

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6927999号  
(P6927999)

(45) 発行日 令和3年9月1日(2021.9.1)

(24) 登録日 令和3年8月10日(2021.8.10)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C07D 417/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 417/14	C S P
<b>A61P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 P 43/00	1 1 1
<b>A61P 35/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 P 43/00	1 0 5
<b>A61P 35/02</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 P 35/00	
<b>A61P 29/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 P 35/02	

請求項の数 13 (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-555278 (P2018-555278)  
 (86) (22) 出願日 平成29年4月21日 (2017.4.21)  
 (65) 公表番号 特表2019-514882 (P2019-514882A)  
 (43) 公表日 令和1年6月6日 (2019.6.6)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2017/028924  
 (87) 國際公開番号 WO2017/185023  
 (87) 國際公開日 平成29年10月26日 (2017.10.26)  
 審査請求日 令和2年3月27日 (2020.3.27)  
 (31) 優先権主張番号 62/326,581  
 (32) 優先日 平成28年4月22日 (2016.4.22)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(73) 特許権者 399052796  
デイナ ファーバー キャンサー インス  
ティチュート, インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02  
215, ボストン, ブルックライン ア  
ベニュー 450  
(74) 代理人 100102978  
弁理士 清水 初志  
(74) 代理人 100102118  
弁理士 春名 雅夫  
(74) 代理人 100160923  
弁理士 山口 裕孝  
(74) 代理人 100119507  
弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】サイクリン依存性キナーゼ9(CDK9)阻害剤のE3リガーゼリガンドとのコンジュゲーションによるCDK9の分解および使用法

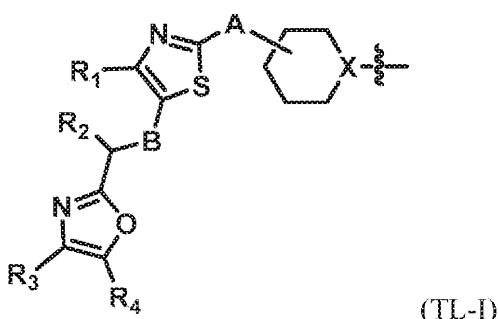
## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式Xの二官能性化合物：

式中、

標的化リガンドは、式TL-I：



(式中、

Aは、O、NR<sub>5</sub>、またはNR<sub>5</sub>C(O)であり；Bは、S(O)<sub>t</sub>、O、またはNR<sub>6</sub>であり；

Xは、NまたはCHであり；

R<sub>1</sub>は、H、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル、または(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルキルであり；

$R_2$ は、H、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル、または(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルキルであり；  
 $R_3$ は、H、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルコキシ、または(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルコキシであり；

$R_4$ は、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルコキシ、または(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルコキシであり；

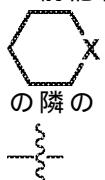
$R_5$ は、Hまたは(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキルであり；

$R_6$ は、Hまたは(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキルであり；かつ

tは、0、1、または2である)のもの、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、立体異性体、もしくは薬学的に許容される塩であり；

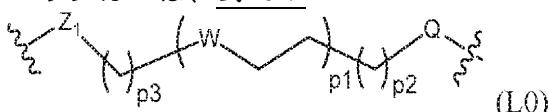
前記標的化リガンドは

10



を介して前記リンカーに結合しており；

リンカーは、式L0：



20

(式中、

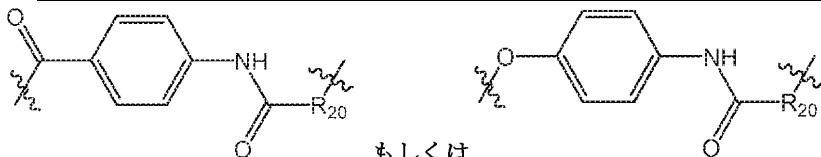
p1は、0～12から選択される整数であり；

p2は、0～12から選択される整数であり；

p3は、1～6から選択される整数であり；

各Wは独立に、存在しないか、またはCH<sub>2</sub>、O、S、NH、もしくはNR<sub>19</sub>であり；

Z<sub>1</sub>は、存在しないか、またはCH<sub>2</sub>C(O)NH、CH<sub>2</sub>、O、NH、NR<sub>19</sub>、



30

であり；

各R<sub>19</sub>は独立に、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルであり；

R<sub>20</sub>は、存在しないか、またはCH=CH、CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>1～3</sub>、もしくは(CH<sub>2</sub>)<sub>1～3</sub>CH=CHであり、ここでR<sub>20</sub>は前記リンカーの残りの部分に結合しており；

Qは、存在しないかまたはNHC(O)CH<sub>2</sub>である)のもの、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは立体異性体であり、

前記リンカーは、Qの隣の



40

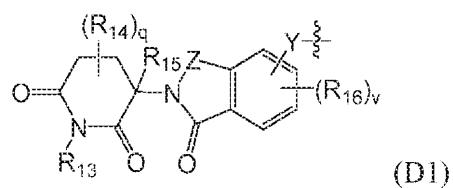
を介してデグロンに共有結合しており、かつZ<sub>1</sub>の隣の



を介して標的化リガンドに共有結合しており；かつ

デグロンは、

式D1：



(式中、

Yは、結合、 $(CH_2)_{1 \sim 6}$ 、 $(CH_2)_{0 \sim 6}-O$ 、 $(CH_2)_{0 \sim 6}-C(O)NR_{11}$ 、 $(CH_2)_{0 \sim 6}-NR_{11}C(O)$ 、 $(CH_2)_{0 \sim 6}-NH$ 、または $(CH_2)_{0 \sim 6}-NR_{12}$ であり；

Zは、C(O)または $C(R_{13})_2$ であり；

$R_{11}$ は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

$R_{12}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 $R_{13}$ は独立に、Hまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

各 $R_{14}$ は独立に、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

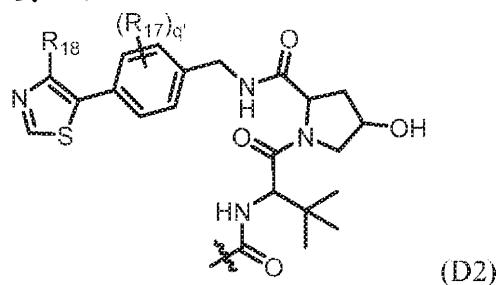
$R_{15}$ は、H、重水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、F、またはClであり；

各 $R_{16}$ は独立に、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり；

qは、0、1、または2であり；

vは、0、1、2、または3である)のもの、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは立体異性体であるか；または

式D2：



(式中、

各 $R_{17}$ は独立に $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

$q'$ は、0、1、2、3または4であり；かつ

$R_{18}$ は、Hまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルである)のもの、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは立体異性体であり、

前記デグロンは



を介して前記リンカーに結合している。

### 【請求項 2】

AがNHまたはNHC(O)であるか、または

BがSであるか、または

$R_1$ がHであるか、または

$R_2$ がHであるか、または

$R_3$ がHであるか、または

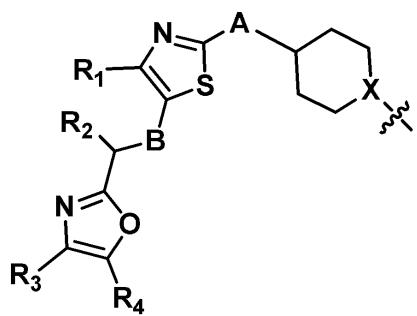
$R_4$ が( $C_1 \sim C_4$ )アルキルであるか、または

XがNであるか、または

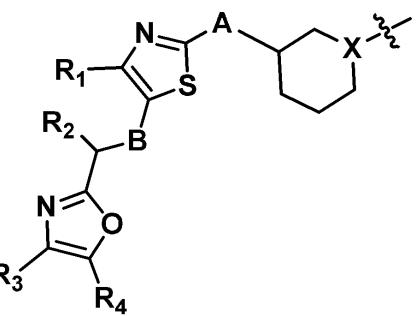
XがCHである、請求項1記載の二官能性化合物。

### 【請求項 3】

前記標的化リガンドが、式TL-1a、TL-1b、TL-1c、TL-1d、TL-1e、またはTL-1f：

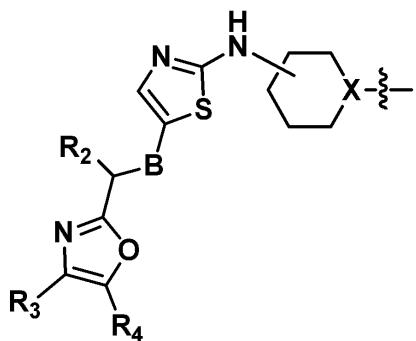


(TL-Ia),

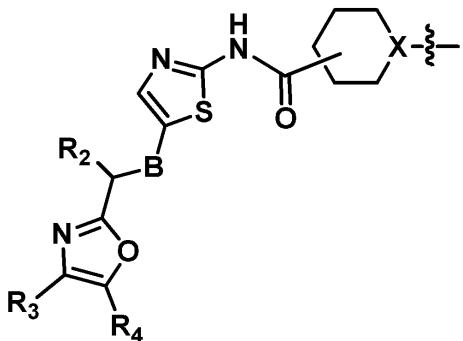


(TL-Ib),

10

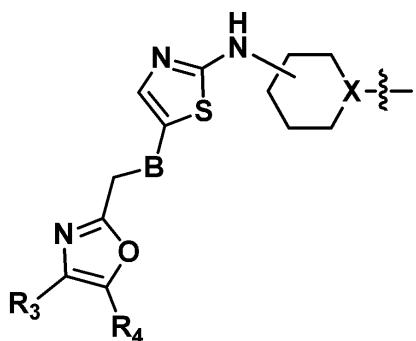


(TL-Ic),

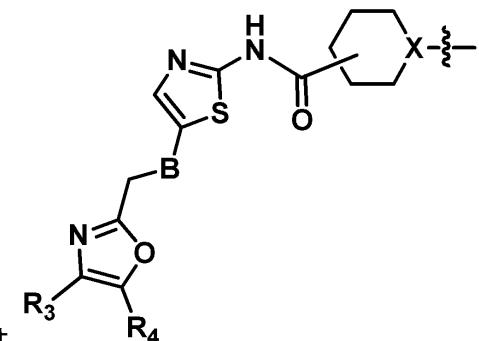


(TL-Id),

20



(TL-Ie), または



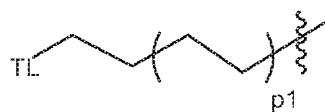
(TL-If)

30

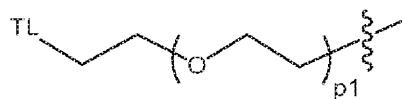
のものである、請求項1記載の二官能性化合物。

【請求項 4】

前記リンカーが



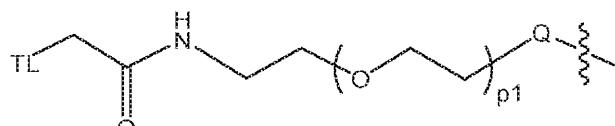
(L1),



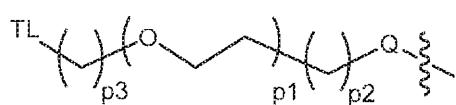
(L2),



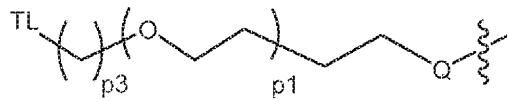
(L3),



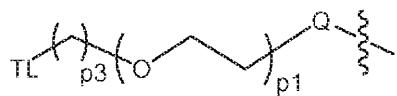
(L4),



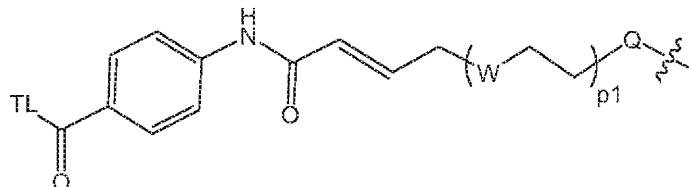
(L5),



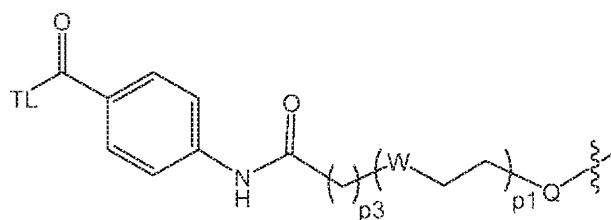
(L6),



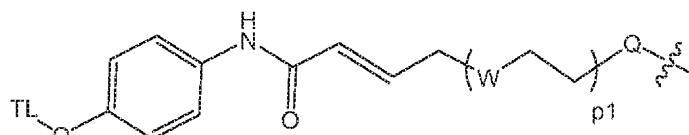
(L7),



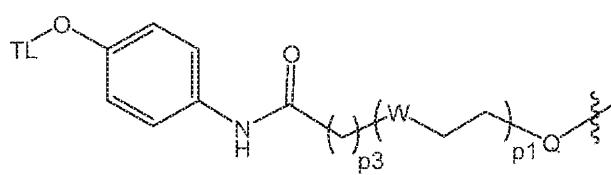
(L8),



(L9),



(L10), および

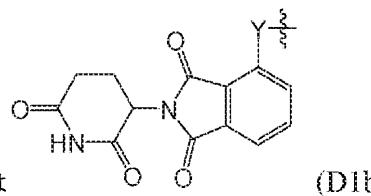
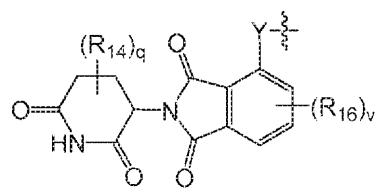


(L11)

から選択される、請求項<sub>1</sub>記載の二官能性化合物。

**【請求項 5】**

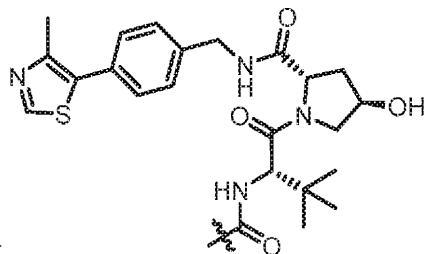
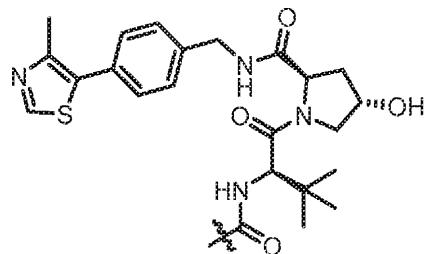
前記デグロンが、式D1aまたはD1b：



のものである、請求項1記載の二官能性化合物。

**【請求項 6】**

前記デグロンが、式D2aまたはD2b：

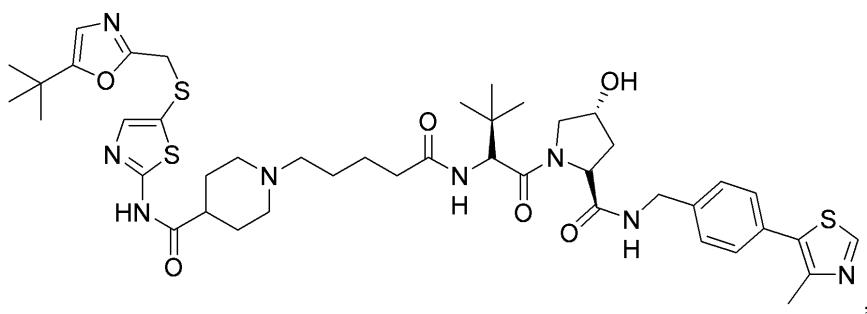


(D2b)

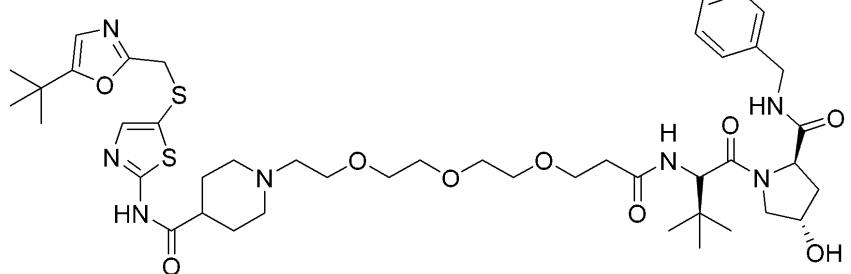
のものである、請求項1記載の二官能性化合物。

**【請求項 7】**

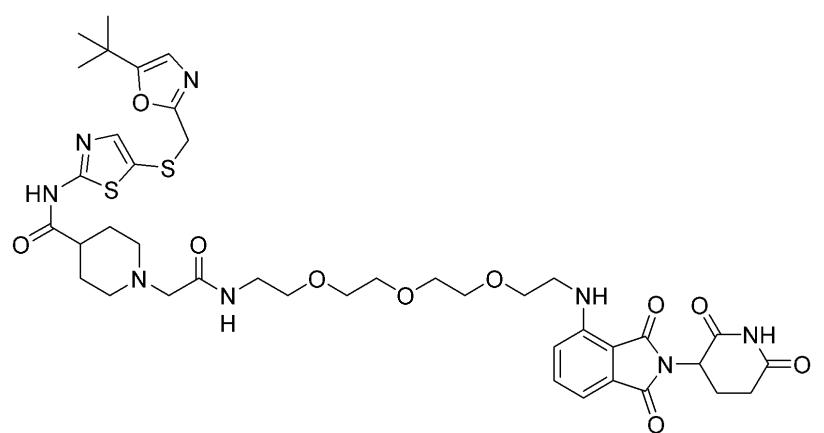
以下：



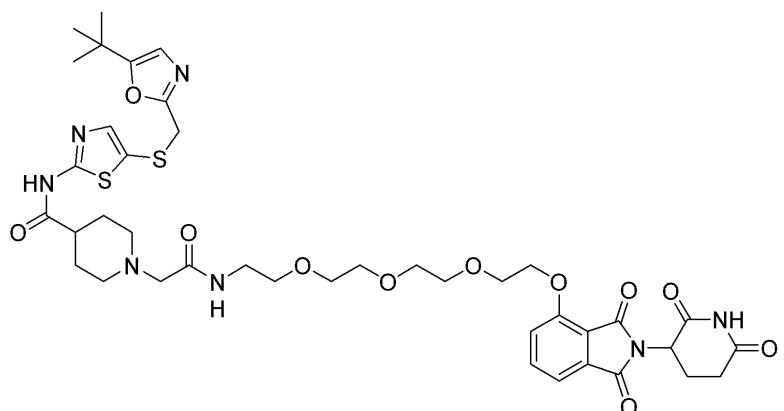
10



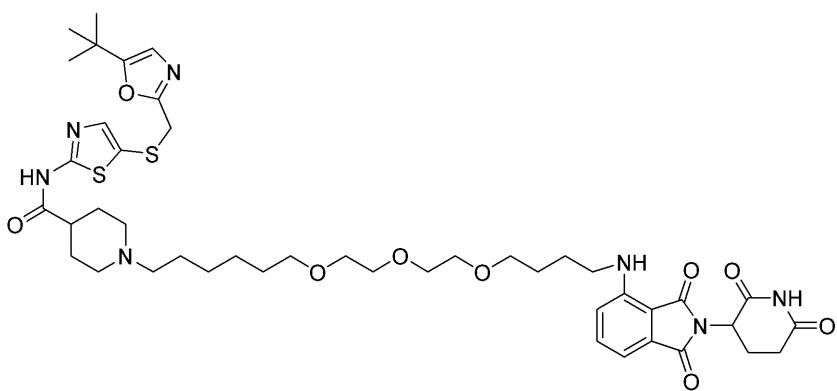
20



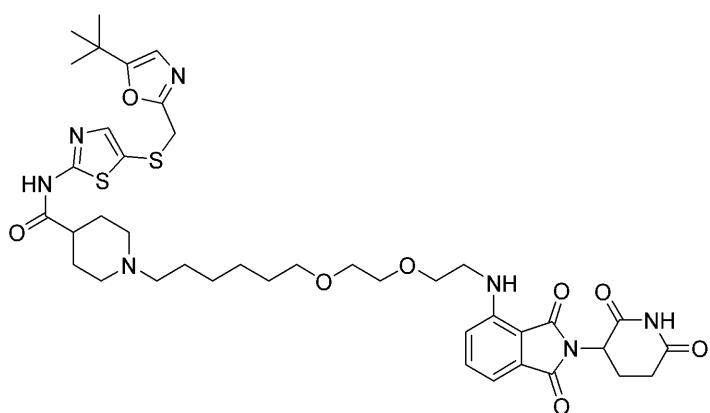
30



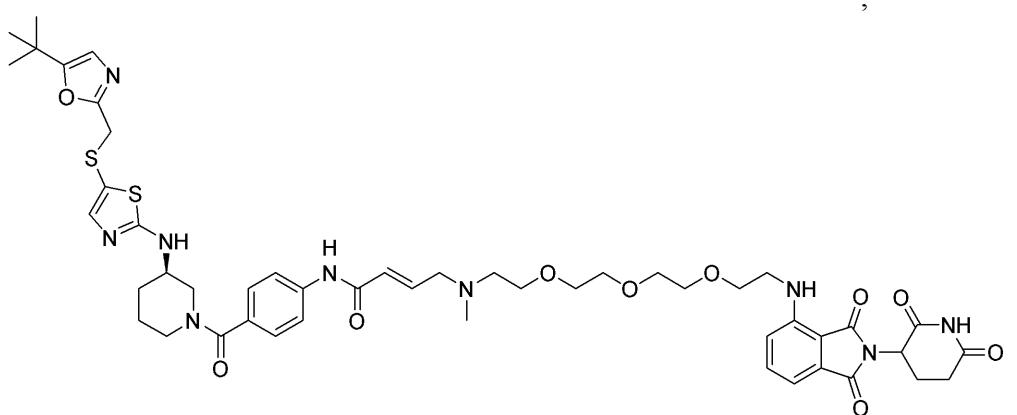
40



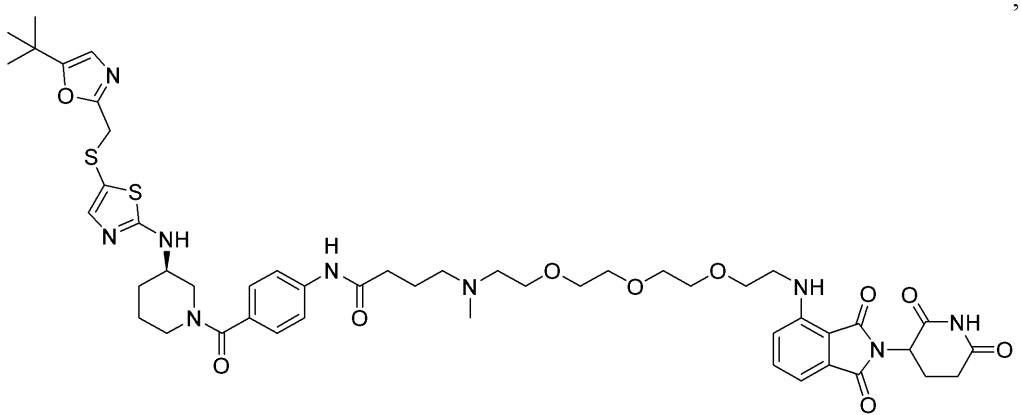
10



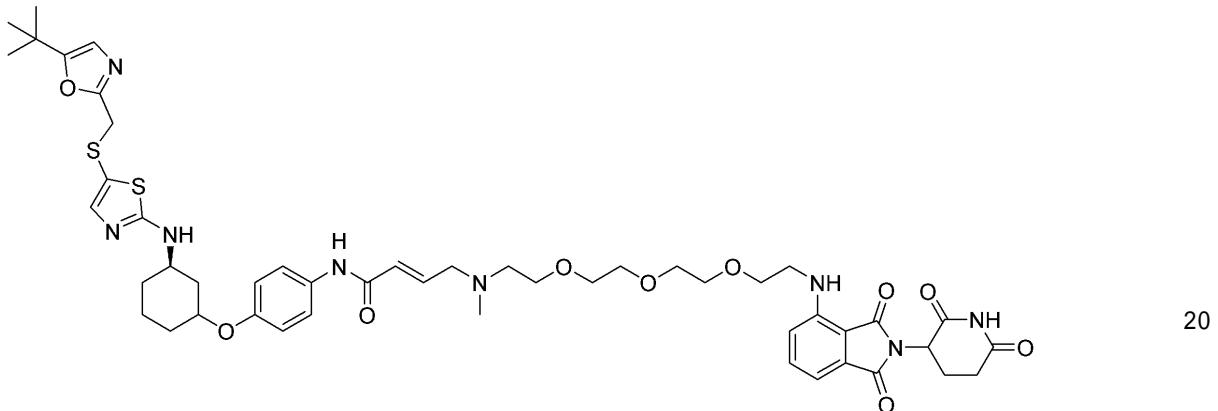
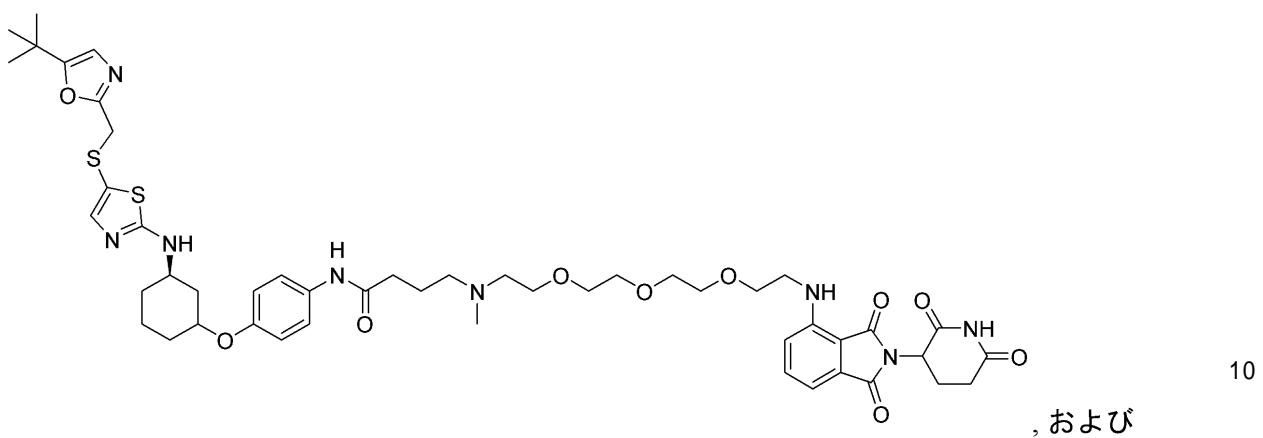
20



