混合物は、本開示の式（ⅠⅠⅠ）の化合物の製造に用いられることができる。本開示に係る式（ⅠⅠⅠ）の化合物は、腫瘍、感染性疾患、自己炎症性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経疾患、呼吸器疾患、貧血、出血性ショック、移植拒絶反応、多臓器障害症候群（MODS）、類肉腫症、急性呼吸窮迫症候群、うっ血性心不全、心筋梗塞、ウィリアムズ症候群、リヒター症候群（Richter syndrome、RS）、急性肝不全、糖尿病、ケネディ病（Kennedy disease）、脂漏性脱毛症、多毛症、皮膚疾患、心血管疾患、機能性子宮出血、貧血、小児再生不良性貧血、子宮内膜症、移植拒絶反応、多嚢胞性卵巣症候群又は及び甲状腺疾患からなる群から選択される疾患又は病症を治療及び／又は予防するために用いられることができる。

10

VI. 定義

【0179】

特に断らない限り、本明細書で用いた下記の用語、フレーズと符号は一般的に以下のような意味を有する。

【0180】

一般的に、本明細書で使用される命名法（例えばIUPAC命名法）および以下に記載される実験室プログラム（細胞培養、有機化学、分析化学と薬理学などに用いられるものを含む）は、本分野で周知され且つ通常使用されるものである。特に定義がない限り、本明細書に記載された本開示の内容に合わせて本明細書で使用されるすべての科学および技術用語は、当業者が一般的に理解する意味と同じ意味を有する。また、特許請求の範囲及び／又は明細書において、用語「一つ」及び「一個」が用語「含む」又は名詞と組み合わせて使用される場合、その意味は「一個」である可能性があるが、「一個又は複数個の」、「少なくとも一個」及び「一個又は一個より多い」の意味とも一致する。類似的に、用語「もう一つの」又は「その他」は、少なくとも第2個又はそれ以上の意味を表すことができる。

20

【0181】

本明細書で「含む」又は「有する」という用語で各態様について述べる場合、さらに他の「…からなる」および／または「基本的に…からなる」という記述と類似した態様も提供すると理解すべきである。

【0182】

用語「約」は、本明細書では、近似、おおよそ、大体、または…程度を意味するために使用される。用語「約」が数値範囲と組み合わせて使用される場合、境界を述べられる数値より大きい又は低い数値に延伸することによりその範囲を修飾する。一般的に、用語「約」は、例えば10%、5%、2%、1%など上下に変更（増減）することで、述べられる値よりも高く、低く修飾することができる。

30

【0183】

本明細書で、用語「…は結合を表し」とは、結合接続体（即ち、存在しないことを表す）。例えば、用語「Uは結合を表し」とは、Uが結合接続体であることを表す。言い換えれば、Uが結合である場合、式（Ⅰ）の構造の基Rは式（Ⅰ）の構造中のベンゼン環に直接接続される。例えば用語「R¹²は結合を表す」とは、R¹²が結合接続体であることを意味する。言い換えれば、R¹²が結合である場合、式（PBM-7）の構造の環構成原子Cは式（ⅠⅠⅠ）の化合物中のR¹に直接に接続される。

40

【0184】

本文で用いられたとおり、単独または組み合わせて使用される「直鎖又は分岐鎖のC₂₋₃₀アルキレンの炭素主鎖には一個又は複数個の基R_e及び／又は一個又は複数個の基R_f又は一個又は複数個の基R_eとR_fの任意の組み合わせが挿入されている」における「挿入」は、本分野で知られている定義を有し、すなわち、基R_e、R_f又は基R_eとR_fの任意の組み合わせにより、前記炭素主鎖の任意の一对又は複数対の隣接する炭素原子間の炭素-炭素結合同士が開裂することを指すことができる。本明細書で、上記用語「一個又は複数個の…挿入されている」の例は、前記炭素主鎖に一個又は複数個（1-30、

50

1-20、又は1-15、1-10、1-9、1-8、1-7、1-6、1-5、1-4、1-3又は1-2個、又は1個)の本文で定義されている基 R_e 及び／又は一個又は複数個(1-30、1-20、又は1-15、1-10、1-9、1-8、1-7、1-6、1-5、1-4、1-3又は1-2個、又は1個)の基 R_f 、及び／又は一個又は複数個(1-30、1-20、又は1-15、1-10、1-9、1-8、1-7、1-6、1-5、1-4、1-3又は1-2個、又は1個)の基 R_e と R_f の任意の組み合わせが挿入されていることを含むことができるが、これらに限定されず、これにより形成された主鎖の基は、共有結合理論に合致する。例えば、「直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖には一個又は複数個の基 R_e 及び／又は一個又は複数個の基 R_f 、又は一個又は複数個の基 R_e と R_f の任意の組み合わせが挿入されている」という記載は、1個又は複数個(例えば1-30、1-20、1-15、1-10、1-8、1-7、1-6、1-5、1-4、1-3、1-2又は1個)の「 $-CH_2-R_e-CH_2-$ 」フラグメント及び／又は一個又は複数個(例えば1-30、1-20、1-15、1-10、1-8、1-7、1-6、1-5、1-4、1-3、1-2又は1個)の「 $-CH_2-R_f-CH_2-$ 」フラグメント及び／又は一個又は複数個(例えば1-30、1-20、1-15、1-10、1-8、1-7、1-6、1-5、1-4、1-3、1-2又は1個)の「 $-CH_2-R_e-R_f-CH_2-$ 」フラグメントを形成、含有させるように、直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレン鎖の炭素主鎖に任意の一対又は複数対の隣接する二つの炭素原子間に一個又は複数個(例えば1-30、1-20、1-15、1-10、1-8、1-7、1-6、1-5、1-4、1-3、1-2又は1個)の R_e 及び／又は R_f 及び／又は一個又は複数個の基 R_e と R_f の任意の組み合わせが挿入されていることを指し、ここで、各 R_e は同じ又は異なり、各 R_f は同じ又は異なり、且つ本文で定義されているとおりである。

10

20

【0185】

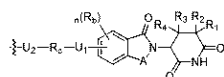
本開示の文脈において、「前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖には、1個又は複数個の基 R_e 及び／又は1個又は複数個の基 R_f 、又は1個又は複数個の基 R_e と R_f の任意の組み合わせが任意に挿入されている」という表記は、「前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖に一個又は複数個の基 R_e 及び／又は一個又は複数個の基 R_f 又は一個又は複数個の基 R_e と R_f の任意の組み合わせが挿入されている」との実施スキーム、及び「前記直鎖又は分岐鎖の C_{2-30} アルキレンの炭素主鎖に一個又は複数個の基 R_e 及び／又は一個又は複数個の基 R_f 又は一個又は複数個の基 R_e と R_f の任意の組み合わせが挿入されていない」との実施スキームが含まれている、と理解すべきである。

30

【0186】

本明細書で、波形線によって破断された結合は、図示された基と分子の他の部分との接続点を示す。例えば、以下に示される式(ULM)で表される基

【化105】



40

は、前記基の U_2 と式(III)の化合物の基LINとの接続を表す。

【0187】

本文で、単独又は組みわせて用いる用語「前記 C_{x-y} アルキレンの一個又は複数個の CH_2 の水素は…置換される」は、直鎖又は分岐鎖の C_{x-y} アルキレン中のいずれか一個又は複数個の CH_2 中の水素が本文で定義されている置換基で置換されることを表す。本文で、「基 $\#-CH_2-$ 、 $\#-(CH_2)_2-$ 、 $\#-(CH_2)_3-$ 、 $\#-(CH_2)_4-$ 、 $\#-(CH_2)_5-$ 、 $\#-(CH_2)_6-$ 、 $\#-(CH_2)_7-$ 、 $\#-(CH_2)_8-$ 、 $\#-(CH_2)_9-$ 、 $\#-(CH_2)_{10}-$ 、 $\#-(CH_2)_{11}-$ 、 $\#-(CH_2)_{12}-$ 、 $\#-(CH_2)_{13}-$ 、 $\#-(CH_2)_{14}-$ 、 $\#-(CH_2)_{15}-$ 、 $\#-(CH$

50

2) 16-、#-(CH₂)₁₇-、#-(CH₂)₁₈-、#-(CH₂)₁₉-、#-(CH₂)₂₀-、#-(CH₂)₂₁-、#-(CH₂)₂₂-、#-(CH₂)₂₅-、又は#-(CH₂)₃₀-の一個又は複数個のCH₂の水素」中の用語「一個又は複数個」は、言及された各アルキレン基の一部又はすべての水素を指してもよく、1-60個の水素を含むが、これに限定されない。いくつかの実施形態において、前記用語「一個又は複数個のCH₂の水素」は言及されたアルキレンの一部又はすべての水素を指してもよく、1-30個（例えば1-25個、1-20個、1-15個、1-10個、1-5個、1-4個、1-3個、1-2個又は1個）の水素を含むが、これに限定されない。いくつかの実施形態において、前記用語「一個又は複数個のCH₂の水素」とは言及されたアルキレンの複数個の水素中の1-3個を指してもよい。当該数量は、原則的にいずれにも制限されず、又は自動的に構成単位の大きさに制限される。

10

【0188】

本明細書で、用語「任意に……置換される」と「未置換又は置換される」は互換的に使用されてもよい。用語「置換される」とは、一般的に、言及された構造中の一個又は複数個の水素が同じ又は異なる具体的な被置換基で置換されることを表す。

【0189】

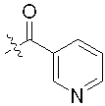
本明細書で、用語「オキソ」又は「オキソ基」とは=Oを指す。

【0190】

本明細書で、用語「ニコチノイル」とは

【化106】

20



を指す。

【0191】

本明細書で、単独又は組みわせて用いる用語「ハロゲン原子」又は「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指す。

【0192】

本明細書で、単独又は組み合わせて用いる用語「アルキル」とは、直鎖又は分岐鎖のアルキルを指す。用語「C_x-C_yアルキル」又は「C_{x-y}アルキル」（x及びyはそれぞれ整数である）とは、x~y個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖のアルキルを指す。本開示で単独又は組み合わせて用いる用語「C₁₋₁₀アルキル」とは、1~10個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖のアルキルを指す。本開示のC₁₋₁₀アルキルの例は、C₁₋₉アルキル、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルキル、C₁₋₇アルキル、C₁₋₆アルキル、C₁₋₅アルキル、及びC₁₋₄アルキルを含む。代表的な例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル及びデシルを含む。本開示の用語「C₁₋₃アルキル」又は「C_{1-C3}アルキル」とは、1~3個の炭素原子を含むアルキルを指す。その代表的な例は、メチル、エチル、n-プロピル及びイソプロピルを含む。本開示で、前記「アルキル」は任意に置換されたものであり、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ基、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、トリフルオロメチル、ヘテロシクリル又はその組合せからなる群から任意に選択される一個又は複数個の置換基である。

30

40

【0193】

本明細書で、単独又は組み合わせて用いる用語「ハロゲン化アルキル」とは、一個又は複数個のハロゲンで置換された直鎖又は分岐鎖のアルキルを指し、ここで、前記アルキル中の一個又は複数個の水素はハロゲンで置換される。用語「ハロゲン化C_x-C_yアルキル」又は「ハロゲン化C_{x-y}アルキル」（x及びyはそれぞれ整数である）とは、一個又は複数個のハロゲンで置換された、x~y個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖のアルキル

50

を指す。本開示で単独又は組みわせて用いる用語「ハロゲン化 C_{1-10} アルキル」とは、一個又は複数個のハロゲンで置換された、1～10個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖のアルキルを指す。本開示のハロゲン化 C_{1-10} アルキルの例としては、ハロゲン化 C_{1-9} アルキル、例えばハロゲン化 C_{1-8} アルキル、ハロゲン化 C_{2-8} アルキル、ハロゲン化 C_{1-7} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-5} アルキル、又はハロゲン化 C_{1-4} アルキルを含む。代表的な例は、ハロゲン化メチル、ハロゲン化エチル、ハロゲン化 n -プロピル、ハロゲン化イソプロピル、ハロゲン化 n -ブチル、ハロゲン化イソブチル、ハロゲン化 sec -ブチル、ハロゲン化 $tert$ -ブチル、ハロゲン化ペンチル、ハロゲン化イソペンチル、ハロゲン化ネオペンチル、ハロゲン化 $tert$ -ペンチル、ハロゲン化ヘキシル、ハロゲン化ヘプチル、ハロゲン化オクチル、ハロゲン化ノニル及びハロゲン化デシルを含む。本開示の用語「ハロゲン化 C_{1-3} アルキル」又は「ハロゲン化 C_{1-C_3} アルキル」とは、一個又は複数個のハロゲンで置換された、1～3個の炭素原子を含むアルキルを指し、その代表的な例は、ハロゲン化メチル、ハロゲン化エチル、ハロゲン化 n -プロピル及びハロゲン化イソプロピルを含む。

10

20

30

40

50

【0194】

本明細書で、単独又は組みわせて用いる用語「重水素化アルキル」とは一個又は複数個の重水素原子で置換された直鎖又は分岐鎖のアルキルを指し、ここで、前記アルキル中の一個又は複数個の水素は重水素原子で置換される。用語「重水素化 C_x-C_y アルキル」又は「重水素化 C_{x-y} アルキル」（ x 及び y はそれぞれ整数である）とは、一個又は複数個の重水素原子で置換された、 $x\sim y$ 個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖のアルキルを指す。本開示で単独又は組みわせて用いる用語「重水素化 C_{1-10} アルキル」とは、一個又は複数個の重水素原子で置換された1～10個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖のアルキルを指す。本開示の重水素化 C_{1-10} アルキルの例としては、重水素化 C_{1-9} アルキル、例えば重水素化 C_{1-8} アルキル、重水素化 C_{2-8} アルキル、重水素化 C_{1-7} アルキル、重水素化 C_{1-6} アルキル、重水素化 C_{1-5} アルキル、又は重水素化 C_{1-4} アルキルを含む。代表的な例は、完全重水素化メチル(CD_3)、完全重水素化エチル(CD_3CD_2)、完全重水素化 n -プロピル、完全重水素化イソプロピル、完全重水素化 n -ブチル、完全重水素化イソブチル、完全重水素化 sec -ブチル、完全重水素化 $tert$ -ブチル、完全重水素化ペンチル、完全重水素化イソペンチル、完全重水素化ネオペンチル、完全重水素化 $tert$ -ペンチル、完全重水素化ヘキシル、完全重水素化ヘプチル、完全重水素化オクチル、完全重水素化ノニル及び完全重水素化デシルを含む。本開示の用語「重水素化 C_{1-3} アルキル」又は「重水素化 C_{1-C_3} アルキル」とは、一個又は複数個の重水素原子で置換された1～3個の炭素原子を含むアルキルを指し、その代表的な例は、完全重水素化メチル(CD_3-)及び完全重水素化エチル(CD_3CD_2)を含む。

【0195】

本明細書で、単独又は組み合わせて用いる用語「アルキレン」（「アルキレン鎖」と互換的に使用されてもよい）とは、炭素と水素原子からなる直鎖又は分岐鎖の2価の飽和炭化水素基を指す。用語「 C_x-C_y アルキレン」又は「 C_{x-y} アルキレン」（ x 及び y はそれぞれ整数である）とは、 $x\sim y$ 個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖のアルキレンを指す。本開示の $C_{1-C_{30}}$ アルキレンの例は、 $C_{1-C_{30}}$ アルキレン、 $C_{1-C_{29}}$ アルキレン、 $C_{1-C_{28}}$ アルキレン、 $C_{1-C_{27}}$ アルキレン、 $C_{1-C_{26}}$ アルキレン、 $C_{1-C_{25}}$ アルキレン、 $C_{1-C_{24}}$ アルキレン、 $C_{1-C_{23}}$ アルキレン、 $C_{1-C_{22}}$ アルキレン、 $C_{1-C_{21}}$ アルキレン、 $C_{1-C_{20}}$ アルキレン、 $C_{1-C_{19}}$ アルキレン、 $C_{1-C_{18}}$ アルキレン、 $C_{1-C_{17}}$ アルキレン、 $C_{1-C_{16}}$ アルキレン、 $C_{1-C_{15}}$ アルキレン、 $C_{1-C_{14}}$ アルキレン、 $C_{1-C_{13}}$ アルキレン、 $C_{1-C_{12}}$ アルキレン、 $C_{1-C_{11}}$ アルキレン、 $C_{1-C_{10}}$ アルキレン、 C_{1-C_9} アルキレン、 C_{1-C_8} アルキレン、 C_{1-C_7} アルキレン、 C_{1-C_6} アルキレン、 C_{1-C_5} アルキレン、 C_{1-C_4} アルキレン、 C_{1-C_3} アルキレン、又は C_{1-C_2} アルキレンを含む。代表的な例は、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピリデン、ブチレン、イソブチ

レン、sec-ブチレン、tert-ブチレン、n-ペンチレン、イソペンチレン、ネオペンチリデン、tert-ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレン、ノニレン、デシレン、ウンデシレン、ドデシレン、トリデシレン、テトラデシレン、ペンタデシレン、ヘキサデシレン、ヘプタデシレン、オクタデシレン、ノナデシレン、エイコシレン、ヘンエイコシレン、ドコシレン、トリコシレン、テトラコシレン、ペンタコシレン、ヘキサコシレン、ヘプタコシレン、オクタコシレン、ノナコシレン及びトリアコンチレンを含むが、これらに限定されない。本開示で、前記「アルキレン」は、任意に置換されたものであり、置換基は、任意に C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ハロゲン化 C_{1-3} アルキル、アミノ C_{1-3} アルキレン、 C_{1-3} アルキル-NHC(O)-、 C_{1-3} アルキル-C(O)NH-、シアノ基又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個の置換基である。

10

【0196】

本文で、単独又は組みわせて用いる用語「アルコキシ」とは、直鎖又は分岐鎖のアルコキシを指し、その構造式は-O-アルキルである。任意に、アルコキシのアルキル部分は1-10個の炭素原子を含むことができる。「アルコキシ」の代表的な例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、2-ヘキシルオキシ、3-ヘキシルオキシ、3-メチルペンチルオキシなどを含むが、これらに限定されない。用語「 C_{1-3} アルコキシ」又は「 C_{1-3} アルコキシ」とは、1-3個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖のアルコキシを指す。 C_{1-3} アルコキシの代表的な例は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ及びイソプロポキシを含むが、これらに限定されない。

20

【0197】

本明細書で、単独又は組みわせて用いる用語「アルキルアミノ」とは、直鎖又は分岐鎖のアルキルアミノを指し、その構造式はアルキル-NH-である。アルキルアミノのアルキル部分は任意に1-10個の炭素原子を含んでもよい。「アルキルアミノ」の代表的な例としては、メチル-NH-、エチル-NH-、プロピル-NH-、イソプロピル-NH-、n-ブチル-NH-、イソブチル-NH-、tert-ブチル-NH-、ペンチル-NH-、ヘキシル-NH-などを含むが、これらに限定されない。用語「 C_{1-3} アルキル-NH-」又は「 C_{1-3} アルキル-NH-」とは、1-3個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖のアルキル-NH-を指す。 C_{1-3} アルキル-NH-の代表的な例は、メチル-NH-、エチル-NH-、n-プロピル-NH-及びイソプロピル-NH-を含むが、これらに限定されない。

30

【0198】

本明細書で、単独又は組みわせて用いる用語「アミノ置換アルキレン」とは、アミノ基で置換された直鎖又は分岐鎖のアルキレンを指し、その構造式は NH_2 -アルキレン-である。任意に、「アミノ置換アルキレン」のアルキレン部分は1-10個の炭素原子を含んでもよい。用語「アミノ置換 C_{1-3} アルキレン」又は「アミノ- C_{1-3} アルキレン-」とは、アミノ基で置換された1-3個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖のアルキレンを指す。アミノ置換 C_{1-3} アルキレンの代表的な例としては、 NH_2-CH_2- 、 $NH_2-CH_2CH_2-$ 、及び $NH_2-CH_2CH_2CH_2-$ を含むが、これらに限定されない。

40

【0199】

本明細書で、単独又は組みわせて用いる用語「アルキル-NHC(O)-」とは、直鎖又は分岐鎖のアルキル-NHC(O)-を指し、その構造式はアルキル-NHC(O)-である。アルキル-NHC(O)-のアルキル部分は任意に1-10個の炭素原子を含んでもよい。用語「 C_{1-3} アルキル-NHC(O)-」又は「 C_{1-3} アルキル-NHC(O)-」とは、1-3個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖のアルキル-NHC(O)-を指す。 C_{1-3} アルキル-NHC(O)-の代表的な例は、 $CH_3-NHC(O)-$

50

、 $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$ 、及び $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$ を含むが、これらに限定されない。

【0200】

本明細書で、単独又は組みわせて用いる用語「アルキル-C(O)NH-」とは、直鎖又は分岐鎖のアルキル-C(O)NH-を指し、その構造式はアルキル-C(O)NH-である。任意に、アルキル-C(O)NH-のアルキル部分は1-10個の炭素原子を含んでもよい。用語「 C_1-C_3 アルキル-C(O)NH-」又は「 C_1-3 アルキル-C(O)NH-」とは、1-3個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖のアルキル-C(O)NH-を指す。 C_1-3 アルキル-C(O)NH-の代表的な例としては、 $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 及び $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ を含むが、これらに限定されない。

10

【0201】

本発明で、単独又は組みわせて用いる用語「ヘテロアリール」とは、独立に酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される1個又は複数個（例えば1-6個、又は1-5個、又は1-4個、又は1-3個）のヘテロ原子を含む5員-20員（任意に5-15員、5-12員、5-11員、5-10員、5-9員、5-8員、5-7員、5-6員、6-15員又は6-9員である）単環又は二環又は多環一価芳香族環基を指す。二環又は多環ヘテロアリールは、二環、三環又は四環ヘテロアリールを含み、ここで、一つの環は、独立にO、S及びNからなる群から選択される一個又は複数個のヘテロ原子を含む芳香族環であり、かつ他の環は飽和、部分的不飽和又は芳香族環であってもよく、かつ炭素環であってもよく、又は独立にO、S及びNからなる群から選択される一個又は複数個のヘテロ原子を含んでもよい。単環ヘテロアリールの例は、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、テトラゾリル、及びトリアジニルを含むが、これらに限定されない。二環ヘテロアリールの例は、インドリル、イソインドリル、イソインドリニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[2,1,3]オキサジアゾリル、ベンゾ[2,1,3]チアジアゾリル、ベンゾ[1,2,3]チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、オキサゾロピリジル、フロピリジル、プテリジル、プリニル、ピリドピリジル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、1H-ピロロ[3,2-b]ピリジル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル、ピロロ[2,1-b]チアゾリル及びイミダゾ[2,1-b]チアゾリルを含むが、これらに限定されない。三環ヘテロアリールの例は、アクリジニル、ベンゾインドリル、カルバゾリル、ジベンゾフラニル、及びキサンチルを含むが、これらに限定されない。前記ヘテロアリールは置換されても置換されなくてもよい。置換されたヘテロアリールは、置換基で一回又は複数回（例えば1-4、1-3回又は1-2回）置換されたヘテロアリールを指し、ここで、置換基は C_1-C_3 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_1-C_3 アルキルアミノ、ハロゲン化 C_1-C_3 アルキル、アミノ C_1-3 アルキレン、 C_1-3 アルキル-NHC(O)-、 C_1-3 アルキル-C(O)NH-、シアノ基又はそれらの任意の組み合わせからなる群から任意に選択される。

20

30

40

【0202】

本開示で、単独又は組み合わせて用いる用語「ヘテロアリーレン」とは、独立して酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される1個又は複数個（例えば、1-6個、1-5個、1-4個、又は1-3個）のヘテロ原子を含む少なくとも一つの芳香族環を有する5-20員（任意に5-15員、5-12員、5-11員、5-10員、5-9員、5-8員、5-7員、5-6員、6-15員又は6-9員である）の単環又は二環又は多環2価芳香