30

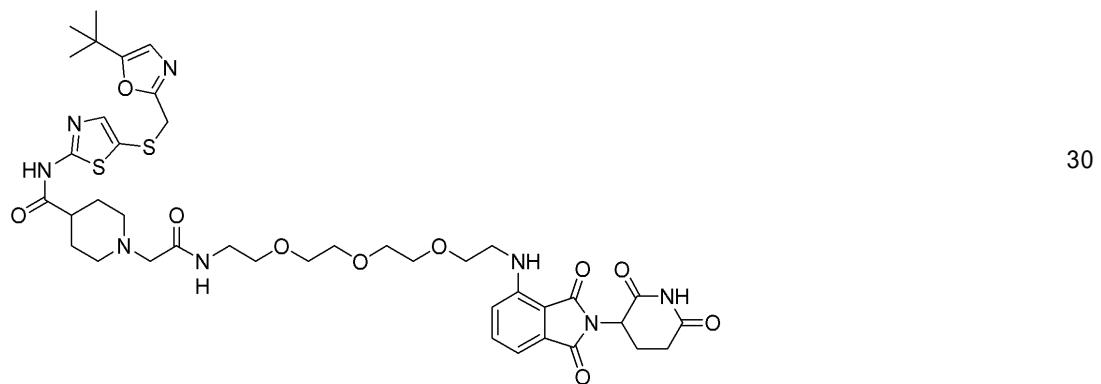


40



から選択される、請求項1記載の二官能性化合物。

**【請求項 8】**



である、請求項7記載の二官能性化合物。

**【請求項 9】**

治療的有効量の請求項1~8のいずれか一項記載の二官能性化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、立体異性体、もしくは薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。  
40

**【請求項 10】**

対象におけるキナーゼを阻害するかもしくはキナーゼの量を調節するための、対象におけるサイクリン依存性キナーゼ9(CDK9)を阻害するかもしくはその量を調節するための、または対象におけるCDK9が関与する疾患を治療するための、薬学的組成物であって、有効量の請求項1~8のいずれか一項記載の二官能性化合物を含む、前記薬学的組成物。

**【請求項 11】**

前記疾患が、がんまたは増殖性疾患である、請求項10記載の薬学的組成物。

**【請求項 12】**

前記がんが、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肝がん、膵がん、脳がん、腎が  
50

ん、卵巣がん、胃がん(stomach cancer)、皮膚がん、骨がん、胃がん(gastric cancer)、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞がん、乳頭状腫がん、頭頸部扁平上皮細胞がん、白血病、リンパ腫、または骨髄腫である、請求項11記載の薬学的組成物。

#### 【請求項13】

前記疾患が、炎症、関節炎、関節リウマチ、脊椎関節症、痛風性関節炎、骨関節炎、若年性関節炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、皮膚関連状態、乾癬、湿疹、皮膚炎、神経炎症、アレルギー、疼痛、神経因性疼痛、発熱、肺障害、肺炎症、成人呼吸促迫症候群、肺サルコイドーシス、喘息、ケイ肺症、慢性肺炎症性疾患、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、心血管疾患、動脈硬化症、心筋梗塞、血栓症、うつ血性心不全、心再灌流傷害、再狭窄、心筋症、脳卒中、虚血性/出血性脳卒中、再灌流傷害、腎再灌流傷害、脳虚血、虚血、神経変性障害、肝疾患、腎炎、胃腸症状、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、潰瘍性疾患、胃潰瘍、敗血症、敗血症性ショック、グラム陰性敗血症、マラリア、髄膜炎、HIV感染症、悪液質、後天性免疫不全症候群(エイズ)に続発する悪液質、エイズ、肺炎、筋肉痛、インフルエンザ、自己免疫疾患、骨粗鬆症、多発性硬化症、がん、白血病、リンパ腫、直腸結腸がん、脳がん、骨がん、上皮細胞由来新生物、基底細胞がん、腺がん、胃腸がん、口唇がん、口がん、食道がん、小腸がん、胃がん、結腸がん、肝がん、膀胱がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、肺がん、乳がん、皮膚がん、扁平上皮細胞がん、基底細胞がん、前立腺がん、腎細胞がん、慢性骨髓性白血病(CML)、急性骨髓性白血病(AML)、急性前骨髓球性白血病(APL)、血管新生、転移、中枢神経系障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、末梢神経障害、またはB細胞リンパ腫である、請求項10記載の薬学的組成物。  
10

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【技術分野】

##### 【0001】

関連出願

本出願は、2016年4月22日提出の米国特許仮出願第62/326,581号に対する優先権およびその恩典を主張し、その全内容は参照により本明細書に組み入れられる。

##### 【0002】

政府支援

本発明は、米国立衛生研究所により授与された認可番号R01 CA179483の下、政府支援により行った。政府は本発明において一定の権利を有する。

  
30

##### 【背景技術】

##### 【0003】

背景

ユビキチン・プロテアソーム系(UPP)は、タンパク質を調節し、誤って折り畳まれた、または異常なタンパク質を分解する、重要な経路である。UPPは多数の細胞プロセスにとって中心的であり、欠陥があるかまたは不均衡であると、様々な疾患の病因につながる。ユビキチンの特定のタンパク質基質への共有結合は、E3ユビキチンリガーゼの作用を通じて達成される。これらのリガーゼは500を超える異なるタンパク質を含み、それらのE3機能活性の構造要素によって規定される多数のクラスに分類される。例えば、セレブロン(CRBN)はdamaged DNA binding protein 1(DDB1)と相互作用して、カリン4と共にE3ユビキチンリガーゼ複合体を形成し、ここでCRBNによって認識されるタンパク質はユビキチン化され、プロテアソームによって分解される。様々な免疫調節薬(IMiD)、例えば、サリドマイドおよびレナリドマイドはCRBNに結合し、通常の細胞機能の維持に関するタンパク質因子のユビキチン化および分解におけるCRBNの役割を調節する。  
40

##### 【0004】

標的タンパク質結合部分およびE3ユビキチンリガーゼ結合部分からなる二官能性化合物は、選択されたタンパク質のプロテアソーム介在性分解を誘発することが明らかにされている。これらの薬物様分子は、タンパク質発現の一時的制御の可能性を提供し、疾患の治療のための生化学的試薬として有用であろう。

  
50

## 【0005】

サイクリン依存性キナーゼは、多数のシグナル伝達経路を統合して細胞周期または遺伝子転写のいずれかを制御する、キナーゼファミリーである。CDK1、2、4および6は、細胞周期の移行を駆動する重大な酵素である。例えば、CDK1は有糸分裂進行の鍵となる決定子であり、CDK2はS期のDNA複製を調節し、CDK4/6はRbタンパク質のリン酸化により細胞周期制御に関わる遺伝子の発現を活性化して、細胞周期をG0またはG1期からS期へと駆動する。CDK7、9および12は、細胞周期を直接促進する代わりに、転写を調節する、公知の酵素である。CDK7は、転写開始の調節を担うTFI IH複合体の酵素構成要素であり、かつCDK9およびCDK12は、転写伸長および処理を調節する。

## 【0006】

CDKの分解は細胞状態に対して大きな影響を有し、しばしば発がん性と特定されることが明らかにされている。多くの選択的または汎CDK小分子阻害剤が特定されているが、公知の阻害剤のほとんどは高い全身薬物濃度が得られないために臨床試験で失敗している。最近になって、CDK7共有結合性阻害剤、THZ1の開発により、不可逆的結合剤は可逆的CDK結合剤よりもすぐれていることが示された。

## 【0007】

CDK9などのサイクリン依存性キナーゼを阻害するための代替戦略が必要とされている。現在のところ、CDK9を標的とする代替作用メカニズムを有する適切な化合物はない。本出願はこの必要性に取り組むものである。

## 【発明の概要】

## 【0008】

## 概要

本出願は、標的タンパク質を分解のためにE3ユビキチンリガーゼへと動員するようはたらく、新規二官能性化合物、ならびにその調製法および使用に関する。当該二官能性化合物は式Xのものである：



式中、

標的化リガンドは、サイクリン依存性キナーゼ（例えば、CDK9）などの標的タンパク質に結合することができ；

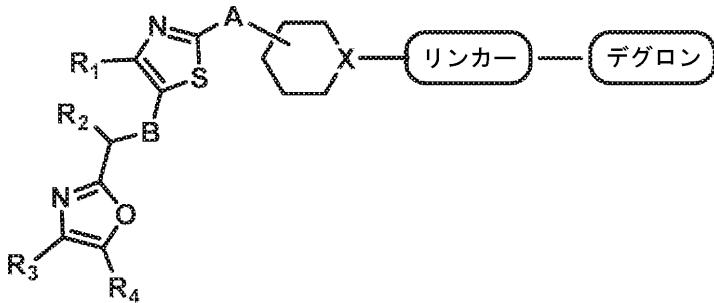
リンカーは、標的化リガンドおよびデグロンに共有結合している基であり；かつ  
デグロンは、E3ユビキチンリガーゼ（例えば、セレブロン）などのユビキチンリガーゼに結合することができる。

## 【0009】

本出願は、E3ユビキチンリガーゼ結合部分を標的タンパク質結合リガンドに連結する二官能性化合物を含む、二官能性化合物の使用を通じてのタンパク質の標的分解にも関する。

## 【0010】

本出願は、式Iの二官能性化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、立体異性体、もしくは薬学的に許容される塩にも関する：



(I)

標的化リガンド

10

20

30

40

50

式中、

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、A、B、およびXは、それぞれ本明細書の定義のとおりであり；

リンカーは、



およびデグロンに共有結合している基であり；

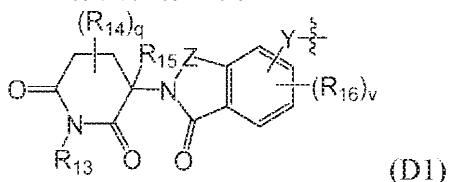
デグロンは、E3ユビキチンリガーゼ（例えば、セレブロン）などのユビキチンリガーゼに結合することができ；かつ

標的化リガンドは、CDK9などの標的タンパク質に結合することができる。

【0011】

10

本出願はさらに、式D1のデグロン、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは立体異性体に関する：

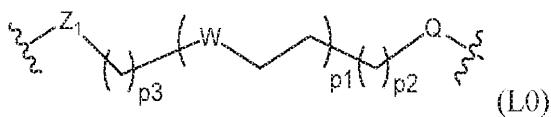


式中、Y、Z、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、v、およびqは、それぞれ本明細書の定義のとおりである。

【0012】

20

本出願はさらに、式L0のリンカー、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは立体異性体に関する：



式中、 $p_1$ 、 $p_2$ 、 $p_3$ 、W、Q、および $Z_1$ は、それぞれ本明細書の定義のとおりであり、リンカーリンカーはQの隣の



を介してデグロンに共有結合しており、かつ $Z_1$ の隣の



を介して標的化リガンドに共有結合している。

【0013】

30

本出願は、治療的有効量の本出願の二官能性化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、立体異性体、もしくは薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物にも関する。

【0014】

40

本出願の別の局面は、キナーゼ（例えば、CDK9）を阻害する方法に関する。当該方法は、それを必要としている対象に有効量の本出願の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、あるいは本出願の薬学的組成物を投与する段階を含む。

【0015】

本出願の別の局面は、キナーゼ（例えば、CDK9）の量を調節する（例えば、減少させる）方法に関する。当該方法は、それを必要としている対象に治療的有効量の本出願の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、あるいは本出願の薬学的組成物を投与する段階を含む。

【0016】

本出願の別の局面は、疾患（例えば、CDK9が関与する疾患）を治療または予防する方法に関する。当該方法は、それを必要としている対象に有効量の本出願の二官能性化合物、

50

またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、あるいは本出願の薬学的組成物を投与する段階を含む。1つの局面において、疾患はキナーゼ（例えば、CDK9）介在性障害である。1つの局面において、疾患は増殖性疾患（例えば、CDK9が関与する増殖性疾患）である。

#### 【0017】

本出願の別の局面は、がん細胞が活性化CDK9を含むか、または対象ががんの治療もしくは予防のためにCDK9の阻害を必要としていると特定される、対象のがんを治療または予防する方法に関する。当該方法は、対象に有効量の本出願の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、あるいは本出願の薬学的組成物を投与する段階を含む。

10

#### 【0018】

本出願の別の局面は、本出願の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体から選択される、CDK9活性を阻害することができる二官能性化合物を含むキットに関する。

#### 【0019】

本出願の別の局面は、本出願の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体から選択される、CDK9の量を調節する（例えば、減少させる）ことことができる二官能性化合物を含むキットに関する。

#### 【0020】

本出願の別の局面は、キナーゼ（例えば、CDK9）を阻害するため、またはキナーゼ（例えば、CDK9）の量を調節する（例えば、減少させる）ための医薬の製造において用いるための、本出願の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、あるいは本出願の薬学的組成物に関する。

20

#### 【0021】

本出願の別の局面は、疾患（例えば、CDK9が関与する疾患）を治療または予防するための医薬の製造において用いるための、本出願の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、あるいは本出願の薬学的組成物に関する。1つの局面において、疾患はキナーゼ（例えば、CDK9）介在性障害である。1つの局面において、疾患は増殖性疾患（例えば、CDK9が関与する増殖性疾患）である。

30

#### 【0022】

本出願の別の局面は、がん細胞が活性化CDK9を含むか、または対象ががんの治療もしくは予防のためにCDK9の阻害を必要としていると特定される、対象のがんを治療または予防するための医薬の製造において用いるための、本出願の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、あるいは本出願の薬学的組成物に関する。

#### 【0023】

本出願の別の局面は、キナーゼ（例えば、CDK9）を阻害するかまたはキナーゼ（例えば、CDK9）の量を調節する（例えば、減少させる）際に用いるための、本出願の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、あるいは本出願の薬学的組成物に関する。

40

#### 【0024】

本出願の別の局面は、疾患（例えば、CDK9が関与する疾患）の治療または予防において用いるための、本出願の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、あるいは本出願の薬学的組成物に関する。1つの局面において、疾患はキナーゼ（例えば、CDK9）介在性障害である。1つの局面において、疾患は増殖性疾患（例えば、CDK9が関与する増殖性疾患）である。

#### 【0025】

50

本出願の別の局面は、がん細胞が活性化CDK9を含むか、または対象ががんの治療もしくは予防のためにCDK9の阻害を必要としていると特定される、対象のがんの治療または予防において用いるための、本出願の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体、あるいは本出願の薬学的組成物に関する。

#### 【0026】

本出願は、がんおよび転移などの疾患の治療または予防における治療剤である、CDK9の阻害剤を提供する。

#### 【0027】

本出願はさらに、公知のCDK9阻害剤に比べて、有効特性および/または安全特性が改善された化合物および組成物を提供する。本出願は、がんおよび転移を含む様々な型の疾患の治療において、CDK9キナーゼに対する新規作用メカニズムを有する作用物質も提供する。

10

#### 【0028】

本出願の化合物および方法は、がんなどの、病原性または発がん性の内在性タンパク質(例えば、CDK9)が関与する(一因となる)疾患または障害の治療における、未だ満たされていない必要性に取り組む。

#### 【0029】

本開示の詳細を、以下の添付の説明において示す。本明細書に記載のものに類似または同等の方法および材料を本出願の実施または試験において用い得るが、例示的方法および材料をここで記載する。矛盾がある場合、定義を含む本明細書が支配することになる。加えて、材料、方法、および実施例は例示にすぎず、限定を意図するものではない。本開示の他の特徴、目的、および利点は説明から、および特許請求の範囲から明らかになるであろう。本明細書および添付の特許請求の範囲において、文脈がそうではないと明らかに示さないかぎり、単数形は複数形も含む。別に定義されないかぎり、本明細書において用いられるすべての技術および科学用語は、本開示が属する分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。

20

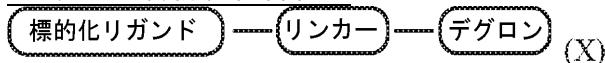
#### 【0030】

本出願の全体を通して引用されるすべての参照文(参照文献、発行された特許、公開された特許出願、および同時係属中の特許出願を含む)の内容は、その全体が参照により本明細書に明白に組み入れられる。本明細書において引用される参照文は本出願に対する先行技術であると認められるものではない。

30

#### [本発明1001]

式Xの二官能性化合物：



式中、

標的化リガンドは、CDK9に結合することができ；

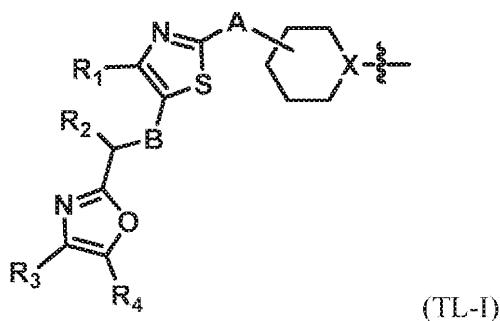
リンカーは、標的化リガンドおよびデグロンに共有結合している基であり；かつ

デグロンは、ユビキチンリガーゼに結合することができる。

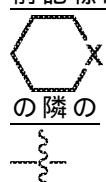
40

#### [本発明1002]

標的化リガンドが、式TL-1のもの、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、立体異性体、もしくは薬学的に許容される塩である、本発明1001の二官能性化合物：



(TL-I)

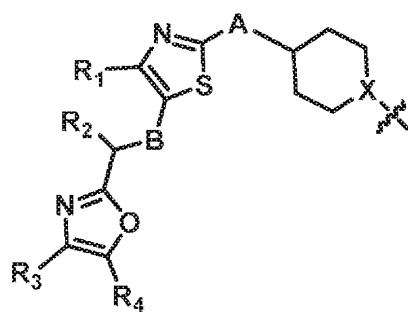
式中、Aは、O、NR<sub>5</sub>、またはNR<sub>5</sub>C(O)であり；Bは、S(O)<sub>t</sub>、O、またはNR<sub>6</sub>であり；Xは、NまたはCHであり；R<sub>1</sub>は、H、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル、または(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルキルであり；R<sub>2</sub>は、H、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル、または(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルキルであり；R<sub>3</sub>は、H、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルコキシ、または(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルコキシであり；R<sub>4</sub>は、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルコキシ、または(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルコキシであり；R<sub>5</sub>は、Hまたは(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキルであり；R<sub>6</sub>は、Hまたは(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキルであり；かつtは、0、1、2、または3であり；前記標的化リガンドはを介して前記リンカーに結合している。[本発明1003]AがNHまたはNHC(O)である、本発明1002の二官能性化合物。

30

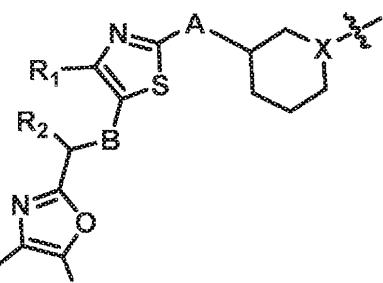
[本発明1004]BがSである、本発明1002または1003の二官能性化合物。[本発明1005]R<sub>1</sub>がHである、本発明1002～1004のいずれかの二官能性化合物。[本発明1006]R<sub>2</sub>がHである、本発明1002～1005のいずれかの二官能性化合物。[本発明1007]R<sub>3</sub>がHである、本発明1002～1006のいずれかの二官能性化合物。[本発明1008]R<sub>4</sub>が(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキルである、本発明1002～1007のいずれかの二官能性化合物。

40

[本発明1009]XがNである、本発明1002～1008のいずれかの二官能性化合物。[本発明1010]XがCHである、本発明1002～1008のいずれかの二官能性化合物。[本発明1011]前記標的化リガンドが、式TL-1aまたはTL-1bのもの：



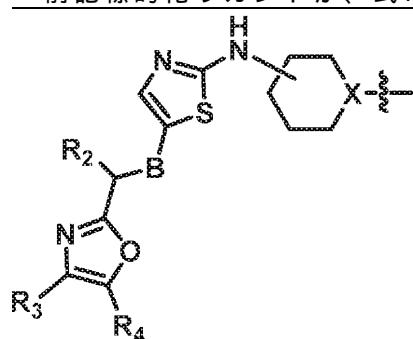
(TL-Ia) または

である、本発明1002の二官能性化合物。

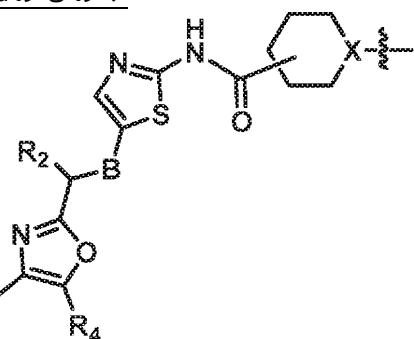
(TL-Ib)

[本発明1012]

10

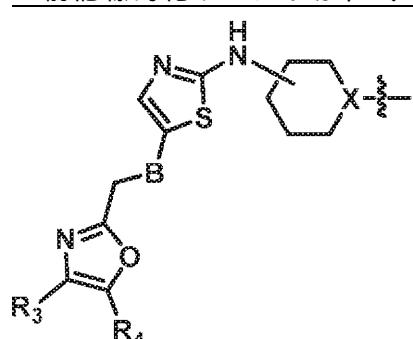
前記標的化リガンドが、式TL-IcまたはTL-Idのもの：

(TL-Ic) または

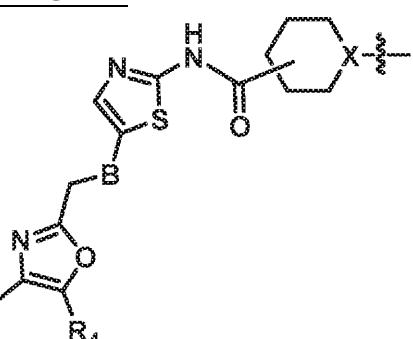
である、本発明1002の二官能性化合物。

(TL-Id)

20

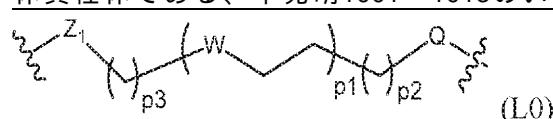
[本発明1013]前記標的化リガンドが、式TL-IeまたはTL-Ifのもの：

(TL-Ie) または

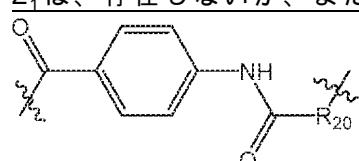
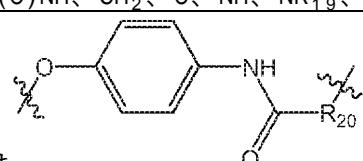
である、本発明1002の二官能性化合物。

(TL-If)

30

[本発明1014]前記リンカーが、式L0のもの、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは立体異性体である、本発明1001～1013のいずれかの二官能性化合物：式中、

40

p1は、0～12から選択される整数であり；p2は、0～12から選択される整数であり；p3は、1～6から選択される整数であり；各Wは独立に、存在しないか、またはCH2、O、S、NH、もしくはNR19であり；Z1は、存在しないか、またはCH2C(O)NH、CH2、O、NH、NR19、, および

50

であり；

各R<sub>19</sub>は独立に、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルであり；

$R_{20}$ は、存在しないか、または $CH=CH$ 、 $CH=CH(CH_2)_{1\sim 3}$ 、もしくは $(CH_2)_{1\sim 3}CH=CH$ であり、

ここで $R_{20}$ は前記リンカーの残りの部分に結合しており；

Qは、存在しないかまたはNHC(O)CH<sub>3</sub>であり、

前記リンカーは、Qの隣の

1

を介してデグロンに共有結合しており、かつ $Z_1$ の隣の

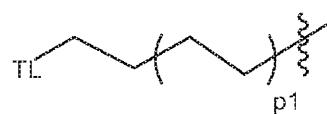
1

を介して標的化リガンドに共有結合している。

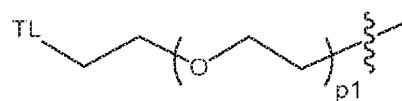
[本発明1015]

前記 リンカーが

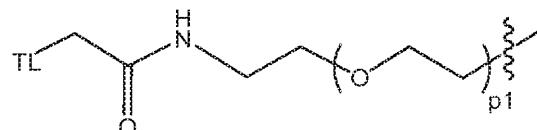
10



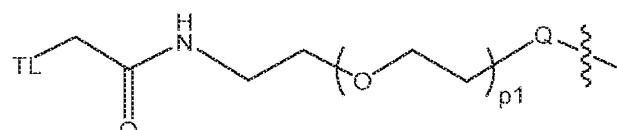
(L1),



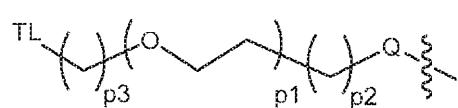
(L2),



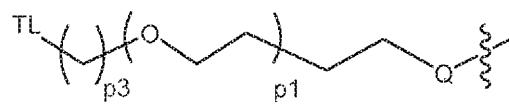
(L3), 10



(L4),



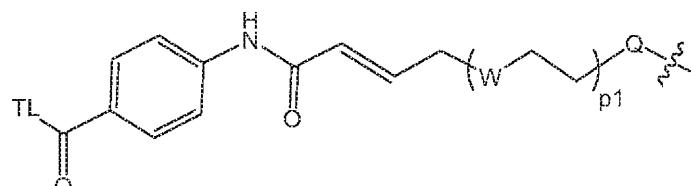
(L5),



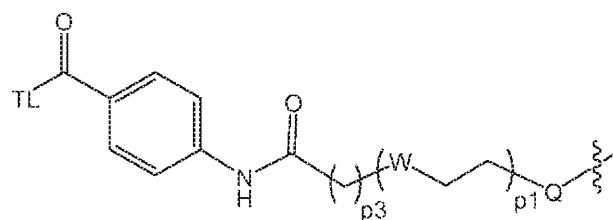
(L6), 20



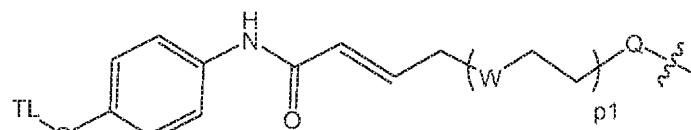
(L7),



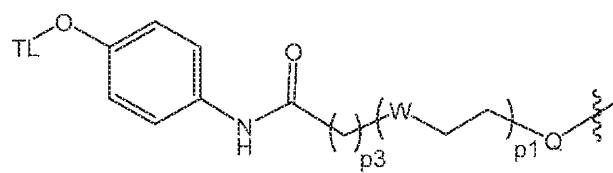
(L8), 30



(L9),



(L10), および 40

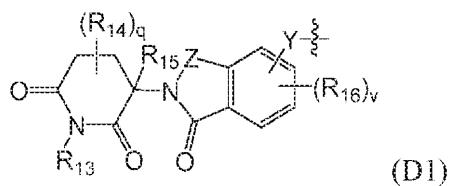


(L11),

から選択される、本発明1014の二官能性化合物。

[本発明1016]

前記デグロンが、式D1のもの、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは立体異性体である、本発明1001～1015のいずれかの二官能性化合物：



式中、

Yは、結合、 $(CH_2)_{1 \sim 6}$ 、 $(CH_2)_{0 \sim 6}-O$ 、 $(CH_2)_{0 \sim 6}-C(O)NR_{11}$ 、 $(CH_2)_{0 \sim 6}-NR_{11}C(O)$ 、 $(CH_2)_{0 \sim 6}-NH$ 、または $(CH_2)_{0 \sim 6}-NR_{12}$ であり；

Zは、C(O)または $C(R_{13})_2$ であり；

R<sub>11</sub>は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R<sub>12</sub>は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各R<sub>13</sub>は独立に、Hまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

各R<sub>14</sub>は独立に、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R<sub>15</sub>は、H、重水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、F、またはClであり；

各R<sub>16</sub>は独立に、ハロゲン、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり；

qは、0、1、または2であり；かつ

vは、0、1、2、または3であり、

前記デグロンは



10

を介して前記リンカーに共有結合している。

[本発明1017]

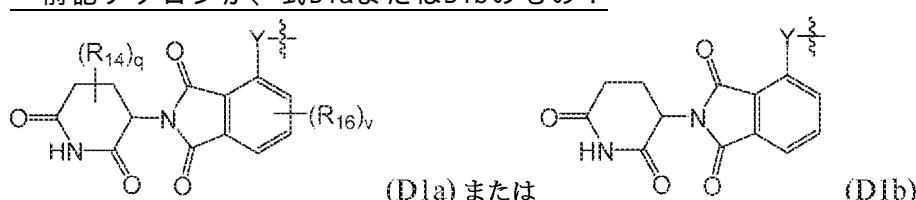
ZがC(O)である、本発明1016の二官能性化合物。

[本発明1018]

Yが、結合、O、またはNHである、本発明1016または1017の二官能性化合物。

[本発明1019]

前記デグロンが、式D1aまたはD1bのもの：

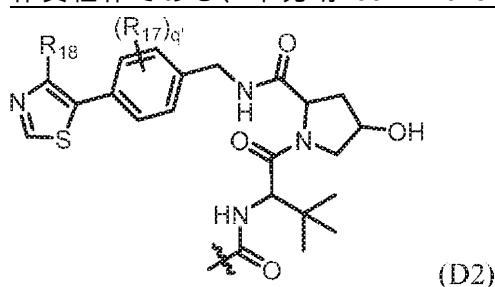


20

である、本発明1016～1018のいずれかの二官能性化合物。

[本発明1020]

前記デグロンが、式D2のもの、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは立体異性体である、本発明1001～1015のいずれかの二官能性化合物：



30

式中、

各R<sub>17</sub>は独立に $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

q'は、0、1、2、3または4であり；かつ

R<sub>18</sub>は、Hまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

前記デグロンは

40



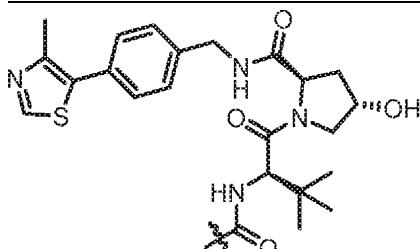
を介して別の部分に共有結合している。

[本発明1021]

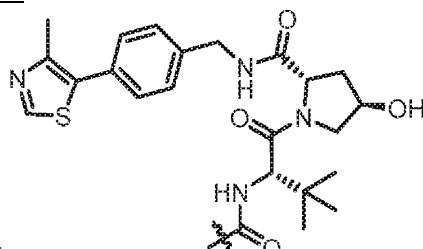
R<sub>18</sub>がメチルである、本発明1020の二官能性化合物。

[本発明1022]

前記デグロンが、式D2aまたはD2bのもの：



(D2a) または



(D2b)

10

である、本発明1020の二官能性化合物。

[本発明1023]

治療的有効量の本発明1001～1022のいずれかの二官能性化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、立体異性体、もしくは薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

[本発明1024]

キナーゼを阻害するかまたはキナーゼの量を調節する方法であって、それを必要としている対象に有効量の本発明1001～1022のいずれかの二官能性化合物を投与する段階を含む、前記方法。

20

[本発明1025]

サイクリン依存性キナーゼ9 (CDK9) を阻害するかまたはその量を調節する方法であって、それを必要としている対象に有効量の本発明1001～1022のいずれかの化合物を投与する段階を含む、前記方法。

[本発明1026]

CDK9が関与する疾患を治療または予防する方法であって、それを必要としている対象に有効量の本発明1001～1022のいずれかの化合物を投与する段階を含む、前記方法。

30

[本発明1027]

前記疾患が、がんまたは増殖性疾患である、本発明1026の方法。

[本発明1028]

前記がんが、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肝がん、膵がん、脳がん、腎がん、卵巣がん、胃がん (stomach cancer) 、皮膚がん、骨がん、胃がん (gastric cancer) 、乳がん、膵がん、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞がん、乳頭状腫瘍がん、頭頸部扁平上皮細胞がん、白血病、リンパ腫、骨髄腫、または固形腫瘍である、本発明1027の方法。

[本発明1029]

前記疾患が、炎症、関節炎、関節リウマチ、脊椎関節症、痛風性関節炎、骨関節炎、若年性関節炎、および他の関節炎状態、全身性エリテマトーデス (SLE) 、皮膚関連状態、乾癬、湿疹、熱傷、皮膚炎、神経炎症、アレルギー、疼痛、神経因性疼痛、発熱、肺障害、肺炎症、成人呼吸促迫症候群、肺サルコイドーシス、喘息、ケイ肺症、慢性肺炎症性疾患、および慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 、心血管疾患、動脈硬化症、心筋梗塞 (心筋梗塞後症候群を含む) 、血栓症、うっ血性心不全、心再灌流傷害、ならびに高血圧および/または心不全に伴う合併症、例えば、血管器官損傷、再狭窄、心筋症、虚血性脳卒中および出血性脳卒中を含む脳卒中、再灌流傷害、腎再灌流傷害、脳卒中および脳虚血を含む虚血、ならびに心臓/冠動脈バイパスが原因の虚血、神経変性障害、肝疾患および腎炎、胃腸症状、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、潰瘍性疾患、胃潰瘍、ウイルスおよび細菌感染症、敗血症、敗血症性ショック、グラム陰性敗血症、マラリア、髄膜炎、HIV感染症、日和見感染、感染症または悪性病変に続発する悪液質、後天

40

50

性免疫不全症候群（エイズ）に続発する悪液質、エイズ、ARC（エイズ関連症候群）、肺炎、ヘルペスウイルス、感染症による筋肉痛、インフルエンザ、自己免疫疾患、移植片対宿主反応および同種移植片拒絶、骨吸収疾患の治療、骨粗鬆症、多発性硬化症、がん、白血病、リンパ腫、直腸結腸がん、脳がん、骨がん、上皮細胞由来新生物（上皮がん）、基底細胞がん、腺がん、胃腸がん、口唇がん、口がん、食道がん、小腸がん、胃がん、結腸がん、肝がん、膀胱がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、肺がん、乳がん、皮膚がん、扁平上皮細胞および/または基底細胞がん、前立腺がん、腎細胞がん、および体中の上皮細胞に発症する他の公知のがん、慢性骨髓性白血病（CML）、急性骨髓性白血病（AML）および急性前骨髓球性白血病（APL）、新生物を含む血管新生、転移、中枢神経系障害、炎症またはアポトーシス成分を有する中枢神経系障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、および末梢神経障害、またはB細胞リンパ腫である、本発明1026の方法。

#### [本発明1030]

CDK9が関与する疾患を治療または予防するための医薬の製造において用いるための、本発明1001～1022のいずれかの二官能性化合物。

#### [本発明1031]

CDK9が関与する疾患の治療または予防において用いるための、本発明1001～1022のいずれかの二官能性化合物。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0031】

【図1】図1は、野生型（WT）またはセレブロンノックアウト（CRBN-/-）細胞における様々な濃度の化合物I-1、化合物I-2、および化合物I-3の抗増殖効果を示すグラフである。抗増殖効果は処理の72時間後に評価した。化合物I-3は、WT Molt4細胞で抗増殖効果を示したが、CRBN-/-細胞では示さなかった。

【図2】図2は、500nMのDMSO、SNS032、化合物I-1、化合物I-2、もしくは化合物I-3単独、または5uMのMG132（プロテアソーム分解を阻止する）との組み合わせで6時間処理したJurkat細胞におけるCDK1、CDK2、CDK7、CDK9、CDK12、CDK13、およびチューブリンのレベルを示すウェスタンプロットである。化合物I-3で処理した細胞は、CDK9の完全分解、ならびにCDK12およびCDK13の部分分解を示した。細胞をMG132で同時処理した場合、CDK9の分解は低減したが、CDK12およびCDK13の分解は消失した。

【図3】図3は、DMSOまたは様々な濃度の化合物I-3単独、または5 μMのMG132と共に6時間処理したJurkat細胞におけるCDK1、CDK2、CDK7、CDK9、CDK13、およびチューブリンのレベルを示すウェスタンプロットである。化合物I-3は低濃度でCDK9に対する特異性を示し、高濃度でCDK13分解を示す。MG132との同時処理はCDK9の分解を消失させた。

【図4】図4は、DMSOまたは様々な濃度のSNS032もしくは化合物I-3で6時間処理したJurkat細胞におけるSer2、CDK9、およびチューブリンのレベルを示すウェスタンプロットである。Ser2リン酸化はSNS-032または化合物I-3での処理により低減し、化合物I-3がCDK9の下流で効果を示すことを明らかにした。

【図5】図5は、DMSOまたは500nMの化合物I-3で処理したJurkat細胞における様々な時点でのCDK9、CDK12、CDK13、およびチューブリンのレベルを示すウェスタンプロットである。経時的なCDK9レベルの低減が観察されたが、CDK12およびCDK13レベルには影響がなかった。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0032】

#### 詳細な説明

#### 本出願の化合物

本出願は、標的タンパク質のユビキチン化およびプロテオソーム分解のモジュレーターとしての有用性を有する二官能性化合物、特に本出願の二官能性化合物によって分解および/またはそれ以外に阻害されるポリペプチドまたはタンパク質に結合することができる部分を含む化合物に関する。特に、本出願は、セレブロンなどのE3ユビキチンリガーゼに

10

20

30

40

50

結合することができる、サリドマイド様部分などの部分、例えば、小分子部分（すなわち、2,000、1,000、500、または200ダルトン未満の分子量を有する）、および標的タンパク質をユビキチンリガーゼの近くに配置してそのタンパク質の分解（および/または阻害）を行うような様式で、標的タンパク質に結合することができるリガンドを含む、化合物を目的とする。

**【0033】**

1つの態様において、本出願は式Xの二官能性化合物を提供する：

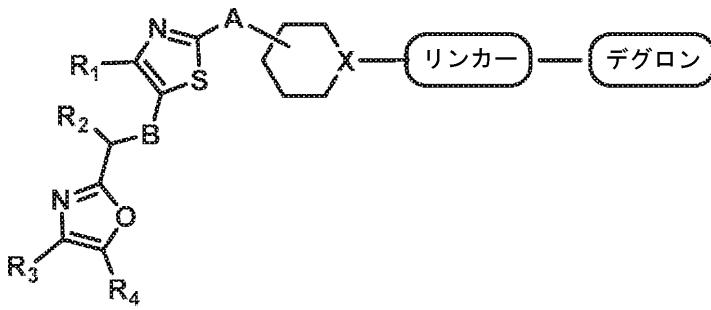


式中、

標的化リガンドは、CDK9などの標的タンパク質に結合することができ；  
リンカーは、標的化リガンドおよびデグロンに共有結合している基であり；かつ  
デグロンは、E3ユビキチンリガーゼ（例えば、セレブロン）などのユビキチンリガーゼに  
結合することができる。

**【0034】**

1つの態様において、本出願は、式Iの化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、立体異性体、もしくは薬学的に許容される塩を提供する：

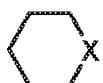


標的化リガンド

式中、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、A、B、X、およびnは、それぞれ本明細書の定義のとおりであり；

リンカーは、



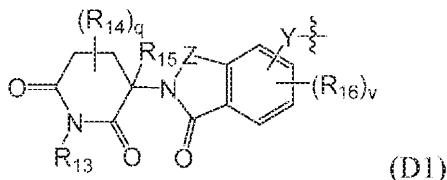
およびデグロンに共有結合している基であり；

デグロンは、E3ユビキチンリガーゼ（例えば、セレブロン）などのユビキチンリガーゼに  
結合することができ；かつ

標的化リガンドは、CDK9などの標的タンパク質に結合することができる。

**【0035】**

本出願はさらに、式D1のデグロン、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは立体異性体に関する：



式中、Y、Z、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>、q、およびvは、それぞれ本明細書の定義のとおりである。

**【0036】**

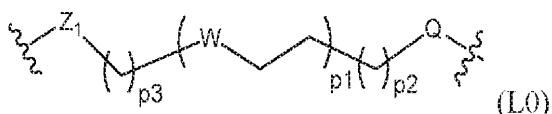
本出願はさらに、式L0のリンカー、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは立体異性体に関する：

10

20

30

40



式中、p1、p2、p3、W、Q、およびZ<sub>1</sub>は、それぞれ本明細書の定義のとおりであり、リンカーはQの隣の



を介してデグロンに共有結合しており、かつZ<sub>1</sub>の隣の



10

を介して標的化リガンドに共有結合している。

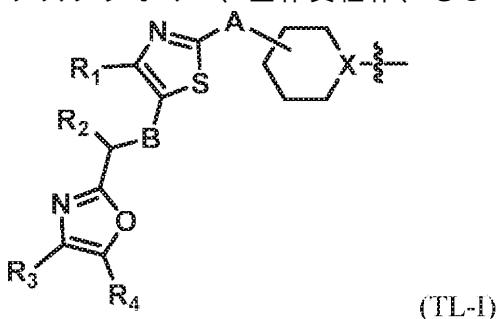
#### 【0037】

#### 標的化リガンド

標的化リガンド(TL)(または標的タンパク質部分もしくは標的タンパク質リガンドもしくはリガンド)は、CDK9などの関心対象の標的タンパク質に結合することができる小分子である。

#### 【0038】

1つの態様において、標的化リガンドは、式TL-Iの化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、立体異性体、もしくは薬学的に許容される塩である：



20

式中、

Aは、O、NR<sub>5</sub>、またはNR<sub>5</sub>C(O)であり；

Bは、S(O)<sub>t</sub>、O、またはNR<sub>6</sub>であり；

30

Xは、NまたはCHであり；

R<sub>1</sub>は、H、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル、または(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルキルであり；

R<sub>2</sub>は、H、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル、または(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルキルであり；

R<sub>3</sub>は、H、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルコキシ、または(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルコキシであり；

R<sub>4</sub>は、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルコキシ、または(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルコキシであり；

R<sub>5</sub>は、Hまたは(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキルであり；

R<sub>6</sub>は、Hまたは(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキルであり；かつ

tは、0、1、2、または3であり；

40

ここで標的化リガンドは



の隣の



を介してリンカーに結合している。

#### 【0039】

いくつかの態様において、AはOである。いくつかの態様において、AはNR<sub>5</sub>またはNR<sub>5</sub>C(O)である。他の態様において、AはNHまたはNHC(O)である。他の態様において、AはNHであ

50

る。他の態様において、AはNHC(O)である。

**【0040】**

いくつかの態様において、BはOである。いくつかの態様において、Bは、S、SO、またはS(O)<sub>2</sub>である。いくつかの態様において、BはSである。いくつかの態様において、BはNR<sub>6</sub>である。いくつかの態様において、BはNHである。

**【0041】**

いくつかの態様において、XはNである。他の態様において、XはCHである。

**【0042】**

いくつかの態様において、R<sub>1</sub>は、Hまたは(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、またはt-ブチル)である。いくつかの態様において、R<sub>1</sub>は、Hまたは(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、またはi-プロピル)である。他の態様において、R<sub>1</sub>は、H、メチル、またはエチルである。他の態様において、R<sub>1</sub>は、Hまたはメチルである。さらなる態様において、R<sub>1</sub>はHである。

**【0043】**

いくつかの態様において、R<sub>2</sub>は、Hまたは(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、またはt-ブチル)である。いくつかの態様において、R<sub>2</sub>は、Hまたは(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、またはi-プロピル)である。他の態様において、R<sub>2</sub>は、H、メチル、またはエチルである。他の態様において、R<sub>2</sub>は、Hまたはメチルである。さらなる態様において、R<sub>2</sub>はHである。

**【0044】**

いくつかの態様において、R<sub>3</sub>はHである。他の態様において、R<sub>3</sub>は、H、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル、または(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルコキシである。他の態様において、R<sub>3</sub>は、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルキル、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルコキシ、または(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルコキシである。他の態様において、R<sub>3</sub>は、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルキルまたは(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルコキシである。他の態様において、R<sub>3</sub>は、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、またはt-ブチル)である。他の態様において、R<sub>3</sub>は、Hまたはメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、またはt-ブチルである。他の態様において、R<sub>3</sub>は、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、またはt-ブチルである。他の態様において、R<sub>3</sub>は、i-ブチルまたはt-ブチルである。他の態様において、R<sub>3</sub>は、Hまたはt-ブチルである。他の態様において、R<sub>3</sub>はt-ブチルである。

**【0045】**

いくつかの態様において、R<sub>4</sub>は、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキルまたは(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルコキシである。他の態様において、R<sub>4</sub>は、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルキルまたは(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)ハロアルコキシである。他の態様において、R<sub>4</sub>は、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>)アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、またはt-ブチル)である。他の態様において、R<sub>4</sub>はt-ブチルである。

**【0046】**

いくつかの態様において、R<sub>5</sub>は、Hまたは(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、またはi-プロピル)である。他の態様において、R<sub>5</sub>は、H、メチル、またはエチルである。他の態様において、R<sub>5</sub>は、Hまたはメチルである。さらなる態様において、R<sub>5</sub>はHである。

**【0047】**

いくつかの態様において、R<sub>6</sub>は、Hまたは(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、またはi-プロピル)である。他の態様において、R<sub>6</sub>は、H、メチル、またはエチルである。他の態様において、R<sub>6</sub>は、Hまたはメチルである。さらなる態様において、R<sub>6</sub>はHである。

**【0048】**

いくつかの態様において、tは0である。他の態様において、tは1である。他の態様において、tは2である。他の態様において、tは0または1である。他の態様において、tは1ま

10

20

30

40

50

たは2である。

**【0049】**

A、B、X、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、およびtのいずれかについて本明細書において記載する任意の基は、A、B、X、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、およびtの残りの1つまたは複数について本明細書において記載する任意の基と組み合わせることができ、リンカーについて本明細書において記載する任意の基とさらに組み合わせてもよい。

**【0050】**

式TL-1の標的化リガンドについて：

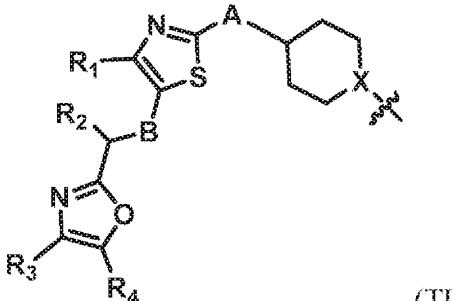
- (1) 1つの態様において、XはNであり、かつAはNR<sub>5</sub>C(O)である。 10
- (2) 1つの態様において、XはCHであり、かつAはNR<sub>5</sub>C(O)である。
- (3) 1つの態様において、XはNであり、かつAはNHC(O)である。
- (4) 1つの態様において、XはCHであり、かつAはNHC(O)である。
- (5) 1つの態様において、XはNであり、かつAはNR<sub>5</sub>である。
- (6) 1つの態様において、XはCHであり、かつAはNR<sub>5</sub>である。
- (7) 1つの態様において、XはNであり、かつAはNHである。
- (8) 1つの態様において、XはCHであり、かつAはNHである。
- (9) 1つの態様において、XはNであり、AはNR<sub>5</sub>C(O)であり、かつBはSである。
- (10) 1つの態様において、XはCHであり、AはNR<sub>5</sub>C(O)であり、かつBはSである。
- (11) 1つの態様において、XはNであり、AはNHC(O)であり、かつBはSである。 20
- (12) 1つの態様において、XはCHであり、AはNHC(O)であり、かつBはSである。
- (13) 1つの態様において、XはNであり、AはNR<sub>5</sub>であり、かつBはSである。
- (14) 1つの態様において、XはCHであり、AはNR<sub>5</sub>であり、かつBはSである。
- (15) 1つの態様において、XはNであり、AはNHであり、かつBはSである。
- (16) 1つの態様において、XはCHであり、AはNHであり、かつBはSである。
- (17) 1つの態様において、XはNであり、AはNR<sub>5</sub>C(O)であり、BはSであり、かつR<sub>1</sub>はHである。 30
- (18) 1つの態様において、XはCHであり、AはNR<sub>5</sub>C(O)であり、BはSであり、かつR<sub>1</sub>はHである。
- (19) 1つの態様において、XはNであり、AはNHC(O)であり、BはSであり、かつR<sub>1</sub>はHである。
- (20) 1つの態様において、XはCHであり、AはNHC(O)であり、BはSであり、かつR<sub>1</sub>はHである。 30
- (21) 1つの態様において、XはNであり、AはNR<sub>5</sub>であり、BはSであり、かつR<sub>1</sub>はHである。
- (22) 1つの態様において、XはCHであり、AはNR<sub>5</sub>であり、BはSであり、かつR<sub>1</sub>はHである。
- (23) 1つの態様において、XはNであり、AはNHであり、BはSであり、かつR<sub>1</sub>はHである。
- (24) 1つの態様において、XはCHであり、AはNHであり、BはSであり、かつR<sub>1</sub>はHである。
- (25) 1つの態様において、XはNであり、AはNR<sub>5</sub>C(O)であり、BはSであり、R<sub>1</sub>はHであり、かつR<sub>2</sub>はHである。 40
- (26) 1つの態様において、XはCHであり、AはNR<sub>5</sub>C(O)であり、BはSであり、R<sub>1</sub>はHであり、かつR<sub>2</sub>はHである。
- (27) 1つの態様において、XはNであり、AはNHC(O)であり、BはSであり、R<sub>1</sub>はHであり、かつR<sub>2</sub>はHである。
- (28) 1つの態様において、XはCHであり、AはNHC(O)であり、BはSであり、R<sub>1</sub>はHであり、かつR<sub>2</sub>はHである。
- (29) 1つの態様において、XはNであり、AはNR<sub>5</sub>であり、BはSであり、R<sub>1</sub>はHであり、かつR<sub>2</sub>はHである。
- (30) 1つの態様において、XはCHであり、AはNR<sub>5</sub>であり、BはSであり、R<sub>1</sub>はHであり、かつR<sub>2</sub>はHである。 50
- (31) 1つの態様において、XはNであり、AはNHであり、BはSであり、R<sub>1</sub>はHであり、かつR

$R_2$ はHである。

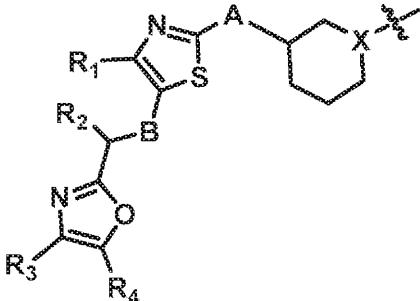
(32) 1つの態様において、XはCHであり、AはNHであり、BはSであり、 $R_1$ はHであり、かつ $R_2$ はHである。

【0051】

1つの態様において、式TL-1の化合物は、式TL-1aまたはTL-1bのものである：



(TL-1a) または



(TL-1b)

式中、A、B、X、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、および $R_4$ は、それぞれ式TL-1において上で定義したとおりである。