50

族環基を指す。二環又は多環ヘテロアリーレンは、二環、三環又は四環ヘテロアリーレンを含み、ここで、一個の環は独立にO、S及びNからなる群から選択される一個又は複数個のヘテロ原子を含む芳香族環であり、かつ他の環は飽和、部分的不飽和又は芳香族環であってもよく、かつ炭素環であってもよく、又は独立にO、S及びNからなる群から選択される一個又は複数個のヘテロ原子を含んでもよい。単環ヘテロアリーレンの例は、フラニレン、オキサゾリレン、イソオキサゾリレン、オキサジアゾリレン、チエニレン、チアゾリレン、イソチアゾリレン、チアジアゾリレン、ピロリレン、イミダゾリレン、ピラゾリレン、トリアゾリレン、ピリジレン、ピリミジニレン、ピリダジニレン、ピラジニレン、テトラゾリレン、及びトリアジニレンを含むが、これらに限定されない。二環ヘテロアリーレンの例は、インドリレン、イソインドリレン、イソインドリニレン、ベンゾフラニレン、イソベンゾフラニレン、ベンゾチエニレン、インダゾリレン、ベンズイミダゾリレン、ベンゾオキサゾリレン、ベンゾイソキサゾリレン、ベンゾチアゾリレン、ベンゾイソチアゾリレン、ベンゾトリアゾリレン、ベンゾ〔2,1,3〕オキサジアゾリレン、ベンゾ〔2,1,3〕チアジアゾリレン、ベンゾ〔1,2,3〕チアジアゾリレン、キノリレン、イソキノリレン、ナフチリジニレン、シンノリニレン、キナゾリニレン、キノキサリニレン、フタラジニレン、オキサゾロピリジレン、フロピリジレン、プテリジレン、プリニレン、ピリドピリジレン、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジレン、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジニレン、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジレン、1H-ピロロ〔3,2-b〕ピリジレン、1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジレン、4H-フルオロ〔3,2-b〕ピロリレン、ピロロ〔2,1-b〕チアゾリレン及びイミダゾ〔2,1-b〕チアゾリレンを含むが、これらに限定されない。三環ヘテロアリーレンの例は、アクリジニレン、ベンゾインドリレン、カルバゾリレン、ジベンゾフラニレン、及びキサンチレンを含むが、これらに限定されない。前記ヘテロアリーレンは置換されなくてもよく、置換されてもよい。置換されたヘテロアリーレンとは、置換基で一回又は複数回（例えば1-4、1-3回又は1-2回）置換されたヘテロアリーレンを指し、ここで、置換基はC₁-C₃アルキル、C₃-6シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン、C₁-C₃アルコキシ、C₁-C₃アルキルアミノ、ハロゲン化C₁-C₃アルキル、アミノ置換C₁-3アルキレン、C₁-3アルキル-NHC(O)-、C₁-3アルキル-C(O)NH-、シアノ基又はそれらの任意の組み合わせからなる群から任意に選択される。

10

20

30

40

50

【0203】

本明細書で、単独又は組みわせて用いる用語「アリール」とは、5～14個の炭素原子を含み、且つ任意に1個又は複数個の縮合環を含む一価の芳香族炭化水素基（例えばフェニル、又はナフチル又はフルオレニル）を指す。本開示で、前記「アリール」とは任意に置換されたアリールを指す。置換されたアリールとは、置換基で一回又は複数回（例えば1-4、1-3回又は1-2回）置換されたアリール（例えば置換基でモノ置換、ジ置換又は三置換されたアリール）を指し、ここで、置換基は、例えばC₁-C₃アルキル、C₃-6シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン、C₁-C₃アルコキシ、C₁-C₃アルキルアミノ、ハロゲン化C₁-C₃アルキル、アミノ置換C₁-3アルキレン、C₁-3アルキル-NHC(O)-、C₁-3アルキル-C(O)NH-、シアノ基又はそれらの任意の組み合わせからなる群から任意に選択される。

【0204】

本開示で、単独又は組み合わせて用いる用語「アリーレン」とは、5～14個の炭素原子を含み、且つ任意に1個又は複数個の縮合環を含む二価芳香族炭化水素基（例えばフェニレン又はナフチレン又はフルオレニレン）を指す。本開示で、前記「アリーレン」とは任意に置換されたアリーレンである。置換されたアリーレンとは、置換基で一回又は複数回（例えば1-4、1-3回又は1-2回）置換されたアリーレン（例えば置換基でモノ置換、二置換又は三置換されたアリーレン）を指し、ここで、置換基は、例えばC₁-C₃アルキル、C₃-6シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン、C₁-C₃アルコキシ、C₁-C₃アルキルアミノ、ハロゲン化C₁-C₃アルキル、アミノ置換C₁-3アルキレン、C₁-3アルキル-NHC(O)-、C₁-3アルキル-C(O)NH-

O) NH-、シアノ基又はそれらの任意の組み合わせからなる群から任意に選択される。

【0205】

本明細書で、単独又は組みわせて用いる用語「シクロアルキル」とは、飽和又は部分的な不飽和（即ち、1個又は複数個の二重結合を有するが、完全共役していない）の単環又は二環又は多環環状炭化水素基を指し、いくつかの実施形態において、3～20個の炭素原子（即ちC₃₋₂₀シクロアルキル）、又は3～15個の炭素原子（即ちC₃₋₁₅シクロアルキル）、3～12個の炭素原子（即ちC₃₋₁₂シクロアルキル）、又は～11個の炭素原子（即ちC₃₋₁₁シクロアルキル）、又は3～10個の炭素原子（即ちC₃₋₁₀シクロアルキル）、又は3～8個の炭素原子（即ちC₃₋₈シクロアルキル）、又は3～7個の炭素原子（即ちC₃₋₇シクロアルキル）、又は3～6個の炭素原子（即ちC₃₋₆シクロアルキル）を有する。用語「シクロアルキル」は単環、二環又は三環シクロアルキルを含み、3～20個の炭素原子を有する。単環シクロアルキルの代表的な例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル及びシクロオクチルを含むが、これらに限定されない。二環と三環シクロアルキルは、架橋環式アルキル、縮合環とスピロシクロアルキルを含み、例えばデカリニル、オクタヒドロペンタレニル、オクタヒドロ-1H-インデニル、スピロシクロアルキル、アダマンタニル、ノルアダマンタニル、ボルニル、ノルボルニル（IUPAC体系名はビスシクロ[2.2.1]ヘプチルである）が挙げられるが、これらに限定されない。本文で、前記「シクロアルキル」は任意にモノ置換又は多置換されたものであり、例えば2,2-,2,3-,2,4-,2,5-,又は2,6-ジ置換されたシクロヘキシルであるが、これらに限定されない。置換された前記「シクロアルキル」の置換基は、任意にC₁₋₃アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₃アルキルアミノ、ハロゲン化C₁₋₃アルキル、アミノ置換C₁₋₃アルキレン、C₁₋₃アルキル-NHC(O)-、C₁₋₃アルキル-C(O)NH-、シアノ基又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個（例えば1-5、1-4、1-3、1-2、又は1個）の置換基である。用語「C₃₋₆シクロアルキル」の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、及びシクロヘキシルを含むが、これらに限定されない。

【0206】

本発明で、単独又は組み合わせて用いる用語「シクロアルキレン」とは、3～12個の炭素原子（例えば3-12個、3-11個、3-10個、3-8個、3-7個、3-6個の炭素原子）を有する飽和及び部分的な不飽和（例えば、1個又は複数個の二重結合を含むが、完全共役していない）単環又は二環又は多環環状炭化水素の2価基を指す。用語「シクロアルキレン」は単環、二環又は三環炭化水素の2価基を含み、3～12個の炭素原子を有する。単環シクロアルキレンの代表的な例は、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロペンテニレン、シクロヘキシレン、シクロヘキセニレン、シクロヘプチレン、及びシクロオクチレンを含むが、これらに限定されない。二環及び三環シクロアルキレンは、架橋環式アルキレン、縮合環式アルキレン及びスピロ環式アルキレンを含み、例えば、デカリニレン、オクタヒドロシクロペンタレニレン、オクタヒドロ-1H-インデニレン、2,3-ジヒドロ-1H-インデニレン、スピロシクロアルキレン、アダマンタニレン、ノルアダマンタニレン、ノルボルニレン（体系名はビスシクロ[2.2.1]ヘプチレンである）を含むが、これらに限定されない。本開示で、前記「シクロアルキレン」は任意にモノ置換又は多置換されたものであり、例えば2,2-,2,3-,2,4-,2,5-,又は2,6-ジ置換されたシクロヘキシルであるが、これらに限定されない。前記置換された「シクロアルキレン」の置換基は、任意にハロゲン、シアノ、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、ハロゲン化C₁₋₃アルキル（例えばトリフルオロメチル）、アミノ、ヒドロキシ、ヘテロシクリル又はそれらの任意の組合せからなる群から選択される一個又は複数個の置換基である。

【0207】

本明細書で、単独又は組み合わせて用いる用語「C_{x-y}スピロシクロアルキレン」（x

及び y はそれぞれ整数である) とは、 $x \sim y$ 個の炭素原子を含むスピロシクロアルキレンを指す。本発明で単独又は組みわせて用いる用語「 C_{7-11} スピロシクロアルキレン」とは、7～11個(例えば7-10、7-9個)の炭素原子を含むスピロシクロアルキレンを指す。用語「 C_{7-11} スピロシクロアルキレン」の代表的な例は、スピロ[3.3]ヘプチレン、スピロ[2.5]オクチレン、スピロ[3.5]ノニレン、スピロ[4.4]ノニレン、スピロ[4.5]デシレン又はスピロ[5.5]ウンデシレンを含むが、これらに限定されない。前記「 C_{7-11} スピロシクロアルキレン」は、さらに C_1-C_3 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ハロゲン、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_1-C_3 アルキルアミノ、ハロゲン化 C_1-C_3 アルキル、アミノ置換 C_1-3 アルキレン、 C_1-3 アルキル-NHC(O)-、 C_1-3 アルキル-C(O)NH-、シアノ基又はそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される一個又は複数個の置換基で任意に置換される。

10

【0208】

本明細書で、単独又は組みわせて用いる用語「ヘテロシクリル」とは、独立して硫黄、酸素及び窒素からなる群から選択される1個又は複数個(例えば、1～5個、又は1～4個、1～3個、1～2個又は1個を含む)のヘテロ原子を含む3～20員単環、二環又は三環の、飽和又は部分的不飽和(即ち、1個又は複数個の二重結合を有するが、完全共役していない)環状炭化水素基を指す。いくつかの実施形態で、「ヘテロシクリル」は、独立に硫、酸素、および窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を1個又は複数個(例えば1～5個又は、1～4個、1～3個、1～2個又は1個)含む3～15員(任意に3～14員、3～12員、3～11員、3～10員、3～9員、3～8員、3～7員、3～6員、3～5員又は4員～9員である)単環飽和又は部分的不飽和(即ち、1個又は複数個の二重結合を有するが、完全共役していない)環状炭化水素基を指す。単環ヘテロシクリルの代表的な例は、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサクロヘキシル、アザシクロヘプチル、アザシクロオクチル、ジアザシクロヘプタニル(例えば1,4-ジアザシクロヘプタン-1-イル)及びジアザシクロオクチルを含むが、これらに限定されない。二環及び三環ヘテロシクリルは架橋ヘテロシクリル、縮合ヘテロシクリル及びスピロヘテロシクリルを含み、代表的な例は、例えば、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル、3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル、及びアザスピロシクロアルキル(例えば3-アザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル)が挙げられるが、これらに限定されない。前記ヘテロシクリルは未置換のものであってもよく、又は明確に定義されたとおり置換されたもの(例えばモノ置換、ジ置換、三置換又は多置換されたもの)であってよく、ここで、置換基は重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ基、任意に重水素化された C_1-6 アルキル、ハロゲン化 C_1-6 アルキル、任意に重水素化された C_3-6 シクロアルキル、任意に重水素化された C_1-6 アルコキシ、任意に重水素化された C_1-6 アルキル-NH-、 NH_2-C_1-6 アルキレン、任意に重水素化された C_1-6 アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C_1-6 アルキル-C(O)NH-、又はそれらの任意の組み合わせからなる群から任意に選択される。

20

30

40

【0209】

本文で、単独又は組みわせて用いる用語「窒素含有単環ヘテロシクリル」とは、1個の窒素原子を含み、及び独立に硫黄、酸素及び窒素からなる群から選択される一個又は複数個(例えば1～5個、1～4個、1～3個、1～2個又は1個を含む)のヘテロ原子を任意に含む3～20員(任意に3～15員、3～14員、3～12員、3～11員、3～1

50

0員、3～9員、3～8員、3～7員、3～6員、3～5員又は4員～9員)単環飽和又は部分的不飽和(即ち、1個又は複数個の二重結合を有するが、完全共役していない)一価の環状炭化水素基を指す。窒素含有単環ヘテロシクリルの代表的な例は、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ペリリジニル、ペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アザシクロヘプタニル、アザシクロオクタニル、ジアザシクロヘプタニル(例えば1,4-ジアザシクロヘプタン-1-イル)及びジアザシクロオクタニルを含むが、これらに限定されない。前記窒素含有単環ヘテロシクリルは未置換のものであってもよく、又は明確に定義されたとおりの置換されたもの(例えばモノ置換、ジ置換、三置換又は多置換されたもの)であってよく、ここで、置換基は重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ基、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH-又はそれらの任意の組み合わせからなる群から任意に選択される。

10

【0210】

本明細書で、単独又は組みわせて用いる用語「窒素含有架橋ヘテロシクリル」とは、1個の窒素原子を含み、及び独立に硫黄、酸素及び窒素からなる群から選択される1個又は複数個(例えば1～5個、1～4個、1～3個、1～2個又は1個)のヘテロ原子を任意に含む3～20員(任意に3～15員、3～14員、3～12員、3～11員、3～10員、3～9員、3～8員、3～7員、3～6員、3～5員又は4員～9員である)三環飽和又は部分的不飽和(即ち、1個又は複数個の二重結合を有するが、完全共役していない)一価の環状炭化水素基を指す。三環ヘテロシクリルは架橋ヘテロシクリルを含み、例えば6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル、3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル及び2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イルが挙げられるが、これらに限定されない。前記窒素含有架橋ヘテロシクリルは未置換のものであってもよく、又は明確に定義されたとおりの置換されたもの(例えばモノ置換、ジ置換、三置換又は多置換されたもの)であってよく、ここで、置換基は重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ基、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH-又はそれらの任意の組み合わせからなる群から任意に選択される。

20

30

【0211】

本明細書で、単独又は組みわせて用いる用語「ヘテロシクリレン」とは、独立に硫黄、酸素及び窒素からなる群から選択される1個又は複数個(例えば1～5個、1～4個、1～3個、1～2個又は1個を含む)のヘテロ原子を含む3～20員単環、二環又は三環の、飽和又は部分的不飽和の(即ち、1個又は複数個の二重結合を有するが、完全共役していない)二価環状炭化水素基を指す。いくつかの実施形態において、「ヘテロシクリレン」は例えば独立に硫黄、酸素及び窒素からなる群から選択される1個又は複数個(例えば1～5個又は、1～4個、1～3個、1～2個又は1個を含む)のヘテロ原子を含む3～15員(任意に3～14員、3～12員、3～11員、3～10員、3～9員、3～8員、3～7員、3～6員、3～5員又は4員～9員である)単環飽和又は部分的不飽和の(即ち、1個又は複数個の二重結合を有するが、完全共役していない)二価環状炭化水素基を指してもよい。単環ヘテロシクリレンの代表的な例は、アゼチジニレン、オキセタニレン、ピロリジニレン、イミダゾリジニレン、ピラゾリジニレン、テトラヒドロフラニレン、

40

50

テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニレン、テトラヒドロチオピラニレン、オキサゾリジニレン、チアゾリジニレン、ピペリジニレン、ピペラジニレン、モルホリニレン、チオモルホリニレン、ジオキサクロヘキシレン及びジアザシクロヘプタニレン（例えば 1, 4-ジアザシクロヘプタニレン、4, 5-ジアザシクロヘプタニレン、1, 3-ジアザシクロヘプタニレン）を含むが、これらに限定されない。二環ヘテロシクリレンと三環ヘテロシクリレンは、架橋ヘテロシクリレン、縮合ヘテロシクリレン及びスピロヘテロシクリレンを含み、代表的な例は、例えば 6-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニレン、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニレン、3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプチレン、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニレン、3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニレン、3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニレン、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタニレン、及びアザスピロシクロアルキレン（例えば 3-アザスピロ [5. 5] ウンデカニレン）を含むが、これらに限定されない。前記ヘテロシクリレンは未置換のものであってもよく、又は明確に定義されたとおりの置換されたもの（例えばモノ置換、ジ置換、三置換又は多置換されたもの）であってよく、ここで、置換基は重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ基、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH-又はそれらの任意の組み合わせからなる群から任意に選択される。

10

20

【0212】

本明細書で、単独又は組みわせて用いる用語「窒素含有単環ヘテロシクリレン」とは、1 個の窒素原子を含み、及び独立に硫黄、酸素及び窒素からなる群から選択される一個又は複数個（例えば 1～5 個、1～4 個、1～3 個、1～2 個又は 1 個を含む）のヘテロ原子を任意に含む 3～20 員（任意に 3～15 員、3～14 員、3～12 員、3～11 員、3～10 員、3～9 員、3～8 員、3～7 員、3～6 員、3～5 員又は 4 員～9 員である）単環飽和又は部分的不飽和（即ち、1 個又は複数個の二重結合を有するが、完全共役していない）二価の環状炭化水素基を指す。窒素含有単環ヘテロシクリレンの代表的な例は、ピペリジニレン、ピペラジニレン、モルホリニレン、アゼチジニレン、ピロリジニレン、イミダゾリジニレン、ピラゾリジニレン、オキサゾリジニレン、チアゾリジニレン、チオモルホリニレン、アザシクロヘプチレン、ジアザシクロヘプタニレン、アザシクロオクチレン及びジアザシクロオクチレンを含むが、これらに限定されない。前記窒素含有単環ヘテロシクリレンは未置換のものであってもよく、又は明確に定義されたとおりの置換されたもの（例えばモノ置換、ジ置換、三置換又は多置換されたもの）であってよく、ここで、置換基は重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ基、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH-又はそれらの任意の組み合わせからなる群から任意に選択される。

30

40

【0213】

本明細書で、単独又は組み合わせて用いる用語「窒素含有架橋ヘテロシクリレン」とは、1 個の窒素原子を含み、及び独立に硫黄、酸素及び窒素からなる群から選択される一個又は複数個（例えば 1～5 個、1～4 個、1～3 個、1～2 個又は 1 個を含む）のヘテロ原子を任意に含む 3～20 員（任意に 3～15 員、3～14 員、3～12 員、3～11 員、3～10 員、3～9 員、3～8 員、3～7 員、3～6 員、3～5 員又は 4 員～9 員である）三環飽和又は部分的不飽和（即ち、1 個又は複数個の二重結合を有するが、完全共役していない）二価の環状炭化水素基を指す。三環ヘテロシクリレンは架橋ヘテロシクリレンを含み、例えば 6-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニレン、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニレン、3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニレン、3-

50

アザビシクロ〔3.2.1〕オクタニレン、3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタニレン、3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタニレン及び2,5-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタニレンが挙げられるが、これらに限定されない。前記窒素含有架橋ヘテロシクリレンは未置換のものであってもよく、又は明確に定義されたとおりの置換されたもの（例えばモノ置換、ジ置換、三置換又は多置換されたもの）であってよく、ここで、置換基は、重水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基、ニトロ、ハロゲン、シアノ基、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル、任意に重水素化された C_{3-6} シクロアルキル、任意に重水素化された C_{1-6} アルコキシ、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NH-、 NH_2-C_{1-6} アルキレン、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-NHC(O)-、任意に重水素化された C_{1-6} アルキル-C(O)NH-又はそれらの任意の組み合わせからなる群から任意に選択される。

10

【0214】

本明細書で、単独又は組みわせて用いる用語「アルキニレン」とは、1個又は複数個（例えば1～3個、1～2個又は1個）の炭素-炭素三重結合を有する2～8個（例えば2～6個、2～5個、2～4個、好ましくは2個）の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖の二価の炭化水素基を指す。アルキニレンの例は、エチニレン、1-プロピニレン、1-ブチニレン及び1,3-ジイニレンを含むが、これらに限定されない。

【0215】

本明細書で、単独又は組みわせて用いる用語「アルキニル」とは、1個又は複数個（例えば1～3個、1～2個又は1個）の炭素-炭素三重結合を有する2～8個（例えば2～6個、2～5個、2～4個、好ましくは2個）の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖の一価の炭化水素基を指す。「 C_{2-6} アルキニル」の例はエチニル、1-プロピニル、1-ブチニルと1,3-ジイニルを含むが、これらに限定されない。

20

【0216】

本明細書で、単独又は組みわせて用いる用語「アルケニレン」とは、一個又は複数個（例えば1～3個、1～2個又は1個）の炭素-炭素二重結合を有する2～8個の炭素原子（例えば2～6個、2～5個の炭素原子、又は2～4個、又は2～3個、或いは2個の炭素原子）を含む直鎖又は分岐鎖の二価の炭化水素基を指す。アルケニレンの例は、ビニレン（例えば、 $-CH=CH-$ ）、1-プロペニレン、アリリデン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、3-ブテニレン、イソブテニレン、ペンテニレン、 n -ペンタ-2,4-ジエニレン、1-メチル-ブタ-1-エニレン、2-メチル-ブタ-1-エニレン、3-メチル-ブタ-1-エニレン、1-メチル-ブタ-2-エニレン、2-メチル-ブタ-2-エニレン、3-メチル-ブタ-2-エニレン、1-メチル-ブタ-3-エニレン、2-メチル-ブタ-3-エニレン、3-メチル-ブタ-3-エニレン、及びヘキセニレンを含むが、これらに限定されない。

30

【0217】

本明細書で、単独又は組みわせて用いる用語「アルケニル」とは、1個又は複数個（例えば1～3個、1～2個又は1個）の炭素-炭素二重結合を有する2～8個の炭素原子（例えば2～6個、2～5個の炭素原子、又は2～4個、2～3個又は2個の炭素原子）を含む直鎖又は分岐鎖の一価の炭化水素基を指す。「 C_{2-6} アルケニル」の例は、ビニル（例えば $CH_2=CH-$ ）、1-プロペニル、アリル基、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソブテニル、ペンテニル、 n -ペンタ-2,4-ジエニル、1-メチル-ブタ-1-エニル、2-メチル-ブタ-1-エニル、3-メチル-ブタ-2-エニル、1-メチル-ブタ-3-エニル、2-メチル-ブタ-2-エニル、3-メチル-ブタ-2-エニル、1-メチル-ブタ-3-エニル、2-メチル-ブタ-3-エニル、3-メチル-ブタ-3-エニル、及びヘキセニルを含むが、これらに限定されない。

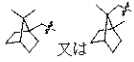
40

【0218】

本文で、「ボルナン」(1,7,7-trimethylbicyclo〔2.2.1〕heptane; camphane; bornylaneとも言われる)は当業者に知られている定義を有している。本明細書で、「ボルニル」とはボルナンの一価の基、即ボル

50

ナン中のいずれかの水素が抜けた後の基を指す。代表的な例は、1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル、1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-4-イル、1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル、又は1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-6-イル、
【化107】



又は

を含むが、これらに限定されない。

10

【0219】

本文で、「ビシクロ[2.2.1]ヘプタン」は、bicyclo[2.2.1]heptane 又は「ノルボルナン」とも言われる。本明細書で、「ビシクロ[2.2.1]ヘプチル」又は「ノルボルニル」とは、ビシクロ[2.2.1]ヘプタンの一価の基、即ちビシクロ[2.2.1]ヘプタン中のいずれかの水素が抜けた後残した基を指す。「ビシクロ[2.2.1]ヘプチル」の代表的な例は、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-4-イル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル又はビシクロ[2.2.1]ヘプタン-6-イルを含むが、これらに限定されない。