【0052】

式TL-1aまたはTL-1bの標的化リガンドについて：

(1) 1つの態様において、XはNであり、かつAは $NR_5C(O)$ である。

(2) 1つの態様において、XはCHであり、かつAは $NR_5C(O)$ である。

(3) 1つの態様において、XはNであり、かつAは $NHC(O)$ である。

(4) 1つの態様において、XはCHであり、かつAは $NHC(O)$ である。

(5) 1つの態様において、XはNであり、かつAは $NR_5$ である。

(6) 1つの態様において、XはCHであり、かつAは $NR_5$ である。

(7) 1つの態様において、XはNであり、かつAはNHである。

(8) 1つの態様において、XはCHであり、かつAはNHである。

(9) 1つの態様において、XはNであり、Aは $NR_5C(O)$ であり、かつBはSである。

(10) 1つの態様において、XはCHであり、Aは $NR_5C(O)$ であり、かつBはSである。

(11) 1つの態様において、XはNであり、Aは $NHC(O)$ であり、かつBはSである。

(12) 1つの態様において、XはCHであり、Aは $NHC(O)$ であり、かつBはSである。

(13) 1つの態様において、XはNであり、Aは $NR_5$ であり、かつBはSである。

(14) 1つの態様において、XはCHであり、Aは $NR_5$ であり、かつBはSである。

(15) 1つの態様において、XはNであり、AはNHであり、かつBはSである。

(16) 1つの態様において、XはCHであり、AはNHであり、かつBはSである。

(17) 1つの態様において、XはNであり、Aは $NR_5C(O)$ であり、BはSであり、かつ $R_1$ はHである。

(18) 1つの態様において、XはCHであり、Aは $NR_5C(O)$ であり、BはSであり、かつ $R_1$ はHである。

(19) 1つの態様において、XはNであり、Aは $NHC(O)$ であり、BはSであり、かつ $R_1$ はHである。

(20) 1つの態様において、XはCHであり、Aは $NHC(O)$ であり、BはSであり、かつ $R_1$ はHである。

(21) 1つの態様において、XはNであり、Aは $NR_5$ であり、BはSであり、かつ $R_1$ はHである。

(22) 1つの態様において、XはCHであり、Aは $NR_5$ であり、BはSであり、かつ $R_1$ はHである。

。

(23) 1つの態様において、XはNであり、AはNHであり、BはSであり、かつ $R_1$ はHである。

(24) 1つの態様において、XはCHであり、AはNHであり、BはSであり、かつ $R_1$ はHである。

(25) 1つの態様において、XはNであり、Aは $NR_5C(O)$ であり、BはSであり、 $R_1$ はHであり、かつ $R_2$ はHである。

(26) 1つの態様において、XはCHであり、Aは $NR_5C(O)$ であり、BはSであり、 $R_1$ はHであり、かつ $R_2$ はHである。

10

20

30

40

50

(27) 1つの態様において、XはNであり、AはNHC(O)であり、BはSであり、R<sub>1</sub>はHであり、かつR<sub>2</sub>はHである。

(28) 1つの態様において、XはCHであり、AはNHC(O)であり、BはSであり、R<sub>1</sub>はHであり、かつR<sub>2</sub>はHである。

(29) 1つの態様において、XはNであり、AはNR<sub>5</sub>であり、BはSであり、R<sub>1</sub>はHであり、かつR<sub>2</sub>はHである。

(30) 1つの態様において、XはCHであり、AはNR<sub>5</sub>であり、BはSであり、R<sub>1</sub>はHであり、かつR<sub>2</sub>はHである。

(31) 1つの態様において、XはNであり、AはNHであり、BはSであり、R<sub>1</sub>はHであり、かつR<sub>2</sub>はHである。 10

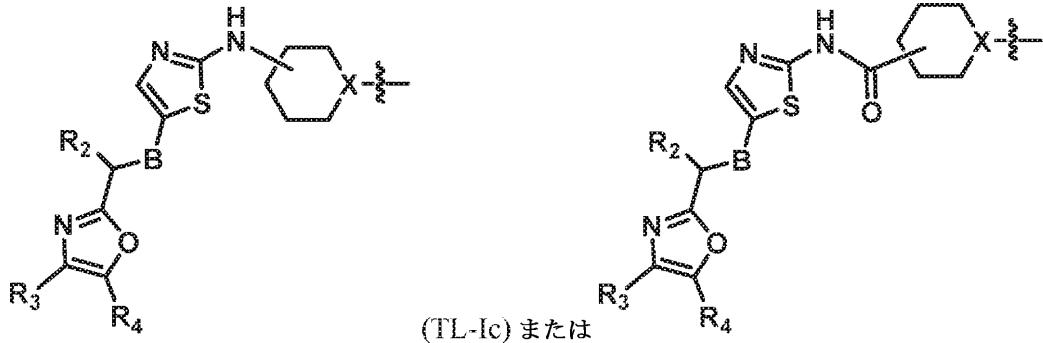
(32) 1つの態様において、XはCHであり、AはNHであり、BはSであり、R<sub>1</sub>はHであり、かつR<sub>2</sub>はHである。

#### 【0053】

A、B、X、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub>は、それぞれ式TL-1において前述したとおりに任意の基から選択し、組み合わせることができる。

#### 【0054】

別の態様において、式TL-1の化合物は、式TL-1cまたはTL-1dのものである：



式中、B、X、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub>は、それぞれ式TL-1において上で定義したとおりである。

#### 【0055】

式TL-1cまたはTL-1dの標的化リガンドについて：

(1) 1つの態様において、XはNである。

(2) 1つの態様において、XはCHである。

(3) 1つの態様において、XはNであり、かつBはSである。

(4) 1つの態様において、XはCHであり、かつBはSである。

(5) 1つの態様において、XはNであり、BはSであり、かつR<sub>1</sub>はHである。

(6) 1つの態様において、XはCHであり、BはSであり、かつR<sub>1</sub>はHである。

(7) 1つの態様において、XはNであり、BはSであり、R<sub>1</sub>はHであり、かつR<sub>2</sub>はHである。

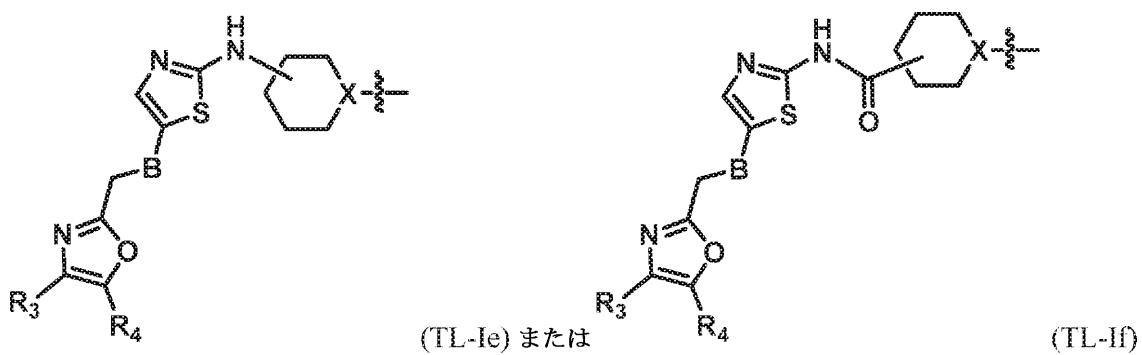
(8) 1つの態様において、XはCHであり、BはSであり、R<sub>1</sub>はHであり、かつR<sub>2</sub>はHである。

#### 【0056】

B、X、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub>は、それぞれ式TL-1において前述したとおりに任意の基から選択し、組み合わせることができる。 40

#### 【0057】

別の態様において、式TL-1の化合物は、式TL-1eまたはTL-1fのものである：



式中、B、X、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub>はそれぞれ式TL-Iにおいて上で定義したとおりである。

10

#### 【 0 0 5 8 】

式TL-IeまたはTL-Ifの標的化リガンドについて：

1つの態様において、XはNである。

1つの態様において、XはCHである。

1つの態様において、R<sub>3</sub>はHである。

1つの態様において、R<sub>3</sub>はメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、またはt-ブチルである。

1つの態様において、R<sub>3</sub>はt-ブチルである。

1つの態様において、R<sub>4</sub>はメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、またはt-ブチルである。

20

1つの態様において、R<sub>4</sub>はt-ブチルである。

1つの態様において、R<sub>4</sub>はメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、またはt-ブチルであり、かつR<sub>3</sub>はHである。

1つの態様において、R<sub>4</sub>はt-ブチルであり、かつR<sub>3</sub>はHである。

#### 【 0 0 5 9 】

B、X、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub>は、それぞれ式TL-Iにおいて前述したとおりに任意の基から選択し、組み合わせることができる。

#### 【 0 0 6 0 】

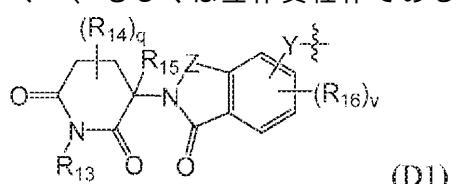
デグロン

デグロンは、プロテオソームによる標的タンパク質の分解のために、リンカーおよび標的化リガンドを通じて標的タンパク質をユビキチンリガーゼに連結するのに役立つ。1つの態様において、デグロンは、E3ユビキチンリガーゼなどのユビキチンリガーゼに結合することができる。1つの態様において、デグロンはセレブロンに結合することができる。

30

#### 【 0 0 6 1 】

1つの態様において、デグロンは、式D1のもの、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは立体異性体である：



40

式中、

Yは、結合、(CH<sub>2</sub>)<sub>1 ~ 6</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>0 ~ 6</sub>-O、(CH<sub>2</sub>)<sub>0 ~ 6</sub>-C(O)NR<sub>11</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>0 ~ 6</sub>-NR<sub>11</sub>C(O)、(CH<sub>2</sub>)<sub>0 ~ 6</sub>-NH、または(CH<sub>2</sub>)<sub>0 ~ 6</sub>-NR<sub>12</sub>であり；

Zは、C(O)またはC(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>であり；

R<sub>11</sub>は、HまたはC<sub>1 ~ C<sub>6</sub></sub>アルキルであり；

R<sub>12</sub>は、C<sub>1 ~ C<sub>6</sub></sub>アルキルまたはC(O)-C<sub>1 ~ C<sub>6</sub></sub>アルキルであり；

各R<sub>13</sub>は独立に、HまたはC<sub>1 ~ C<sub>3</sub></sub>アルキルであり；

各R<sub>14</sub>は独立に、C<sub>1 ~ C<sub>3</sub></sub>アルキルであり；

R<sub>15</sub>は、H、重水素、C<sub>1 ~ C<sub>3</sub></sub>アルキル、F、またはClであり；

50

各R<sub>16</sub>は独立に、ハロゲン、OH、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシであり；qは、0、1、または2であり；かつvは、0、1、2、または3であり、

ここでデグロンは



を介してリンカーに共有結合している。

**【0062】**

1つの態様において、ZはC(0)である。

**【0063】**

1つの態様において、ZはC(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>であり；かつ各R<sub>13</sub>はHである。1つの態様において、XはC(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>であり；かつR<sub>13</sub>の一方はHであり、かつ他方はメチル、エチル、およびプロピルから選択されるC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルである。1つの態様において、ZはC(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>であり；かつ各R<sub>13</sub>は独立に、メチル、エチル、およびプロピルから選択される。

10

**【0064】**

1つの態様において、Yは結合である。

**【0065】**

1つの態様において、Yは、結合、O、またはNHである。

**【0066】**

1つの態様において、Yは、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>、または(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>である。1つの態様において、Yは、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、または(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>である。1つの態様において、Yは、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>または(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>である。

20

**【0067】**

1つの態様において、Yは、O、CH<sub>2</sub>-O、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O、(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O、(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-O、(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-O、または(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-Oである。1つの態様において、Yは、O、CH<sub>2</sub>-O、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O、または(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Oである。1つの態様において、Yは、OまたはCH<sub>2</sub>-Oである。1つの態様において、YはOである。

**【0068】**

1つの態様において、Yは、C(O)NR<sub>11</sub>、CH<sub>2</sub>-C(O)NR<sub>11</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(O)NR<sub>11</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(O)NR<sub>11</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-C(O)NR<sub>11</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-C(O)NR<sub>11</sub>、または(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-C(O)NR<sub>11</sub>である。1つの態様において、Yは、C(O)NR<sub>11</sub>、CH<sub>2</sub>-C(O)NR<sub>11</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(O)NR<sub>11</sub>、または(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(O)NR<sub>11</sub>である。1つの態様において、Yは、C(O)NR<sub>11</sub>またはCH<sub>2</sub>-C(O)NR<sub>11</sub>である。1つの態様において、YはC(O)NR<sub>11</sub>である。

30

**【0069】**

1つの態様において、Yは、NR<sub>11</sub>C(O)、CH<sub>2</sub>-NR<sub>11</sub>C(O)、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sub>11</sub>C(O)、(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NR<sub>11</sub>C(O)、(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NR<sub>11</sub>C(O)、(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NR<sub>11</sub>C(O)、または(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-NR<sub>11</sub>C(O)である。1つの態様において、Yは、NR<sub>11</sub>C(O)、CH<sub>2</sub>-NR<sub>11</sub>C(O)、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sub>11</sub>C(O)、または(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NR<sub>11</sub>C(O)である。1つの態様において、Yは、NR<sub>11</sub>C(O)またはCH<sub>2</sub>-NR<sub>11</sub>C(O)である。1つの態様において、YはNR<sub>11</sub>C(O)である。

**【0070】**

1つの態様において、R<sub>11</sub>はHである。1つの態様において、R<sub>11</sub>はメチル、エチル、プロピル、ブチル、i-ブチル、t-ブチル、ペンチル、i-ペンチル、およびヘキシリルから選択される。1つの態様において、R<sub>11</sub>はメチル、エチル、およびプロピルから選択されるC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルである。

40

**【0071】**

1つの態様において、Yは、NH、CH<sub>2</sub>-NH、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH、(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH、(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH、(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH、または(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-NHである。1つの態様において、Yは、NH、CH<sub>2</sub>-NH、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH、または(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHである。1つの態様において、Yは、NHまたはCH<sub>2</sub>-NHである。1つの態様において、YはNHである。

**【0072】**

1つの態様において、Yは、NR<sub>12</sub>、CH<sub>2</sub>-NR<sub>12</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NR<sub>12</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NR<sub>12</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NR<sub>12</sub>

50

、 $(\text{CH}_2)_5\text{-NR}_{12}$ 、または $(\text{CH}_2)_6\text{-NR}_{12}$ である。1つの態様において、Yは、 $\text{NR}_{12}$ 、 $\text{CH}_2\text{-NR}_{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{-NR}_{12}$ 、または $(\text{CH}_2)_3\text{-NR}_{12}$ である。1つの態様において、Yは、 $\text{NR}_{12}$ または $\text{CH}_2\text{-NR}_{12}$ である。1つの態様において、Yは $\text{NR}_{12}$ である。

#### 【0073】

1つの態様において、 $R_{12}$ は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、i-ブチル、t-ブチル、ペンチル、i-ペンチル、およびヘキシルから選択される。1つの態様において、 $R_{12}$ は、メチル、エチル、およびプロピルから選択される $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

#### 【0074】

1つの態様において、 $R_{12}$ は、 $C(0)\text{-メチル}$ 、 $C(0)\text{-エチル}$ 、 $C(0)\text{-プロピル}$ 、 $C(0)\text{-ブチル}$ 、 $C(0)\text{-i-ブチル}$ 、 $C(0)\text{-t-ブチル}$ 、 $C(0)\text{-ペンチル}$ 、 $C(0)\text{-i-ペンチル}$ 、および $C(0)\text{-ヘキシル}$ から選択される。1つの態様において、 $R_{12}$ は、 $C(0)\text{-メチル}$ 、 $C(0)\text{-エチル}$ 、および $C(0)\text{-プロピル}$ から選択される $C(0)\text{-C}_1 \sim C_3$ アルキルである。10

#### 【0075】

1つの態様において、 $R_{13}$ はHである。

#### 【0076】

1つの態様において、 $R_{13}$ は、メチル、エチル、およびプロピルから選択される $C_1 \sim C_3$ アルキルである。1つの態様において、 $R_{13}$ はメチルである。

#### 【0077】

1つの態様において、qは0である。

#### 【0078】

1つの態様において、qは1である。

#### 【0079】

1つの態様において、qは2である。

#### 【0080】

1つの態様において、各 $R_{14}$ は独立に、メチル、エチル、およびプロピルから選択される $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

#### 【0081】

1つの態様において、vは0である。

#### 【0082】

1つの態様において、vは1である。

20

#### 【0083】

1つの態様において、vは2である。

#### 【0084】

1つの態様において、vは3である。

#### 【0085】

1つの態様において、各 $R_{16}$ は独立に、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、およびI）、OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、i-ブチル、t-ブチル、ペンチル、i-ペンチル、およびヘキシル）、および $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、i-ブトキシ、t-ブトキシ、およびペントキシ）から選択される。さらなる態様において、各 $R_{16}$ は独立に、F、Cl、OH、メチル、エチル、プロピル、ブチル、i-ブチル、t-ブチル、メトキシ、およびエトキシから選択される。40

#### 【0086】

1つの態様において、 $R_{15}$ は、H、重水素、または $C_1 \sim C_3$ アルキルである。別の態様において、 $R_{15}$ はHまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルである。さらなる態様において、 $R_{15}$ は(S)または(R)配置である。さらなる態様において、 $R_{15}$ は(S)配置である。1つの態様において、化合物は(S)- $R_{15}$ および(R)- $R_{15}$ のラセミ混合物を含む。

#### 【0087】

1つの態様において、 $R_{15}$ はHである。

#### 【0088】

1つの態様において、 $R_{15}$ は重水素である。

30

40

50

## 【0089】

1つの態様において、 $R_{15}$ は、メチル、エチル、およびプロピルから選択される $C_1 \sim C_3$ アルキルである。1つの態様において、 $R_{15}$ はメチルである。

## 【0090】

1つの態様において、 $R_{15}$ はFまたはClである。さらなる態様において、 $R_{15}$ は(S)または(R)配置である。さらなる態様において、 $R_{15}$ は(R)配置である。1つの態様において、化合物は(S)- $R_{15}$ および(R)- $R_{15}$ のラセミ混合物を含む。1つの態様において、 $R_{15}$ はFである。

## 【0091】

Y、Z、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、qおよびvのいずれかについて本明細書において記載する任意の基は、Y、Z、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、qおよびvの残りの1つまたは複数について本明細書において記載する任意の基と組み合わせることができ、リンカーについて本明細書において記載する任意の基とさらに組み合わせてもよい。

10

## 【0092】

式D1のデグロンについて：

- (1) 1つの態様において、ZはC(0)であり、かつYは結合である。
- (2) 1つの態様において、ZはC(0)であり、かつYはNHである。
- (3) 1つの態様において、ZはC(0)であり、かつYは $(CH_2)_{0 \sim 6}-O$ である。さらなる態様において、YはOである。
- (4) 1つの態様において、ZはC(0)であり；Yは結合であり；かつqおよびvはそれぞれ0である。
- (5) 1つの態様において、ZはC(0)であり；YはNHであり；かつqおよびvはそれぞれ0である。
- (6) 1つの態様において、ZはC(0)であり；Yは $(CH_2)_{0 \sim 6}-O$ であり；かつqおよびvはそれぞれ0である。さらなる態様において、YはOである。
- (7) 1つの態様において、ZはC(0)であり；Yは結合であり；かつ $R_{13}$ はHである。
- (8) 1つの態様において、ZはC(0)であり；Yは結合であり；かつ $R_{15}$ はHである。
- (9) 1つの態様において、ZはC(0)であり；YはNHであり；かつ $R_{13}$ はHである。
- (10) 1つの態様において、ZはC(0)であり；YはNHであり；かつ $R_{15}$ はHである。
- (11) 1つの態様において、ZはC(0)であり；Yは結合であり； $R_{13}$ はHであり；かつ $R_{15}$ はHである。
- (12) 1つの態様において、ZはC(0)であり；YはNHであり； $R_{13}$ はHであり；かつ $R_{15}$ はHである。
- (13) 1つの態様において、ZはC(0)であり；Yは $(CH_2)_{0 \sim 6}-O$ であり；かつ $R_{13}$ はHである。さらなる態様において、YはOである。
- (14) 1つの態様において、ZはC(0)であり；Yは $(CH_2)_{0 \sim 6}-O$ であり；かつ $R_{15}$ はHである。さらなる態様において、YはOである。
- (15) 1つの態様において、ZはC(0)であり；Yは $(CH_2)_{0 \sim 6}-O$ であり； $R_{13}$ はHであり；かつ $R_{15}$ はHである。さらなる態様において、YはOである。

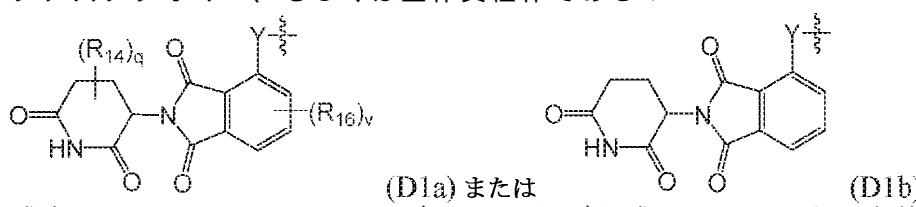
20

- (16) 1つの態様において、qおよびvはそれぞれ0であり；かつY、Z、 $R_{13}$ 、 $R_{15}$ 、および $R_{16}$ は、それぞれ(1)～(3)および(7)～(15)のいずれかにおいて定義したとおりである。

40

## 【0093】

1つの態様において、デグロンは、式D1aもしくはD1bのもの、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは立体異性体である：



式中、Y、 $R_{14}$ 、 $R_{16}$ 、q、およびvは、それぞれ式D1において上で定義したとおりであり、

50

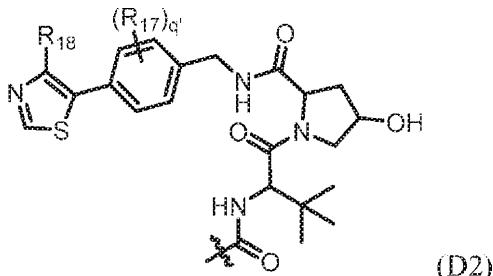
前述の任意の部分またはその組み合わせから選択され得る。

**【0094】**

1つの態様において、Yは、結合、O、またはNHである。1つの態様において、Yは結合である。1つの態様において、YはOである。1つの態様において、YはNHである。

**【0095】**

1つの態様において、デグロン式D2のもの、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは立体異性体である：



10

式中、

各R<sub>17</sub>は独立に、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルであり；

q'は0、1、2、3または4であり；かつ

R<sub>18</sub>は、HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルであり、

ここでデグロンは

20



を介して別の部分（例えば、化合物、またはリンカー）に共有結合している。

**【0096】**

1つの態様において、q'は0である。

**【0097】**

1つの態様において、q'は1である。

**【0098】**

1つの態様において、q'は2である。

**【0099】**

1つの態様において、q'は3である。

30

**【0100】**

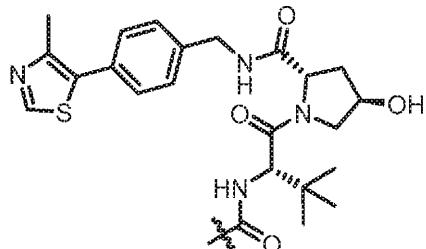
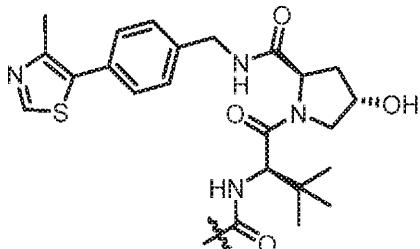
1つの態様において、各R<sub>17</sub>は独立に、メチル、エチル、およびプロピルから選択されるC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルである。

**【0101】**

1つの態様において、R<sub>18</sub>は、メチル、エチル、またはプロピルである。1つの態様において、R<sub>18</sub>はメチルである。

**【0102】**

1つの態様において、デグロンは、式D2aまたはD2bのもの：



40

である。

**【0103】**

リンカー

リンカーは、標的化リガンドをデグロンと連結するのに役立つ結合または炭素鎖である

50

。1つの態様において、炭素鎖は任意に、N、O、およびSから選択される、1つ、2つ、3つ、またはそれよりも多くのヘテロ原子を含む。1つの態様において、炭素鎖は飽和鎖炭素原子だけを含む。1つの態様において、炭素鎖は任意に2つ以上の不飽和鎖炭素原子(例えば、C=C または C≡C)

を含む。1つの態様において、炭素鎖中の1つまたは複数の鎖炭素原子は1つまたは複数の置換基(例えば、オキソ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシ、OH、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル)<sub>2</sub>、CN、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、およびヘテロアリール)で置換されていてよい。

#### 【0104】

1つの態様において、リンカーは少なくとも5個の鎖原子(例えば、C、O、N、およびS)を含む。1つの態様において、リンカーは25個未満の鎖原子(例えば、C、O、N、およびS)を含む。1つの態様において、リンカーは20個未満の鎖原子(例えば、C、O、N、およびS)を含む。1つの態様において、リンカーは、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または24個の鎖原子(例えば、C、O、N、およびS)を含む。1つの態様において、リンカーは、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または24個の鎖原子(例えば、C、O、N、およびS)を含む。1つの態様において、リンカーは、5、7、9、11、13、15、17、または19個の鎖原子(例えば、C、O、N、およびS)を含む。1つの態様において、リンカーは、5、7、9、または11個の鎖原子(例えば、C、O、N、およびS)を含む。1つの態様において、リンカーは、11、13、15、17、または19個の鎖原子(例えば、C、O、N、およびS)を含む。1つの態様において、リンカーは、11、13、15、17、19、21、または23個の鎖原子(例えば、C、O、N、およびS)を含む。1つの態様において、リンカーは、6、8、10、12、14、16、18、20、22、または24個の鎖原子(例えば、C、O、N、およびS)を含む。1つの態様において、リンカーは、6、8、10、12、14、16、18、または20個の鎖原子(例えば、C、O、N、およびS)を含む。1つの態様において、リンカーは、6、8、10、または12個の鎖原子(例えば、C、O、N、およびS)を含む。1つの態様において、リンカーは、12、14、16、18、または20個の鎖原子(例えば、C、O、N、およびS)を含む。