20

【0220】

本文で、用語「ビスシクロ[2.2.1]ヘプテン」(bicyclo[2.2.1]heptene ともいわれる)は当業者に知られている定義を有している。本文で、「ビスシクロ[2.2.1]ヘプテニル」とは、ビスシクロ[2.2.1]ヘプテンの一価の基、即ち、ビスシクロ[2.2.1]ヘプテン中のいずれかの水素が抜けた後残した基を指す。「ビスシクロ[2.2.1]ヘプテニル」の代表的な例は、ビスシクロ[2.2.1]ヘプター-5-エン-2-イル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプター-5-エン-3-イル、又はビスシクロ[2.2.1]ヘプター-5-エン-7-イルを含むが、これらに限定されない。

【0221】

本文で、「アダマンタン」(Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane とも言われる)は当業者に知られている定義を有しており、その構造式は例えば

【化108】



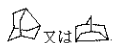
のとおりである。本明細書で、「アダマンタニル」とは、アダマンタンの一価の基、即ち、アダマンタン中のいずれかの水素が抜けた後残した基を指す。「アダマンタニル」の代表的な例は、1-アダマンタニル、2-アダマンタニル、3-アダマンタニル、4-アダマンタニル、5-アダマンタニル、6-アダマンタニル、7-アダマンタニル、8-アダマンタニル、9-アダマンタニル又は10-アダマンタニルを含むが、これらに限定されない。

40

【0222】

本明細書で、「ノルアダマンタン」(noradamantane とも言われる)は当業者に知られている定義を有しており、その構造式は例えば

【化109】



又は

で表されたとおりである。本明細書で、「ノルアダマンタニル」とは、ノルアダマンタ

50

ンの一価の基、即ち、ノルアダマンタン中のいずれかの水素が抜けた後残した基を指す。本明細書で、「ノルアダマンタニル」の代表的な例は、1-ノルアダマンタニル、2-ノルアダマンタニル、3-ノルアダマンタニル、4-ノルアダマンタニル、5-ノルアダマンタニル、6-ノルアダマンタニル、7-ノルアダマンタニル、8-ノルアダマンタニル又は9-ノルアダマンタニルを含むが、これらに限定されない。

【0223】

本文で、「アダマンタンアミン」は当業者に知られている定義を有しており、即ち、アミノ置換基を有するアダマンタンを指し、ここでアミノはアダマンタンの任意の位置の炭素上の水素を置換することができる。「アダマンタンアミン」の一つの実施例は、以下の構造式を有するアダマンタン-1-アミン（その相応する英語名称はadamantan-1-amine又はTricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-1-amine；CAS：768-94-5である）であってもよく、以下の構造式：

【化110】



を有する。

【0224】

本開示で、単独又は組みわせて用いる用語「脱離基（leaving group）」は、当業者に知られている定義を有しており、化学反応において反応物から電子対を持って離れる分子フラグメント（イオン又は中性分子）であり、求核置換反応と脱離反応で応用される用語である。よく見られるイオン性脱離基にはCl⁻、Br⁻、I⁻及びスルホン酸エステル（例えばトシレート、TsO⁻）があり、中性分子脱離基には水、アンモニア及びアルコールがある。本開示で、当業者は必要に応じて適切な脱離基、例えば-N₃、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ又はp-トルエンスルホニルオキシなどを選択することができるが、これらに限定されない。

【0225】

本開示に係る式（I）、式（II）又は式（III）の化合物の塩又は薬学的に許容できる塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、多晶型物も本開示の範囲内に含まれる。

【0226】

本開示のすべての実施態様で、前記式（I）、式（II）又は式（III）の化合物の塩又は薬学的に許容できる塩とは、非毒性の無機又は有機酸及び／又は塩基付加塩を指す。例としては、硫酸塩、ハロゲン化水素酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩を含む）、マレイン酸塩、スルホン酸塩、クエン酸塩／シトレート、ラクテート塩、ラクトビオン酸塩、L-酒石酸塩、フマル酸塩、L-リンゴ酸塩、L-ラクテート塩、α-ケトグルタル酸塩、馬尿酸塩、D-グルクロン酸塩、D-グルコン酸塩、α-D-グルセプテート、グリコレート、粘液酸塩、L-アスコルビン酸塩、オロト酸塩、ピクリン酸塩、グリシン塩、アラニン塩、アルギニン塩、肉桂酸塩、ラウリン酸塩、パモン酸塩、セバシン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、エタンジスルホン酸塩、蟻酸塩、酢酸塩、2,2-ジクロロ酢酸塩、トリメチル酢酸塩、プロピオン酸塩、ペンタン酸塩、パルミチン酸塩、トリフェニル酢酸塩、2-エチル-こはく酸塩、ヨウ素酸塩、ニコチン酸塩、L-ピログルタミン酸塩、L-プロリン塩、フェルラ酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、硝酸塩、ゲンチジン酸塩、コール酸塩、サリチル酸塩、テレフタル酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、ステアリン酸塩、オレイン酸塩、ウンデセン酸塩、カンフル酸塩、カンファースルホン酸塩、ドデシルベンゼンスルホン酸塩、リン酸塩、チオシアン酸塩、2水素リン酸塩、ピロリン酸塩、メタリン酸塩、シュウ酸塩、炭酸塩、マロン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、コハク酸塩、ピルビン酸塩、p-クロロベンゼンスルホン酸塩、1,5-ナフタレンジスルホン酸塩、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ヒドロキシ酢酸塩又はp-トルエンスルホン酸塩などが挙げられる。

【0227】

「薬学的に許容できる担体」とは、薬学的に許容できる材料、例えば、フィラー、安定化剤、分散剤、懸濁剤、希釈剤、賦形剤、増粘剤、溶媒又は封止材を指し、本開示で有用な化合物は、患者の体内に担載又は輸送されることにより、所望の機能を実行することができる。一般的に、このような構築体は、体の一器官又は一部から体の別の器官又は一部に担載又は輸送される。担体は、製剤のその他の成分（本開示に有用な化合物を含む）と相溶し且つ患者に有害でなく、「許容できる」ものでなければならない。薬学的に許容できる担体として用いられる物質のいくつかの例としては、ラクトース、グルコース及びスクロースのような糖類；トウモロコシ澱粉及びジャガイモ澱粉のような澱粉；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及びセルロースアセテートのようなセルロース及びその誘導体；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバター及び坐薬ワックスのような賦形剤；落花生油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及び大豆油のような油；プロピレングリコールのようなグリコール；グリセロール、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコールのようなポリオール；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルのようなエステル；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムのような緩衝剤；界面活性剤リン酸塩緩衝液；及び薬物製剤に用いられる他の非毒性の相溶物質を含むが、これらに限定されない。

10

【0228】

本開示における用語「室温」とは、環境温度、例えば、20～30℃の温度を指す。

【0229】

本明細書で、「立体異性体」とは、同じ化学構造を有するが、原子又は基の空間的に配列する方式が異なる化合物を指す。立体異性体は、鏡像異性体、非鏡像異性体、配座異性体（回転異性体）、幾何異性体（シス／トランス）異性体、アトロプ異性体などを含む。

20

【0230】

本明細書で、用語「溶媒和物」とは、一種以上の溶媒分子と本開示の化合物との会合物又は錯体を指す。溶媒の例は、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、アクリル酸エチル、酢酸及びエタノールアミンを含む。用語「水合物」とは溶媒分子が水である錯体を指す。

【0231】

本明細書で、用語「キラル」とは、その鏡像と重ねることができない特性を有する分子を指し、「非キラル」とはその鏡像と重ねることができる分子を指す。

30

【0232】

本明細書で、用語「鏡像異性体」とは、化合物の、重なることができないが互いに鏡像となる二つの異性体を指す。

【0233】

本明細書で、用語「非鏡像異性体」とは、二つ以上のキラル中心を有し、且つその分子が互いに鏡像ではない立体異性体を指す。非鏡像異性体は異なる物理的性質、例えば融点、沸点、スペクトル特性及び反応性を有する。非鏡像異性体の混合物は、高分解能分析操作、例えば電気泳動とクロマトグラフィー、例えばHPLCによって分離することができる。

40

実施例**【0234】**

以下の説明において、本開示を深く理解するために、多くの具体的な細部を挙げる。本開示は、これらの所定の細部の一部又は全部なしに実施されてもよい。他の場合に、公知の過程操作については、本開示を不必要に不明確しないように詳細に記載しない。所定の実施例により本開示を説明するが、本開示は、これらの実施例によって制限されることを意図しないと理解すべきである。

【0235】

全ての説明と例では、以下の略語が用いられる。

50

AcOH	酢酸
Boc	tert-ブトキシカルボニル
Con.	濃度
DCM	ジクロロメタン
DEA又はDIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMF	N,N-ジメチルカルボキサミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DESS-MARTIN	デス・マーチン酸化剤
EA	アクリル酸エチル
EDCI	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3- -エチルカルボジイミド塩酸塩
ESI	エレクトロスプレーイオン化
equiv	当量
EtOH	エタノール
HATU	2-(7-アザベンゾトリアゾール)- N,N,N',N'-テトラメチルウロニウ

10

	ムヘキサフルオロリル酸塩
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HRMS	高分解能質量分析
LC-MS	液体クロマトグラフィー質量分析
LRMS	低分解能質量分析
LC	液体クロマトグラフィー
Me	メチル
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
MS	マッススペクトロメトリー
¹ H NMR	プロトン核磁気共鳴
rt	室温
tBu	tert-ブチル
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
TLC	薄層クロマトグラフィー
TMS	トリメチルシリル

20

30

【0236】

本開示で、¹H NMRスペクトルはブルカー (Bruker) - 500 MHz 型核磁気共鳴装置により測定され、溶媒として0.1% TMSを含むCD₃ODを用いた場合、内部標準としてCD₃OD (δ = 3.31 ppm) を用い、或いは、溶媒として0.1% TMSを含むCDCl₃を用いた場合、¹H NMRスペクトルは、内部標準としてCDCl₃ (δ = 7.26 ppm) を用い、或いは、溶媒として0.03% TMSを含むDMSO-d₆を用いた場合、¹H NMRスペクトルは、内部標準としてDMSO-d₆ (δ = 2.50 ppm) を用いた。LEMSスペクトルは、AB Triple 4600 質量分析計により測定され、分取用HPLCは、島津 (SHIMADZU) のLC-20 APにより測定され、HPLC純度は、SHIMADZU LC-30 AP又はウォーターズ (Waters) 1525により測定された。特に説明しない限り、空気雰囲気ですべての反応を行い、反応後にTLC又はLC-MSで追跡を行った。

40

【0237】

溶媒及び試薬は以下のとおりである。

反応に用いる溶媒であるDCM、DMF、無水EtOH、無水MeOHはいずれも中国国薬控股股ふん有限公司 (Chinese Sinopharm Group) から購入された。

分取用HPLCには、分取グレードのCH₃CN及び脱イオン水を用いた。

それぞれのPBM誘導体及び長さが異なる各種の炭素鎖リンカlinker (即ち、LINで表される基を形成するための化合物)、及びその他の試薬及び医薬品は、市販によ

50

り直接購入して入手することができる。

特に説明しない限り、下記の実施例で用いた材料、試薬はいずれもメーカから購入してそのままで用い、又は本分野における既知の方法により合成して得られることができる。

【0238】

通用する合成方法

【0239】

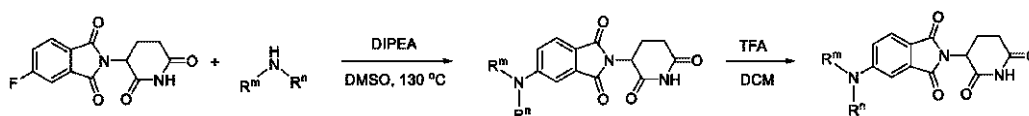
本開示に係る化合物及び／又はその薬学的に許容できる塩は、市販の原料を用いて本分野で知られている合成技術で合成することにより得ることができる。以下に述べる合成スキームでは例を挙げて大部分の化合物の製造方法を説明する。各スキームで用いた始発原料又は試薬は、いずれも市販により入手でき又は当業者に知られている方法により製造することができる。当業者は本分野における通常の技術により本開示の式（I）、式（II）、式（III）の化合物の塩、ラセミ体、鏡像異性体、リン酸塩、硫酸塩、塩酸塩及び医薬前駆体の形態で製造することができる。

10

【0240】

式（I）の化合物の通用する製造方法一：

【化111】



20

スキーム1

【0241】

スキーム1で、基質であるアミン R^m-NH-R^n の基 R^m は水素を表し、 R^n は窒素含有ヘテロシクリルを表し；又は、 R^m 及び R^n はそれらに接続された窒素原子とともに四員～十員の1～2個の窒素原子を含む単環又は架橋環ヘテロシクリルを形成し；ここで、 R^m-NH-R^n の二つの窒素中の一つはBocで保護される。

【0242】

スキーム1のステップ1のアミンアルキル化反応は、当業者がよく知られている通常の条件下で行うことができる。例えば、アミンアルキル化反応は、さらにDIPEAとヨウ化ナトリウム、又はトリエチルアミンとヨウ化ナトリウムの存在下で、室温～80℃の条件下で行うことができる。

30

【0243】

例えば、ステップ1：2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン（1 equiv）を4 mLのジメチルスルホキシドに溶解させ、相応するアミン（1.1 equiv）とN,N-ジイソプロピルエチルアミン（3 equiv）を加え、その後130℃下で3 h反応させ、反応の完了が検出された後、反応系をアクリル酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、且つ水で洗い、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧、濃縮させ、カラムクロマトグラフィーで分離して（DCM：EtOAc = 2：1～1：1）、Boc中間体化合物を得る。

【0244】

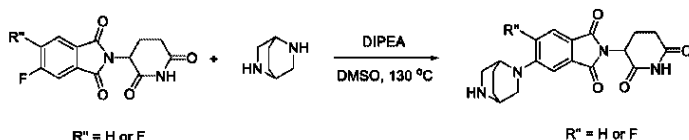
ステップ2：先のステップの産物を5 mLのDCMに溶解させ、これに CF_3CO_2H （1 mL）を入れてから、室温下で3 h反応させ、減圧、濃縮させて目的化合物のトリフルオロ酢酸塩を得る。

40

【0245】

式（I）の化合物の通用する製造方法2：

【化112】



$R^n = H \text{ or } F$

$R^n = H \text{ or } F$

50

スキーム 2

【0246】

相応するジオン（1.0 equiv）を2 mLのジメチルスルホキシドに入れ、2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（2.0 equiv）とN,N-ジイソプロピルエチルアミン（3 equiv）を加えた後、130°C下で3 h反応させ、反応の完了が検出された後、逆相C18カラム（溶離剤（v/v）：アセトニトリル／（水+0.05% HCl）=10%-100%）で分離し、回転蒸発させてアセトニトリルを除去し、凍結乾燥させた後、最終の目的化合物の塩酸塩生成物を得る。

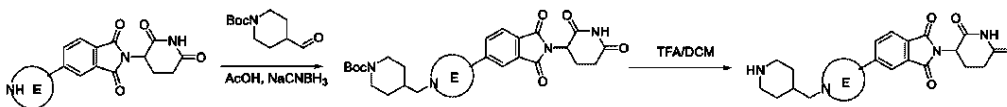
【0247】

スキーム2のアミンアルキル化反応は、当業者がよく知られている通常の条件下で行うことができる。例えば、アミンアルキル化反応は、さらにDIEAとヨウ化ナトリウム、又はトリエチルアミンとヨウ化ナトリウムの存在下で、室温～80°Cの条件下で行うことができる。

【0248】

式（II）の化合物の通用する製造方法一：

【化113】



スキーム 3

【0249】

スキーム3で、環Eは本文で定義されている窒素含有ヘテロシクリルを表す。

【0250】

スキーム3で、ステップ1の還元アミノ化反応とステップ2の脱保護は当業者によく知られている通常の技術と方法であってもよい。例えば、還元アミノ化反応は水素化ホウ素ナトリウムと1,2-ジクロロエタンの存在下で室温～80°Cの条件下で行うことができる。脱保護はHCl／1,4-ジオキサンの条件下で行うことができる。

【0251】

例えば、ステップ1で、tert-ブチル4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート（1.0 equiv）とアミン（1.0 equiv）をジクロロメタンに溶解させ、適切な量の酢酸を入れ、室温で30分間反応させ、その後水素化ホウ素ナトリウム（3.0 equiv）を加えて引き続き室温で反応させ、反応の完了がLCMSによって検出された後、逆相C18カラム（溶離剤（v/v）：アセトニトリル／（水+0.05% HCl）=10%-100%）で分離し、回転蒸発させてアセトニトリルを除去し、凍結乾燥させた後、Boc中間体化合物を得る。

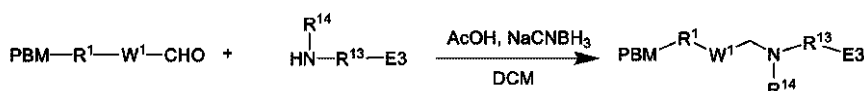
【0252】

ステップ2で、先のステップの産物を5 mLのDCMに溶け、それにCF₃CO₂H（1 mL）を追加し、その後室温下で3 h反応させ、減圧、濃縮させて目的化合物のトリフルオロ酢酸塩生成物を得る。

【0253】

式（III）の化合物の通用する製造方法：

【化114】



スキーム 4

【0254】

スキーム4で、PBM、R₁、W₁は本文の式（III）の化合物で定義されていると

おりである。基質である $R^{14}-NH-R^{13}-E3$ は式 (I) の化合物の形の一種であり、ここで、E3 は例えば式 (I) の化合物中のドマイド類の母核部分であり；基 R^{14} は水素を表し、 R^{13} は窒素含有ヘテロシクリルを表し；又は、 R^{14} 及び R^{13} はそれらに接続される窒素原子とともに四員～十員の 1-2 個の窒素原子を含む単環又は架橋環ヘテロシクリルを形成する。

【0255】

スキーム 4 の還元アミノ化反応は当業者によく知られている通常の技術と方法であつてもよい。例えば、還元アミノ化反応は、水素化ホウ素ナトリウムと 1,2-ジクロロエタンの存在下で室温～80℃の条件下で行つてもよい。

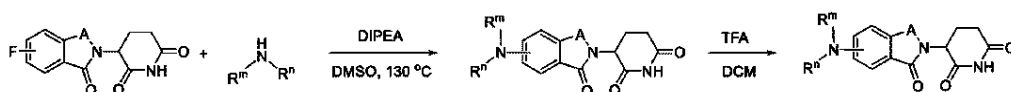
【0256】

例えば、相応するアルデヒド (1.0 equiv) とアミン (1.0 equiv) をジクロロメタンに溶解させ、適切な量の酢酸を加えて、室温で 30 分間反応させた後、水素化ホウ素ナトリウム (3.0 equiv) を追加して引き続き室温で反応させ、反応の完了が LCMS によって検出された後、逆相 C18 カラムで分離し、回転蒸発させてアセトニトリルを除去し、凍結乾燥させて最終の目的化合物を得る。

【0257】

式 (I) の化合物の通用する製造方法三：

【化 115】



スキーム 5

【0258】

スキーム 5 で、A は C(O) 又は CH₂ を表し、基質であるアミン R^m-NH-R^n の基 R^m は水素を表し、 R^n は窒素含有ヘテロシクリルを表し；又は、 R^m 及び R^n はそれらに接続される窒素原子とともに四員～十員の 1-2 個の窒素原子を含む単環又は架橋環ヘテロシクリルを形成し；ここで、 R^m-NH-R^n の二つの窒素中の一つは Boc で保護される。

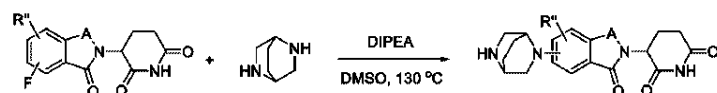
【0259】

スキーム 5 のステップ 1 のアミンアルキル化反応は、当業者がよく知られている通常の条件下で行うことができる。例えば、アミンアルキル化反応は、さらに DIPEA とヨウ化ナトリウム、又はトリエチルアミンとヨウ化ナトリウムの存在下で、室温～80℃の条件下で行う。

【0260】

式 (I) の化合物の通用する製造方法四：

【化 116】



スキーム 6

【0261】

スキーム 6 で、A は C(O) 又は CH₂ を表し、 R^n は H 又は F を表す。

【0262】

スキーム 6 のアミンアルキル化反応は当業者がよく知られている通常の条件下で行うことができる。例えば、アミンアルキル化反応はさらに DIPEA とヨウ化ナトリウム、又はトリエチルアミンとヨウ化ナトリウムの存在下で、室温～80℃の条件下で行う。

【0263】

式 (II) の化合物の通用する製造方法二：

10

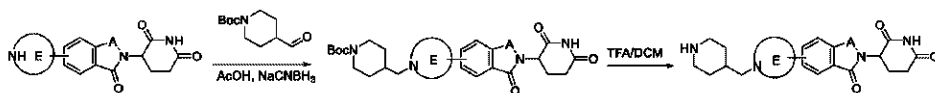
20

30

40

50

【化 1 1 7】



スキーム 7

【0 2 6 4】

スキーム 7 で、A は C (O) 又は C H ₂ を表し、環 E は本文で定義されている窒素含有ヘテロシクリルを表す。

【0 2 6 5】

スキーム 7 のステップ 1 の還元アミノ化反応とステップ 2 の脱保護は、当業者によく知られている通常の技術と方法であってもよい。例えば、還元アミノ化反応は水素化ホウ素ナトリウムと 1, 2 - ジクロロエタンの存在下で室温 ~ 8 0 °C の条件下で行うことができる。脱保護は H C l / 1, 4 - ジオキサンの条件下で行うことができる。

【0 2 6 6】

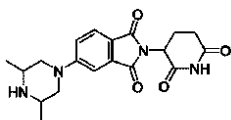
目的化合物に応じて、上記各スキーム及びその反応基質、反応条件（反应用量、温度、時間などを含む）、後処理などは当業者がよく知られている技術と方法で適切な修正と調整を行うことによって必要する目的化合物を得ることができ、また得られた目的化合物は当業者がよく知られている方法方法に応じて、さらに置換基などで修飾して他の目的化合物を得ることができる。

【0 2 6 7】

実施例

【0 2 6 8】

中間体実施例 1 : 5 - (3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (G T - 0 3 0 9 9) の製造
【化 1 1 8】



【0 2 6 9】

スキーム 1 に従って、2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - フルオロイソインドリン - 1, 3 - ジオンと、tert - ブチル 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレートを用いて目的化合物 (G T - 0 3 0 9 9) のトリフルオロ酢酸塩（黄色固体、8 0 0 . 4 m g、収率 9 2 %）を製造した。¹H NMR (4 0 0 M H z, D M S O - d ₆) δ 1 1 . 0 8 (s, 1 H), 9 . 3 1 (s, 1 H), 8 . 6 7 (s, 1 H), 7 . 7 4 (d, J = 8 . 0 H z, 1 H), 7 . 5 1 (s, 1 H), 7 . 3 7 (d, J = 8 . 0 H z, 1 H), 5 . 0 9 (d d, J = 1 2 . 0, 4 . 0 H z, 1 H), 4 . 2 5 (d, J = 1 6 . 0 H z, 2 H), 3 . 4 7 - 3 . 3 8 (m, 4 H), 2 . 8 8 (q, J = 1 2 . 0 H z, 2 H), 2 . 6 2 - 2 . 5 0 (m, 2 H), 1 . 3 1 - 1 . 0 1 (m, 6 H) . L C M S (E S I) C _{1 9} H _{2 3} N ₄ O ₄ ⁺ [M + H] ⁺, 計算値 3 7 1 . 4 2 ; 実測値 3 7 1 . 2 .

【0 2 7 0】

中間体実施例 2 : 5 - ((R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (G T - 0 3 2 0 4) の製造

10

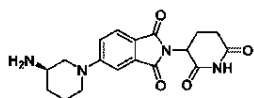
20

30

40

50

【化 1 1 9】



【0 2 7 1】

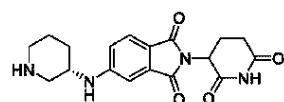
スキーム 1 に従って、2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン及びtert-ブチル（R）-ピペリジン-3-イルカルバメートを用いて目的化合物（GT-03204）のトリフルオロ酢酸塩（黄色固体、1.1 g、94%）を製造した。LCMS（ESI） $C_{18}H_{21}N_4O_4^+$ [M+H]⁺, 計算値 357.39; 実測値 357.2.