#### 【0105】

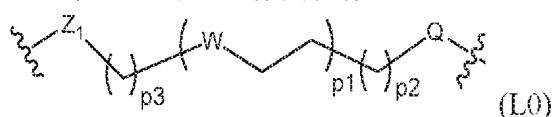
1つの態様において、リンカーは11~19個の鎖原子(例えば、C、O、N、およびS)を含む。

#### 【0106】

1つの態様において、リンカーは、かさばらない置換基(例えば、オキソ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシ、OH、ハロゲン、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル)<sub>2</sub>、およびCN)で置換されていてよい炭素鎖である。1つの態様において、かさばらない置換は、デグロンに近接の鎖炭素原子上に位置する(すなわち、リンカー中、炭素原子はデグロンが結合している炭素原子から少なくとも3、4、または5個の鎖原子だけ離れている)。1つの態様において、かさばらない置換は、標的化リガンドに近接の鎖炭素原子上に位置する(すなわち、リンカー中、炭素原子はデグロンが結合している炭素原子から少なくとも3、4、または5個の鎖原子だけ離れている)。

#### 【0107】

1つの態様において、リンカーは、式L0のもの、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは立体異性体である:



式中、

p1は、0~12から選択される整数であり;

p2は、0~12から選択される整数であり;

10

20

30

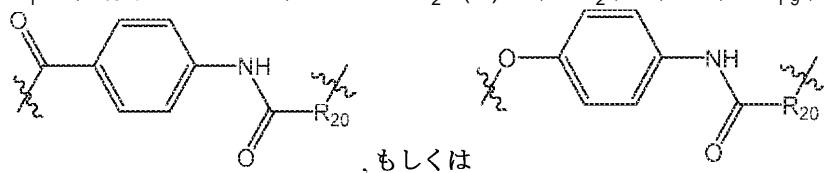
40

50

p3は、1~6から選択される整数であり；

各Wは独立に、存在しないか、またはCH<sub>2</sub>、O、S、NH、もしくはNR<sub>19</sub>であり；

Z<sub>1</sub>は、存在しないか、またはCH<sub>2</sub>C(O)NH、CH<sub>2</sub>、O、NH、NR<sub>19</sub>、



であり；

各R<sub>19</sub>は独立に、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキルであり；

10

R<sub>20</sub>は、存在しないか、またはCH=CH、CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>1~3</sub>、もしくは(CH<sub>2</sub>)<sub>1~3</sub>CH=CHであり、  
ここでR<sub>20</sub>はリンカーの残りの部分に結合しており；かつ

Qは存在しないかまたはNHC(O)CH<sub>2</sub>であり、

ここでリンカーはQの隣の



を介してデグロンに共有結合しており、かつZ<sub>1</sub>の隣の



を介して標的化リガンドに共有結合している。

20

**【0108】**  
1つの態様において、リンカー中の鎖原子の総数は30個未満である。さらなる態様において、リンカー中の鎖原子の総数は20個未満である。

**【0109】**

式L0のリンカーについて：

1つの態様において、p1は0~10から選択される整数である。

1つの態様において、p1は1~10から選択される整数である。

1つの態様において、p1は1、2、3、4、5、および6から選択される。

1つの態様において、p1は0、1、3、または4である。

1つの態様において、p1は0である。

30

1つの態様において、p1は2である。

1つの態様において、p1は3である。

1つの態様において、p1は4である。

1つの態様において、p2は0~10から選択される整数である。

1つの態様において、p2は0、1、2、3、4、5、および6から選択される。

1つの態様において、p2は0、1、3、または4である。

1つの態様において、p2は0である。

1つの態様において、p2は1である。

1つの態様において、p2は2である。

1つの態様において、p3は1~6から選択される整数である。

40

1つの態様において、p3は0、1、2、または3である。

1つの態様において、p3は0である。

1つの態様において、p3は1である。

1つの態様において、p3は2である。

1つの態様において、p3は3である。

1つの態様において、p3は6である。

1つの態様において、少なくとも1つのWはCH<sub>2</sub>である。

1つの態様において、少なくとも1つのWはOである。

1つの態様において、少なくとも1つのWはSである。

1つの態様において、少なくとも1つのWはNHである。

50

1つの態様において、少なくとも1つのWはNR<sub>19</sub>であり；かつ各R<sub>19</sub>は独立に、メチル、エチル、およびプロピルから選択されるC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルである。1つの態様において、少なくとも1つのWはNR<sub>19</sub>であり；かつ少なくとも1つのR<sub>19</sub>はメチルである。

1つの態様において、各WはOである。

1つの態様において、Qは存在しない。

1つの態様において、QはNHC(O)CH<sub>2</sub>である。

1つの態様において、Z<sub>1</sub>は存在しない。

1つの態様において、Z<sub>1</sub>はCH<sub>2</sub>C(O)NHである。

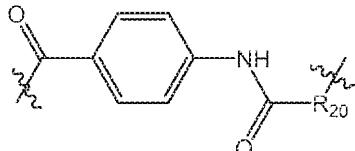
1つの態様において、Z<sub>1</sub>はCH<sub>2</sub>である。

1つの態様において、Z<sub>1</sub>はOである。

1つの態様において、Z<sub>1</sub>はNHである。

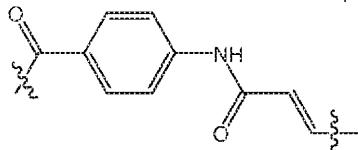
1つの態様において、Z<sub>1</sub>はNR<sub>19</sub>であり；かつR<sub>19</sub>はメチル、エチル、およびプロピルから選択されるC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルである。

1つの態様において、Z<sub>1</sub>は



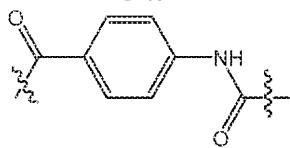
である。

1つの態様において、Z<sub>1</sub>は



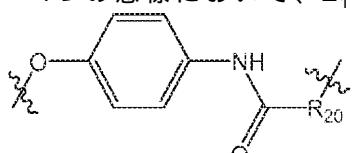
である。

1つの態様において、Z<sub>1</sub>は



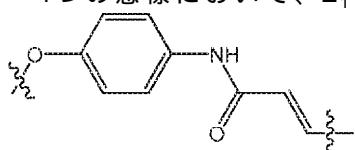
である。

1つの態様において、Z<sub>1</sub>は



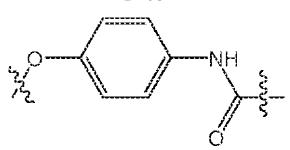
である。

1つの態様において、Z<sub>1</sub>は



である。

1つの態様において、Z<sub>1</sub>は



である。

1つの態様において、Z<sub>1</sub>は、リンカーに結合している標的化リガンドの一部であり、す

10

20

30

40

50

なわち、 $Z_1$ は標的化リガンドの官能基をリンカーと反応させることにより生成される。

1つの態様において、 $R_{20}$ は存在しない。

1つの態様において、 $R_{20}$ は、 $CH=CH$ 、 $CH=CH(CH_2)_{1~3}$ 、または $(CH_2)_{1~3}CH=CH$ である。1つの態様において、 $R_{20}$ は $CH=CH$ である。

1つの態様において、 $R_{20}$ は存在しないかまたは $CH=CH$ である。

1つの態様において、 $p1$ は、1、2、3、または4である。1つの態様において、 $p1$ は1である。1つの態様において、 $p1$ は2である。1つの態様において、 $p1$ は3である。1つの態様において、 $p1$ は4である。

1つの態様において、 $p1$ は1であり、かつ $Z_1$ は存在しない。

1つの態様において、 $p1$ は2であり、かつ $Z_1$ は存在しない。

1つの態様において、 $p1$ は2であり、 $Z_1$ は存在せず、かつ $p3$ は6である。

1つの態様において、 $p1$ は2であり、 $Z_1$ は存在せず、 $p3$ は6であり、かつ $Q$ は存在しない。

1つの態様において、 $p1$ は2であり、 $Z_1$ は存在せず、 $p3$ は6であり、 $p2$ は0であり、かつ $Q$ は存在しない。

1つの態様において、 $p1$ は2であり、 $Z_1$ は存在せず、 $p3$ は6であり、 $p2$ は0であり、各 $W$ は0であり、かつ $Q$ は存在しない。

1つの態様において、 $p1$ は3であり、かつ $Z_1$ は存在しない。

1つの態様において、 $p1$ は3であり、 $Z_1$ は存在せず、かつ $p3$ は2である。

1つの態様において、 $p1$ は3であり、 $Z_1$ は存在せず、かつ $Q$ は存在しない。

1つの態様において、 $p1$ は3であり、 $Z_1$ は存在せず、 $p3$ は2であり、かつ $Q$ は存在しない。

1つの態様において、 $p1$ は3であり、 $Z_1$ は存在せず、 $p3$ は2であり、 $p2$ は0であり、かつ $Q$ は存在しない。

1つの態様において、 $p1$ は3であり、 $Z_1$ は存在せず、 $p3$ は2であり、 $p2$ は0であり、各 $W$ は0であり、かつ $Q$ は存在しない。

1つの態様において、 $p1$ は3であり、かつ $Z_1$ は $CH_2C(O)NH$ である。

1つの態様において、 $p1$ は3であり、 $Z_1$ は $CH_2C(O)NH$ であり、かつ $Q$ は存在しない。

1つの態様において、 $p1$ は3であり、 $Z_1$ は $CH_2C(O)NH$ であり、かつ $p3$ は2である。

1つの態様において、 $p1$ は3であり、 $Z_1$ は $CH_2C(O)NH$ であり、 $p3$ は2であり、かつ $Q$ は存在しない。

1つの態様において、 $p1$ は3であり、 $Z_1$ は $CH_2C(O)NH$ であり、 $p3$ は2であり、 $p2$ は0であり、かつ $Q$ は存在しない。

1つの態様において、 $p1$ は3であり、 $Z_1$ は存在せず、かつ $p3$ は3である。

1つの態様において、 $p1$ は3であり、 $Q$ は存在せず、かつ $p3$ は3である。

1つの態様において、 $p1$ は3であり、 $Z_1$ は存在せず、かつ $p3$ は6である。

1つの態様において、 $p1$ は3であり、 $Z_1$ は存在せず、 $p3$ は6であり、かつ $Q$ は存在しない。

1つの態様において、 $p1$ は3であり、 $Z_1$ は存在せず、 $p3$ は6であり、 $p2$ は2であり、かつ $Q$ は存在しない。

1つの態様において、 $p1$ は3であり、 $Z_1$ は存在せず、 $p3$ は6であり、 $p2$ は2であり、各 $W$ は0であり、かつ $Q$ は存在しない。

1つの態様において、 $p1$ は4であり、かつ $Z_1$ は存在しない。

1つの態様において、 $p1$ は4であり、 $Z_1$ は存在せず、かつ $p2$ は1である。

1つの態様において、 $p1$ は4であり、 $Z_1$ は存在せず、 $p2$ は1であり、かつ $Q$ は存在しない。

1つの態様において、 $p1$ は4であり、 $Z_1$ は存在せず、 $p2$ は1であり、かつ $p3$ は3である。

1つの態様において、 $p1$ は4であり、 $Z_1$ は存在せず、 $p2$ は1であり、 $p3$ は3であり、かつ $Q$ は存在しない。

1つの態様において、 $p1$ は4であり、 $Z_1$ は存在せず、かつ $p3$ は3である。

1つの態様において、 $p1$ は4であり、 $Z_1$ は存在せず、 $p3$ は3であり、かつ $Q$ は存在しない。

1つの態様において、 $p1$ は4であり、 $Z_1$ は存在せず、 $p3$ は3であり、 $Q$ は存在せず、かつ $p2$

10

20

30

40

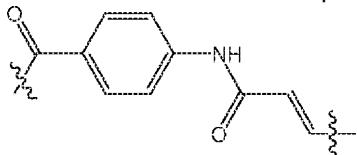
50

は0である。

1つの態様において、p1は4であり、Z<sub>1</sub>は存在せず、かつQは存在しない。

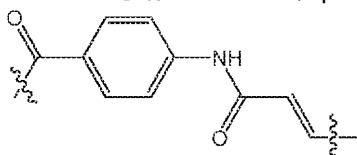
1つの態様において、p1は4であり、Qは存在せず、かつp3は1である。

1つの態様において、p1は4であり、かつZ<sub>1</sub>は



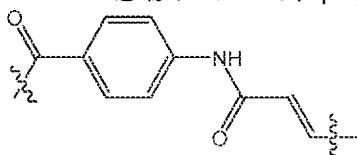
である。

1つの態様において、p1は4であり、Z<sub>1</sub>は



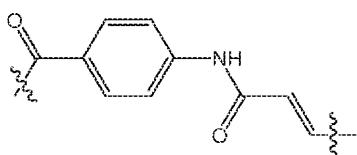
であり、かつp3は1である。

1つの態様において、p1は4であり、Z<sub>1</sub>は



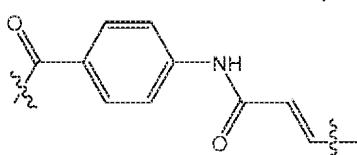
であり、p3は1であり、かつQは存在しない。

1つの態様において、p1は4であり、Z<sub>1</sub>は



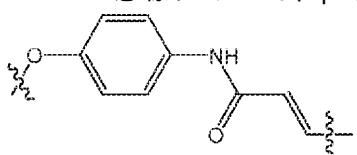
であり、p3は1であり、p2は0であり、かつQは存在しない。

1つの態様において、p1は4であり、Z<sub>1</sub>は



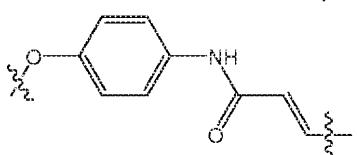
であり、p3は1であり、p2は0であり、少なくとも1つのWはNR<sub>19</sub>であり、かつ少なくとも1つのWは0であり、かつQは存在しない。さらなる態様において、1つのWはNR<sub>19</sub>であり、かつ3つのWは0である。1つの態様において、R<sub>19</sub>はHまたはメチルである。さらなる態様において、R<sub>19</sub>はメチルである。

1つの態様において、p1は4であり、かつZ<sub>1</sub>は



である。

1つの態様において、p1は4であり、Z<sub>1</sub>は



であり、かつp3は1である。

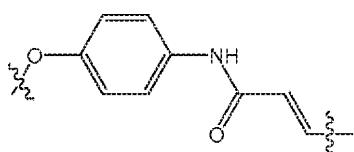
1つの態様において、p1は4であり、Z<sub>1</sub>は

10

20

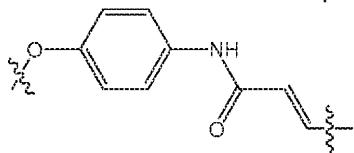
30

40



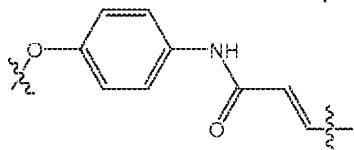
であり、p3は1であり、かつQは存在しない。

1つの態様において、p1は4であり、Z<sub>1</sub>は



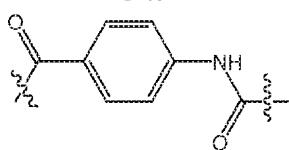
であり、p3は1であり、p2は0であり、かつQは存在しない。

1つの態様において、p1は4であり、Z<sub>1</sub>は



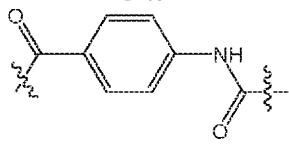
であり、p3は1であり、p2は0であり、少なくとも1つのWはNR<sub>19</sub>であり、かつ少なくとも1つのWは0であり、かつQは存在しない。さらなる態様において、1つのWはNR<sub>19</sub>であり、かつ3つのWは0である。1つの態様において、R<sub>19</sub>はHまたはメチルである。さらなる態様において、少なくとも1つのR<sub>19</sub>はメチルである。

1つの態様において、p1は4であり、かつZ<sub>1</sub>は



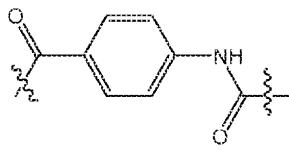
である。

1つの態様において、p1は4であり、Z<sub>1</sub>は



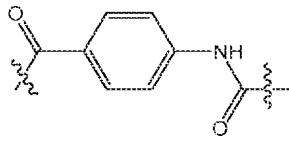
であり、かつp3は3である。

1つの態様において、p1は4であり、Z<sub>1</sub>は



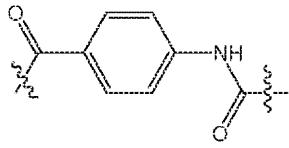
であり、p3は3であり、かつQは存在しない。

1つの態様において、p1は4であり、Z<sub>1</sub>は



であり、p3は3であり、p2は0であり、かつQは存在しない。

1つの態様において、p1は4であり、Z<sub>1</sub>は



であり、p3は3であり、p2は0であり、少なくとも1つのWはNR<sub>19</sub>であり、かつ少なくとも1

10

20

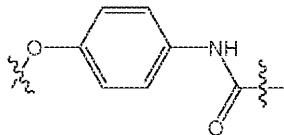
30

40

50

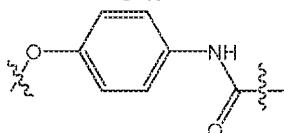
つのWは0であり、かつQは存在しない。さらなる態様において、1つのWはNR<sub>19</sub>であり、かつ3つのWは0である。1つの態様において、R<sub>19</sub>はHまたはメチルである。さらなる態様において、R<sub>19</sub>はメチルである。

1つの態様において、p1は4であり、かつZ<sub>1</sub>は



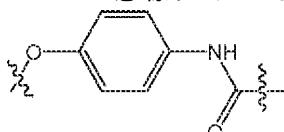
である。

1つの態様において、p1は4であり、Z<sub>1</sub>は



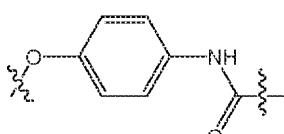
であり、かつp3は3である。

1つの態様において、p1は4であり、Z<sub>1</sub>は



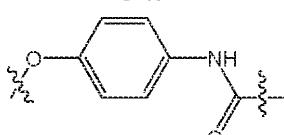
であり、p3は3であり、かつQは存在しない。

1つの態様において、p1は4であり、Z<sub>1</sub>は



であり、p3は3であり、p2は0であり、かつQは存在しない。

1つの態様において、p1は4であり、Z<sub>1</sub>は



であり、p3は3であり、p2は0であり、少なくとも1つのWはNR<sub>19</sub>であり、かつ少なくとも1つのWは0であり、かつQは存在しない。さらなる態様において、1つのWはNR<sub>19</sub>であり、かつ3つのWは0である。1つの態様において、R<sub>19</sub>はHまたはメチルである。さらなる態様において、R<sub>19</sub>はメチルである。

【0110】

1つの態様において、リンカー-標的化リガンド(TL)は表Lから選択される構造を有する。

【0111】

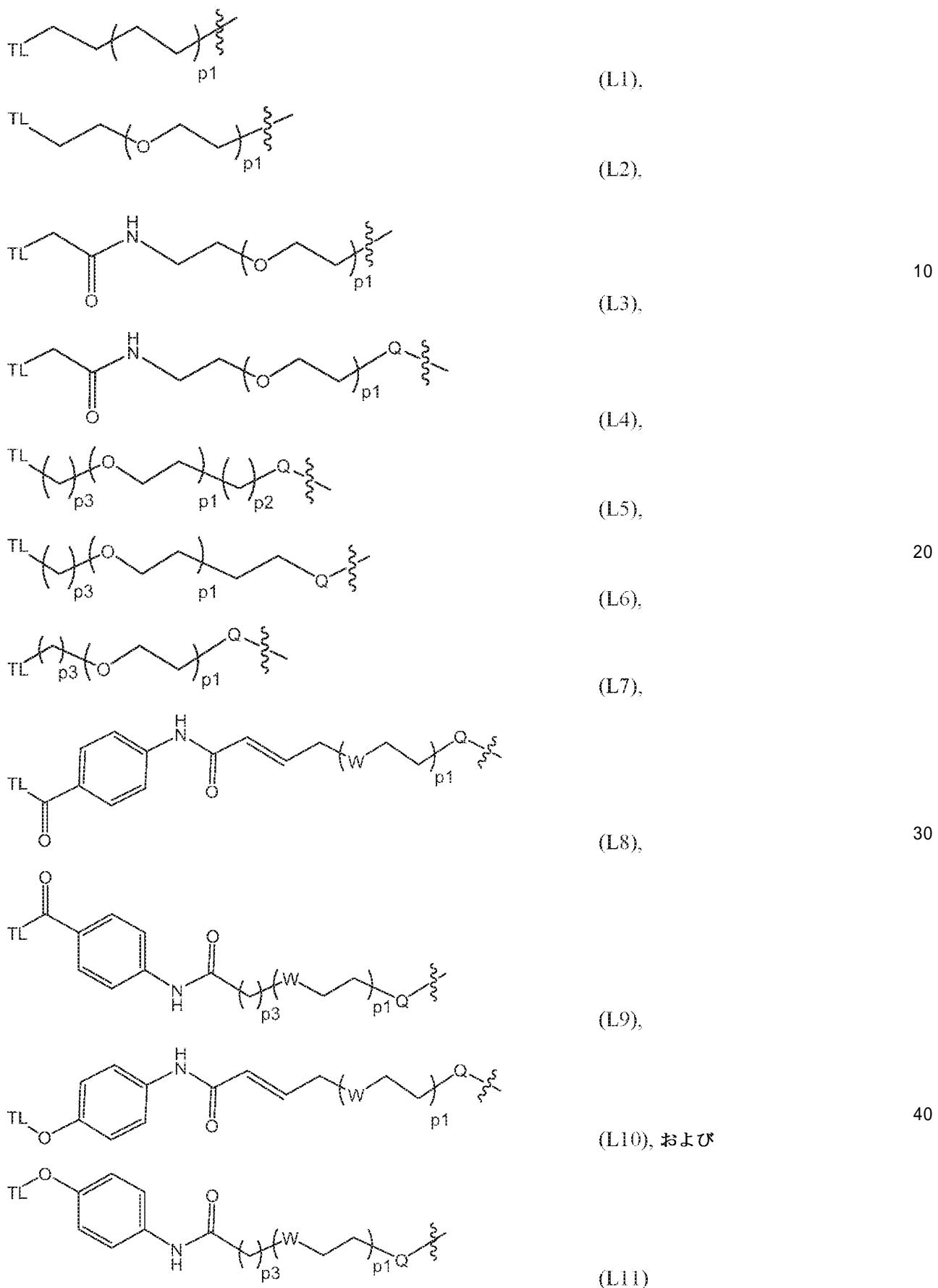
(表 L )

10

20

30

40



式中、TL、Q、W、p1、p2、およびp3は、それぞれ前述のとおりである。

【 0 1 1 2 】

本明細書に記載のデグロンの任意の1つは、本明細書に記載のリンカーの任意の1つに共有結合し得る。本明細書に記載の標的化リガンドの任意の1つは、本明細書に記載のリン

カーオの任意の1つに共有結合し得る。

【 0 1 1 3 】

1つの態様において、本出願はデグロン-リンカー（DL）に関し、ここでデグロンは式D1のものであり、かつリンカーはL1～L11から選択される。1つの態様において、デグロンは式D1aまたはD1bのものであり、かつリンカーはL1～L11から選択される。1つの態様において、デグロンは式D1aまたはD1bのものであり、かつリンカーはL1、L2、L5、L6、またはL7である。1つの態様において、デグロンは式D1aまたはD1bのものであり、かつリンカーはL3またはL4である。1つの態様において、デグロンは式D1aまたはD1bのものであり、かつリンカーはL8、L9、L10、またはL11である。1つの態様において、デグロンは式D1bのものであり、かつリンカーはL1、L2、L5、L6、またはL7である。1つの態様において、デグロンは式D1bのものであり、かつリンカーはL3またはL4である。1つの態様において、デグロンは式D1bのものであり、かつリンカーはL8またはL10である。1つの態様において、デグロンは式D1bのものであり、かつリンカーはL9またはL11である。10

【 0 1 1 4 】

1つの態様において、本出願はデグロン-リンカー（DL）に関し、ここでデグロンは式D2のものであり、かつリンカーはL1～L11から選択される。1つの態様において、デグロンは式D2aまたはD2bのものであり、かつリンカーはL1～L11から選択される。1つの態様において、デグロンは式D2aまたはD2bのものであり、かつリンカーはL1、L2、L5、L6、またはL7である。1つの態様において、デグロンは式D2aまたはD2bのものであり、かつリンカーはL3またはL4である。1つの態様において、デグロンは式D2aまたはD2bのものであり、かつリンカーはL8、L9、L10、またはL11である。1つの態様において、デグロンは式D2aまたはD2bのものであり、かつリンカーはL8またはL10である。1つの態様において、デグロンは式D2aまたはD2bのものであり、かつリンカーはL9またはL11である。20

【 0 1 1 5 】

1つの態様において、リンカーは、リンカーに対する結合の位置に関する標的化リガンドのSAR（構造活性相関）およびX線解析に基づいて設計され、最適化される。

【 0 1 1 6 】

1つの態様において、最適なリンカーの長さおよび組成は標的化リガンドによって変動し、その標的に結合した標的化リガンドのX線構造に基づいて推定することができる。リンカーの長さおよび組成は、代謝安定性ならびに薬動力学的（PK）および薬力学的（PD）パラメーターを調節するために改変することもできる。30