10

【0 2 7 2】

中間体実施例 3: 5-（（S）-3-アミノピペリジン-1-イル）-2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）イソインドリン-1,3-ジオン（GT-03200）の製造

【化 1 2 0】



20

【0 2 7 3】

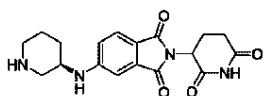
スキーム 1 に従って、2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン及びtert-ブチル（S）-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレートを用いて目的化合物（GT-03202）のトリフルオロ酢酸塩（黄色固体、518 mg、55%）を得製造した。LCMS（ESI） $C_{18}H_{21}N_4O_4^+$ [M+H]⁺, 計算値 357.39; 実測値 357.2.

【0 2 7 4】

中間体実施例 4: 2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-5-（（R）-ピペリジン-3-イル）アミノイソインドリン-1,3-ジオン（GT-03203）の製造

30

【化 1 2 1】



【0 2 7 5】

スキーム 1 に従って、2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン及びtert-ブチル（R）-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレートを用いて目的化合物（GT-03203）のトリフルオロ酢酸塩（黄色固体、536 mg、57%）を製造した。LCMS（ESI） $C_{18}H_{21}N_4O_4^+$ [M+H]⁺, 計算値 357.39; 実測値 357.2.

40

【0 2 7 6】

実施例 1: 5-（3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル）-2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）イソインドリン-1,3-ジオン（GT-03100）の製造

【0 2 7 7】

スキーム 1 に従って、2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオンと、tert-ブチル 3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボキシレートを用いて目的化合物（GT-03100）のトリフルオロ酢酸塩（黄色固体、735.6 mg、収率 72%）を製造した。¹H NMR

50

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.58–3.53 (m, 2H), 3.31 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.92–2.83 (m, 2H), 2.63–2.49 (m, 2H), 2.05–1.96 (m, 2H). LCMS (ESI) $C_{18}H_{19}N_4O_4^+$ $[M+H]^+$, 計算値355.37; 実測値355.10.

【0278】

10

実施例2：5-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(GT-03075)の製造

【0279】

スキーム1に従って、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオンと、tert-ブチル3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレートを用いて目的化合物(GT-03075)のトリフルオロ酢酸塩(黄色固体、1.23 g、収率80%)を製造した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.79 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 5.09 (dd, J = 13.0, 5.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.06–3.96 (m, 2H), 3.34 – 3.32 (m, 2H), 2.94 – 2.85 (m, 2H), 2.63 – 2.51 (m, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 2H). LCMS (ESI) $C_{18}H_{19}N_4O_4^+$ $[M+H]^+$, 計算値355.37; 実測値355.10.

20

【0280】

実施例3：5-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(GT-03210)の製造

30

【0281】

スキーム1に従って、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオンと、tert-ブチル3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレートを用いて目的化合物(GT-03210)のトリフルオロ酢酸塩(黄色固体、820.8 mg、収率83%)を製造した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.73 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.10 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 2.93–2.84 (m, 1H), 2.62 – 2.50 (m, 1H), 2.16–2.00 m, 6H). LCMS (ESI) $C_{19}H_{21}N_4O_4^+$ $[M+H]^+$, 計算値369.40; 実測値369.20.

40

【0282】

実施例4：5-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(GT-03077)の製造

【0283】

スキーム1に従って、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオンと、tert-ブチル3,8-ジアザビシクロ[3.2.

50

1] オクタン-8-カルボキシレートを用いて目的化合物 (GT-03077) のトリフルオロ酢酸塩 (黄色固体、672.1 mg、収率86%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.97 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.62-2.51 (m, 3H), 2.04-1.92 (m, 4H). LCMS (ESI) C₁₉H₂₁N₄O₄⁺ [M+H]⁺, 計算値 369.40; 実測値 369.20.

10

【0284】

実施例5: 5-(2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン (GT-03076) の製造

【0285】

スキーム2に従って、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオンと、2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンを用いて目的化合物 (GT-03076) の塩酸塩 (茶色固体、173 mg、29%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 9.45 (s, 2H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.87-3.73 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 3H), 2.15-1.83 (m, 4H). LCMS (ESI) C₁₉H₂₁N₄O₄⁺ [M+H]⁺, 計算値 369.40; 実測値 369.30.

20

【0286】

実施例6: 5-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン (GT-03106) の製造

30

【0287】

スキーム1に従って、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオンと、tert-ブチル3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレートを用いて目的化合物 (GT-03106) のトリフルオロ酢酸塩 (黄色固体、573.4 mg、収率87%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.63-4.61 (m, 2H), 3.47-3.36 (m, 4H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.67-2.49 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H). LCMS (ESI) C₁₈H₁₈F₂N₄O₄⁺ [M+H]⁺, 計算値 373.36; 実測値 373.1.

40

【0288】

実施例7: 5-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン (GT-03109) の製造

【0289】

スキーム1に従って、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオンと、tert-ブチル3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボキシレートを用いて目的化合物 (GT-03109) のト

50

リフルオロ酢酸塩（黄色固体、847.1 mg、収率69%）を製造した。LCMS（ESI） $C_{18}H_{18}FN_4O_4^+$ $[M+H]^+$ ，計算値373.36；実測値373.1.

【0290】

実施例8：5-（3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル）-2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン（GT-03211）の製造

【0291】

スキーム1に従って、2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-5,6-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオンと、tert-ブチル3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートを用いて目的化合物（GT-03211）のトリフルオロ酢酸塩（1.65 mg、収率92%）を製造した。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 11.12（s, 1H），9.09（s, 1H），8.85（s, 1H），7.78（d, J = 12.0 Hz, 1H），7.57（d, J = 8.0 Hz, 1H），5.11（dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 1H），4.63（t, J = 4.0 Hz, 2H），3.23-3.15（m, 4H），2.94-2.85（m, 1H），2.68-2.51（m, 3H），2.15-2.03（m, 4H）。LCMS（ESI） $C_{19}H_{20}FN_4O_4^+$ $[M+H]^+$ ，計算値387.39；実測値387.1.

10

【0292】

実施例9：5-（3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン（GT-03107）の製造

20

【0293】

スキーム1に従って、2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-5,6-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオンと、tert-ブチル3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートを用いて目的化合物（GT-03107）のトリフルオロ酢酸塩（黄色固体、1.27 g、収率86%）を製造した。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 11.10（s, 1H），9.04-8.98（m, 2H），7.79（d, J = 12.0 Hz, 1H），7.51（d, J = 4.0 Hz, 1H），5.11（dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H），4.15（s, 2H），3.58-3.55（m, 2H），3.34（d, J = 12.0 Hz, 2H），2.93-2.84（m, 1H），2.63-2.51（m, 3H），2.06-1.98（m, 4H）。LCMS（ESI） $C_{19}H_{20}FN_4O_4^+$ $[M+H]^+$ ，計算値387.39；実測値387.1.

30

【0294】

実施例10：5-（（1S,4S）-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル）-2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン（GT-03103）の製造

40

【0295】

スキーム1に従って、2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-5,6-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオンと、tert-ブチル（1S,4S）-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレートを用いて目的化合物（GT-03103）のトリフルオロ酢酸塩（黄色固体、1.89 g、収率88%）を製造した。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 11.09（s, 1H），9.06（s, 1H），8.57（s, 1H），7.72（d, J = 12.0 Hz, 1H），7.32（d, J = 8.0 Hz, 1H），5.08（dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H），4.88（s, 1H），4.47（s, 1H），3.89（d, J = 12.0 Hz, 1H），2.93-2.84（m,

50

1 H), 2.67–2.51 (m, 4 H), 2.18 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.07–1.94 (m, 3 H). LCMS (ESI) $C_{18}H_{18}FN_4O_4^+$ [M+H]⁺, 計算値 373.36; 実測値 373.1.

【0296】

実施例 11: 5-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン (GT-03104) の製造

【0297】

スキーム 1 に従って、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオンと、tert-ブチル 2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレートを用いて目的化合物 (GT-03104) のトリフルオロ酢酸塩 (黄色固体、1.61 g、収率 81%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1 H), 9.16 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.12 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1 H), 3.76 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 2.95–2.59 (m, 3 H), 2.58–2.51 (m, 2 H), 2.08–1.98 (m, 2 H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 7 H). LCMS (ESI) $C_{19}H_{22}FN_4O_4^+$ [M+H]⁺, 計算値 389.41; 実測値 389.2.

10

20

【0298】

実施例 12: 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6-(ピペラジン-1-イル-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈) イソインドリン-1,3-ジオン (GT-03108) の製造

【0299】

スキーム 1 に従って、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオンと tert-ブチルピペラジン-1-ホルメート-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈ を用いて目的化合物 (GT-03108) のトリフルオロ酢酸塩 (黄色固体、161.0 mg、収率 48%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1 H), 8.79 (s, 2 H), 7.80 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 5.12 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1 H), 2.93–2.84 (m, 1 H), 2.67–2.51 (m, 2 H), 2.07–2.01 (m, 1 H). LCMS (ESI) $C_{17}H_{10}D_8FN_4O_4^+$ [M+H]⁺, 計算値 369.40; 実測値 369.2.

30

【0300】

実施例 13: 5-(2,5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン (GT-03105) の製造

【0301】

スキーム 2 に従って、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5,6-ジフルオロイソインドリン-1,3-ジオンと、2,5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタンを用いて目的化合物 (GT-03105) の塩酸塩 (茶色固体、200 mg、44%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1 H), 9.51 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.08 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1 H), 4.25 (s, 1 H), 3.95 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 3.79 (s, 1 H), 3.66 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 2.93–2.84 (m, 1 H), 2.66–2.54 (m, 3 H), 2.12–2.01 (m, 4 H), 1.88–1.84 (m, 2 H). LCM

40

50

S (ESI) $C_{19}H_{20}FN_4O_4^+$ $[M+H]^+$, 計算値 387.39; 実測値 387.2.

【0302】

中間体実施例 5: N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-ホルミルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミドの製造

【0303】

ステップ 1: 6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボン酸メチルの合成

【0304】

化合物の 6-クロロピリダジン-3-カルボン酸メチル (1,2.00 g, 11.589 mmol) と、ヘキサヒドロピリジン-4-イルメタノール (2,1.406 mL, 12.169 mmol) を無水 DMF に溶解させた。次に、当該混合溶液に DIEA (5.746 mL, 34.768 mmol) を加えた。反応液を 60 °C で 6 h 撹拌させた。反応の完了を LCMS によって検出した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水で洗浄し、有機溶液を留去させた。得られた粗製品をシリカゲルカラムでクロマトグラフィー (溶離剤 (v/v): PE~PE/EA (1/1)) により精製し、目的化合物の 6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボン酸メチル (白色固体、2.50 g、収率 84.19%) を得た。LCMS (ESI) $C_{12}H_{18}N_3O_3^+$ $[M+H]^+$, 計算値 252.13; 実測値、252.20.

【0305】

ステップ 2: 6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボン酸の合成

【0306】

化合物 6-[4-(ヒドロキシメチル)ヘキサヒドロピリジン-1-イル]-1,2-ピリダジン-3-カルボン酸メチル (3,2.5 g, 9.949 mmol) を 1,4-ジオキサンと水の混合溶液に加えた。次に、当該混合溶液に水酸化リチウム (1.68 g, 39.796 mmol) を加えた。反応液を室温下で 5 h 撹拌した。反応の完了を LCMS によって検出した。反応液は、減圧下で有機溶液を留去させた。濃 HCl で反応液の水素イオン指数を pH = 6 に調節した。反応液を凍結乾燥機で凍結乾燥して水溶液を除去して、目的産物の 6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボン酸 (4,薄黄色固体、2.00 g、収率 81.36%) を得た。LCMS (ESI) $C_{11}H_{16}N_3O_3^+$ $[M+H]^+$, 計算値 238.11; 実測値、238.10.

【0307】

ステップ 3: N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミドの合成

【0308】

化合物 6-[4-(ヒドロキシメチル)ヘキサヒドロピリジン-1-イル]-1,2-ピリダジン-3-カルボン酸 (4,1.00 g, 2.950 mmol), HATU (1.68 g, 4.426 mmol) 及び DIEA (2.438 mL, 14.752 mmol) を無水 DMF に溶解させた。次に、当該混合溶液に 2-クロロ-4-{[(1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル]オキシ}ベンゼン-1-カルボニトリル (5,0.68 g, 2.360 mmol) を加えた。反応液を室温下で 1 h 撹拌した。反応の完了を LCMS によって検出した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水で洗浄し、有機溶液を留去させた。得られた粗製品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤 (v/v): DCM~DCM/EA (50-70%)) により精製して、目的化合物 N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シ

アノフェノキシ)シクロヘキシル) - 6 - (4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリダジン - 3 - カルボキサミド (6, 白色固体、1.00 g、収率 64.75%)を得た。LCMS (ESI) $C_{24}H_{29}ClN_5O_3^+$ $[M+H]^+$, 計算値 470.19; 実測値, 470.20。

【0309】

ステップ 4: N - ((1r, 4r) - 4 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ)シクロヘキシル) - 6 - (4 - ホルミルピペリジン - 1 - イル)ピリダジン - 3 - カルボキサミドの合成

【0310】

化合物 6 - [4 - (ヒドロキシメチル)ヘキサヒドロピリジン - 1 - イル] - N - [(1r, 4r) - 4 - [(3 - クロロ - 4 - シアノフェニル)オキシ]シクロヘキシル] - 1, 2 - ピリダジン - 3 - カルボキサミド (6, 800 mg、1.702 mmol)を DCM に溶解させた。次に、当該混合溶液に DESS - MARTIN (1.80 g、4.256 mmol)を加えた。反応液を 0℃下で 1 h 攪拌した。反応の完了を LCMS によって検出した。反応液に飽和 NaHCO₃ 溶液を加え、DCM で抽出し、有機相を合わせ、有機相を飽和食塩水で洗浄し、有機溶液を留去させた。得られた粗製品をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤 (v/v): DCM ~ DCM/EA (0 - 20%))により精製して、目的化合物 N - ((1r, 4r) - 4 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ)シクロヘキシル) - 6 - (4 - ホルミルピペリジン - 1 - イル)ピリダジン - 3 - カルボキサミド (7, 白色固体、690.00 mg、収率 82.29%)を得た。LCMS (ESI) $C_{24}H_{27}ClN_5O_3^+$ $[M+H]^+$, 計算値 468.17; 実測値, 468.10。

【0311】

実施例 14: N - ((1r, 4r) - 4 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ)シクロヘキシル) - 6 - (4 - ((4 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)ピペラジン - 1 - イル - 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - dg)メチル)ピペリジン - 1 - イル)ピリダジン - 3 - カルボキサミド (GT - 03016)の製造

【0312】

スキーム 4 に従って、中間体実施例 15 で製造された N - ((1r, 4r) - 4 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ)シクロヘキシル) - 6 - (4 - ホルミルピペリジン - 1 - イル)ピリダジン - 3 - カルボキサミドと、2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - フルオロ - 6 - (ピペラジン - 1 - イル - 2, 2, 3, 3, 5, 5, 6, 6 - dg)イソインドリン - 1, 3 - ジオン (GT - 03108)を用いて、目的化合物 (GT - 03016) (黄色固体、65.1 mg、収率 37%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 11.11 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 3H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 4.52 - 4.48 (m, 3H), 3.87 - 3.86 (m, 1H), 3.10 - 3.04 (m, 3H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 2.69 - 2.54 (m, 2H), 2.24 (s, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 4H), 1.91 - 1.91 (s, 4H), 1.64 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 1.52 (q, J = 12.0 Hz, 2H)。LCMS (ESI) $C_{41}H_{36}D_8ClFN_9O_9^+$ $[M+H]^+$, 計算値 821.36; 実測値 821.3/823.3。

【0313】

実施例 15: N - ((1r, 4r) - 4 - (3 - クロロ - 4 - シアノフェノキシ)シクロヘキシル) - 6 - (4 - ((8 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) -

6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) ピリダジン-3-カルボキサミド (GT-02765) の製造

【0314】

スキーム4に従って、N-((1*r*,4*r*)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン (GT-03211) を用いて、目的化合物 (GT-02765) (黄色固体、45 mg、収率49.24%) を製造した。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.16 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 3H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.57 (dddd, J = 14.2, 10.1, 3.9 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.23 (dd, J = 19.4, 9.6 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 3.02 - 2.86 (m, 3H), 2.70 - 2.55 (m, 2H), 2.39 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 5H), 1.92 (d, J = 11.9 Hz, 4H), 1.67 (dd, J = 24.2, 10.5 Hz, 2H), 1.55 (dd, J = 22.9, 9.8 Hz, 2H), 1.30 (dd, J = 17.7, 7.7 Hz, 2H). LCMS (ESI) C₄₃H₄₆ClFN₉O₆⁺ [M+H]⁺: 計算値838.32, 実測値838.30.

10

20

【0315】

実施例16: N-((1*r*,4*r*)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) メチル) ピペリジン-1-イル) ピリダジン-3-カルボキサミド (GT-02752) の製造

30

【0316】

スキーム4に従って、N-((1*r*,4*r*)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン (GT-03107) を用いて目的化合物 (GT-02752) (黄色固体、20 mg、収率21.88%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 3H), 7.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 14.3, 11.0 Hz, 3H), 4.17 (s, 1H), 3.98 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.56 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 12.1 Hz, 3H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.68 - 2.53 (m, 3H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 2.24 - 2.20 (m, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 7H), 1.90 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.64 (dd, J = 23.0, 10.9 Hz, 2H), 1.55 - 1.45 (m,

40

50

2 H), 1.34 – 1.25 (m, 2 H). LCMS (ESI) $C_{43}H_{46}ClFN_9O_6^+$ $[M+H]^+$: 計算値 838.32, 実測値 838.30.

【0317】

実施例 17: N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-((6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド (GT-03339) の製造

【0318】

スキーム 4 に従って、N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-ホルミルピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミドと、5-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン (GT-03100) を用いて目的化合物 (GT-03339) (黄色固体、30 mg、収率 56.88%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.25 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.1, 5.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 18.7, 5.9 Hz, 2H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.52 (td, J = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.39 (dt, J = 12.6, 6.1 Hz, 2H), 3.06 – 2.86 (m, 3H), 2.86 – 2.72 (m, 4H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 2.10 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 2.01 (dd, J = 8.9, 3.6 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 11.4 Hz, 4H), 1.63 (dd, J = 24.2, 11.2 Hz, 2H), 1.50 (dd, J = 22.6, 10.5 Hz, 2H), 1.19 (dt, J = 14.7, 7.2 Hz, 2H). LCMS (ESI) $C_{42}H_{45}ClN_9O_6^+$ $[M+H]^+$: 計算値 806.31, 実測値 806.30.

【0319】

実施例 18: N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-((8-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド (GT-03398) の製造

【0320】

スキーム 4 の方法に従って目的化合物 (GT-03398) (黄色固体、44 mg、収率 49.37%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.12 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 15.7, 10.9 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.47 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 4.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.47 (s, 6H), 3.26 – 3.13 (m, 2H), 2.99 (dt, J = 12.9, 10.3 Hz, 4H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.36 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.27 – 2.17 (m, 1H)

), 2.13 – 1.98 (m, 3H), 1.89 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.14 (s, 6H). LCMS (ESI) $C_{45}H_{50}ClFN_9O_6^+$ [M+H]⁺: 計算値 866.35, 実測値 866.30.

【0321】

実施例 19: N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-((3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド (GT-03399) の製造

10

【0322】

スキーム 4 の方法に従って目的化合物 (GT-03399) (黄色固体、40 mg、収率 45.84%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.10 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 9.6, 4.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.08 – 3.89 (m, 3H), 3.72 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.97 (dd, J = 13.0, 7.5 Hz, 2H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.67 – 2.52 (m, 2H), 2.36 – 2.18 (m, 3H), 2.06 – 1.92 (m, 5H), 1.32 (ddd, J = 21.3, 12.1, 7.0 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.14 (s, 6H). LCMS (ESI) $C_{45}H_{51}ClN_9O_6^+$ [M+H]⁺: 計算値 848.36, 実測値 848.30.

20

【0323】

実施例 20: N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-((6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド (GT-03400) の製造

30

【0324】

スキーム 4 の方法に従って目的化合物 (GT-03400) (黄色固体、42 mg、収率 48.94%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.35 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.22 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 4.00 – 3.97 (m, 1H), 3.77 (dd, J = 12.3, 4.1 Hz, 4H), 3.44 – 3.34 (m, 2H), 3.02 – 2.88 (m, 3H), 2.86 – 2.74 (m, 4H), 2.56 (dd, J = 21.7, 11.4 Hz, 2H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 2.00 (dd, J = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.13 (s, 6H). LCMS (ESI) $C_{44}H_4$

40

50

$\text{C}_{44}\text{H}_{49}\text{ClN}_9\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 計算値 834.34, 実測値 834.30.
【0325】

実施例21: N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-((3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド (GT-03401) の製造

【0326】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03401) (黄色固体、47 mg、収率54.76%) を製造した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.35 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.22 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 4.00 - 3.97 (m, 1H), 3.77 (dd, J = 12.3, 4.1 Hz, 4H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.02 - 2.88 (m, 3H), 2.86 - 2.74 (m, 4H), 2.56 (dd, J = 21.7, 11.4 Hz, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 2.00 (dd, J = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.13 (s, 6H). LCMS (ESI) $\text{C}_{44}\text{H}_{49}\text{ClN}_9\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 計算値 834.34, 実測値 834.30.

10

20

【0327】

実施例22: N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-((8-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ニコチンアミド (GT-03402) の製造

【0328】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03402) (黄色固体、51 mg、収率58.35%) を製造した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.12 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 13.9, 6.1 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.40 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 3.21 - 3.05 (m, 4H), 2.98 - 2.84 (m, 3H), 2.67 - 2.51 (m, 2H), 2.42 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 3H), 1.91 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.29 (dd, J = 17.1, 6.1 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H). LCMS (ESI) $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{ClFN}_8\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 計算値 865.35, 実測値 865.30.

40

【0329】

実施例23: N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,

50

2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(6-(2-(2,6-ジオキソ
ピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)
-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)メチル)ピペリジン-1
-イル)ニコチンアミド(GT-03403)の製造

【0330】

スキーム4の方法に従って目的化合物(GT-03403)(黄色固体、51 mg、
収率58.35%)を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1
1.27 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.9
Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (t, J =
10.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.33
(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 18.6, 5.3 H
z, 2H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.11 (
dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.41
- 4.32 (m, 3H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.8
5 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 3.38 (dd, J = 11.3, 6.6
Hz, 3H), 3.04 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.94 - 2.
80 (m, 5H), 2.65 - 2.51 (m, 2H), 2.19 (s, 1H
) , 2.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 10.8
Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H). LCMS (
ESI) C₄₅H₄₉ClFN₈O₆⁺ [M+H]⁺: 計算値 851.34, 実測
値 851.30.

10

20

【0331】

実施例24: N-(1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,
2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(3-(2-(2,6-ジオキソ
ピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)
-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)メチル)ピペリジン-1
-イル)ニコチンアミド(GT-03404)の製造

【0332】

スキーム4の方法に従って目的化合物(GT-03404)(黄色固体、13 mg、
収率14.82%)を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1
1.09 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 8.55 (d, J = 2.0 H
z, 1H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J =
21.0, 7.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 10.9 Hz, 1H),
7.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.3 Hz,
1H), 7.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8
.8, 2.3 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1
H), 4.65 (s, 2H), 4.40 - 4.32 (m, 3H), 4.05
(d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 10.2 Hz, 2H),
3.39 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 12.0 H
z, 2H), 2.96 - 2.70 (m, 6H), 2.62 - 2.56 (m,
1H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1
H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.22 (d, J = 5.5 Hz,
8H), 1.11 (s, 6H). LCMS (ESI) C₄₅H₄₉ClFN₈O
6⁺ [M+H]⁺: 計算値 851.34, 実測値 851.30.

30

40

【0333】

実施例25: N-(1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,
2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-(8-(2-(2,6-ジオキソ
ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザ
ビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ニコチン
アミド(GT-03425)の製造

50

【0334】

スキーム4の方法に従って目的化合物(GT-03425)(黄色固体、41 mg、収率47.90%)を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 13.9, 8.9 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.41 - 4.30 (m, 3H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 10.1 Hz, 4H), 2.93 - 2.82 (m, 3H), 2.66 - 2.53 (m, 2H), 2.43 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 3H), 1.87 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.22 (s, 8H), 1.11 (s, 6H). LCMS (ESI) C₄₆H₅₂ClN₈O₆⁺ [M+H]⁺: 計算値 847.36, 実測値 847.30.

10

【0335】

実施例26: N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-((3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ニコチンアミド(GT-03426)の製造

20

【0336】

スキーム4の方法に従って目的化合物(GT-03426)(黄色固体、30 mg、収率35.05%)を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 18.2, 4.7 Hz, 2H), 7.10 - 6.96 (m, 2H), 5.09 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.09 - 2.92 (m, 4H), 2.87 (dd, J = 16.8, 5.3 Hz, 1H), 2.61 (ddd, J = 27.2, 8.2, 3.3 Hz, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 5H), 1.31 - 1.21 (m, 8H), 1.12 (s, 6H). LCMS (ESI) C₄₆H₅₂ClN₈O₆⁺ [M+H]⁺: 計算値 847.36, 実測値 847.30.

30

40

【0337】

実施例27: N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-((6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ニコチンアミド(GT-03427)の製造

【0338】

スキーム4の方法に従って目的化合物(GT-03427)(黄色固体、46 mg、収率54.64%)を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.28 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.56 (d, J = 1.7

50

H z, 1 H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.22 – 7.11 (m, 3 H), 7.02 – 6.93 (m, 2 H), 5.10 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1 H), 4.65 (d, J = 2.6 Hz, 2 H), 4.41 – 4.31 (m, 3 H), 4.06 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 3.77 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 3.38 (dd, J = 11.9, 5.9 Hz, 2 H), 3.00 (t, J = 12.0 Hz, 2 H), 2.92 – 2.73 (m, 5 H), 2.56 (dd, J = 22.1, 11.2 Hz, 2 H), 2.13 (dd, J = 16.1, 9.7 Hz, 1 H), 2.04 – 1.98 (m, 1 H), 1.91 (d, J = 11.6 Hz, 2 H), 1.22 (s, 8 H), 1.12 (s, 6 H). LCMS (ESI) $C_{45}H_{50}ClN_8O_6^+$ [M+H]⁺: 計算値 833.35, 実測値 833.40.

10

【0339】

実施例 28: N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(3-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド (GT-03449) の製造

【0340】

スキーム 4 の方法に従って目的化合物 (GT-03449) (黄色固体、37 mg、収率 34.19%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.10 (s, 1 H), 10.42 (s, 1 H), 8.70 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 18.6, 5.2 Hz, 3 H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1 H), 5.10 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1 H), 4.90 (s, 2 H), 4.53 (ddd, J = 14.0, 10.0, 4.0 Hz, 1 H), 3.96 – 3.81 (m, 1 H), 3.54 (dd, J = 25.2, 11.6 Hz, 4 H), 3.14 (t, J = 10.2 Hz, 2 H), 2.90 (dd, J = 25.8, 13.0 Hz, 4 H), 2.58 (dd, J = 24.1, 7.2 Hz, 2 H), 2.47 – 2.36 (m, 2 H), 2.13 – 1.99 (m, 6 H), 1.88 (s, 4 H), 1.65 (d, J = 12.6 Hz, 2 H), 1.52 (dd, J = 22.5, 10.2 Hz, 2 H), 1.38 (dd, J = 22.4, 11.6 Hz, 2 H). LCMS (ESI) $C_{43}H_{46}ClFN_9O_6^+$ [M+H]⁺: 計算値 838.32, 実測値 838.30.

20

30

【0341】

実施例 29: N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(8-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド (GT-03450) の製造

40

【0342】

スキーム 4 の方法に従って目的化合物 (GT-03450) (黄色固体、35 mg、収率 32.36%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 2 H), 8.67 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.99 – 7.89 (m, 1 H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.44 – 7.34 (m, 2 H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1 H), 5.11 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1 H), 4

50

. 60 - 4.47 (m, 1H), 4.37 - 4.10 (m, 4H), 4.00 - 3.70 (m, 3H), 3.66 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.08 - 2.84 (m, 5H), 2.66 - 2.52 (m, 2H), 2.37 - 2.17 (m, 3H), 2.14 - 2.01 (m, 5H), 1.90 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 1.65 (dd, J = 24.3, 11.7 Hz, 2H), 1.56 - 1.39 (m, 4H). LCMS (ESI) $C_{43}H_{46}ClFN_9O_6^+$ [M+H]⁺: 計算値 838.32, 実測値 838.30.

【0343】

実施例30: N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(3-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド (GT-03451) の製造

10

【0344】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03451) (黄色固体、46.00 mg、収率43.26%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.36 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 14.0, 4.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.52 (td, J = 10.2, 5.0 Hz, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 3H), 3.54 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 2.97 - 2.83 (m, 4H), 2.76 (t, J = 10.0 Hz, 3H), 2.57 (dd, J = 23.6, 7.5 Hz, 2H), 2.18 - 1.96 (m, 4H), 1.86 (d, J = 10.4 Hz, 5H), 1.63 (dd, J = 23.8, 10.9 Hz, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 1.34 (dd, J = 22.1, 13.0 Hz, 2H). LCMS (ESI) $C_{42}H_{44}ClFN_9O_6^+$ [M+H]⁺: 計算値 824.30, 実測値 824.30.

20

30

【0345】

実施例31: N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(6-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド (GT-03470) の製造

【0346】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03470) (黄色固体、55.00 mg、収率51.72%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.70 - 8.64 (m, 1H), 7.98 (dd, J = 9.4, 3.3 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.38 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.5, 6.9 Hz, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 5.12 - 5.08 (m, 1H), 4.56 - 4.51 (m, 2H), 4.22 - 4.08 (m, 2H), 4.00 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 21.8, 9.6 Hz, 3H), 2.92 (dd, J = 17.1,

40

50

6.5 Hz, 4H), 2.59 (d, J = 17.9 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 2.05 – 1.98 (m, 3H), 1.89 (s, 4H), 1.66 (dd, J = 23.9, 12.1 Hz, 3H), 1.56 – 1.38 (m, 5H). LCMS (ESI) $C_{42}H_{44}ClFN_9O_6^+$ [M+H]⁺: 計算値 824.30, 実測値 824.30.

【0347】

実施例32: N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-((3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ニコチンアミド (GT-03471) の製造

10

【0348】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03471) (黄色固体、33 mg、収率39.20%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.63 – 8.52 (m, 1H), 8.13 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.86 – 7.72 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 21.7, 13.4 Hz, 3H), 7.00 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 5.09 (dt, J = 11.2, 5.4 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 17.6, 8.6 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.15 – 4.04 (m, 2H), 4.00 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 11.7, 3.6 Hz, 2H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 3.17 – 2.96 (m, 3H), 2.83 (dd, J = 31.1, 14.3 Hz, 3H), 2.59 (d, J = 18.7 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.10 – 1.78 (m, 4H), 1.32 – 1.22 (m, 8H), 1.12 (s, 6H). LCMS (ESI) $C_{45}H_{50}ClN_8O_6^+$ [M+H]⁺: 計算値 833.35, 実測値 833.30.

20

【0349】

実施例33: N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,5-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ニコチンアミド (GT-03481) の製造

30

【0350】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03481) (黄色固体、39.00 mg、収率45.56%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 20.8, 8.2 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.26 – 7.08 (m, 3H), 7.01 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.44 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.26 – 3.19 (m, 2H), 3.07 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.63 – 2.55 (m, 2H), 2.22 (dd, J = 18.1, 9.9 Hz, 1H), 1.99 (dd, J = 21.5, 8.7 Hz, 4H), 1.84 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 1.29 (d, J =

40

50

11.5 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H). LCMS (ESI) $C_{46}H_{52}ClN_8O_6^+$ $[M+H]^+$: 計算値 847.36, 実測値 847.40.

【0351】

実施例34: N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-((3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ニコチンアミド (GT-03482) の製造

【0352】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03482) (黄色固体、35.00 mg、収率39.24%) を製造した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.12 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 3.02 - 2.85 (m, 3H), 2.66 - 2.51 (m, 2H), 2.28 (ddd, J = 27.6, 7.6, 3.1 Hz, 3H), 2.09 - 1.98 (m, 5H), 1.38 - 1.28 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.13 (s, 6H). LCMS (ESI) $C_{46}H_{51}ClFN_8O_6^+$ $[M+H]^+$: 計算値 865.35, 実測値 865.40.

【0353】

実施例35: N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-((6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド (GT-03486) の製造

【0354】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03486) (黄色固体、66 mg、収率74.19%) を製造した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.34 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 2H), 7.76 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.53 (dd, J = 9.1, 5.1 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.37 (dd, J = 14.0, 10.5 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.94 - 2.80 (m, 5H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.10 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.01 (dd, J = 11.3, 6.1 Hz, 1H), 1.91 (t, J = 13.5 Hz, 4H), 1.63 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 1.22 (dd, J = 20.0, 10.3 Hz, 2H). LCMS (ESI) $C_{42}H_{44}ClFN_9O_6^+$ $[M+H]^+$: 計算値 824.30, 実測値 824.30.

10

20

30

40

50

【0355】

実施例36：N-((1*r*,4*r*)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-((3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド (GT-03487) の製造

【0356】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03487) (黄色固体、39 mg、収率44.22%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.54 - 4.50 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.38 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 21.9, 9.6 Hz, 3H), 2.89 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 2.10 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 2.02 (dd, J = 9.0, 3.8 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 12.4 Hz, 4H), 1.67 - 1.46 (m, 8H), 1.30 - 1.20 (m, 3H). LCMS (ESI) C₄₂H₄₄ClFN₉O₆⁺ [M+H]⁺: 計算値 824.30, 実測値 824.30.

10

20

【0357】

実施例37：N-((1*r*,4*r*)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-((8-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド (GT-03488) の製造

【0358】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03488) (黄色固体、71 mg、収率80.88%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 9.6, 4.1 Hz, 3H), 7.26 (dd, J = 9.6, 7.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.59 - 4.49 (m, 1H), 4.41 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.84 (dt, J = 9.6, 6.5 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.04 (dd, J = 24.0, 12.3 Hz, 4H), 2.97 - 2.83 (m, 3H), 2.68 - 2.53 (m, 2H), 2.40 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 5H), 1.88 (t, J = 10.9 Hz, 4H), 1.67 - 1.48 (m, 4H), 1.22 (dd, J = 22.2, 11.4 Hz, 2H). LCMS (ESI) C₄₃H₄₇ClN₉O₆⁺ [M+H]⁺: 計算値 820.33, 実測値 820.30.

30

40

【0359】

実施例38：N-((1*r*,4*r*)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-((3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オ

50

クタン-8-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド (GT-03489)の製造

【0360】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03489) (黄色固体、72 mg、収率82.02%)を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.63 (m, 2H), 7.35 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 10.6 Hz, 3H), 3.97 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 3H), 3.17 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.02 - 2.89 (m, 2H), 2.57 (dd, J = 19.0, 10.4 Hz, 2H), 2.37 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.15 - 2.00 (m, 5H), 1.92 (dd, J = 21.8, 8.9 Hz, 4H), 1.64 (dd, J = 23.4, 11.7 Hz, 2H), 1.57 - 1.46 (m, 2H), 1.34 (dt, J = 15.0, 9.1 Hz, 2H). LCMS (ESI) C₄₃H₄₇ClN₉O₆⁺ [M+H]⁺: 計算値 820.33, 実測値 820.30.

10

20

【0361】

実施例39: N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-((3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド (GT-03490)の製造

【0362】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03490) (黄色固体、49 mg、収率56.79%)を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.09 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.59 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.20 - 7.07 (m, 3H), 5.12 - 5.05 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.98 (dd, J = 27.3, 14.1 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 7.1, 3.4 Hz, 1H), 3.48 - 3.31 (m, 2H), 3.16 (dd, J = 10.1, 6.4 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 28.0, 13.7 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 17.7 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 19.0 Hz, 2H), 2.08 (t, J = 10.4 Hz, 3H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.88 (d, J = 3.9 Hz, 4H), 1.75 - 1.42 (m, 6H), 1.27 (ddd, J = 32.5, 18.8, 10.9 Hz, 3H). LCMS (ESI) C₄₂H₄₅ClN₉O₆⁺ [M+H]⁺: 計算値 806.31, 実測値 806.40.

30

40

【0363】

実施例40: N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ニコチンアミド (GT-03494)の製造

【0364】

50

スキーム 4 の方法に従って目的化合物 (GT-03494) (黄色固体、40 mg、収率 45.84%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 12.4, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.5, 3.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 12.9, 5.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.74 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 3.24 - 3.18 (m, 2H), 3.10 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 2.88 (td, J = 14.3, 7.4 Hz, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.32 - 2.14 (m, 2H), 2.15 - 1.95 (m, 5H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.12 (s, 6H). LCMS (ESI) C₄₆H₅₃ClFN₈O₆⁺ [M+H]⁺: 計算値 867.37, 実測値 867.40.

10

【0365】

実施例 41: N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド (GT-03518) の製造

20

【0366】

スキーム 4 の方法に従って目的化合物 (GT-03518) (黄色固体、49.00 mg、収率 58.84%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 9.2, 7.2 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 18.0, 5.2 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.58 - 4.41 (m, 4H), 4.32 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.20 - 2.85 (m, 8H), 2.60 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.44 - 2.28 (m, 3H), 2.13 - 1.86 (m, 9H), 1.67 - 1.48 (m, 4H), 1.28 (dd, J = 19.6, 9.5 Hz, 2H). LCMS (ESI) C₄₂H₄₈ClN₈O₅⁺ [M+H]⁺: 計算値 779.34, 実測値 779.30.

30

【0367】

実施例 42: N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-((3S,4S)-4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド (GT-03519) の製造

40

【0368】

スキーム 4 の方法に従って目的化合物 (GT-03519) (黄色固体、39.00 mg、収率 44.99%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 13.6, 5.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4

50

H z, 1 H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.12 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1 H), 4.63 - 4.44 (m, 5 H), 4.37 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 3.38 (dd, J = 36.3, 11.4 Hz, 2 H), 3.19 - 3.03 (m, 6 H), 2.94 (ddd, J = 17.8, 16.6, 9.6 Hz, 1 H), 2.67 - 2.58 (m, 1 H), 2.41 - 2.22 (m, 2 H), 2.16 - 1.97 (m, 5 H), 1.90 (d, J = 10.8 Hz, 2 H), 1.79 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 1.72 - 1.39 (m, 5 H), 1.29 (dt, J = 20.3, 9.0 Hz, 3 H). LCMS (ESI) C₄₂H₄₈ClN₈O₇⁺ [M+H]⁺: 計算値 811.33, 実測値 811.30. [0369]

10

実施例 43: N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジヒドロピリド-1(2H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド (GT-03520) の製造

[0370]

スキーム 4 の方法に従って目的化合物 (GT-03520) (黄色固体、46.00 mg、収率 55.38%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1 H), 10.78 (s, 1 H), 8.62 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J = 9.2, 5.9 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 5.13 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1 H), 4.60 - 4.43 (m, 4 H), 4.35 (d, J = 17.6 Hz, 1 H), 4.16 - 4.06 (m, 1 H), 3.69 - 3.62 (m, 1 H), 3.30 (dd, J = 16.3, 8.3 Hz, 1 H), 3.20 - 3.02 (m, 5 H), 2.97 - 2.87 (m, 1 H), 2.77 (dd, J = 17.9, 10.2 Hz, 1 H), 2.60 (d, J = 14.6 Hz, 1 H), 2.46 - 2.26 (m, 2 H), 2.13 - 1.85 (m, 7 H), 1.67 - 1.48 (m, 4 H), 1.31 (dd, J = 14.5, 7.8 Hz, 2 H). LCMS (ESI) C₄₂H₄₆ClN₈O₅⁺ [M+H]⁺: 計算値 777.32, 実測値 777.30.

20

30

[0371]

実施例 44: N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロ-1-オキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド (GT-03525) の製造

[0372]

スキーム 4 の方法に従って目的化合物 (GT-03525) (黄色固体、27 mg、収率 31.69%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1 H), 8.62 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.87 (t, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 2 H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.13 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1 H), 4.61 - 4.48 (m, 4 H), 4.40 (d, J = 17.3 Hz, 1 H), 3.87 (dd, J = 7.7, 3.5 Hz, 1 H), 3.64 (d, J = 11.1 Hz, 2 H), 3.36 - 3.27 (m, 1 H), 3.13 (dd, J =

40

50

24.8, 11.8 Hz, 4H), 3.04 – 2.88 (m, 3H), 2.61 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.47 – 2.40 (m, 2H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 5H), 1.91 (d, J = 10.0 Hz, 4H), 1.59 (dq, J = 23.0, 10.3 Hz, 5H), 1.32 (dd, J = 14.4, 7.9 Hz, 2H). LCMS (ESI) C₄₂H₄₇ClFN₈O₅⁺ [M+H]⁺: 計算値797.33, 実測値797.30.

【0373】

実施例45: N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロ-1-オキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジヒドロピリド-1(2H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド (GT-03540) の製造

10

【0374】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03540) (黄色固体、53 mg、収率62.37%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 17.2, 7.2 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.13 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.62 – 4.48 (m, 4H), 4.41 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.97 – 3.75 (m, 3H), 3.64 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.34 – 3.23 (m, 1H), 3.11 (t, J = 11.5 Hz, 5H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.64 (dd, J = 26.9, 17.4 Hz, 2H), 2.48 – 2.37 (m, 1H), 2.29 (dt, J = 14.9, 7.7 Hz, 1H), 2.18 – 1.96 (m, 5H), 1.90 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.64 (dd, J = 23.6, 10.9 Hz, 2H), 1.52 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 1.28 (dt, J = 24.3, 11.7 Hz, 2H). LCMS (ESI) C₄₂H₄₅ClFN₈O₅⁺ [M+H]⁺: 計算値795.31, 実測値795.30.

20

30

【0375】

実施例46: N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-フルオロ-1-オキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド (GT-03580) の製造

【0376】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03580) (黄色固体、50 mg、収率58.61%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 7.24 – 7.06 (m, 2H), 5.08 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.56 – 4.45 (m, 4H), 4.34 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.18 – 2.97 (m, 7H), 2.94 – 2.84 (m, 1H), 2.60 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.47 – 2.20 (m, 4H), 2.10 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.06 – 1.94 (m, 5H), 1.90 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.64 (dd, J = 23.9, 11.3 Hz, 2H), 1.55

40

50

— 1.43 (m, 2H), 1.40 — 1.10 (m, 3H). LCMS (ESI) $C_{42}H_{47}ClFN_8O_5^+$ $[M+H]^+$: 計算値 797.33, 実測値 797.30.

【0377】

実施例 47: N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ニコチンアミド (GT-03589) の製造

【0378】

スキーム 4 の方法に従って目的化合物 (GT-03589) (黄色固体、53 mg、収率 65.07%) を製造した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.0 Hz, 3H), 4.32 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.00 (ddt, J = 22.7, 18.1, 8.5 Hz, 8H), 2.60 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.37 (ddd, J = 37.5, 19.9, 11.1 Hz, 4H), 2.00 (t, J = 14.4 Hz, 5H), 1.32 — 1.22 (m, 8H), 1.13 (s, 6H). LCMS (ESI) $C_{45}H_{53}ClN_7O_5^+$ $[M+H]^+$: 計算値 806.37, 実測値 806.40.

【0379】

実施例 48: N-((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)-6-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジヒドロピリド-1(2H)-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ニコチンアミド (GT-03590) の製造

【0380】

スキーム 4 の方法に従って目的化合物 (GT-03590) (黄色固体、45 mg、収率 55.38%) を製造した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.78 — 7.69 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.02 — 6.99 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.13 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.65 — 4.54 (m, 1H), 4.50 — 4.43 (m, 3H), 4.38 — 4.33 (m, 2H), 4.07 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.82 (dd, J = 15.9, 5.1 Hz, 2H), 3.71 — 3.63 (m, 2H), 3.34 — 3.27 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 3.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 10.6, 6.8 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 19.9, 11.1 Hz, 1H), 2.64 — 2.58 (m, 1H), 2.47 — 2.32 (m, 2H), 2.05 — 1.98 (m, 2H), 1.26 (d, J = 22.0 Hz, 8H), 1.13 (s, 6H). LCMS (ESI) $C_{45}H_{51}ClN_7O_5^+$ $[M+H]^+$: 計算値 804.36, 実測値 804.40.

10

20

30

40

50

【0381】

実施例49：N-((1*r*,4*r*)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-((8-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド(GT-03772)の製造

【0382】

スキーム4の方法に従って目的化合物(GT-03772)(黄色固体、33 mg、収率38.30%)を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.94 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.2, 3.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 3H), 5.06 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 3H), 4.41 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 11.3 Hz, 4H), 2.95 - 2.83 (m, 3H), 2.59 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 3H), 2.22 (s, 1H), 2.08 (t, J = 11.9 Hz, 4H), 1.88 (dd, J = 7.3, 4.3 Hz, 4H), 1.70 - 1.44 (m, 5H), 1.37 - 1.11 (m, 3H). LCMS (ESI) C₄₃H₄₉ClN₉O₅⁺ [M+H]⁺: 計算値806.35, 実測値806.40.

10

20

【0383】

実施例50：N-((1*r*,4*r*)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド(GT-03773)の製造

【0384】

スキーム4の方法に従って目的化合物(GT-03773)(黄色固体、49 mg、収率54.71%)を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 12.4, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 3H), 4.31 (s, 1H), 3.95 - 3.79 (m, 4H), 3.67 (d, J = 42.8 Hz, 1H), 3.29 - 3.13 (m, 3H), 3.06 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 2.04 (ddd, J = 24.0, 18.7, 11.4 Hz, 7H), 1.93 - 1.84 (m, 3H), 1.76 - 1.42 (m, 5H), 1.34 - 1.24 (m, 2H). LCMS (ESI) C₄₃H₄₆ClFN₉O₆⁺ [M+H]⁺: 計算値838.32, 実測値838.40.

30

40

【0385】

実施例51：N-((1*r*,4*r*)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-((5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド(

50

GT-03885) の製造

【0386】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03885) (黄色固体、52.00 mg、収率59.32%) を製造した。LCMS (ESI) $C_{43}H_{47}ClN_9O_6$ + [M+H]⁺: 計算値820.33, 実測値820.30.

【0387】

実施例52: N-((1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル)-6-(4-((3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド (GT-03886) の製造

10

【0388】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03886) (黄色固体、47.00 mg、収率54.55%) を製造した。LCMS (ESI) $C_{43}H_{49}ClN_9O_5$ + [M+H]⁺: 計算値806.35, 実測値806.30.

【0389】

実施例53: N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-((8-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チアゾール-5-カルボキサミド (GT-03627) の製造

20

【0390】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03627) (黄色固体、64 mg、収率71.65%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.79 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 10.4, 6.9 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.11 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.48 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.18 (dd, J = 16.5, 9.0 Hz, 2H), 3.09 - 2.77 (m, 6H), 2.57 (dd, J = 21.9, 11.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 3H), 1.88 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.22 (q, J = 13.0 Hz, 3H). LCMS (ESI) $C_{41}H_{43}ClFN_{10}O_5S$ + [M+H]⁺: 計算値842.36, 実測値842.30.

30

【0391】

実施例54: N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-((6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チアゾール-5-カルボキサミド (GT-03628) の製造

40

【0392】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03628) (黄色固体、52 mg、収率59.21%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.28 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.76 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 3H), 6.26 (s, 1H), 5.11 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz,

50

1 H), 4.65 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.84 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 3.42 (d, J = 30.1 Hz, 2H), 2.97 – 2.79 (m, 6H), 2.59 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 2.04 – 1.98 (m, 1H), 1.93 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.19 (dd, J = 20.5, 9.8 Hz, 2H). LCMS (ESI) C₄₀H₄₁ClFN₁₀O₅S⁺ [M+H]⁺: 計算値 828.33, 実測値 828.30.