【 0 1 1 7 】

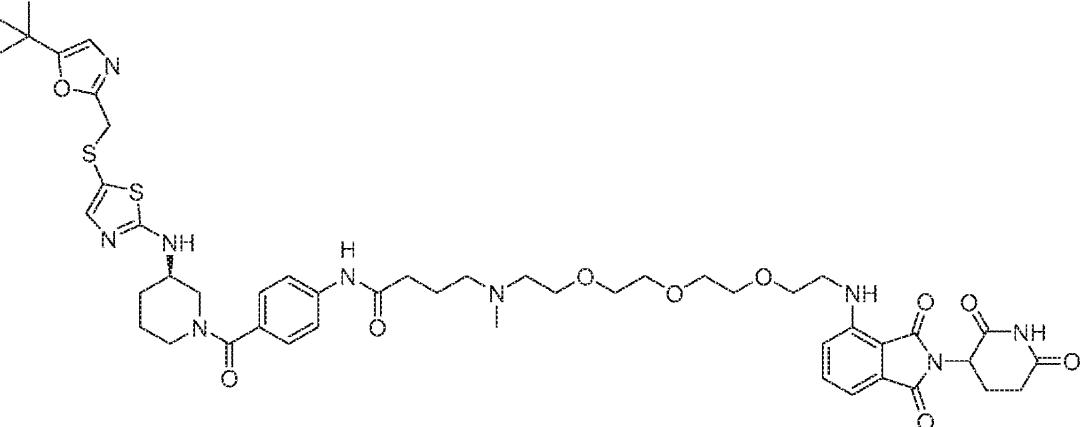
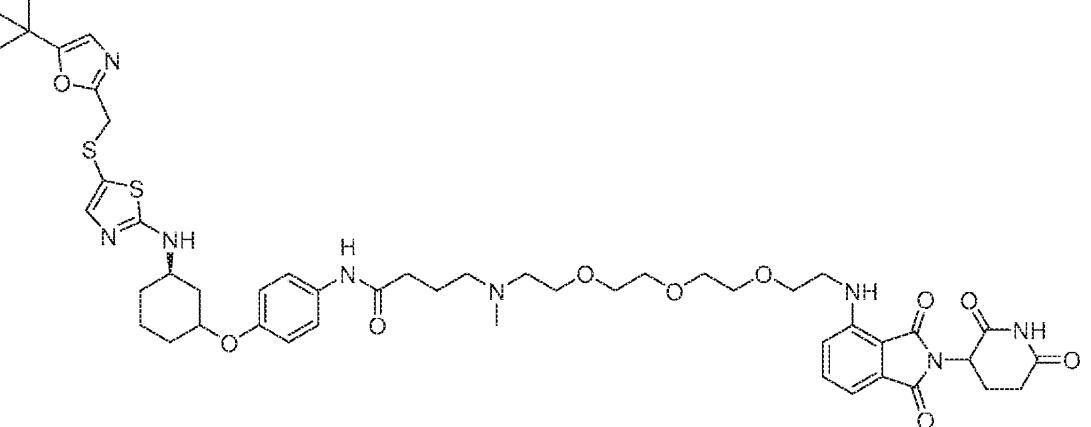
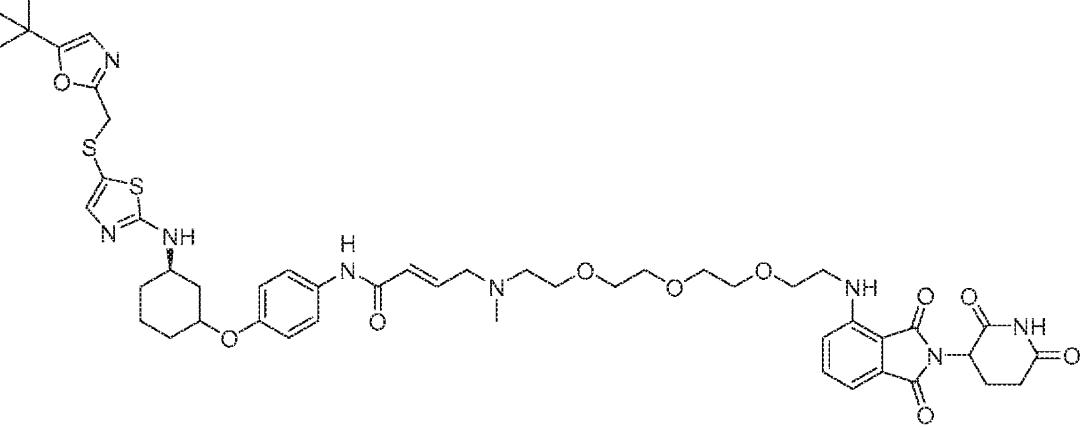
本出願のいくつかの態様は、表A中の以下の構造を有する二官能性化合物に関する。

【 0 1 1 8 】

（表 A ）

化合物 No.	構造	
I-1		10
I-2		20
I-3		30
I-4		40

化合物 No.	構造	
I-5		10
I-6		20
I-7		30

化合物 No.	構造
I-8	
I-9	
I-10	

## 【0119】

前述の化合物のいくつかは1つまたは複数の不斉中心を含むことができ、したがって様々な異性型、例えば、立体異性体および/またはジアステレオマーで存在し得る。したがって、本出願の化合物は個々の鏡像異性体、ジアステレオマーもしくは幾何異性体の形であってもよく、または立体異性体の混合物の形であってもよい。1つの態様において、本出願の化合物はエナンチオピュアな化合物である。別の態様において、立体異性体またはジアステレオマーの混合物が提供される。

## 【0120】

さらに、本明細書に記載の一定の化合物は、特に記載がないかぎり、ZまたはE異性体のいずれかで存在し得る1つまたは複数の二重結合を有してもよい。本出願は、他のE/Z異性体を実質的に含まない個々のZ/E異性体としての、または様々な異性体の混合物としての化合物をさらに含む。

## 【0121】

10

20

30

40

50

1つの態様において、本出願は、CDK9などのタンパク質を分解の標的とする化合物に関し、これらはタンパク質機能（例えば、キナーゼ活性）の阻害剤よりも多くの利点を有し、かつa) 一定の場合に抵抗性を克服し；b) タンパク質を破壊し、したがって化合物が代謝された後でもタンパク質の再合成を必要とすることにより、薬物効果の動力学を延長し；c) 特定の触媒活性または結合事象ではなく、タンパク質のすべての機能を同時に標的とし；d) その活性（例えば、キナーゼ活性）が小分子阻害剤、アンタゴニストまたはアゴニストによって影響され得るタンパク質ではなく、それに対してリガンドが発生し得るすべてのタンパク質を含むことにより、薬物標的の数を拡大し；かつe) 小分子が触媒的に作用する可能性により、阻害剤に比べて高い効力を有することができる。

【0122】

10

本出願のいくつかの態様は、標的タンパク質の分解または30%～100%の減少に関する。いくつかの態様は、標的タンパク質の50～100%の減少に関する。他の態様は、標的タンパク質の75～95%の減少に関する。

【0123】

本出願の二官能性化合物（例えば、本明細書に記載の任意の式の、または本明細書に記載の任意の二官能性化合物から選択される、二官能性化合物）は、標的タンパク質（例えば、CDK9）の量を調節（例えば、低減）することができる。本出願の二官能性化合物（例えば、本明細書に記載の任意の式の、または本明細書に記載の任意の二官能性化合物から選択される、二官能性化合物）は、UPP経路を通じて標的タンパク質（例えば、CDK9）を分解することもできる。したがって、本出願の二官能性化合物（例えば、本明細書に記載の任意の式の、または本明細書に記載の任意の二官能性化合物から選択される、二官能性化合物）は、CDK9が関与する疾患または障害を治療または予防することができる。本出願の二官能性化合物（例えば、本明細書に記載の任意の式の、または本明細書に記載の任意の二官能性化合物から選択される、二官能性化合物）は、CDK9が関与する、またはCDK9が調節解除されている（例えば、過剰発現される）疾患または障害を治療または予防することもできる。

20

【0124】

30

本明細書に記載のものなどの本出願の二官能性化合物によるUPP介在性分解を通じてのCDK9の調節は、がんおよび転移、炎症、関節炎、全身性エリテマトーデス、皮膚関連障害、肺障害、心血管疾患、虚血、神経変性障害、肝疾患、胃腸障害、ウイルスおよび細菌感染症、中枢神経系障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、ならびに末梢神経障害を含むが、それらに限定されない、CDK9が関与する疾患または障害の治療、予防、または改善への新規アプローチを提供する。さらに、本明細書に記載のものなどの本出願の二官能性化合物によるUPP介在性分解を通じてのCDK9の調節は、CDK9が調節解除されている疾患または障害を治療、予防、または改善するための新しいパラダイムも提供する。

【0125】

40

1つの態様において、本出願の二官能性化合物（例えば、本明細書に記載の任意の式の、または本明細書に記載の任意の二官能性化合物から選択される、二官能性化合物）は、疾患または状態（例えば、がん）を治療する際に、標的化リガンドを単独で（すなわち、リンカーおよびデグロンに結合せずに）投与した場合の標的化リガンドよりも有効であるか、または標的化リガンドに抵抗性の疾患または状態を治療することができる。1つの態様において、本出願の二官能性化合物（例えば、本明細書に記載の任意の式の、または本明細書に記載の任意の二官能性化合物から選択される、二官能性化合物）は、CDK9の量を調節（例えば、低減）することができ、したがってCDK9が関与する疾患または状態（例えば、がん）を治療する際に有用である。

【0126】

50

1つの態様において、疾患または状態を治療する際に、標的化リガンドを単独で（すなわち、リンカーおよびデグロンに結合せずに）投与した場合の標的化リガンドよりも有効であるか、または標的化リガンドに抵抗性の疾患または状態を治療することができる、本

出願の二官能性化合物は、細胞（例えば、がん細胞）の成長を阻害するかまたは細胞（例えば、がん細胞）の生存度を低減する際に、標的化リガンドを単独で（すなわち、リンカーおよびデグロンに結合せずに）投与した場合の標的化リガンドよりも強力である。1つの態様において、二官能性化合物は、細胞の成長を阻害するかまたは細胞の生存度を低減するための標的化リガンド（標的化リガンドを単独で（すなわち、リンカーおよびデグロンに結合せずに）投与した場合）のIC<sub>50</sub>よりも低いIC<sub>50</sub>で、細胞（例えば、がん細胞）の成長を阻害するかまたは細胞（例えば、がん細胞）の生存度を低減する。1つの態様において、二官能性化合物のIC<sub>50</sub>は最大で標的化リガンドのIC<sub>50</sub>の90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、8%、5%、4%、3%、2%、1%、0.8%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、または0.1%である。1つの態様において、二官能性化合物のIC<sub>50</sub>は最大で標的化リガンドのIC<sub>50</sub>の50%、40%、30%、20%、10%、8%、5%、4%、3%、2%、1%、0.8%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、または0.1%である。1つの態様において、二官能性化合物のIC<sub>50</sub>は最大で標的化リガンドのIC<sub>50</sub>の30%、20%、10%、8%、5%、4%、3%、2%、1%、0.8%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、または0.1%である。1つの態様において、二官能性化合物のIC<sub>50</sub>は最大で標的化リガンドのIC<sub>50</sub>の10%、8%、5%、4%、3%、2%、1%、0.8%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、または0.1%である。1つの態様において、二官能性化合物のIC<sub>50</sub>は最大で標的化リガンドのIC<sub>50</sub>の5%、4%、3%、2%、1%、0.8%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、または0.1%である。1つの態様において、二官能性化合物のIC<sub>50</sub>は最大で標的化リガンドのIC<sub>50</sub>の2%、1%、0.8%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、または0.1%である。1つの態様において、二官能性化合物は、細胞の成長を阻害するかまたは細胞の生存度を低減するための標的化リガンド（標的化リガンドを単独で（すなわち、リンカーおよびデグロンに結合せずに）投与した場合）のE<sub>max</sub>よりも低いE<sub>max</sub>で、細胞（例えば、がん細胞）の成長を阻害するかまたは細胞（例えば、がん細胞）の生存度を低減する。1つの態様において、二官能性化合物のE<sub>max</sub>は最大で標的化リガンドのE<sub>max</sub>の90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、8%、5%、4%、3%、2%、または1%である。1つの態様において、二官能性化合物のE<sub>max</sub>は最大で標的化リガンドのE<sub>max</sub>の50%、40%、30%、20%、10%、8%、5%、4%、3%、2%、または1%である。1つの態様において、二官能性化合物のE<sub>max</sub>は最大で標的化リガンドのE<sub>max</sub>の90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、または10%である。  
10  
20  
30  
30

#### 【0127】

いくつかの態様において、CDK9活性の阻害をIC<sub>50</sub>で評価する。

#### 【0128】

いくつかの態様において、CDK9活性の阻害をEC<sub>50</sub>で評価する。

#### 【0129】

阻害剤の効力はEC<sub>50</sub>値によって判定することができる。実質的にほぼ同等の条件下で判定して、EC<sub>50</sub>がより低い化合物は、EC<sub>50</sub>値がより高い化合物に比べてより強力な阻害剤である。いくつかの態様において、実質的にほぼ同等の条件は、CDK9依存性リン酸化レベルを、インピトロまたはインピボで（例えば、野生型CDK9、変異体CDK9、またはその任意の断片を発現する細胞において）判定することを含む。  
40

#### 【0130】

阻害剤の効力はIC<sub>50</sub>値によっても判定することができる。実質的にほぼ同等の条件下で判定して、IC<sub>50</sub>がより低い化合物は、IC<sub>50</sub>値がより高い化合物に比べてより強力な阻害剤である。いくつかの態様において、実質的にほぼ同等の条件は、CDK9依存性リン酸化レベルを、インピトロまたはインピボで（例えば、野生型CDK9、変異体CDK9、またはその任意の断片を発現する細胞において）判定することを含む。

#### 【0131】

1つの態様において、本出願の二官能性化合物は、抗がん剤として有用であり、したがって腫瘍細胞死をもたらす、または腫瘍細胞の成長を阻害することにより、がんの治療に  
50

おいて有用であり得る。一定の例示的態様において、開示する抗がん剤は、乳がん、子宮頸がん、結腸および直腸がん、白血病、肺がん（例えば、非小細胞肺がん）、黒色腫、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、胃がん、白血病（例えば、骨髄性、リンパ球性、骨髄球性およびリンパ芽球性白血病）、悪性黒色腫、およびT細胞リンパ腫を含むが、それらに限定されない、がんおよび他の増殖性障害の治療において有用である。

#### 【0132】

「選択的CDK9阻害剤」は、例えば、CDK9キナーゼ活性を阻害する化合物の能力をCDKキナーゼファミリーの他のメンバーまたは他のキナーゼを阻害するその能力と比較することにより、特定することができる。例えば、物質を、CDK9キナーゼ活性、ならびにCDK1、CDK2、CDK4、CDK6、CDK7、CDK8、CDK11、CDK12、CDK13、CDK14、および他のキナーゼを阻害するその能力についてアッセイしてもよい。いくつかの態様において、選択性を化合物のEC<sub>50</sub>またはIC<sub>50</sub>を測定することにより特定することができる。

#### 【0133】

いくつかの態様において、標的リガンドを含む本出願の二官能性化合物は、標的リガンド単独（すなわち、リンカーおよびデグロンに共有結合している標的リガンドに比べて標的リガンド自体）よりも、CDK9を他のサイクリン依存性キナーゼおよび/または他のキナーゼに比べて選択的に阻害する。特定の態様において、本出願の二官能性化合物はCDK9を阻害する際に標的リガンド単独よりも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%または約99%選択的である。特定の態様において、本出願の二官能性化合物はCDK9を阻害する際に標的リガンド単独よりも約10%、約20%、約30%、約40%、または約50%選択的である。特定の態様において、本出願の二官能性化合物はCDK9を阻害する際に標的リガンド単独よりも約20%、約30%、約40%、約50%または約60%選択的である。特定の態様において、本出願の二官能性化合物はCDK9を阻害する際に標的リガンド単独よりも約30%、約40%、約50%、約60%または約70%選択的である。特定の態様において、本出願の二官能性化合物はCDK9を阻害する際に標的リガンド単独よりも約40%、約50%、約60%、約70%、または約80%選択的である。特定の態様において、本出願の二官能性化合物はCDK9を阻害する際に標的リガンド単独よりも約50%、約60%、約70%、約80%、または約90%選択的である。特定の態様において、本出願の二官能性化合物はCDK9を阻害する際に標的リガンド単独よりも約60%、約70%、約80%、約90%、または約99%選択的である。他の態様において、本出願の二官能性化合物はCDK9を阻害する際に標的リガンド単独よりも少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも99%選択的である。

#### 【0134】

他の態様において、本出願の二官能性化合物はCDK9を阻害する際に標的リガンド単独よりも約10%～約99%の間選択的である。他の態様において、本出願の二官能性化合物はCDK9を阻害する際に標的リガンド単独よりも約10%～約30%の間選択的である。他の態様において、本出願の二官能性化合物はCDK9を阻害する際に標的リガンド単独よりも約20%～約40%の間選択的である。他の態様において、本出願の二官能性化合物はCDK9を阻害する際に標的リガンド単独よりも約30%～約50%の間選択的である。他の態様において、本出願の二官能性化合物はCDK9を阻害する際に標的リガンド単独よりも約40%～約60%の間選択的である。他の態様において、本出願の二官能性化合物はCDK9を阻害する際に標的リガンド単独よりも約50%～約70%の間選択的である。他の態様において、本出願の二官能性化合物はCDK9を阻害する際に標的リガンド単独よりも約60%～約80%の間選択的である。他の態様において、本出願の二官能性化合物はCDK9を阻害する際に標的リガンド単独よりも約70%～約90%の間選択的である。他の態様において、本出願の二官能性化合物はCDK9を阻害する際に標的リガンド単独よりも約80%～約99%の間選択的である。

#### 【0135】

いくつかの態様において、本出願の化合物は他のキナーゼに比べて選択的である。本明

10

20

30

40

50

細書において用いられる「選択的」、「選択的CDK9阻害剤」、または「選択的CDK9化合物」とは、任意の他のキナーゼ酵素、特にサイクリック依存性キナーゼファミリー（例えば、CDK1、CDK2、CDK4、CDK6、CDK7、CDK8、CDK11、CDK12、CDK13、CDK14など）からの任意の酵素よりも大幅にCDK9キナーゼを効果的に阻害する、化合物、例えば、本出願の二官能性化合物を意味する。

#### 【0136】

特定の態様において、本出願の化合物は、他のキナーゼ（例えば、CDK1、CDK2、CDK4、CDK6、CDK7、CDK8、CDK11、CDK12、CDK13、CDK14など）に比べて少なくとも2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍または100倍の選択性を示すCDK9阻害剤である。様々な態様において、本出願の化合物は、他のキナーゼに比べて1000倍の選択性を示す。

10

#### 【0137】

特定の態様において、本出願の化合物は、他のサイクリン依存性キナーゼ（例えば、CDK1、CDK2、CDK4、CDK6、CDK7、CDK8、CDK11、CDK12、CDK13、CDK14など）に比べて少なくとも2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍または100倍の選択性を示すCDK9阻害剤である。様々な態様において、本出願の化合物は、他のサイクリン依存性キナーゼに比べて1000倍の選択性を示す。

#### 【0138】

##### 定義

以下に挙げるのは、本出願において用いられる様々な用語の定義である。これらの定義は、用語が個々に、またはより大きい群の一部としてのいずれでも、特定の場合にそれ以外に限定されないかぎり、本明細書および特許請求の範囲の全体を通して用いられる場合にそれらに適用される。

20

#### 【0139】

本明細書において用いられる「アルキル」は、特定の態様において、1~6の間の炭素原子を含む、飽和、直鎖または分枝鎖炭化水素基を意味する。 $C_1 \sim C_6$ アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、ネオペンチル、およびn-ヘキシル基が含まれるが、それらに限定されない。

#### 【0140】

本明細書において用いられる「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有し、特定の態様において、2~6つの炭素原子を含む、炭化水素部分から誘導される一価の基を意味する。二重結合は別の基への結合点であっても、なくてもよい。アルケニル基には、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イルなどが含まれるが、それらに限定されない。

30

#### 【0141】

「アルコキシ」なる用語は、-O-アルキル基を意味する。

#### 【0142】

本明細書において用いられる「ハル」、「ハロ」、および「ハロゲン」なる用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択される原子を意味する。

#### 【0143】

本明細書において用いられる「アリール」なる用語は、1つまたは複数の芳香環を有する、単環式または多環式炭素環系を意味し、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニルなどが含まれるが、それらに限定されない。

40

#### 【0144】

本明細書において用いられる「アラルキル」なる用語は、アリール環に結合しているアルキル残基を意味する。例には、ベンジル、フェネチルなどが含まれるが、それらに限定されない。

#### 【0145】

本明細書において用いられる「シクロアルキル」なる用語は、単環式または多環式飽和または部分不飽和炭素環化合物から誘導される一価の基を意味する。 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロ

50

ペンチルおよびシクロオクチルが含まれるが、それらに限定されず；かつC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、およびビシクロ[2.2.2]オクチルが含まれるが、それらに限定されない。同様に企図されるのは、1つの水素原子の除去による少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、単環式または多環式炭素環化合物から誘導される一価の基である。そのような基の例には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどが含まれるが、それらに限定されない。

## 【0146】

本明細書において用いられる「ヘテロアリール」なる用語は、5～10の環原子を有し、その1つの環原子はS、O、およびNから選択され；O、1、または2つの環原子はS、O、およびNから独立に選択されるさらなるヘテロ原子であり；かつ残りの環原子は炭素である、少なくとも1つの芳香環を有する単環式または多環式（例えば、二、もしくは三環式またはそれ以上）縮合または非縮合基または環系を意味する。ヘテロアリールには、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリニルなどが含まれるが、それらに限定されない。

## 【0147】

本明細書において用いられる「ヘテロアラルキル」なる用語は、ヘテロアリール環に結合しているアルキル残基を意味する。例には、ピリジニルメチル、ピリミジニルエチルなどが含まれるが、それらに限定されない。

## 【0148】

本明細書において用いられる「ヘテロシクリル」または「ヘテロシクロアルキル」なる用語は、非芳香族3、4、5、6もしくは7員環または二もしくは三環式基縮合または非縮合系であって、(i)各環は酸素、硫黄および窒素から独立に選択される1～3つの間のヘテロ原子を含み、(ii)各5員環は0～1つの二重結合を有し、かつ各6員環は0～2つの二重結合を有し、(iii)窒素および硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されていてもよく、かつ(iv)窒素ヘテロ原子は任意に四級化されていてもよい基を意味する。代表的ヘテロシクロアルキル基には、[1,3]ジオキソラン、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、およびテトラヒドロフリルが含まれるが、それらに限定されない。

## 【0149】

「アルキルアミノ」なる用語は、構造-NH(C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル)、例えば、-NH(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)を有する基を意味し、ここでC<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキルは前述の定義のとおりである。

## 【0150】

「ジアルキルアミノ」なる用語は、構造-N(C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル)<sub>2</sub>、例えば、-NH(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)を有する基を意味し、ここでC<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキルは前述の定義のとおりである。

## 【0151】

「アシリル」なる用語は、カルボン酸、カルバミン酸、炭酸、スルホン酸、および亜リン酸を含むが、それらに限定されない、酸から誘導される残基を含む。例には、脂肪族カルボニル、芳香族カルボニル、脂肪族スルホニル、芳香族スルフィニル、脂肪族スルフィニル、芳香族リン酸塩および脂肪族リン酸塩が含まれる。脂肪族カルボニルの例には、アセチル、プロピオニル、2-フルオロアセチル、ブチリル、2-ヒドロキシアセチルなどが含まれるが、それらに限定されない。

## 【0152】

本出願に従い、本明細書に記載の任意のアリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールは任意の芳香族基であり得る。芳香族基は置換または無置換であり得る。

10

20

30

40

50

## 【0153】

本明細書において用いられる「ハル」、「ハロ」、および「ハロゲン」なる用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択される原子を意味する。

## 【0154】

本明細書に記載のとおり、本出願の化合物は、上で一般に示したものなどの、または本出願の特定のクラス、サブクラス、および種によって例示したとおり、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。「置換されていてもよい」なる語句は「置換または無置換」なる語句と交換可能に用いられることが理解されるであろう。一般に、「置換」なる用語は、「任意に」なる語句が前につくか否かにかかわらず、所与の構造における水素ラジカルの指定の置換基のラジカルとの置き換えを意味する。特に記載がないかぎり、置換されていてもよい基は基の各置換可能な位置に置換基を有してもよく、任意の所与の構造における複数の位置が指定の基から選択された複数の置換基で置換され得る場合、置換基はあらゆる位置で同じでも異なっていてもよい。本明細書において用いられる「置換されていてもよい」、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよい「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロシクロアルキル」、および任意の他の置換されていてもよい基なる用語は、その上の1、2、もしくは3つ、またはそれ以上の水素原子の、下記を含むが、それらに限定されない置換基での独立の置き換えによって、置換された、または無置換の基を意味する：  
-F、-Cl、-Br、-I、-OH、保護ヒドロキシ、-NO<sub>2</sub>、-CN、-NH<sub>2</sub>、保護アミノ、-NH-C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、-NH-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、-NH-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルキニル、-NH-C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、

-NH-アリール、-NH-ヘテロアリール、-NH-ヘテロシクロアルキル、-ジアルキルアミノ、-ジアリールアミノ、

-ジヘテロアリールアミノ、-O-C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、-O-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、-O-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルキニル、