【0393】

実施例 55: N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-((8-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チアゾール-5-カルボキサミド (GT-03629) の製造

10

【0394】

スキーム 4 の方法に従って目的化合物 (GT-03629) (黄色固体、46 mg、収率 52.63%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 3 H), 6.29 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.19 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 3.42 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.10 – 2.97 (m, 4 H), 2.88 (dd, J = 22.0, 8.6 Hz, 3H), 2.63 – 2.54 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.12 – 1.98 (m, 3H), 1.88 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.22 (dd, J = 21.7, 11.5 Hz, 2H). LCMS (ESI) C₄₁H₄₄ClN₁₀O₅S⁺ [M+H]⁺: 計算値 824.37, 実測値 824.30.

20

【0395】

実施例 56: N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-((6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チアゾール-5-カルボキサミド (GT-03630) の製造

30

【0396】

スキーム 4 の方法に従って目的化合物 (GT-03630) (黄色固体、57 mg、収率 66.34%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.26 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.16 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 4.21 – 4.15 (m, 2H), 3.76 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.39 (dt, J = 11.2, 5.4 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 22.4, 8.0 Hz, 3H), 2.86 – 2.71 (m, 4H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (dd, J = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 2.04 – 1.98 (m, 1H), 1.91 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.18 (dd, J

40

50

= 21.9, 11.1 Hz, 2H). LCMS (ESI) $C_{40}H_{42}ClN_{10}O_5S^+$ [M+H]⁺: 計算値810.34, 実測値810.30.

【0397】

実施例57: N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チアゾール-5-カルボキサミド (GT-03631) の製造

【0398】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03631) (黄色固体、55 mg、収率64.01%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.52 (s, 1H), 11.09 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.6, 7.4 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.13 - 5.06 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.49 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.21 - 3.05 (m, 1H), 3.02 - 2.77 (m, 5H), 2.59 (d, J = 19.0 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.79 (m, 5H), 1.52 - 0.88 (m, 3H). LCMS (ESI) $C_{40}H_{42}ClN_{10}O_5S^+$ [M+H]⁺: 計算値810.34, 実測値810.30.

【0399】

実施例58: N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チアゾール-5-カルボキサミド (GT-03632) の製造

【0400】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03632) (黄色固体、66 mg、収率75.51%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.62 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 7.27 (ddd, J = 11.1, 7.2, 4.3 Hz, 3H), 6.20 (s, 1H), 5.09 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 2H), 4.18 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 3.86 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.07 - 2.82 (m, 5H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 - 2.14 (m, 7H), 2.04 - 1.93 (m, 5H), 1.27 (dd, J = 21.7, 9.7 Hz, 2H). LCMS (ESI) $C_{41}H_{44}ClN_{10}O_5S^+$ [M+H]⁺: 計算値824.37, 実測値824.30.

【0401】

実施例59: 7-シクロペンチル-2-((5-(4-(8-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピペリジン-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 (GT-03651) の製造

【0402】

スキーム4の方法に従って目的化合物(GT-03651)(黄色固体、73 mg、収率81.14%)を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.06 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.06 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.81 – 4.64 (m, 1H), 3.63 (d, J = 10.7 Hz, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 2.70 – 2.61 (m, 3H), 2.56 (dd, J = 8.2, 5.4 Hz, 2H), 2.41 (ddd, J = 9.6, 5.7, 2.4 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.97 (tt, J = 17.6, 10.9 Hz, 10H), 1.66 – 1.55 (m, 5H), 1.35 – 1.24 (m, 2H). LCMS (ESI) C₄₄H₅₂N₁₁O₅⁺ [M+H]⁺: 計算値814.41, 実測値814.40.

10

【0403】

実施例60: 7-シクロペンチル-2-((5-(4-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)ピペリジン-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(GT-03652)の製造

20

【0404】

スキーム4の方法に従って目的化合物(GT-03652)(黄色固体、78.00 mg、収率86.70%)を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.06 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.06 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.79 – 4.66 (m, 1H), 3.63 (d, J = 11.4 Hz, 4H), 3.35 (s, 2H), 3.05 (s, 8H), 2.69 – 2.54 (m, 5H), 2.42 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.01 – 1.86 (m, 9H), 1.61 (dt, J = 12.6, 6.4 Hz, 5H), 1.34 – 1.23 (m, 2H). LCMS (ESI) C₄₄H₅₂N₁₁O₅⁺ [M+H]⁺: 計算値814.41, 実測値814.40.

30

【0405】

実施例61: 7-シクロペンチル-2-((5-(4-(6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)メチル)ピペリジン-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(GT-03654)の製造

40

【0406】

スキーム4の方法に従って目的化合物(GT-03654)(黄色固体、75 mg、収率82.96%)を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.48 (s, 2H), 11.11 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 9.5, 2.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H

50

), 5.11 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 17.3, 8.7 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.84 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 3.05 (s, 6H), 2.85 (dd, J = 14.1, 8.8 Hz, 5H), 2.71 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.64 – 2.51 (m, 2H), 2.30 (dddd, J = 8.6, 6.0, 3.3 Hz, 2H), 1.98 (dddd, J = 24.5, 16.8, 11.7 Hz, 9H), 1.68 – 1.61 (m, 2H), 1.39 – 1.25 (m, 2H). LCMS (ESI) C₄₃H₄₈FN₁₁O₅⁺ [M+H]⁺: 計算値818.38, 実測値818.40.

10

【0407】

実施例62: 7-シクロペンチル-2-((5-(4-((8-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピペリジン-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(GT-03655)の製造

【0408】

スキーム4の方法に従って目的化合物(GT-03655)(黄色固体、75 mg、収率81.56%)を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.50 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 9.7 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 17.3, 8.6 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.64 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 3.48 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.22 – 3.12 (m, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.91 (dddd, J = 15.6, 13.7, 11.3 Hz, 3H), 2.76 (dd, J = 18.3, 7.4 Hz, 2H), 2.66 – 2.52 (m, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 2H), 2.31 (dddd, J = 8.3, 4.2, 1.0 Hz, 2H), 2.11 – 1.94 (m, 9H), 1.65 (dd, J = 11.2, 5.3 Hz, 2H), 1.44 – 1.31 (m, 2H). LCMS (ESI) C₄₄H₅₁FN₁₁O₅⁺ [M+H]⁺: 計算値832.40, 実測値832.40.

20

30

【0409】

実施例63: 7-シクロペンチル-2-((5-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-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(GT-03656)の製造

【0410】

スキーム4の方法に従って目的化合物(GT-03656)(黄色固体、81 mg、収率92.78%)を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.48 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 17.2, 8.4 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.13 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 17.5, 8.8 Hz, 1H), 3.75 – 3.63 (m, 6H), 3.23 (dd, J = 18.8, 8.5 Hz, 3H), 3.12 (s, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.95 – 2.79 (m, 3H), 2.65 – 2.52 (m, 2

40

50

H), 2.35 – 2.27 (m, 2H), 2.14 – 1.92 (m, 9H), 1.70 – 1.62 (m, 2H), 1.41 (dd, J = 20.5, 10.1 Hz, 2H). LCMS (ESI) $C_{42}H_{49}FN_{11}O_5^+$ [M+H]⁺: 計算値806.38, 実測値806.40.

【0411】

実施例64: 7-シクロペンチル-2-((5-(4-((3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)メチル)ピペリジン-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 (GT-03657) の製造

10

【0412】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03657) (黄色固体、79 mg、収率84.73%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 11.10 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 14.2, 6.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 3.1 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.16 – 5.05 (m, 1H), 4.84 – 4.77 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.42 (dd, J = 20.1, 9.4 Hz, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 2H), 3.70 (t, J = 11.0 Hz, 3H), 3.44 – 3.39 (m, 3H), 3.06 (s, 6H), 2.95 – 2.85 (m, 2H), 2.81 – 2.70 (m, 2H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 2.35 – 2.27 (m, 2H), 2.07 – 1.90 (m, 9H), 1.66 (dd, J = 12.4, 7.0 Hz, 2H), 1.40 (dd, J = 24.6, 13.2 Hz, 2H). LCMS (ESI) $C_{43}H_{49}FN_{11}O_5^+$ [M+H]⁺: 計算値818.38, 実測値818.40.

20

【0413】

実施例65: 7-シクロペンチル-2-((5-(4-((3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)ピペリジン-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 (GT-03658) の製造

30

【0414】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03658) (黄色固体、27 mg、収率29.36%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.57 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.84 – 4.79 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.05 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 3.57 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.99 (dd, J = 15.5, 10.9 Hz, 2H), 2.85 (dd, J = 19.1, 9.6 Hz, 3H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 2.29 (ddd, J = 22.1, 14.2, 6.3 Hz, 6H), 2.06 – 1.97 (m, 7H), 1.65 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.47 (dd, J = 24.2, 13.2 Hz, 2H). LCMS (ESI) $C_{44}H_{51}FN_{11}O_5^+$ [M+H]⁺: 計算値832

40

50

． 40， 実測値 832．40．

【0415】

実施例 66：7-シクロペンチル-2-((5-(4-((6-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)メチル)ピペリジン-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 (GT-03659) の製造

【0416】

スキーム 4 の方法に従って目的化合物 (GT-03659) (黄色固体、82 mg、収率 794.63%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.44 (s, 2H), 11.09 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 17.5, 8.8 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.98 - 2.73 (m, 6H), 2.65 (dd, J = 22.4, 10.5 Hz, 3H), 2.55 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 1.98 (ddd, J = 19.9, 17.5, 13.3 Hz, 9H), 1.64 (dd, J = 10.8, 4.9 Hz, 2H), 1.33 (dd, J = 22.9, 11.9 Hz, 2H). LCMS (ESI) C₄₃H₅₀N₁₁O₅⁺ [M+H]⁺: 計算値 800.39, 実測値 800.50.

10

20

【0417】

実施例 66：7-シクロペンチル-2-((5-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-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 (GT-03660) の製造

30

【0418】

スキーム 4 の方法に従って目的化合物 (GT-03660) (黄色固体、57 mg、収率 66.78%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.53 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.81 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 5H), 3.19 - 3.08 (m, 4H), 3.06 (s, 6H), 2.86 (ddd, J = 26.7, 13.2, 7.2 Hz, 3H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.20 - 1.86 (m, 9H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.40 (dd, J = 20.7, 10.2 Hz, 2H). LCMS (ESI) C₄₂H₅₀N₁₁O₅⁺ [M+H]⁺: 計算値 788.39, 実測値 788.40.

40

【0419】

実施例 67：7-シクロペンチル-2-((5-(4-((3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリ

50

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 (GT-03661) の製造
【0420】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03661) (黄色固体、57 mg、収率64.47%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.55 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 9.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.11 - 5.06 (m, 1H), 4.84 - 4.79 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.15 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.93 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 2.95 - 2.70 (m, 6H), 2.59 (d, J = 19.1 Hz, 2H), 2.30 (dd, J = 10.0, 7.3 Hz, 3H), 2.09 - 1.87 (m, 12H), 1.65 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.46 - 1.35 (m, 2H). LCMS (ESI) C₄₃H₅₀N₁₁O₅⁺ [M+H]⁺: 計算値800.39, 実測値800.40.

10

20

【0421】

実施例68: 7-シクロペンチル-2-((5-(4-((4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル) アミノ) ピペリジン-1-イル) メチル) ピペリジン-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 (GT-03665) の製造

【0422】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03665) (黄色固体、75 mg、収率82.55%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.63 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 9.5, 3.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.02 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.84 - 4.77 (m, 1H), 4.29 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.69 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.05 (s, 7H), 3.00 (s, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 3H), 2.58 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 3H), 1.99 (dddd, J = 19.0, 17.8, 9.6 Hz, 12H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.46 (d, J = 11.0 Hz, 2H). LCMS (ESI) C₄₃H₅₄N₁₁O₄⁺ [M+H]⁺: 計算値789.34, 実測値789.30.

30

40

【0423】

実施例69: N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) ピペリジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル) アミノ) チアゾール-5-カルボキサミド (GT-03533) の製造

【0424】

スキーム4の方法に従って目的化合物 (GT-03533) (白色固体、26 mg、

50

収率 32%) を製造した。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.45 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.22 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.38 – 7.22 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 42.6, 17.3 Hz, 4H), 3.05 – 2.86 (m, 6H), 2.63 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 2.43 (s, 4H), 2.27 (s, 6H), 2.13 – 1.97 (m, 4H), 1.83 (d, J = 13.9 Hz, 6H). LCMS (ESI) C₄₀H₄₅ClN₉O₄S⁺ [M+H]⁺: 計算値 782.3, 実測値 782.0.

10

【0425】

実施例 70: N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-((3S,4S)-4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-3,4-ジヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チアゾール-5-カルボキサミド (GT-03534) の製造

【0426】

スキーム 4 の方法に従って目的化合物 (GT-03534) (白色固体、4 mg、収率 4%) を製造した。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.45 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.22 (d, J = 19.0 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 17.8 Hz, 3H), 7.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.60 – 4.53 (m, 1H), 4.40 (dd, J = 41.8, 17.2 Hz, 6H), 3.92 (s, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.44 (s, 4H), 2.27 (s, 5H), 1.88 (s, 6H). LCMS (ESI) C₄₀H₄₅ClN₉O₆S⁺ [M+H]⁺: 計算値 813.2, 実測値 814.2.

20

【0427】

実施例 71: N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-((6-(4-((3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)チアゾール-5-カルボキサミド (GT-03537) の製造

30

【0428】

スキーム 4 の方法に従って目的化合物 (GT-03537) (黄色固体、10 mg、収率 11.23%) を製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.68 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.43 – 7.18 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 5.09 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.35 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.10 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 12.1 Hz, 3H), 2.59 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (d, J = 7.7 Hz, 5H), 2.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.89 (s, 4H), 1.71 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 9.1 Hz, 2H). LCMS (ESI) C₄₁H₄₃ClFN₁₀O₅S⁺ [M+H]⁺: 計算値 840.27, 実測値 841.2.

40

【0429】

50

実施例 72：N-（2-クロロ-6-メチルフェニル）-2-（（6-（4-（（3-（2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-6-フルオロ-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル）-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル）メチル）ピペリジン-1-イル）-2-メチルピリミジン-4-イル）アミノ）チアゾール-5-カルボキサミド（GT-03538）の製造
【0430】

スキーム 4 の方法に従って目的化合物（GT-03538）（黄色固体、20 mg、収率 21.69%）を製造した。¹H NMR（400 MHz, DMSO） δ 11.36（s, 1H），11.08（s, 1H），9.85（s, 1H），8.20（s, 1H），7.62（d, J = 13.9 Hz, 1H），7.39（d, J = 7.8 Hz, 1H），7.27（d, J = 11.7 Hz, 3H），6.04（s, 1H），5.32（s, 1H），5.08（d, J = 13.0 Hz, 1H），4.22（s, 2H），3.86（d, J = 10.6 Hz, 2H），3.62（s, 4H），2.83（s, 2H），2.55（d, J = 11.3 Hz, 1H），2.36（d, J = 22.5 Hz, 5H），2.25（d, J = 9.4 Hz, 5H），2.02（d, J = 7.4 Hz, 2H），1.78（s, 2H），1.60（d, J = 8.5 Hz, 2H），1.48 - 1.42（m, 1H）。LCMS（ESI）C₄₀H₄₁ClFN₁₀O₅S⁺ [M+H]⁺：計算値 826.26，実測値 827.5。

生物活性検測実験

【0431】

実験試薬及び材料

試薬及び材料	サプライヤー又は供給源
ヒト前立腺癌細胞：DU-145	ATCC (American Type Culture Collection)
ヒト前立腺癌細胞：LNCap	ATCC
ヒト卵巣がん細胞：PC-3	ATCC
ヒト多発性骨髄腫細胞-デキサメサゾン耐薬品：MM. 1R	ATCC
ヒトびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫細胞：WSU-DLCL2	Shanghai Medicon Inc. (テスト)
ヒト胃がん細胞：MGC80-3	Dalian Meilun Biotech Co., Ltd
ヒト結腸癌細胞：SW620	ATCC
ヒト非小細胞肺癌細胞：A549	ATCC
ヒト急性リンパ性白血病 Tリンパ球：CCR F-CEM	Dalian Meilun Biotech Co., Ltd
ヒト肝がん細胞：HEP3B2.7-1	Dalian Meilun B

10

20

30

40

50

iotech Co., Ltd
ヒトBurkitt's リンパ腫細胞: Dalian Meilun Biotech Co., Ltd
ヒト急性リンパ性白血病細胞: Kasumi-1 ATCC
ヒトびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫細胞: ATCC
SU-DHL-6
ヒトびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫細胞: KYinno Biotechnology Co., Ltd
TMD8 (テスト)
ヒト前立腺癌細胞: 22RV1 Shanghai Medicilon Inc. (テスト)
ヒト前立腺癌細胞: C4-2 Shanghai Medicilon Inc. (テスト)
CEREBLON BINDING KITS Cisbio社
試薬キット
F-12K培地 ATCC
EMEM培地 Dalian Meilun Biotech Co., Ltd
Meilun Cell Counting Kit-8 Dalian Meilun Biotech Co., Ltd
牛胎児血清 (FBS) Biotech Co., Ltd
Penicillin-Streptomycin (ニシリンとストレプトマイシン) Sunrise Science Products社
TransGenBiotech

10

20

30

40

50

【0432】

実験方法：

【0433】

化合物のCRBNに対する結合親和力の検測実験

【0434】

CEREBLON BINDING KITS試薬キット（仕様10,000 tests；試薬品番：64BDCRBNPEH；サプライヤーCISBIO社）を用いて、HTRF法（均一系時間分解蛍光技術、homogeneous time-resolved fluorescence）で測定用化合物のCRBN結合能力を検測した。具体的な方法は以下のとおりである。

1. CEREBLON BINDING KITSキットの取り扱い説明書に基づいて、測定する本開示の化合物（表1の化合物及び実施例化合物を含むが、これらに限定されない）とレナリドミドをdiluent #9（1X）溶液で一連の希釈をして、終濃度が2 μMである測定用化合物とレナリドミド溶液を得た。

2. 2 μMの上記測定用化合物とレナリドミド溶液2.5 μL及び同じ体積のdiluent #9（1X）溶液（溶媒対照群、Std0）を取ってそれぞれ96ウェルプレートの各ウェルに入れた。そして、各ウェルに2.5 μLの（human Cereblon WT GST-tagged protein）溶液をそれぞれ入れた。最後に、均一に混合したサリドマイド-Red試薬及びGST Eu抗体ワーキング液を5 μL取って上記各ウェルに入れた。各ウェルにおける測定用化合物とレナリドミドの終濃度は0.5 μMであった。

3. ブランクコントロールのウェルに順番にそれぞれ2.5 μLのdiluent #9（1X）溶液、2.5 μLのリガンド結合バッファー溶液（ligand binding buffer）及び均一に混合されたサリドマイド-Red試薬とGST Eu抗体ワーキング液5 μLを入れた。

4. 上記各ウェルの溶液を室温下で3時間密封培養した後、Sparkマイクロプレート機器（V3.1 SP1）のHTRF方法で各ウェルの発光波長620 nm及び665 nmにおける吸光度値をそれぞれ検出した。

以下の方法を用いて相応するCRBN結合阻害率を算出した。

$$R_{\text{化合物}} = \text{OD}_{665\text{nm化合物}} / \text{OD}_{620\text{nm化合物}} - \text{OD}_{665\text{nm}}$$

コントロール / OD 620 nm コントロール

$$R_{std0} = OD_{665nm} \text{ std0} / OD_{620nm} \text{ std0} - OD_{665nm} \text{ コントロール} / OD_{620nm} \text{ コントロール}$$

阻害率 (%) = (1 - R_{化合物} / R_{std0}) * 100

注：OD 665 nm 化合物 は各ウェルの測定用本開示の化合物の発光波長 665 nm における吸光度値であり、

OD 620 nm 化合物 は各ウェルの測定用本開示の化合物の発光波長 620 nm における吸光度値であり、

OD 665 nm コントロール はブランクコントロールウェルの発光波長 665 nm における吸光度値であり、

OD 620 nm コントロール はブランクコントロールウェルの発光波長 620 nm における吸光度値であり、

OD 665 nm std0 は溶媒コントロールウェルの発光波長 665 nm における吸光度値であり、

OD 620 nm std0 は溶媒コントロールウェルの発光波長 620 nm における吸光度値である。

【0435】

検出結果に結び付ける場合、レナリドミド (Lena-NH₂) の CRBN 結合活性 IC₅₀ 値は 2.38 μM で、本開示の化合物の CRBN との結合能力がレナリドミド以上であることが示された。結合親和力の検出実験の結果は下記の表 5 に示された。

表 5 本開示の化合物の HTRF の阻害活性 (IC₅₀、μM)

【表 5】

化合物 No.	HTRF IC ₅₀ (μM)	化合物 No.	HTRF IC ₅₀ (μM)
Lena-NH ₂	2.38	GT-03100	9.80
GT-03106	4.04	GT-03075	5.09
GT-03109	3.55	GT-03210	2.69
GT-03077	5.20	GT-03211	9.80
GT-03108	8.75	GT-03076	0.65

【0436】

化合物の腫瘍細胞に対する半数阻害濃度 (IC₅₀) の測定：

【0437】

細胞培養

【0438】

表 6 の細胞培地において、5% CO₂ を含む 37℃ インキュベーターで本開示で使した腫瘍細胞をそれぞれ培養した。すべての細胞は実験前に STR により正しい細胞と特定され、且つマイコプラズマ検出試薬キットによりマイコプラズマ陰性と検出された。

表 6 本開示で用いた腫瘍細胞及び細胞培地

【表 6】

細胞	用いた細胞培地
CCRF-CEM	10% 牛胎児血清及び終濃度が 100 U/mL であるペニシリンと 100 μg/mL のストレプトマイシンが添加された RPMI 1640 培地
Kasumi-1	
WSU-DLCL2	
MM-1R	
MGC80-3	
Daudi	
SU-DHL-6	
TMD8	
SW620	10% 牛胎児血清と終濃度が 100 U/mL であるペニシリンと 100 μg/mL のストレプトマイシンが添加された L-15 培地
DU-145	10% 牛胎児血清及び終濃度が 100 U/mL であるペニシリンと 100 μg/mL のストレプトマイシンが添加された EMEM 培地
LNcap	10% 牛胎児血清及び終濃度が 100 U/mL であるペニシリンと 100 μg/mL のストレプトマイシンが添加された F-12 培地
PC-3	
A549	
HEP3B2.7-1	10% 牛胎児血清及び終濃度が 100 U/mL であるペニシリンと 100 μg/mL のストレプトマイシンが添加された MEM 培地

【0439】

測定方法：

【0440】

本開示の化合物（表４の化合物及び実施例化合物１－７２を含む）的 IC_{50} は、Meilun Biotech Co., LtdのMeilun Cell Counting Kit－８キットで測定を行った。具体的にな手順は以下の通りであった：腫瘍細胞を表７の接種密度で９６ウェル細胞培養プレートにそれぞれ接種した。翌日に、本開示の化合物を最高濃度の $10\mu M$ から５倍勾配で希釈し、高濃度から低濃度まで１０個の濃度を設定した後、希釈した本開示の化合物（表４の化合物及び実施例の化合物１－７２を含む） $0.5\mu L$ を接種済み細胞 $100\mu L$ に追加した。本開示の化合物は細胞を一定の時間処理した後（表７による処理時間）、ＣＣＫ－８試薬キットの取り扱い説明書に従って細胞活性検出試薬を培地に添加して細胞活性測定を行った。陰性コントローラーはＤＭＳＯであり、コントローラー薬は対応する商品化した阻害剤（エンザルタミド（Enzalutamide、CAS：９１５０８７－３３－１）、リボシクリブ（Ribociclib、CAS番号：１２１１４４３－５８－１）、ダサチニブ（Dasatinib、CAS番号：３０２９６２－４９－８）を含む）は、いずれも本開示の化合物と同じ処理方式で細胞を処理した。本開示の化合物の細胞に対する増殖阻害は、Prism Graphpadソフトウェアによりプロットされ、且つ本開示の化合物の IC_{50} を統計した。結果を以下の表８～１０に示す。

表７：腫瘍細胞の接種ステップと処理時間

【表７】

細胞 ^α	細胞接種の手順 ^α	本開示の化合物で細胞を処理する時間 (h) ^α
Kasumi-1 ^α	細胞を１０００個細胞／１００μL／ウェルあたりの量で血清含有RPMI-1640培地に接種した ^α	72時間 ^α
MM.1R ^α		
SU-DHL-6 ^α		
TMD8 ^α		
CCRF-CEM ^α	細胞を４０００個細胞／１００μL／ウェルあたりの量で血清含有RPMI-1640培地に接種した ^α	96時間 ^α
WSU-DLCL2 ^α		
MGC80-3 ^α		
Daudi ^α		
DU-145 ^α	細胞を４０００個細胞／１００μL／ウェルあたりの量で血清含有EMEM培地に接種した ^α	96時間 ^α
SW620 ^α	細胞を４０００個細胞／１００μL／ウェルあたりの量で血清含有L-15培地に接種した ^α	96時間 ^α
LNcap ^α	細胞を４０００個細胞／１００μL／ウェルあたりの量で血清含有F-12K培地に接種した ^α	96時間 ^α
PC-3 ^α		
A549 ^α		
HEP3B2.7-1 ^α	細胞を４０００個細胞／１００μL／ウェルあたりの量で血清含有MEM培地に接種した ^α	96時間 ^α

表８：AR阻害剤に基づいて設計した本開示の実施例化合物の腫瘍細胞増殖に対する阻害活性（ IC_{50} 、nM）

【表８】

化合物No. / 名称 ^α	LNcap ^α	PC-3 ^α	DU-145 ^α	MM.1R ^α	WSU-DLCL2 ^α	MGC80-3 ^α	SW620 ^α	A549 ^α	CCRF-CEM ^α	HEP3B2.7 ^α
エンザルタミド ^α	— ^α	>1000 ^α	>1000 ^α	>1000 ^α	>1000 ^α	— ^α	>10000 ^α	— ^α	— ^α	— ^α
GT-03339 ^α	B ^α	B ^α	B ^α	— ^α	B ^α	A ^α	— ^α	— ^α	— ^α	— ^α
GT-03490 ^α	B ^α	— ^α	D ^α	B ^α	B ^α	B ^α	— ^α	— ^α	— ^α	— ^α
GT-03488 ^α	A+ ^α	— ^α	A ^α	A+ ^α	— ^α	A+ ^α	— ^α	A ^α	— ^α	A+ ^α
GT-03489 ^α	B ^α	— ^α	D ^α	C ^α	B ^α	B ^α	— ^α	— ^α	— ^α	B ^α
GT-03486 ^α	B ^α	— ^α	— ^α	B ^α	B ^α	A ^α	— ^α	B ^α	B ^α	— ^α
GT-03487 ^α	B ^α	— ^α	D ^α	B ^α	B ^α	B ^α	— ^α	— ^α	— ^α	— ^α
GT-02765 ^α	A+ ^α	A+ ^α	A ^α	B ^α	A+ ^α	A+ ^α	A+ ^α	A+ ^α	— ^α	A+ ^α
GT-03773 ^α	— ^α	— ^α	— ^α	— ^α	— ^α	— ^α	B ^α	— ^α	— ^α	— ^α
GT-03016 ^α	C ^α	C ^α	C ^α	D ^α	D ^α	B ^α	A ^α	— ^α	— ^α	— ^α
GT-03449 ^α	A ^α	— ^α	C ^α	B ^α	— ^α	A ^α	— ^α	— ^α	B ^α	A ^α
GT-03450 ^α	B ^α	— ^α	D ^α	B ^α	C ^α	B ^α	— ^α	— ^α	— ^α	— ^α
GT-03451 ^α	B ^α	— ^α	D ^α	B ^α	B ^α	C ^α	— ^α	— ^α	— ^α	— ^α
GT-03427 ^α	C ^α	— ^α	D ^α	— ^α	B ^α	B ^α	— ^α	— ^α	— ^α	— ^α
GT-03471 ^α	C ^α	— ^α	— ^α	— ^α	D ^α	B ^α	— ^α	— ^α	— ^α	B ^α

10

20

30

40

50

GT-03425	A ⁺	- ⁺	C ⁺	B ⁺	A ⁺	A ⁺	- ⁺	- ⁺	- ⁺	A ⁺
GT-03426	A ⁺	- ⁺	- ⁺	B ⁺	- ⁺	A ⁺	- ⁺	- ⁺	- ⁺	A ⁺
GT-03481	B ⁺	- ⁺	- ⁺	- ⁺	B ⁺	B ⁺	- ⁺	B ⁺	- ⁺	A ⁺
GT-03403	C ⁺	B ⁺	B ⁺	- ⁺	E ⁺	C ⁺	- ⁺	- ⁺	- ⁺	- ⁺
GT-03404	C ⁺	- ⁺	- ⁺	- ⁺	- ⁺	B ⁺	- ⁺	- ⁺	- ⁺	B ⁺
GT-03402	A ⁺	A ⁺	A ⁺	- ⁺	B ⁺	- ⁺	- ⁺	B ⁺	- ⁺	- ⁺
GT-03482	A ⁺	- ⁺	B ⁺	B ⁺	B ⁺	A ⁺	- ⁺	- ⁺	- ⁺	B ⁺
GT-03494	A ⁺	- ⁺	D ⁺	- ⁺	A ⁺	A ⁺	- ⁺	B ⁺	- ⁺	A ⁺
GT-03400	B ⁺	B ⁺	B ⁺	- ⁺	C ⁺	B ⁺	- ⁺	- ⁺	- ⁺	- ⁺
GT-03401	C ⁺	B ⁺	C ⁺	- ⁺	D ⁺	B ⁺	- ⁺	- ⁺	- ⁺	- ⁺
GT-03399	B ⁺	B ⁺	B ⁺	- ⁺	C ⁺	- ⁺	- ⁺	- ⁺	- ⁺	B ⁺
GT-03398	A ⁺	A ⁺	A ⁺	- ⁺	- ⁺	A ⁺	- ⁺	A ⁺	- ⁺	- ⁺

10

表 9：CDK4／6 阻害剤に基づいて設計した本開示の実施例化合物の腫瘍細胞増殖に対する阻害活性（IC₅₀、nM）

【表 9】

化合物No.／名称	SW620
リボシクリブ	>10000
GT-03651	B ⁺

表 10：BCR－ABL 阻害剤に基づいて設計した本開示の実施例化合物の腫瘍細胞増殖に対する阻害活性（IC₅₀、nM）

【表 10】

化合物No.／名称	Daudi	Kasumi-1	SU-DHL-6	TMD8
ダサチニブ	B ⁺	A ⁺	A ⁺	A ⁺
GT-03630	- ⁺	A ⁺	B ⁺	- ⁺
GT-03628	- ⁺	B ⁺	- ⁺	- ⁺
GT-03631	B ⁺	B ⁺	A ⁺	- ⁺
GT-03538	B ⁺	B ⁺	A ⁺	A ⁺
GT-03629	- ⁺	B ⁺	B ⁺	- ⁺
GT-03627	- ⁺	B ⁺	B ⁺	- ⁺
GT-03632	A□	A ⁺	A ⁺	- ⁺
GT-03537	B ⁺	A ⁺	A ⁺	A ⁺

20

30

注：表 8－10 で、符号 A⁺、A、B、C、D 及び E の意義は以下の通りである：A⁺ ≤ 50 nM；50 nM < A ≤ 100 nM；100 nM < B ≤ 500 nM；500 nM < C ≤ 1000 nM；1000 nM < D ≤ 5000 nM；5000 nM < E ≤ 10000 nM。

符号「-」は検出されなかったことを示す。

【0441】

結果より、本開示の化合物が（表 4 の化合物及び実施例化合物 1－72 を含む）腫瘍細胞の増殖を阻害することができ（表 8－10 と図 1 に示されたとおり）、阻害効果が対応する陽性コアントロール薬（エンザルタミド、リボシクリブ、ダサチニブを含む）以上であり、分解効果に対応する陽性コアントロール薬より優れることが示された。

40

【0442】

本開示の化合物の標的タンパク質に対する半数分解濃度（DC₅₀）の測定

【0443】

タンパク質ウエスタンブロット（Western blot）測定

【0444】

（1）セルシードプレート：選択して用いた腫瘍細胞（ヒト前立腺癌細胞 22RV1 又はヒト前立腺癌細胞 C4-2）を 6 ウェルプレートに入れた。細胞密度は 2.5 × 10⁵ / mL で、ウェル当たりの細胞懸濁液の合計体積が 2 mL であった。本開示の化合物（表

50

4の化合物と実施例化合物1-72を含む)についてそれぞれ1nM、2nM、10nM、20nM及び50nMの五つの濃度勾配を設けるとともに、DMSO溶媒(0nM測定用化合物を含有)を陰性コントロールとして加えた。

【0445】

(2) タンパク質の収集: 化合物を24h処理した後、細胞培養液を除去し、1mlのPBSを加えて細胞を洗い、PBSを除去し、100μLのRAPI溶解液(プロテアーゼ阻害剤含有)を入れ、氷上に放置し、セルスクレーパーで溶解された細胞を収集し、1.5mlのEP管に入れて氷上に30-60分間放置し、12000rpmで5分遠心分離させた。得られた上清が抽出された細胞総タンパク質であった。Bradford法でタンパク質濃度を測定し、プロモフェノールブルーをサンプルローディング指示薬として加えた。

10

【0446】

(3) 電気泳動: 上記細胞を分解させて収集したタンパク質を15μg取って、サンプルローディングして電気泳動させた。まず、定電圧80V、15min維持した。プロモフェノール染料が分離ゲルに入った後、電圧を定電圧120Vに調整し、40min保持させた。

【0447】

(4) 膜転写: 適切な大きさのろ紙と硝酸セルロース膜(NC膜)を裁断した。その後、ろ紙とNC膜を転写電気泳動バッファに浸させた。「ろ紙-ゲル-NC膜-ろ紙」の順に設置しておき、電気泳動槽に入れて膜転写を行った。定電流400mAで、膜転写1hとした。その後の抗体培養と現像などの操作方法はCell Signaling Technology社の抗体説明書に従って行った。

20

【0448】

半数分解濃度(タンパク質が50%に分解することに対応する薬物濃度、即ちDC50)の読み方: 薬物で処理した後Western blottingバンドに対応するグレースケール値と、ブランクDMSO処理後Western blottingバンドに対応するグレースケール値を比較し、グレースケール値がブランクDMSO処理後Western blottingバンドに対応するグレースケール値の半分である場合の薬物濃度範囲を読み取った。

【0449】

DC50値の計算は、ImageJソフトウェアを用いて薬物処理後のWestern blottingバンドに対応するグレースケール値を読み取ることができる。薬物濃度とグレースケール値との関係を曲線近似して、グレースケール値の半分に対応する場合の薬物濃度を推算した。

30

【0450】

本開示では、それぞれ、ヒト前立腺癌細胞22RV1とヒト前立腺癌細胞C4-2中の全長アンドロゲン受容体(AR-FL)、アンドロゲン受容体スプライス変異体7(AR-V7)タンパク質発現レベルに対する本開示の化合物(表4の化合物と実施例化合物1-72を含む)の影響を検討した。ヒト前立腺癌細胞22RV1は、AR-FLとAR-V7スプライセオソームを高度に発現させ、ヒト前立腺癌細胞C4-2はAR-FLを高度に発現させた。AR-V7スプライセオソーム(LBDドメインが欠失)の発現は、AR拮抗剤のエンザルタミドの薬剤耐性を引き起こす重要なメカニズムの1つである。Western-blot検出結果は図2および図3に示されたとおりである。

40

【0451】

実験結果より、本開示の化合物(表4の化合物及び実施例化合物1-72を含む)はDMSO対照群に比べて、いずれもAR-FLに対して良好な分解効果があり、AR-V7スプライセオソームに対しても良好な分解効果があることが示された。

【0452】

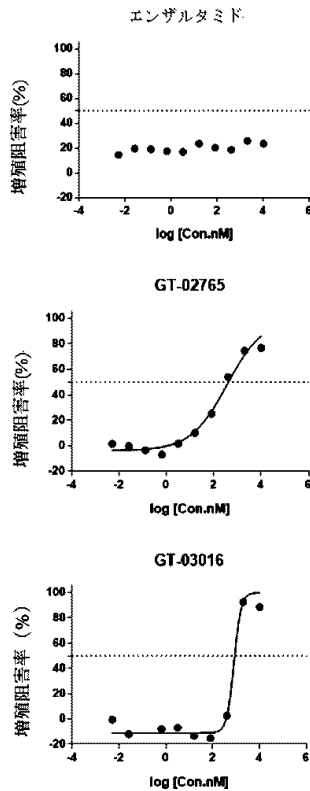
上の文で本開示の基本的な原理、主な特徴および本開示の利点を述べた。当業者は、本開示が上記実際に制限されず、本開示の精神および範囲から逸脱しないことを前提とし、

50

本開示に様々な変更および改善を加えることができ、これらの変更および改善が保護を請求する本開示の範囲に入ることを理解すべきである。本開示に要求される保護範囲は、添付された特許請求の範囲及びその同等物により限定される。

【図面】

【図 1】



【図 2】

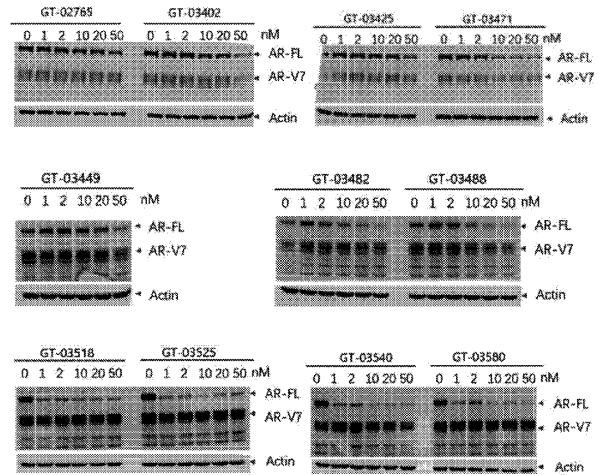


図 2

【図 3】

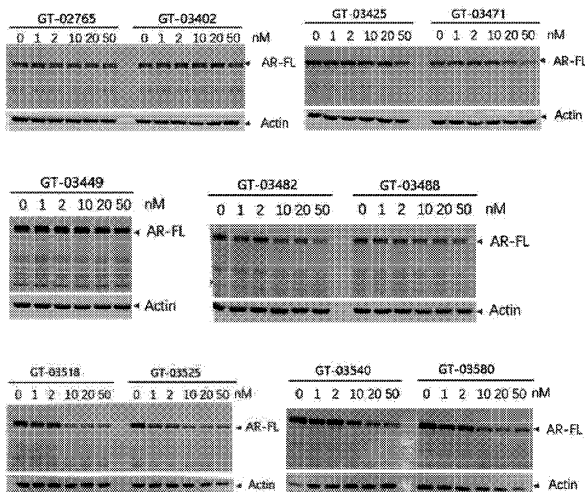


図 3

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/126516

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 403/14(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61K 31/4035(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 5/00(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/00(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; A61P 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) CNPAT, WPI, EPODOC, CNKI, STN(REGISTRY, MARPAT, CAPLUS); 小脑蛋白, 泛素, 异吲哚, CRBN, cereblon		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021194879 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 30 September 2021 (2021-09-30) abstract, description, pp. 135-275, and claims 1-28	1-8, 20-32, 34-62
X	WO 2021194878 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 30 September 2021 (2021-09-30) abstract, description, pp. 201-281, paragraph [00260], and claims 1-47	1-15, 17-32, 34-62
X	WO 2021170109 A1 (CULLGEN SHANGHAI INC.) 02 September 2021 (2021-09-02) abstract, embodiments 232 and 277, and claims 1-67	20-32, 34-38, 41-43, 49-50, 54-55, 60-62
X	WO 2021011913 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 21 January 2021 (2021-01-21) abstract, description, pp. 277-829, and claims 1-47	1-15, 17-32, 34-62
X	DEGORCE, S. L. et al. "Discovery of Proteolysis-Targeting Chimera Molecules that Selectively Degrade the IRAK3 Pseudokinase" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 63, No. 18, 17 August 2020 (2020-08-17), pp. 10460-10473	20-32, 34-38, 41-43, 49-50, 54-55, 60-62
X	HAN, Xin et al. "Strategies toward Discovery of Potent and Orally Bioavailable Proteolysis Targeting Chimera Degraders of Androgen Receptor for the Treatment of Prostate Cancer" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 64, No. 17, 03 September 2021 (2021-09-03), pp. 12831-12854	20-32, 34-38, 41-43, 49-50, 54-55, 60-62
☒ 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 03 January 2023		Date of mailing of the international search report 11 January 2023
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/126516

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020162725 A1 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY et al.) 13 August 2020 (2020-08-13) abstract, description, pp. 65-231, and claims 1-14	20-32, 34-38, 41-43, 49-50, 54-55, 60-62
X	CN 110741004 A (ARVINAS OPERATIONS, INC. et al.) 31 January 2020 (2020-01-31) abstract, description, paragraphs [1632]-[1633], figure 2, and claims 1-42	1-15, 17-32, 34-62
X	CN 113164775 A (ARVINAS OPERATIONS, INC. et al.) 23 July 2021 (2021-07-23) abstract, description, paragraphs [1566]-[1567], pp. 282-661, and claims 1-42	1-15, 17-32, 34-62
X	CN 112888681 A (CULLGEN (SHANGHAI), INC.) 01 June 2021 (2021-06-01) claims 1-144, description, embodiments 1-297, and table 1	20-32, 34-38, 41-43, 49-50, 54-55, 60-62
X	CN 112262134 A (ARVINAS OPERATIONS, INC.) 22 January 2021 (2021-01-22) abstract, claims 1-38, and description, pp. 180-240	1-8, 20-32, 34-62
X	CN 112218859 A (ARVINAS OPERATIONS, INC. et al.) 12 January 2021 (2021-01-12) abstract, claims 1-37, and description, paragraph [3738]	20-32, 34-38, 41-43, 49-50, 54-55, 60-62
X	WO 2019099926 A1 (ARVINAS INC.) 23 May 2019 (2019-05-23) abstract, claims 1-45, and description, paragraph [00193]	20-32, 34-38, 41-43, 49-50, 54-55, 60-62
X	CN 110612294 A (ARVINAS OPERATIONS, INC.) 24 December 2019 (2019-12-24) abstract, claims 1-34, and description, pp. 166-267	1-8, 20-32, 34-62
X	CN 110612297 A (ARVINAS OPERATIONS, INC.) 24 December 2019 (2019-12-24) abstract, claims 1-31, and description, pp. 259-343	1-15, 17-32, 34-62
X	WO 2018119357 A1 (ARVINAS INC.) 28 June 2018 (2018-06-28) abstract, claims 1-33, and description, pp. 299-370	20-32, 34-38, 41-43, 49-50, 54-55, 60-62
X	CN 110291087 A (ARVINAS OPERATIONS, INC.) 27 September 2019 (2019-09-27) abstract, claims 1-31, and description, pp. 316-418, and figures 5-6	1-15, 17-32, 34-62
X	CN 110506039 A (ARVINAS INC.) 26 November 2019 (2019-11-26) abstract, claims 1-34, and description, pp. 98-201	1-8, 20-32, 34-62
X	REGISTRY. "RN: 2703770-66-3, 2703771-42-8 et al." STN, 30 September 2021 (2021-09-30),	1-3, 5-8, 51-53
X	REGISTRY. "RN: 2714477-27-5, 2682112-69-0 et al." STN, 19 October 2021 (2021-10-19),	9-15, 17-19, 51-53
X	REGISTRY. "RN: 2714476-17-0, 2714476-16-9 et al." STN, 19 October 2021 (2021-10-19),	20-32, 34-38, 54-55
E	WO 2022221673 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 20 October 2022 (2022-10-20) description, embodiments 1-65, and table 1	9-15, 17-32, 34-62
PX	WO 2022198112 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 22 September 2022 (2022-09-22) description paragraphs [00255]-[00648]	1-15, 17-32, 34-62
PX	WO 2022133184 A1 (NEWAVE PHARMACEUTICAL INC.) 23 June 2022 (2022-06-23) description, pp. 128-179, and claims 1-20	20-32, 34-38, 41-43, 49-50, 54-55, 60-62
PX	WO 2022109396 A1 (FOGHORN THERAPEUTICS INC.) 27 May 2022 (2022-05-27) abstract, description, embodiments 55-56, and claims 1-116	1-15, 17-32, 34-62
PX	WO 2022098544 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 12 May 2022 (2022-05-12) abstract, claims 1-21, and description, paragraph [00179], and table 1	1-8, 20-32, 34-62
PX	WO 2022087125 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 28 April 2022 (2022-04-28) abstract, claims 1-24, and description, paragraphs [00195]-[00267]	1-8, 20-32, 34-62
PX	WO 2022047145 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 03 March 2022 (2022-03-03) abstract, claims 1-34, and description, table 1	20-32, 34-38, 41-43, 49-50, 54-55, 60-62

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/126516

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	REGISTRY. "RN: 2776896-94-5, 2776897-23-3 et al." <i>STN</i> , 23 June 2022 (2022-06-23),	1-3, 5-8, 51-53
PX	REGISTRY. "RN: 2839672-28-3, 2839672-18-1 et al." <i>STN</i> , 14 October 2022 (2022-10-14),	9-15, 17-19, 51-53
PX	REGISTRY. "RN: 2839757-07-0, 2839666-96-3 et al." <i>STN</i> , 17 October 2022 (2022-10-17),	20-32, 34-38, 54-55

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/126516

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.: **56-62**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claims 56-62 relate to a method for treatment of a disease, and in the search report, a search was conducted on the basis of a corresponding pharmaceutical use thereof.
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/CN2022/126516

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021194879	A1	30 September 2021	IL	296648	A	01 November 2022
				CO	2022014718	A2	31 October 2022
				US	2021315896	A1	14 October 2021
				AU	2021244180	A1	03 November 2022
WO	2021194878	A1	30 September 2021	US	2022064168	A1	03 March 2022
WO	2021170109	A1	02 September 2021	BR	112022016901	A2	06 December 2022
				CA	3173262	A1	02 September 2021
				IL	295799	A	01 October 2022
				AU	2021225981	A1	29 September 2022
WO	2021011913	A1	21 January 2021	US	2022315575	A1	06 October 2022
				CN	114867727	A	05 August 2022
				EP	3999182	A1	25 May 2022
				JP	2022540935	A	20 September 2022
WO	2020162725	A1	13 August 2020	US	2022105188	A1	07 April 2022
				EP	3922632	A1	15 December 2021
				KR	20200097222	A	18 August 2020
CN	110741004	A	31 January 2020	RU	2019121565	A3	14 January 2021
				BR	112019012878	A2	26 November 2019
				KR	20190102019	A	02 September 2019
				AU	2021200099	A1	18 March 2021
				JP	2020504741	A	13 February 2020
				WO	2018119448	A1	28 June 2018
				CO	2019007894	A2	09 October 2019
				MX	2019007649	A	10 September 2019
				IL	267410	A	29 August 2019
				US	2018179183	A1	28 June 2018
				AU	2017382436	A1	04 July 2019
				IL	294423	A	01 August 2022
				CA	3047784	A1	28 June 2018
				EP	3558994	A1	30 October 2019
CN	113164775	A	23 July 2021	EP	3846907	A1	14 July 2021
				KR	20210073519	A	18 June 2021
				AU	2019335516	A1	11 March 2021
				WO	2020051564	A1	12 March 2020
				JP	2022500368	A	04 January 2022
				CA	3109981	A1	12 March 2020
				AU	2022228150	A1	29 September 2022
CN	112888681	A	01 June 2021	IL	281188	A	29 April 2021
				KR	20210069634	A	11 June 2021
				CA	3110267	A1	27 February 2020
				US	2021363146	A1	25 November 2021
				BR	112021003098	A2	11 May 2021
				AU	2019323446	A1	15 April 2021
				EP	3841098	A1	30 June 2021
				WO	2020038415	A1	27 February 2020
				IL	280984	A	29 April 2021
CN	112262134	A	22 January 2021	JP	2021521192	A	26 August 2021
				RU	2020136948	A	16 May 2022