-O-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-O-ヘテロシクロアルキル、-C(O)-C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、-C(O)-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、-C(O)-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルキニル、-C(O)-C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、-C(O)-アリール、-C(O)-ヘテロアリール、

-C(O)-ヘテロシクロアルキル、-CONH<sub>2</sub>、-CONH-C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、-CONH-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、

-CONH-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、-CONH-C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、-CONH-アリール、-CONH-ヘテロアリール、

-CONH-ヘテロシクロアルキル、-OCO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、-OCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、-OCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルキニル、

-OCO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、-OCO<sub>2</sub>-アリール、-OCO<sub>2</sub>-ヘテロアリール、-OCO<sub>2</sub>-ヘテロシクロアルキル、-OCONH<sub>2</sub>、

-OCONH-C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、-OCONH-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、-OCONH-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルキニル、

-OCONH-C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、-OCONH-アリール、-OCONH-ヘテロアリール、-OCONH-ヘテロシクロアルキル、

-NHC(O)-C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、-NHC(O)-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、-NHC(O)-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルキニル、-NHC(O)-C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、-NHC(O)-アリール、-NHC(O)-ヘテロアリール、-NHC(O)-ヘテロシクロアルキル、

-NHCO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、-NHCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、-NHCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルキニル、

-NHCO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、-NHCO<sub>2</sub>-アリール、-NHCO<sub>2</sub>-ヘテロアリール、-NHCO<sub>2</sub>-ヘテロシクロアルキル、NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(O)NH-C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、-NHC(O)NH-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、

-NHC(O)NH-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、-NHC(O)NH-C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、-NHC(O)NH-アリール

10

20

30

40

50

、  
 -NHC(O)NH-ヘテロアリール、NHC(O)NH-ヘテロシクロアルキル、-NHC(S)NH<sub>2</sub>、  
 -NHC(S)NH-C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、-NHC(S)NH-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、  
 -NHC(S)NH-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、-NHC(S)NH-C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、-NHC(S)NH-アリール  
 、  
 -NHC(S)NH-ヘテロアリール、-NHC(S)NH-ヘテロシクロアルキル、-NHC(NH)NH<sub>2</sub>、  
 -NHC(NH)NH-C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、-NHC(NH)NH-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、-NHC(NH)NH-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アル  
 ケニル、  
 -NHC(NH)NH-C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、-NHC(NH)NH-アリール、-NHC(NH)NH-ヘテロアリール  
 、  
 -NHC(NH)NHヘテロシクロアルキル、-NHC(NH)-C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、-NHC(NH)-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケ  
 ニル、  
 -NHC(NH)-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、-NHC(NH)-C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、-NHC(NH)-アリール、  
 -NHC(NH)-ヘテロアリール、-NHC(NH)-ヘテロシクロアルキル、-C(NH)NH-C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル  
 、  
 -C(NH)NH-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、-C(NH)NH-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、C(NH)NH-C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロア  
 ルキル、  
 -C(NH)NH-アリール、-C(NH)NH-ヘテロアリール、-C(NH)NHヘテロシクロアルキル、  
 -S(O)-C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、-S(O)-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、-S(O)-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、  
 -S(O)-C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、-S(O)-アリール、-S(O)-ヘテロアリール、-S(O)-ヘテロ  
 シクロアルキル-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、  
 -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>NH-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、-SO<sub>2</sub>NH-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、  
 -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、-SO<sub>2</sub>NH-アリール、-SO<sub>2</sub>NH-ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>NH-ヘ  
 テロシクロアルキル、  
 -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、  
 -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、-NHSO<sub>2</sub>-アリール、-NHSO<sub>2</sub>-ヘテロアリール、-NHSO<sub>2</sub>-ヘ  
 テロシクロアルキル、  
 -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-アリール、-アリールアルキル、-ヘテロアリール、-ヘテロアリ  
 エルアルキル、-ヘテロシクロアルキル、  
 -C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、ポリアルコキシアルキル、ポリアルコキシ、-メトキシメトキ  
 シ、-メトキシエトキシ、-SH、  
 -S-C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、-S-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、-S-C<sub>2</sub>～C<sub>12</sub>アルケニル、-S-C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロ  
 アルキル、-S-アリール、  
 -S-ヘテロアリール、-S-ヘテロシクロアルキル、またはメチルチオメチル。

### 【0155】

アリール、ヘテロアリール、アルキルなどは置換され得ることが理解される。

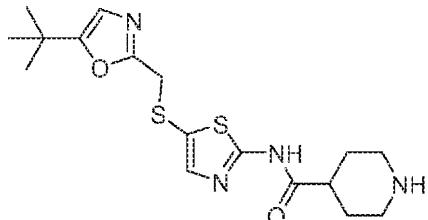
### 【0156】

「がん」なる用語は、以下のがんを含むが、それらに限定されない：口腔類表皮：口腔  
 、唇、舌、口、咽頭；心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液  
 腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、および奇形腫；肺：気管支原性肺がん（扁平細胞または  
 類表皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺がん）、肺胞（細気管支）がん、気管支腺腫、  
 肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮細胞がん、喉頭、腺がん  
 、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（がん腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、胰臓（管状腺がん、  
 インスリノーマ、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、カルチノイド腫瘍、VIP産  
 生腫瘍）、小腸（腺がん、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カルポジ（Karposi's）肉腫、  
 平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫  
 、過誤腫、平滑筋腫）、結腸、結腸-直腸、結腸直腸、直腸；尿生殖路：腎臓（腺がん、  
 ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮細胞がん、  
 移行上皮がん、腺がん）、前立腺（腺がん、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胚性がん  
 腫、奇形がん腫、絨毛がん、肉腫、間質細胞がん腫、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂  
 10  
 20  
 30  
 40  
 50

肪腫) ; 肝臓 : 肝細胞腫(肝細胞がん)、胆管がん、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、胆道；骨：骨原性肉腫(骨肉腫)、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーワイグ肉腫、悪性リンパ腫(細網肉腫)、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、骨軟骨腫(osteochronfroma)(骨軟骨性外骨腫)、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫および巨細胞腫；神経系：頭蓋骨(骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎)、髄膜(髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症)、脳(星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫(松果体腫)、多形神経膠芽腫、乏突起細胞腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍)、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫)；婦人科：子宮(子宮内膜がん)、子宮頸(子宮頸がん、前腫瘍子宮頸部異形成)、卵巣(卵巣がん(漿液性囊胞腺がん、粘液性囊胞腺がん、未分類がん)、顆粒膜-卵包膜細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、外陰部(扁平上皮細胞がん、上皮内がん、腺がん、線維肉腫、黒色腫)、腔(明細胞がん腫、扁平上皮細胞がん、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫)、卵管(がん腫)、乳房；血液：血液(骨髓性白血病(急性および慢性)、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群)、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫(悪性リンパ腫)有毛細胞；リンパ系障害；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞がん、扁平上皮細胞がん、カルポジ肉腫、角化棘細胞腫、モル異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬、甲状腺：甲状腺乳頭がん、濾胞性甲状腺がん；甲状腺髄様がん、未分化甲状腺がん、多発性内分泌腫瘍症2A型、多発性内分泌腫瘍症2B型、家族性甲状腺髄様がん、褐色細胞腫、傍神経節腫；ならびに副腎：神経芽細胞腫。したがって、本明細書において提供される「がん性細胞」なる用語は、前述の状態の任意の1つに冒された細胞を含む。10

#### 【0157】

本明細書において定義されるように、「SNS032」、「SNS-032」、または「BMS-387032」は、以下の構造を有する化合物である。



30

#### 【0158】

本明細書における「CDK9」なる用語は、サイクリン依存性キナーゼ9を意味する。

#### 【0159】

本明細書において用いられる「対象」なる用語は、哺乳動物を意味する。したがって、対象は、例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、モルモットなどを意味する。好ましくは対象はヒトである。対象がヒトである場合、対象は本明細書において患者と呼んでもよい。

#### 【0160】

「治療する」、「治療すること」および「治療」は、疾患および/またはその付随する症状を軽減または緩和する方法を意味する。40

#### 【0161】

本明細書において用いられる「予防すること」または「予防する」は、疾患、状態または障害の症状または合併症の発症を低減または除去することを記載する。

#### 【0162】

「標的化タンパク質(標的とされるタンパク質)」なる用語は、文脈が明らかにそうではないと示さないかぎり、「標的タンパク質」と交換可能に用いられる。1つの態様において、「標的化タンパク質」はCDKである。

#### 【0163】

本明細書において用いられる「対象」なる用語は、哺乳動物を意味する。したがって、対象は、例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、モルモットなどを意味する。好ましく50

は対象はヒトである。対象がヒトである場合、対象は本明細書において患者と呼んでもよい。

#### 【0164】

「疾患」、「障害」、および「状態」なる用語は、文脈が明らかにそうではないと示さないかぎり、交換可能に用いられる。

#### 【0165】

本明細書において用いられる本出願の二官能性化合物または薬学的組成物の「治療的有効量」なる用語は、対象の障害の症状を低減するために十分な二官能性化合物または薬学的組成物の量を意味する。医学の技術分野において十分に理解されるとおり、本出願の二官能性化合物または薬学的組成物の治療的有効量は、任意の医学的処置に適用できる妥当な損益比であろう。しかし、本出願の化合物および組成物の合計1日使用量は、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることが理解されるであろう。任意の特定の患者に対する具体的阻害用量は、医学の技術分野において周知の、治療中の障害および障害の重症度；用いる具体的化合物の活性；用いる具体的組成物；患者の年齢、体重、全身の健康、性別および食餌；投与の時間、投与経路、および用いる具体的化合物の排出速度；治療の持続期間；用いる具体的化合物と組み合わせて、または同時に用いる薬物などの因子を含む、様々な因子に依存することになる。10

#### 【0166】

本明細書において用いられる「薬学的に許容される塩」なる用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなしに、ヒトおよび下等動物の組織と接触しての使用に適し、かつ妥当な損益比に釣り合った、本出願の方法によって形成される化合物の塩を意味する。薬学的に許容される塩は当技術分野において周知である。例えば、S. M. Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)において、薬学的に許容される塩を詳細に記載している。塩は、本出願の化合物の最終の単離および精製中にインサイチューで、または遊離塩基または酸官能基を適切な酸または塩基と反応させることによって別に調製することができる。20

#### 【0167】

薬学的に許容される塩の例には、非毒性酸付加塩：塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸、または酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸と形成される塩が含まれるが、それらに限定されない。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペニタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸、シウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ベクチニン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、/7-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩が含まれるが、それらに限定されない。代表的アルカリまたはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。さらなる薬学的に許容される塩には、適宜、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、1~6つの炭素原子を有するアルキル、スルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを用いて形成される、非毒性アンモニウム、四級アンモニウム、およびアミンカチオンが含まれる。30

#### 【0168】

本明細書において用いられる「薬学的に許容されるエステル」なる用語は、インビポで加水分解し、ヒト体内で容易に分解して親化合物またはその塩を残すものを含む、本出願40

の方法によって形成される二官能性化合物のエステルを意味する。適切なエステル基には、例えば、薬学的に許容される脂肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸およびアルカン二酸から誘導されるものが含まれ、ここで各アルキルまたはアルケニル部分は有利には6つよりも多くの炭素原子を有しない。特定のエステルの例には、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル、アクリル酸エステルおよびエチルコハク酸エステルが含まれるが、それらに限定されない。

#### 【0169】

本明細書において用いられる「薬学的に許容されるプロドラッグ」なる用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴い、ヒトおよび下等動物の組織と接触しての使用に適し、妥当な損益比に釣り合い、かつそれらの所期の使用のために有効である、本出願の方法によって形成される二官能性化合物のプロドラッグ、ならびに可能な場合には本出願の化合物の双性イオン型を意味する。本明細書において用いられる「プロドラッグ」は、インビボで代謝的手段によって（例えば、加水分解によって）変換されて本出願の式で示す任意の化合物を提供することができる、化合物を意味する。プロドラッグの様々な形態は、例えば、下記において論じられるとおり、当技術分野において公知である：Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985) ; Widder, et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985) ; Krosgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991) ; Bundgaard, et al., *Journal of Drug Deliver Reviews*, 8:1-38(1992) ; Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77 :285 et seq. (1988) ; Higuchi and Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975) ; およびBernard Testa & Joachim Mayer, 'Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology,' John Wiley and Sons, Ltd. (2002)。

#### 【0170】

本出願は、本出願の二官能性化合物の薬学的に許容されるプロドラッグを含む薬学的組成物、およびそのようなプロドラッグの投与を通じての障害の治療法も含む。例えば、遊離アミノ、アミド、ヒドロキシまたはカルボキシル基を有する本出願の化合物をプロドラッグに変換することができる。プロドラッグは、アミノ酸残基、または複数（例えば、2、3または4つ）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖がアミドまたはエステル結合を通じて本出願の化合物の遊離アミノ、ヒドロキシまたはカルボン酸基に共有結合している、化合物を含む。アミノ酸残基には、3文字記号で一般に示される20の天然アミノ酸が含まれるが、それらに限定されず、同様に4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デモシン（*demosine*）、イソデモシン（*isodemosine*）、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、-アラニン、-アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチンおよびメチオニンスルホンも含まれる。プロドラッグのさらなる型も含まれる。例えば、遊離カルボキシル基はアミドまたはアルキルエステルとして誘導体化することができる。遊離ヒドロキシ基は、*Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 1-15に概略が示されているとおり、ヘミコハク酸エステル、リン酸エステル、ジメチルアミノ酢酸エステル、およびホスホリルオキシメチルオキシカルボニルを含むが、それらに限定されない、基を用いて誘導体化してもよい。ヒドロキシおよびアミノ基のカルバメートプロドラッグも、ヒドロキシ基のカーボネートプロドラッグ、スルホン酸エステルおよび硫酸エステルと同様に含まれる。アシル基がエーテル、アミンおよびカルボン酸官能基を含むが、それらに限定されない基で置換されていてもよいアルキルエステルであってもよく、またはアシル基が前述のアミノ酸エステルである、ヒドロキシ基の（アシルオキシ）メチルおよび（アシルオキシ）エチルエーテルとしての誘導体化も含まれる。この型のプロドラッグはJ. Med. Chem. 1996, 39, 10に記載されている。遊離アミンはアミド、スルホンアミドまたはホスホンアミドとして誘導体化することもできる。これらのプロドラッグ部分はすべて、エーテル、アミンおよびカルボン酸官能基を含むが、それらに限定されない基を組み込んでもよい。

#### 【0171】

10

20

30

40

50

本出願は、治療的有効量の本出願の二官能性化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、立体異性体、もしくは薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物も提供する。

【0172】

別の局面において、本出願は、本明細書において開示する1つまたは複数の化合物から選択される、CDK9活性を阻害することができる二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を、任意に第二の作用物質およびがんを治療する際に使用するための説明書との組み合わせで含む、キットを提供する。

【0173】

別の局面において、本出願は、本明細書において開示する二官能性化合物の合成法を提供する。

【0174】

本出願の二官能性化合物の合成は、本明細書および以下の実施例において見出すことができる。

【0175】

他の態様は、本明細書において示す反応の任意の1つ、または組み合わせを用いて、本明細書の任意の式の二官能性化合物を作製する方法である。方法は本明細書において示す1つまたは複数の中間体または化学試薬の使用を含むことができる。

【0176】

別の局面は、本明細書において示す任意の式の同位体標識した二官能性化合物である。そのような化合物は、二官能性化合物中に導入された、放射性（例えば、<sup>3</sup>H、<sup>2</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>1</sup><sup>3</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>35</sup>S、<sup>32</sup>P、<sup>125</sup>I、および<sup>131</sup>I）であっても、なくてもよい、1つまたは複数の同位体原子を有する。そのような化合物は、薬物代謝試験および診断、ならびに治療適用のために有用である。

【0177】

本出願の二官能性化合物は、化合物の遊離塩基型を薬学的に許容される無機または有機酸と反応させることにより、薬学的に許容される酸付加塩として調製することができる。または、本出願の二官能性化合物の薬学的に許容される塩基付加塩を、二官能性化合物の遊離酸型を薬学的に許容される無機または有機塩基と反応させることにより、調製することもできる。

【0178】

あるいは、本出願の二官能性化合物の塩型を、出発原料または中間体の塩を用いて調製することもできる。

【0179】

本出願の二官能性化合物の遊離酸または遊離塩基型は、それぞれ対応する塩基付加塩または酸付加塩型から調製することができる。例えば、酸付加塩型の本出願の二官能性化合物を、適切な塩基（例えば、水酸化アンモニウム溶液、水酸化ナトリウムなど）で処理することにより、対応する遊離塩基に変換することができる。塩基付加塩型の本出願の二官能性化合物を、適切な酸（例えば、塩酸など）で処理することにより、対応する遊離酸に変換することができる。

【0180】

本出願の二官能性化合物のプロドラッグは、当業者には公知の方法によって調製することができる（例えば、さらなる詳細については、Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985を参照されたい）。例えば、適切なプロドラッグは、本出願の非誘導体化二官能性化合物を適切なカルバミル化剤（例えば、1,1-アシルオキシアルキルカルバノクロリデート(acyloxyalkylcarbanochloride)）、炭酸パラ-ニトロフェニルなど）と反応させることにより調製することができる。

【0181】

本出願の二官能性化合物の保護誘導体は、当業者には公知の手段によって作製すること

10

20

30

40

50

ができる。保護基の創製およびそれらの除去に適用できる技術の詳細な記載は、T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999に見出すことができる。

#### 【0182】

本出願の化合物は、好都合には、本出願の工程において、溶媒和物（例えば水和物）として調製または形成することができる。本出願の二官能性化合物の水和物は、好都合には、有機溶媒、例えばダイオキシン、テトラヒドロフランまたはメタノールを用いて、水性/有機溶媒の混合物からの再結晶により調製することができる。

#### 【0183】

本明細書の方法において有用な酸および塩基は、当技術分野において公知である。10 酸触媒は、本質的に無機（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、三塩化アルミニウム）または有機（例えば、カンファースルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、イッテルビウムトリフレート）であり得る、任意の酸性化学物質である。酸は、化学反応を促進するために触媒量または化学量論量のいずれでも有用である。塩基は、本質的に無機（例えば、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム）または有機（例えば、トリエチルアミン、ピリジン）であり得る、任意の塩基性化学物質である。塩基は、化学反応を促進するために触媒量または化学量論量のいずれでも有用である。

#### 【0184】

本出願によって構想される置換基および変数の組み合わせは、安定な化合物の生成をもたらすものだけである。20 本明細書において用いられる「安定な」なる用語は、製造を可能にするのに十分な安定性を有し、かつ本明細書において詳述する目的（例えば、対象への治療的または予防的投与）のために有用であるのに十分な期間化合物の完全性を維持する化合物を意味する。

#### 【0185】

任意の変数（例えば、 $R_{14}$ ）が化合物の任意の構成成分または式において複数回出現する場合、各出現におけるその定義はあらゆる他の出現におけるその定義とは無関係である。30 したがって、例えば、基が1つまたは複数の $R_{14}$ 部分で置換されていると示される場合、各出現における $R_{14}$ は $R_{14}$ の定義とは独立に、選択される。また、置換基および/または変数の組み合わせは許容されるが、そのような組み合わせが指定の原子の通常の原子価の範囲内で安定な化合物をもたらす場合だけである。

#### 【0186】

加えて、本出願の化合物のいくつかは、1つもしくは複数の二重結合、または1つもしくは複数の不斉中心を有する。そのような化合物は、ラセミ体、ラセミ混合物、単一の鏡像異性体、個々のジアステレオマー、ジアステレオマー混合物、およびシス-もしくはトランス-またはE-もしくはZ-二重異性体、ならびにアミノ酸について(R)-もしくは(S)-として、または(D)-もしくは(L)-として、絶対立体化学に関して定義され得る他の立体異性体として出現し得る。40 本明細書に記載の化合物がオレフィン二重結合または他の幾何学的不斉中心を含み、特に記載がないかぎり、化合物はEおよびZ幾何異性体の両方を含むことが意図される。本明細書に出現する任意の炭素-炭素二重結合の立体配置は、便宜のためにだけ選択され、文脈がそのように明言しないかぎり特定の立体配置を示す意図はなく；したがって、本明細書においてトランスと任意に示される炭素-炭素二重結合はシス、トランス、または2つの任意の比率の混合物であり得る。そのような化合物のすべてのそのような異性体は、本出願に明白に含まれる。

#### 【0187】

光学異性体は、それらのそれぞれの光学活性前駆体から、本明細書に記載の手順により、またはラセミ混合物を分割することにより調製してもよい。分割は、分割剤の存在下で、クロマトグラフィにより、もしくは結晶化の繰り返しにより、または当業者には公知のこれらの技術のいくつかの組み合わせにより実施することができる。分割に関するさらなる詳細は、Jacques, et al., Enantiomers, Racemates, and Resolutions (John Wiley & Sons, 1981)に見出すことができる。50

## 【0188】

「異性」は、同一の分子式を有するが、それらの原子の結合の配列、またはそれらの原子の空間における配置が異なる化合物を意味する。それらの原子の空間における配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ぶ。互いに鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオ異性体」と呼び、互いに重ねることができない鏡像である立体異性体は「鏡像異性体」または時に光学異性体と呼ぶ。反対のキラリティーの個々の鏡像異性体の等しい量を含む混合物は「ラセミ混合物」と呼ぶ。

## 【0189】

4つの同一でない置換基に結合している炭素原子は、「キラル中心」と呼ぶ。

## 【0190】

「キラル異性体」は、少なくとも1つのキラル中心を有する化合物を意味する。複数のキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとして、または「ジアステレオマー混合物」と呼ぶジアステレオマーの混合物としてのいずれで存在してもよい。1つのキラル中心が存在する場合、立体異性体はそのキラル中心の絶対配置(RまたはS)によって特徴づけてもよい。絶対配置はキラル中心に結合した置換基の空間における配置を意味する。考慮中のキラル中心に結合した置換基は、カーン、インゴールドおよびプレローグの順位則に従ってランク付けされる。(Cahn et al., Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116)。

10

20

## 【0191】

「幾何異性体」は、それらの存在する原因が二重結合の周りの回転障害であるジアステレオマーを意味する。これらの配置は、カーン-インゴールド-プレローグの順位則に従い基が分子の二重結合の同じ側または反対側にあることを示す、接頭辞シスおよびトランス、またはZおよびEにより、それらの名称で区別される。

## 【0192】

さらに、本出願において論じる構造および他の化合物は、そのすべてのアトロブ異性体を含む。「アトロブ異性体」は、2つの異性体の原子が空間において異なって配置される立体異性体の型である。アトロブ異性体の存在する原因是、中心結合の周りの大きな基の回転障害によって起こる回転制限である。そのようなアトロブ異性体は典型的には混合物として存在するが、最近のクロマトグラフィ技術の進歩の結果、特別の場合、2つのアトロブ異性体の混合物を分離することが可能である。

30

## 【0193】

「互変異性体」は、平衡状態で存在する2つ以上の構造異性体のうちの1つであり、1つの異性体から別の異性体に容易に変換される。この変換の結果、隣接する共役二重結合の切り替えを伴って水素原子が形式的に移動する。互変異性体は、溶液中で互変異性体のセットの混合物として存在する。固体形態では、通常は一方の互変異性体が優勢である。互変異性が可能である溶液中では、互変異性体の化学平衡に達する。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒およびpHを含むいくつかの因子に依存する。互変異性化により相互変換可能な互変異性体の概念は、互変異性と呼ばれる。

40

## 【0194】

可能な様々な型の互変異性のうち、2つが一般に観察される。ケト-エノール互変異性では、電子および水素原子の同時移動が起こる。環鎖互変異性は、糖鎖分子のアルデヒド基(-CHO)が同じ分子のヒドロキシ基(-OH)の1つと反応して、分子にグルコースに見られる環式(環状)形態が生じた結果として起こる。一般的な互変異性の対は:ケトン-エノール、アミド-ニトリル、ラクタム-ラクチム、複素環における(例えば、核酸塩基、例えばグアニン、チミンおよびシトシンにおける)アミド-イミド酸互変異性、アミン-エナミンおよびエナミン-エナミンである。本出願の化合物は、複数の互変異性体で表してもよく、そのような場合、本出願は本明細書に記載の化合物のすべての互変異性体を明白に含む(例えば、環系のアルキル化は複数の部位でのアルキル化を生じることがあり、本出

50

願はすべてのそのような反応生成物を明白に含む)。

**【0195】**

本出願において、二官能性化合物の構造式は、いくつかの場合には便宜上一定の異性体を表すが、本出願は、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などのすべての異性体を含む。本出願において、化合物の構造式は、いくつかの場合には便宜上一定の異性体を表すが、本出願は、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などのすべての異性体を含む。

**【0196】**

加えて、本出願の化合物、例えば、二官能性化合物の塩は、水和型もしくは非水和(無水)型のいずれかで、または他の溶媒分子との溶媒和物として存在し得る。水和物の非限定例には一水和物、二水和物などが含まれる。溶媒和物の非限定例には、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などが含まれる。10

**【0197】**

「溶媒和物」は、化学量論量あるいは非化学量論量いすれかの溶媒を含む、溶媒付加形態を意味する。いくつかの化合物は、結晶性固体状態で固定されたモル比の溶媒分子を捕捉する傾向があり、したがって溶媒和物を形成する。溶媒が水の場合、形成される溶媒和物は水和物であり；溶媒がアルコールの場合、形成される溶媒和物はアルコラートである。水和物は1つまたは複数の水分子の1つの物質分子との組み合わせにより形成され、水はH<sub>2</sub>Oとしてのその分子状態を維持する。