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/CN2022/126516

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				WO 2019199816 A1	17 October 2019
				KR 20210003804 A	12 January 2021
				EP 3774772 A1	17 February 2021
				AU 2019251223 A1	26 November 2020
				IL 277934 A	30 November 2020
				CA 3095912 A1	17 October 2019
CN	112218859	A	12 January 2021	AU 2019249231 A1	15 October 2020
				AU 2022206739 A1	11 August 2022
				US 2019315732 A1	17 October 2019
				JP 2021521112 A	26 August 2021
				WO 2019195609 A2	10 October 2019
				IL 277729 A	30 November 2020
				BR 112020020307 A2	12 January 2021
				KR 20210006356 A	18 January 2021
				CA 3095494 A1	10 October 2019
				RU 2020136178 A3	06 May 2022
				EP 3774777 A2	17 February 2021
				CO 2020013864 A2	10 December 2020
				US 2019151295 A1	23 May 2019
				EP 3710443 A1	23 September 2020
CN	110612294	A	24 December 2019	KR 20190116315 A	14 October 2019
				CO 2019009424 A2	28 February 2020
				JP 2020506922 A	05 March 2020
				BR 112019015484 A2	28 April 2020
				AU 2022221386 A1	15 September 2022
				EP 3577109 A1	11 December 2019
				CA 3050309 A1	09 August 2018
				IL 268069 A	26 September 2019
				RU 2019123462 A	27 January 2021
				MX 2019009046 A	30 October 2019
				AU 2018215212 A1	11 July 2019
				WO 2018144649 A1	09 August 2018
				US 2018215731 A1	02 August 2018
				RU 2019123537 A	25 January 2021
				EP 3573977 A1	04 December 2019
CN	110612297	A	24 December 2019	CO 2019009145 A2	17 January 2020
				AU 2018211975 A1	11 July 2019
				WO 2018140809 A1	02 August 2018
				BR 112019015312 A2	10 March 2020
				US 2022267305 A1	25 August 2022
				AU 2022221407 A1	15 September 2022
				MX 2019008934 A	05 November 2019
				KR 20190113842 A	08 October 2019
				JP 2020506914 A	05 March 2020
				IL 268011 A	26 September 2019
				CA 3049912 A1	02 August 2018
				US 2020199107 A1	25 June 2020
				US 2018237418 A1	23 August 2018
				EP 3558974 A1	30 October 2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/126516

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
CN	110291087	A	27 September 2019	US	2022378726	A1		01 December 2022	
				US	2018177750	A1		28 June 2018	
CN	110291087	A	27 September 2019	EP	3689868	A1		05 August 2020	10
				IL	266842	A		31 July 2019	
				WO	2018102725	A1		07 June 2018	
				EP	3548483	A1		09 October 2019	
				CO	2019007091	A2		09 October 2019	
				AU	2020201793	A1		26 March 2020	
				KR	20190082989	A		10 July 2019	
				RU	2019120120	A		28 December 2020	
				BR	112019011200	A2		08 October 2019	
				US	2021139458	A1		13 May 2021	
				CA	3042968	A1		07 June 2018	
				JP	2020504089	A		06 February 2020	
				IL	297717	A		01 December 2022	
				AU	2017366693	A1		18 April 2019	20
				AU	2021204549	A1		05 August 2021	
				IL	272527	A		31 March 2020	
				US	2022274955	A1		01 September 2022	
				JP	2020100659	A		02 July 2020	
				IL	284424	A		29 July 2021	
				AU	2021257895	A1		18 November 2021	
				US	10899742	B1		26 January 2021	
				US	2018155322	A1		07 June 2018	
				CN	114656452	A		24 June 2022	
				KR	20200020988	A		26 February 2020	
				MX	2019006402	A		11 September 2019	
				RU	2020106142	A		13 April 2020	
				JP	2021169479	A		28 October 2021	30
				CN	111454248	A		28 July 2020	
				JP	2022023103	A		07 February 2022	
CN	110506039	A	26 November 2019	JP	2019530715	A		24 October 2019	
				AU	2021204556	A1		05 August 2021	
				JP	2021169481	A		28 October 2021	
				US	2022259154	A1		18 August 2022	
				KR	20200020978	A		26 February 2020	
				US	2021171470	A1		10 June 2021	
				MX	2019004278	A		05 August 2019	
				US	2018099940	A1		12 April 2018	
				JP	2020100649	A		02 July 2020	
				KR	20190055260	A		22 May 2019	
				EP	3660004	A1		03 June 2020	40
				RU	2019113229	A3		02 November 2020	
				JP	2022046497	A		23 March 2022	
				IL	265806	A		30 June 2019	
				AU	2020201792	A1		26 March 2020	
				US	2021009528	A1		14 January 2021	
				AU	2021277645	A1		23 December 2021	
				US	2020095205	A1		26 March 2020	
				CO	2019003642	A2		19 June 2019	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/126516

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
					CA	3038979	A1	19 April 2018
					AU	2017341723	A1	04 April 2019
					WO	2018071606	A1	19 April 2018
					US	2021040044	A1	11 February 2021
					IL	283761	A	29 July 2021
					IL	272523	A	31 March 2020
					EP	3526202	A1	21 August 2019
					CN	111892577	A	06 November 2020
WO	2022221673	A1	20 October 2022		None			
WO	2022198112	A1	22 September 2022		None			
WO	2022133184	A1	23 June 2022		None			
WO	2022109396	A1	27 May 2022		None			
WO	2022098544	A1	12 May 2022	US	2022144809	A1	12 May 2022	
WO	2022087125	A1	28 April 2022		None			
WO	2022047145	A1	03 March 2022	TW	202214598	A	16 April 2022	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/126516

A. 主题的分类 C07D 403/14(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61K 31/4035(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 5/00(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNPAT, WPI, EPDOC, CNKI, STN(REGISTRY, MARPAT, CAPLUS): 小脑蛋白, 泛素, 异吲哚, CRBN, cereblon		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2021194879 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 2021年9月30日 (2021 - 09 - 30) 摘要, 说明书第135-275页, 权利要求1-28	1-8, 20-32, 34-62
X	WO 2021194878 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 2021年9月30日 (2021 - 09 - 30) 摘要, 说明书第201-281页, 第[00260]段, 权利要求1-47	1-15, 17-32, 34-62
X	WO 2021170109 A1 (CULLGEN SHANGHAI INC.) 2021年9月2日 (2021 - 09 - 02) 摘要, 实施例232, 277, 权利要求1-67	20-32, 34-38, 41-43, 49-50, 54-55, 60-62
X	WO 2021011913 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 2021年1月21日 (2021 - 01 - 21) 摘要, 说明书第277-829页, 权利要求1-47	1-15, 17-32, 34-62
X	DEGORCE, S.L. et al. "Discovery of Proteolysis-Targeting Chimera Molecules that Selectively Degrade the IRAK3 Pseudokinase" Journal of Medicinal Chemistry, 第63卷, 第18期, 2020年8月17日 (2020 - 08 - 17), 第10460-10473页	20-32, 34-38, 41-43, 49-50, 54-55, 60-62
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。 * 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2023年1月3日		国际检索报告邮寄日期 2023年1月11日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 陈曦 电话号码 86-(10)53962145

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/126516

G. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	HAN, Xin et al. "Strategies toward Discovery of Potent and Orally Bioavailable Proteolysis Targeting Chimera Degradable of Androgen Receptor for the Treatment of Prostate Cancer" Journal of Medicinal Chemistry, 第64卷, 第17期, 2021年9月3日 (2021 - 09 - 03), 第12831-12854页	20-32, 34-38, 41-43, 49-50, 54-55, 60-62
X	WO 2020162725 A1 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY 等) 2020年8月13日 (2020 - 08 - 13) 摘要, 说明书第65-231页, 权利要求1-14	20-32, 34-38, 41-43, 49-50, 54-55, 60-62
X	CN 110741004 A (阿尔维纳斯运营股份有限公司等) 2020年1月31日 (2020 - 01 - 31) 摘要, 说明书第[1632]-[1633]段, 图2, 权利要求1-42	1-15, 17-32, 34-62
X	CN 113164775 A (阿尔维纳斯运营股份有限公司等) 2021年7月23日 (2021 - 07 - 23) 摘要, 说明书第[1566]-[1567]段, 第282-661页, 权利要求1-42	1-15, 17-32, 34-62
X	CN 112888681 A (上海睿跃生物科技有限公司) 2021年6月1日 (2021 - 06 - 01) 权利要求1-144, 说明书实施例1-297, 表1	20-32, 34-38, 41-43, 49-50, 54-55, 60-62
X	CN 112262134 A (阿尔维纳斯运营股份有限公司) 2021年1月22日 (2021 - 01 - 22) 摘要, 权利要求1-38, 说明书第180-240页	1-8, 20-32, 34-62
X	CN 112218859 A (阿尔维纳斯运营股份有限公司等) 2021年1月12日 (2021 - 01 - 12) 摘要, 权利要求1-37, 说明书第[3738]段	20-32, 34-38, 41-43, 49-50, 54-55, 60-62
X	WO 2019099926 A1 (ARVINAS INC.) 2019年5月23日 (2019 - 05 - 23) 摘要, 权利要求1-45, 说明书第[00193]段	20-32, 34-38, 41-43, 49-50, 54-55, 60-62
X	CN 110612294 A (阿尔维纳斯运营股份有限公司) 2019年12月24日 (2019 - 12 - 24) 摘要, 权利要求1-34, 说明书第166-267页	1-8, 20-32, 34-62
X	CN 110612297 A (阿尔维纳斯运营股份有限公司) 2019年12月24日 (2019 - 12 - 24) 摘要, 权利要求1-31, 说明书第259-343页	1-15, 17-32, 34-62
X	WO 2018119357 A1 (ARVINAS INC.) 2018年6月28日 (2018 - 06 - 28) 摘要, 权利要求1-33, 说明书第299-370页	20-32, 34-38, 41-43, 49-50, 54-55, 60-62
X	CN 110291087 A (阿尔维纳斯运营股份有限公司) 2019年9月27日 (2019 - 09 - 27) 摘要, 权利要求1-31, 说明书第316-418页, 图5-6	1-15, 17-32, 34-62
X	CN 110506039 A (阿尔维纳斯股份有限公司) 2019年11月26日 (2019 - 11 - 26) 摘要, 权利要求1-34, 说明书第98-201页	1-8, 20-32, 34-62
X	REGISTRY. "RN: 2703770-66-3, 2703771-42-8 et al." STN, 2021年9月30日 (2021 - 09 - 30),	1-3, 5-8, 51-53
X	REGISTRY. "RN: 2714477-27-5, 2682112-69-0 et al." STN, 2021年10月19日 (2021 - 10 - 19),	9-15, 17-19, 51-53
X	REGISTRY. "RN: 2714476-17-0, 2714476-16-9 et al." STN, 2021年10月19日 (2021 - 10 - 19),	20-32, 34-38, 54-55
E	WO 2022221673 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 2022年10月20日 (2022 - 10 - 20) 说明书实施例1-65, 表1	9-15, 17-32, 34-62
PX	WO 2022198112 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 2022年9月22日 (2022 - 09 - 22) 说明书第[00255]-[00648]段	1-15, 17-32, 34-62
PX	WO 2022133184 A1 (NEWAVE PHARMACEUTICAL INC.) 2022年6月23日 (2022 - 06 - 23) 说明书第128-179页, 权利要求1-20	20-32, 34-38, 41-43, 49-50, 54-55, 60-62

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告		国际申请号
		PCT/CN2022/126516
G. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2022109396 A1 (FOGHORN THERAPEUTICS INC.) 2022年5月27日 (2022 - 05 - 27) 摘要，说明书实施例55-56，权利要求1-116	1-15, 17-32, 34-62
PX	WO 2022098544 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 2022年5月12日 (2022 - 05 - 12) 摘要，权利要求1-21，说明书第[00179]段，表1	1-8, 20-32, 34-62
PX	WO 2022087125 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 2022年4月28日 (2022 - 04 - 28) 摘要，权利要求1-24，说明书第[00195]-[00267]段	1-8, 20-32, 34-62
PX	WO 2022047145 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 2022年3月3日 (2022 - 03 - 03) 摘要，权利要求1-34，说明书表1	20-32, 34-38, 41-43, 49-50, 54-55, 60-62
PX	REGISTRY. "RN: 2776896-94-5, 2776897-23-3 et al." STN, 2022年6月23日 (2022 - 06 - 23),	1-3, 5-8, 51-53
PX	REGISTRY. "RN: 2839672-28-3, 2839672-18-1 et al." STN, 2022年10月14日 (2022 - 10 - 14),	9-15, 17-19, 51-53
PX	REGISTRY. "RN: 2839757-07-0, 2839666-96-3 et al." STN, 2022年10月17日 (2022 - 10 - 17),	20-32, 34-38, 54-55

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2022/126516
第II栏	某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)	
根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：		
1.	☒ 权利要求： 56-62 因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即： [1] 权利要求56-62涉及疾病的治疗方法，在检索报告中基于其相应的制药用途进行检索。	10
2.	☐ 权利要求： 因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：	
3.	☐ 权利要求： 因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。	20
		30
		40
		50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/126516

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
WO 2021194879 A1	2021年9月30日	IL 296648 A CO 2022014718 A2 US 2021315896 A1 AU 2021244180 A1	2022年11月1日 2022年10月31日 2021年10月14日 2022年11月3日
WO 2021194878 A1	2021年9月30日	US 2022064168 A1	2022年3月3日
WO 2021170109 A1	2021年9月2日	BR 112022016901 A2 CA 3173262 A1 IL 295799 A AU 2021225981 A1	2022年12月6日 2021年9月2日 2022年10月1日 2022年9月29日
WO 2021011913 A1	2021年1月21日	US 2022315575 A1 CN 114867727 A EP 3999182 A1 JP 2022540935 A	2022年10月6日 2022年8月5日 2022年5月25日 2022年9月20日
WO 2020162725 A1	2020年8月13日	US 2022105188 A1 EP 3922632 A1 KR 20200097222 A	2022年4月7日 2021年12月15日 2020年8月18日
CN 110741004 A	2020年1月31日	RU 2019121565 A3 BR 112019012878 A2 KR 20190102019 A AU 2021200099 A1 JP 2020504741 A WO 2018119448 A1 CO 2019007894 A2 MX 2019007649 A IL 267410 A US 2018179183 A1 AU 2017382436 A1 IL 294423 A CA 3047784 A1 EP 3558994 A1	2021年1月14日 2019年11月26日 2019年9月2日 2021年3月18日 2020年2月13日 2018年6月28日 2019年10月9日 2019年9月10日 2019年8月29日 2018年6月28日 2019年7月4日 2022年8月1日 2018年6月28日 2019年10月30日
CN 113164775 A	2021年7月23日	EP 3846907 A1 KR 20210073519 A AU 2019335516 A1 WO 2020051564 A1 JP 2022500368 A CA 3109981 A1 AU 2022228150 A1 IL 281188 A	2021年7月14日 2021年6月18日 2021年3月11日 2020年3月12日 2022年1月4日 2020年3月12日 2022年9月29日 2021年4月29日
CN 112888681 A	2021年6月1日	KR 20210069634 A CA 3110267 A1 US 2021363146 A1 BR 112021003098 A2 AU 2019323446 A1 EP 3841098 A1 WO 2020038415 A1 IL 280984 A JP 2021535104 A	2021年6月11日 2020年2月27日 2021年11月25日 2021年5月11日 2021年4月15日 2021年6月30日 2020年2月27日 2021年4月29日 2021年12月16日
CN 112262134 A	2021年1月22日	JP 2021521192 A RU 2020136948 A	2021年8月26日 2022年5月16日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/126516

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利		公布日 (年/月/日)	
				WO	2019199816	A1	2019年10月17日		
				KR	20210003804	A	2021年1月12日		
				EP	3774772	A1	2021年2月17日		
				AU	2019251223	A1	2020年11月26日		
				IL	277934	A	2020年11月30日		
				CA	3095912	A1	2019年10月17日		
CN	112218859	A	2021年1月12日	AU	2019249231	A1	2020年10月15日		
				AU	2022206739	A1	2022年8月11日		
				US	2019315732	A1	2019年10月17日		
				JP	2021521112	A	2021年8月26日		
				WO	2019195609	A2	2019年10月10日		
				IL	277729	A	2020年11月30日		
				BR	112020020307	A2	2021年1月12日		
				KR	20210006356	A	2021年1月18日		
				CA	3095494	A1	2019年10月10日		
				RU	2020136178	A3	2022年5月6日		
				EP	3774777	A2	2021年2月17日		
				CO	2020013864	A2	2020年12月10日		
WO	2019099926	A1	2019年5月23日	US	2019151295	A1	2019年5月23日		
				EP	3710443	A1	2020年9月23日		
CN	110612294	A	2019年12月24日	KR	20190116315	A	2019年10月14日		
				CO	2019009424	A2	2020年2月28日		
				JP	2020506922	A	2020年3月5日		
				BR	112019015484	A2	2020年4月28日		
				AU	2022221386	A1	2022年9月15日		
				EP	3577109	A1	2019年12月11日		
				CA	3050309	A1	2018年8月9日		
				IL	268069	A	2019年9月26日		
				RU	2019123462	A	2021年1月27日		
				MX	2019009046	A	2019年10月30日		
				AU	2018215212	A1	2019年7月11日		
				WO	2018144649	A1	2018年8月9日		
				US	2018215731	A1	2018年8月2日		
				CN	110612297	A	2019年12月24日	RU	2019123537
EP	3573977	A1	2019年12月4日						
CO	2019009145	A2	2020年1月17日						
AU	2018211975	A1	2019年7月11日						
WO	2018140809	A1	2018年8月2日						
BR	112019015312	A2	2020年3月10日						
US	2022267305	A1	2022年8月25日						
AU	2022221407	A1	2022年9月15日						
MX	2019008934	A	2019年11月5日						
KR	20190113842	A	2019年10月8日						
JP	2020506914	A	2020年3月5日						
IL	268011	A	2019年9月26日						
CA	3049912	A1	2018年8月2日						
US	2020199107	A1	2020年6月25日						
US	2018237418	A1	2018年8月23日						
WO	2018119357	A1	2018年6月28日					EP	3558974

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/126516

检索报告引用的专利文件				同族专利			公布日 (年/月/日)
							公布日 (年/月/日)
CN	110291087	A	2019年9月27日	US	2022378726	A1	2022年12月1日
				US	2018177750	A1	2018年6月28日
CN	110291087	A	2019年9月27日	EP	3689868	A1	2020年8月5日
				IL	266842	A	2019年7月31日
				WO	2018102725	A1	2018年6月7日
				EP	3548483	A1	2019年10月9日
				CO	2019007091	A2	2019年10月9日
				AU	2020201793	A1	2020年3月26日
				KR	20190082989	A	2019年7月10日
				RU	2019120120	A	2020年12月28日
				BR	112019011200	A2	2019年10月8日
				US	2021139458	A1	2021年5月13日
				CA	3042968	A1	2018年6月7日
				JP	2020504089	A	2020年2月6日
				IL	297717	A	2022年12月1日
				AU	2017366693	A1	2019年4月18日
				AU	2021204549	A1	2021年8月5日
				IL	272527	A	2020年3月31日
				US	2022274955	A1	2022年9月1日
				JP	2020100659	A	2020年7月2日
				IL	284424	A	2021年7月29日
				AU	2021257895	A1	2021年11月18日
CN	110506039	A	2019年11月26日	US	10899742	B1	2021年1月26日
				US	2018155322	A1	2018年6月7日
				CN	114656452	A	2022年6月24日
				KR	20200020988	A	2020年2月26日
				MX	2019006402	A	2019年9月11日
				RU	2020106142	A	2020年4月13日
				JP	2021169479	A	2021年10月28日
				CN	111454248	A	2020年7月28日
				JP	2022023103	A	2022年2月7日
				JP	2019530715	A	2019年10月24日
CN	110506039	A	2019年11月26日	AU	2021204556	A1	2021年8月5日
				JP	2021169481	A	2021年10月28日
				US	2022259154	A1	2022年8月18日
				KR	20200020978	A	2020年2月26日
				US	2021171470	A1	2021年6月10日
				MX	2019004278	A	2019年8月5日
				US	2018099940	A1	2018年4月12日
				JP	2020100649	A	2020年7月2日
				KR	20190055260	A	2019年5月22日
				EP	3660004	A1	2020年6月3日
				RU	2019113229	A3	2020年11月2日
				JP	2022046497	A	2022年3月23日
				IL	265806	A	2019年6月30日
				AU	2020201792	A1	2020年3月26日
CN	110506039	A	2019年11月26日	US	2021009528	A1	2021年1月14日
				AU	2021277645	A1	2021年12月23日
				US	2020095205	A1	2020年3月26日
				CO	2019003642	A2	2019年6月19日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/126516

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利		公布日 (年/月/日)	
				CA	3038979	A1		2018年4月19日	
				AU	2017341723	A1		2019年4月4日	
				WO	2018071606	A1		2018年4月19日	
				US	2021040044	A1		2021年2月11日	
				IL	283761	A		2021年7月29日	
				IL	272523	A		2020年3月31日	
				EP	3526202	A1		2019年8月21日	
				CN	111892577	A		2020年11月6日	
WO	2022221673	A1	2022年10月20日	无					
WO	2022198112	A1	2022年9月22日	无					
WO	2022133184	A1	2022年6月23日	无					
WO	2022109396	A1	2022年5月27日	无					
WO	2022098544	A1	2022年5月12日	US	2022144809	A1		2022年5月12日	
WO	2022087125	A1	2022年4月28日	无					
WO	2022047145	A1	2022年3月3日	TW	202214598	A		2022年4月16日	

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 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	11/16	(2006.01)	A 6 1 P	11/16	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	5/14	(2006.01)	A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/14	
A 6 1 P	31/06	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	31/06	
C 0 7 D	487/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 K	31/4995	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	471/08	(2006.01)	C 0 7 D	487/08	C S P
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/4995	
C 0 7 D	401/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/08	
A 6 1 K	31/501	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	C 0 7 D	401/04	
C 0 7 D	519/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/501	
C 0 7 D	487/04	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
C 0 7 D	417/14	(2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 0 1
			C 0 7 D	487/04	1 4 0
			C 0 7 D	417/14	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,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,I
T,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,WS,ZA,ZM,ZW
シャル エリア、ハイジ 6 ティーエイチ ロード、レーン 2 1 8、ビルディング 2 0、ルーム
1 0 1

(72)発明者

スン、レンホン

中華人民共和国 2 0 1 3 0 6 シャンハイ チャイナ (シャンハイ) パイロット フリー トレー
ド ゾーン リンガン スペシャル エリア、ハイジ 6 ティーエイチ ロード、レーン 2 1 8、ビル
ディング 2 0、ルーム 1 0 1

(72)発明者

ジャオ、バオイン

中華人民共和国 2 0 1 3 0 6 シャンハイ チャイナ (シャンハイ) パイロット フリー トレー

ド ゾーン リンガン スペシャル エリア、ハイジ 6ティーエイチ ロード、レーン 218、ビル
ディング 20、ルーム 101

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 BC82 CB02 CB03 CB05 GA07 GA08
GA10 GA12 GA13 GA16 MA01 MA04 MA13 MA17 MA52 MA55 MA56
MA59 MA60 MA63 MA65 MA66 NA14 ZA08 ZA33 ZA36 ZA37 ZA55
ZA59 ZA60 ZA67 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08
ZB26 ZB27 ZB31 ZB33 ZB35 ZC06 ZC31 ZC35 ZC41 ZC54 ZC55
ZC75