**【0198】**

合成二官能性化合物は、反応混合物から分離し、カラムクロマトグラフィ、高圧液体クロマトグラフィ、または再結晶などの方法によってさらに精製することができる。当業者であれば理解し得るとおり、本明細書の式の二官能性化合物を合成するさらなる方法は、当業者には明白であろう。加えて、様々な合成段階を別の配列または順序で実施して、所望の化合物を得てもよい。加えて、本明細書に示す溶媒、温度、反応期間などは、例示のためにすぎず、当業者であれば反応条件を変更して、所望の本出願の架橋大環状生成物を生じ得ることを理解するであろう。本明細書に記載の化合物を合成する際に有用な、合成化学変換および保護基の方法論(保護および脱保護)は当技術分野において公知で、かつ、例えば、以下に記載のものなどが含まれる：R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989) ; T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991) ; L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994) ; およびL. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)、ならびにその後続版。20

**【0199】**

本出願の化合物は、本明細書に示す任意の合成手段を介して様々な官能基を付加することにより改変して、選択的生物学的特性を増強してもよい。そのような改変は当技術分野において公知で、所与の生物系(例えば、血液、リンパ系、中枢神経系)への生物学的浸透を増大させ、経口アベイラビリティを増大させ、注射による投与を可能にするための溶解性を高め、代謝を変更し、かつ排出速度を変更するものが含まれる。30

**【0200】**

本出願の化合物は、それらの化学構造および/または化学名により、本明細書において定義される。化合物が化学構造および化学名の両方によって呼ばれ、化学構造および化学名が矛盾する場合、化学構造が化合物の同一性を決定する。

**【0201】**

本明細書の変数の任意の定義における化学基のリストの列挙は、任意の1つの基または列挙した基の組み合わせとしてのその変数の定義を含む。本明細書の変数の態様の列挙は、任意の1つの態様として、または任意の他の態様もしくはその部分との組み合わせでのその態様を含む。

**【0202】**

50

20

30

40

50

### 化合物の合成法

本出願の化合物は、市販の出発原料、文献中で公知の化合物、または用意に調製される中間体を用い、当業者には公知であるか、または本明細書の教示に照らせば当業者には明らかになるであろう、標準の合成法および手順を用いることにより、様々な様式で調製することができる。有機分子の調製ならびに官能基変換および操作のための標準の合成法および手順は、関連する科学文献から、または当分野の標準の教科書から得ることができる。任意の1つまたはいくつかの情報源に限定されないが、古典的な教科書、例えば、Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5<sup>th</sup> edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; およびGreene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons: New York, 1999は参照により本明細書に組み入れられ、当業者には公知の有用かつ認められた有機合成の参考書である。合成法の以下の記載は、本出願の化合物を調製するための一般的手順を例示するためにデザインされ、限定のためではない。この工程は一般には全工程の最後または最後付近で所望の最終化合物を提供するが、一定の場合には、化合物をその薬学的に許容される塩、エステルまたはプロドラッグにさらに変換することが望ましいこともある。適切な合成経路を以下のスキームに示す。

#### 【0203】

当業者であれば、本明細書において開示する化合物中に立体中心が存在するかどうかを理解するであろう。したがって、本出願は、可能な立体異性体の両方を含み（合成中に特に記載がないかぎり）、かつラセミ化合物だけでなく、個々の鏡像異性体および/またはジアステレオマーも同様に含む。化合物が単一の鏡像異性体またはジアステレオマーとして望まれる場合、立体特異的合成により、または最終生成物もしくは任意の好都合な中間体の分割により得てもよい。最終生成物、中間体、または出発原料の分割は、当技術分野において公知の任意の適切な方法によって行ってもよい。例えば、"Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994) 参照。

#### 【0204】

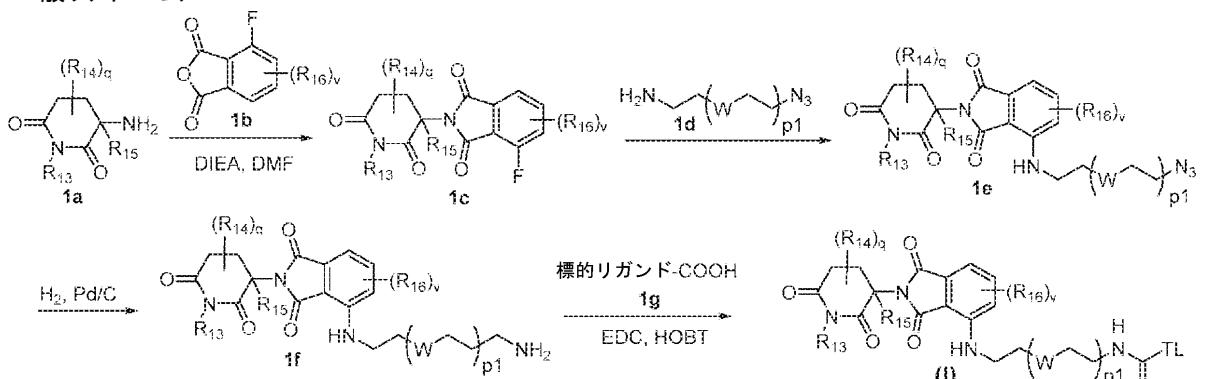
本出願の化合物は、有機合成の当業者には周知のいくつかの様式で調製することができる。例として、本出願の化合物は、以下に記載する方法を、合成有機化学の分野において公知の合成法、または当業者には理解されるその変形と共に用いて合成することができる。好ましい方法には、以下に記載する方法が含まれるが、それらに限定されない。

#### 【0205】

本出願の化合物は、構築中間体1a、1b、1c、1d、1e、1f、および1gの異なる配列を含む、一般スキーム1において概略を示す段階に従って合成することができる。出発原料は市販されているか、または報告された文献中の公知の手順により、もしくは例示のとおりに作製される。

#### 【0206】

##### 一般スキーム1



式中、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>、W、p1、q、およびvは、本明細書において上で定義したとおりである。

10

20

30

40

50

**【 0 2 0 7 】**

本出願の代表的化合物（すなわち、前記式（Ⅰ）の化合物）を中間体1a、1b、1c、1d、1e、1f、および1gを用いて調製する一般的の様式の概略を、一般スキーム1に示す。塩基、すなわちジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）存在下、溶媒、すなわちジメチルホルムアミド（DMF）中での1aの1bとの反応は中間体1cを提供する。塩基、すなわちN,N-DIPEA存在下、溶媒、すなわちジメチルホルムアミド（DMF）中での1dのフッ化物1cへの求核付加は、中間体1eを提供する。溶媒、すなわちジクロロメタン（DCM）またはメタノール（MeOH）中、金属触媒、すなわちパラジウム炭素（Pd/C）、および水素ガス（H<sub>2</sub>）を用いてのアジド1eの還元は、アミン1fを提供する。溶媒、すなわちDCMまたはDMF中、カップリング試薬、すなわち1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（EDC）およびヒドロキシベンゾトリアゾールを用いての、標準のカップリング条件下でのアミン1fおよび標的リガンド1gのカップリングは、式（Ⅰ）の二官能性化合物を提供する。  
10

**【 0 2 0 8 】****生物学的アッセイ****細胞生存率アッセイ**

野生型またはセレブロン陰性細胞を、様々な濃度の本発明の二官能性化合物で処理し、成長させる。次いで、細胞代謝活性の指標であるATPの存在量を測定することにより、細胞をアッセイして細胞生存率を判定する。結果を相対発光値としてグラフ化する。

**【 0 2 0 9 】****酵素分解アッセイ**

20

細胞を、対照または単一濃度もしくは様々な濃度の本出願の二官能性化合物単独またはプロテアソーム分解を阻止する作用物質との組み合わせで処理する。処理後、細胞を緩衝液に再懸濁することにより洗浄および回収し、氷上で30分間溶解する。次いで溶解物を遠心分離により清澄化する。試料を煮沸し、等量のタンパク質をポリアクリルアミドゲル上にロードする。ゲルをニトロセルロースに転写し、CDK13、CDK12、CDK9、CDK7、CDK2、CDK1、pS111セリン2リン酸化またはチューブリンについてプロットする。

**【 0 2 1 0 】****本出願の方法**

別の局面において、本出願は、キナーゼを調節する方法であって、キナーゼを、本明細書において開示する二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体と、あるいは本明細書において開示する薬学的組成物と接触させる段階を含む方法を提供する。いくつかの態様において、キナーゼはCDK9である。  
30

**【 0 2 1 1 】**

別の局面において、本出願は、キナーゼを阻害する方法であって、キナーゼを、本明細書において開示する二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体と、あるいは本明細書において開示する薬学的組成物と接触させる段階を含む方法を提供する。いくつかの態様において、キナーゼはCDK9である。

**【 0 2 1 2 】**

40

さらに別の局面において、本出願は、サイクリン依存性キナーゼ（CDK9）を阻害する方法であって、それを必要としている対象に有効量の本明細書において開示する二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を投与する段階を含む方法を提供する。

**【 0 2 1 3 】**

さらに別の局面において、本出願は、サイクリン依存性キナーゼ（CDK9）を阻害する方法であって、それを必要としている対象に有効量の本明細書において開示する二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を投与する段階を含む方法を提供する。  
50

**【 0 2 1 4 】**

本出願の別の局面は、疾患を治療または予防する方法であって、それを必要としている対象に有効量の本明細書において開示する二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を投与する段階を含む方法を提供する。いくつかの態様において、疾患はキナーゼによって仲介される。さらなる態様において、キナーゼはCDK9である。

**【 0 2 1 5 】**

本出願の別の局面は、疾患を治療または予防する方法であって、それを必要としている対象に有効量の本明細書において開示する二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を投与する段階を含む方法を提供する。いくつかの態様において、疾患はキナーゼによって仲介される。さらなる態様において、キナーゼはCDK9である。10

**【 0 2 1 6 】**

いくつかの態様において、疾患はCDK9によって仲介される（例えば、CDK9は疾患の開始または発症に関与する）。

**【 0 2 1 7 】**

特定の態様において、疾患または障害はがんまたは増殖性疾患である。

**【 0 2 1 8 】**

さらなる態様において、疾患または障害は肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肝がん、膵がん、脳がん、腎がん、卵巣がん、胃がん（stomach cancer）、皮膚がん、骨がん、胃がん（gastric cancer）、乳がん、膵がん、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞がん、乳頭状腎がん、頭頸部扁平上皮細胞がん、白血病、リンパ腫、骨髄腫、または固形腫瘍である。20

**【 0 2 1 9 】**

他の態様において、疾患または障害は炎症、関節炎、関節リウマチ、脊椎関節症、痛風性関節炎、骨関節炎、若年性関節炎、および他の関節炎状態、全身性エリテマトーデス（SLE）、皮膚関連状態、乾癥、湿疹、熱傷、皮膚炎、神経炎症、アレルギー、疼痛、神経因性疼痛、発熱、肺障害、肺炎症、成人呼吸促迫症候群、肺サルコイドーシス、喘息、ケイ肺症、慢性肺炎症性疾患、および慢性閉塞性肺疾患（COPD）、心血管疾患、動脈硬化症、心筋梗塞（心筋梗塞後症候群を含む）、血栓症、うっ血性心不全、心再灌流傷害、ならびに高血圧および/または心不全に伴う合併症、例えば、血管器官損傷、再狭窄、心筋症、虚血性脳卒中および出血性脳卒中を含む脳卒中、再灌流傷害、腎再灌流傷害、脳卒中および脳虚血を含む虚血、ならびに心臓/冠動脈バイパスが原因の虚血、神経変性障害、肝疾患および腎炎、胃腸症状、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、潰瘍性疾患、胃潰瘍、ウイルスおよび細菌感染症、敗血症、敗血症性ショック、グラム陰性敗血症、マラリア、髄膜炎、HIV感染症、日和見感染、感染症または悪性病変に続発する悪液質、後天性免疫不全症候群（エイズ）に続発する悪液質、エイズ、ARC（エイズ関連症候群）、肺炎、ヘルペスウイルス、感染症による筋肉痛、インフルエンザ、自己免疫疾患、移植片対宿主反応および同種移植片拒絶、骨吸收疾患の治療、骨粗鬆症、多発性硬化症、がん、白血病、リンパ腫、直腸結腸がん、脳がん、骨がん、上皮細胞由来新生物（上皮がん）、基底細胞がん、腺がん、胃腸がん、口唇がん、口がん、食道がん、小腸がん、胃がん、結腸がん、肝がん、膀胱がん、膵がん、卵巣がん、子宮頸がん、肺がん、乳がん、皮膚がん、扁平上皮細胞および/または基底細胞がん、前立腺がん、腎細胞がん、および体中の上皮細胞に発症する他の公知のがん、慢性骨髓性白血病（CML）、急性骨髓性白血病（AML）および急性前骨髓球性白血病（APL）、新生物を含む血管新生、転移、中枢神経系障害、炎症またはアポトーシス成分を有する中枢神経系障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、および末梢神経障害、またはB細胞リンパ腫である。3040

**【 0 2 2 0 】**

50

さらなる態様において、疾患または障害は炎症、関節炎、関節リウマチ、脊椎関節症、痛風性関節炎、骨関節炎、若年性関節炎、および他の関節炎状態、全身性エリテマトーデス（SLE）、皮膚関連状態、乾癬、湿疹、皮膚炎、疼痛、肺障害、肺炎症、成人呼吸促迫症候群、肺サルコイドーシス、喘息、慢性肺炎症性疾患、および慢性閉塞性肺疾患（COPD）、心血管疾患、動脈硬化症、心筋梗塞（心筋梗塞後症候群を含む）、うっ血性心不全、心再灌流傷害、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群、白血病またはリンパ腫である。

#### 【0221】

本出願の別の局面は、キナーゼ介在性障害の治療法であって、それを必要としている対象に有効量の本明細書において開示する二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を投与する段階を含む方法を提供する。いくつかの態様において、二官能性化合物はCDK9の阻害剤である。他の態様において、対象にさらなる治療剤を投与する。他の態様において、二官能性化合物およびさらなる治療剤は同時または逐次投与する。

10

#### 【0222】

本出願の別の局面は、キナーゼ介在性障害の治療法であって、それを必要としている対象に有効量の本明細書において開示する二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を投与する段階を含む方法を提供する。いくつかの態様において、二官能性化合物はCDK9の阻害剤である。他の態様において、対象にさらなる治療剤を投与する。他の態様において、二官能性化合物およびさらなる治療剤を含む薬学的組成物は同時または逐次投与する。

20

#### 【0223】

他の態様において、疾患または障害はがんである。さらなる態様において、がんは肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肝がん、膵がん、脳がん、腎がん、卵巣がん、胃がん（stomach cancer）、皮膚がん、骨がん、胃がん（gastric cancer）、乳がん、膵がん、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞がん、乳頭状腎がん、頭頸部扁平上皮細胞がん、白血病、リンパ腫、骨髄腫、または固形腫瘍である。

#### 【0224】

本出願の別の局面は、増殖性疾患を治療または予防する方法に関する。当該方法は、それを必要としている対象に有効量の本出願の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を投与する段階を含む。

30

#### 【0225】

本出願の別の局面は、増殖性疾患を治療または予防する方法に関する。当該方法は、それを必要としている対象に有効量の本明細書において開示する二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を投与する段階を含む。

#### 【0226】

別の局面において、本出願は、がん細胞が活性化CDK9を含むがんを治療または予防する方法であって、それを必要としている対象に有効量の本明細書において開示する二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を投与する段階を含む方法を提供する。

40

#### 【0227】

別の局面において、本出願は、がん細胞が活性化CDK9を含むがんを治療または予防する方法であって、それを必要としている対象に有効量の本明細書において開示する二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を投与する段階を含む方法を提供する。

#### 【0228】

50

特定の態様において、CDK9活性化はCDK9の突然変異、CDK9の増幅、CDK9の発現、およびCDK9のリガンド介在性活性化から選択される。

【0229】

本出願の別の局面は、がんの治療のためにCDK9阻害を必要としていると特定されている対象のがんを治療または予防する方法であって、対象に有効量の本明細書において開示する二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を投与する段階を含む方法を提供する。

【0230】

本出願の別の局面は、対象ががんの治療のためにCDK9阻害を必要としていると特定されている、対象のがんを治療または予防する方法であって、対象に有効量の本明細書において開示する二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を投与する段階を含む方法を提供する。10

【0231】

特定の態様において、本出願は、対象がヒトである、本明細書に記載の任意の障害の治療法を提供する。特定の態様において、本出願は、対象がヒトである、本明細書に記載の任意の障害の予防法を提供する。

【0232】

別の局面において、本出願は、CDK9が関与する疾患を治療または予防するための医薬の製造において用いるための、本明細書において開示する二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を提供する。20

【0233】

さらに別の局面において、本出願は、CDK9が関与する疾患の治療または予防において用いるための、本明細書において開示する二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を提供する。

【0234】

別の局面において、本出願は、CDK9が関与する疾患を治療または予防するための医薬の製造において用いるための、本明細書において開示する二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を提供する。30

【0235】

さらに別の局面において、本出願は、CDK9が関与する疾患の治療または予防において用いるための、本明細書において開示する二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を提供する。

【0236】

CDK9キナーゼの阻害剤として、本出願の二官能性化合物および組成物は、タンパク質キナーゼが疾患、状態、または障害に関係づけられる、疾患、状態、または障害を治療する、またはその重症度を低減するのに特に有用である。1つの局面において、本出願は、タンパク質キナーゼが疾患状態に関係づけられる、疾患、状態、または障害を治療する、またはその重症度を低減する方法を提供する。別の局面において、本出願は、酵素活性の阻害が疾患の治療に関係づけられる、キナーゼ疾患、状態、または障害を治療する、またはその重症度を低減する方法を提供する。別の局面において、本出願は、タンパク質キナーゼに結合することにより酵素活性を阻害する二官能性化合物で、疾患、状態、または障害を治療する、またはその重症度を低減する方法を提供する。別の局面は、タンパク質キナーゼ阻害剤でキナーゼの酵素活性を阻害することにより、疾患、状態、または障害を治療する、またはその重症度を低減する方法を提供する。40

【0237】

いくつかの態様において、前記方法を用いて、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性およ50

び過剰増殖性疾患、免疫介在性疾患、骨疾患、代謝疾患、神経および神経変性疾患、心血管疾患、ホルモン関連疾患、アレルギー、喘息、ならびにアルツハイマー病から選択される状態を治療または予防する。他の態様において、前記状態は増殖性障害および神経変性障害から選択される。

#### 【0238】

本出願の1つの局面は、過度の、または異常な細胞増殖によって特徴づけられる、疾患、障害、および状態の治療のために有用な二官能性化合物を提供する。そのような疾患には、増殖性または過剰増殖性疾患、および神経変性疾患が含まれるが、それらに限定されない。増殖性および過剰増殖性疾患の例には、がんが含まれるが、それらに限定されない。「がん」なる用語は、以下のがんを含むが、それらに限定されない：乳房；卵巣；子宮頸；前立腺；精巣、尿生殖路；食道；喉頭、神経膠芽腫；神経芽細胞腫；胃；皮膚、角化棘細胞腫；肺、類表皮がん、大細胞がん、小細胞がん、肺腺がん；骨；結腸；結腸直腸；腺腫；臍臓、腺がん；甲状腺、濾胞状がん、未分化がん、乳頭がん；精上皮腫；黒色腫；肉腫；膀胱がん；肝がんおよび胆道；腎がん；骨髄性障害；リンパ様障害、ホジキン病、有毛細胞；口腔および咽頭（口部）、唇、舌、口、咽頭；小腸；結腸直腸（colonrectum）、大腸、直腸、脳および中枢神経系；慢性骨髄性白血病（CML）、ならびに白血病。「がん」なる用語は、以下のがんを含むが、それらに限定されない：骨髄腫、リンパ腫、または胃、腎臓から選択されるがん、またはおよび以下のがん：頭頸部、口咽頭（oropharyngeal）、非小細胞肺がん（NSCLC）、子宮内膜、肝細胞がん、非ホジキンリンパ腫、および肺。10

#### 【0239】

「がん」なる用語は、腫瘍、新生物、がん腫、肉腫、白血病、リンパ腫などの、悪性新生細胞の増殖によって引き起こされる任意のがんを意味する。例えば、がんには、中皮腫、白血病およびリンパ腫、例えば、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）、非皮膚末梢性T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病/リンパ腫（ATLL）などのヒトリンパ球向性ウイルス（HTLV）に関連するリンパ腫、B細胞リンパ腫、急性非リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、リンパ腫、および多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、成人T細胞白血病リンパ腫、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、または肝細胞がんが含まれるが、それらに限定されない。さらなる例には、骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome）、小児固形腫瘍、例えば、脳腫瘍、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、骨腫瘍、および軟部肉腫、成人の一般的固形腫瘍、例えば、頭頸部がん（例えば、口腔、喉頭、鼻咽頭および食道）、尿生殖器がん（例えば、前立腺、膀胱、腎臓、子宮、卵巣、精巣）、肺がん（例えば、小細胞および非小細胞）、乳がん、膵がん、黒色腫および他の皮膚がん、胃がん、脳腫瘍、ゴーリン症候群に関連する腫瘍（例えば、髄芽腫、髄膜腫など）、ならびに肝がんが含まれる。本出願の二官能性化合物によって治療し得るがんのさらなる例示的形態には、骨格または平滑筋のがん、胃がん、小腸のがん、直腸がん、唾液腺のがん、子宮内膜がん、副腎がん、肛門がん、直腸がん、副甲状腺がん、および下垂体がんが含まれるが、それらに限定されない。30

#### 【0240】

予防、治療および試験する際に本明細書に記載の二官能性化合物が有用であり得るさらなるがんは、例えば、結腸がん、家族性大腸腺腫症がんおよび遺伝性非ポリポーシス大腸がん、または黒色腫である。さらに、がんには、口唇がん、喉頭がん、下咽頭がん、舌がん、唾液腺がん、胃がん、腺がん、甲状腺がん（延髄および甲状腺乳頭がん）、腎がん、腎実質がん、子宮頸がん、子宮体がん、子宮内膜がん、絨毛膜がん、精巣がん、泌尿器がん、黒色腫、脳腫瘍、例えば、神経膠芽腫、星細胞腫、髄膜腫、髄芽腫および末梢性神経外胚葉性腫瘍、胆嚢がん、気管支がん、多発性骨髄腫、基礎細胞腫、奇形腫、網膜芽細胞腫、脈絡膜黒色腫、精上皮腫、横紋筋肉腫、頭蓋咽頭腫（craniopharyngioma）、骨肉腫、軟骨肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、ユーイング肉腫、ならびに形質細胞腫が含ま4050

れるが、それらに限定されない。本出願の1つの局面において、本出願は、本明細書において開示する様々な型のがんを含むが、それらに限定されない、がんの治療のための医薬の製造における1つまたは複数の本出願の二官能性化合物の使用を提供する。

#### 【0241】

いくつかの態様において、本出願の二官能性化合物は、がん、例えば、結腸直腸、甲状腺、乳房、および肺がん；ならびに骨髄増殖性障害、例えば、真性多血症、血小板血症、骨髄線維症を伴う骨髄化生、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、好酸球増加症候群、若年性骨髄単球性白血病、および全身性肥満細胞症を治療するために有用である。いくつかの態様において、本出願の二官能性化合物は、造血障害、特に、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、急性前骨髄球性白血病、および急性リンパ球性白血病(ALL)を治療するために有用である。10

#### 【0242】

本出願は、過形成、異形成および前がん病変などの細胞増殖性障害の治療または予防をさらに含む。異形成は病理医による生検において認識可能な前がん病変の最も早期の型である。本出願の二官能性化合物を、前記過形成、異形成または前がん病変が拡大し続ける、またはがんになるのを予防するために投与してもよい。前がん病変の例は、皮膚、食道組織、乳房および子宮頸部上皮内組織において出現し得る。

#### 【0243】

神経変性疾患の例には、副腎白質ジストロフィー(ALD)、アレキサンダー病、アルパース病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ルー・ゲーリック病)、毛細血管拡張性運動失調症、バッテン病(シュピールマイヤー-フォークト-シェーグレン-バッテン病としても公知)、ウシ海綿状脳症(BSE)、カナバン病、コケイン症候群、皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、家族性致死性不眠症、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、HIV関連認知症、ケネディ病、クラッペ病、レビー小体型認知症、神経ボレリア症、マシャド・ジョセフ病(脊髄小脳失調症3型)、多系統萎縮症、多発性硬化症、過眠症、ニーマン・ピック病、パーキンソン病、ペリツェウス・メルツバッヘル病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオൺ病、進行性核上性麻痺、レフサム病、サンドホフ病、シルダーブ病、悪性貧血に続発する脊髄の亜急性連合変性症、シュピールマイヤー-フォークト-シェーグレン-バッテン病(バッテン病としても公知)、脊髄小脳失調症(様々な特徴を有する複数の型)、脊髄性筋萎縮症、スティール-・リチャードソン・オルゼウスキーブ、脊髄ろう、および中毒性脳症が含まれるが、それらに限定されない。2030

#### 【0244】

本出願の別の局面は、増殖性もしくは過剰増殖性疾患、または神経変性疾患から選択される疾患を治療する、またはその重症度を低減する方法であって、それを必要としている対象に有効量の二官能性化合物または二官能性化合物を含む薬学的に許容される組成物を投与する段階を含む方法を提供する。

#### 【0245】

CDK9キナーゼの阻害剤として、本出願の化合物および組成物は、生体試料においても有用である。本出願の1つの局面は、生体試料中のタンパク質キナーゼ活性を阻害することに関し、その方法は該生体試料を本出願の二官能性化合物または該二官能性化合物を含む組成物と接触させる段階を含む。本明細書において用いられる「生体試料」なる用語は、細胞培養物もしくはその抽出物；哺乳動物から得た生検材料もしくはその抽出物；および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙、もしくは他の体液またはその抽出物を含むが、それらに限定されない、インビトロまたはエクスピリト試料を意味する。生体試料中のタンパク質キナーゼ活性の阻害は、当業者には公知の様々な目的のために有用である。そのような目的の例には、輸血、臓器移植、および生体標本貯蔵が含まれるが、それらに限定されない。40

#### 【0246】

本出願の別の局面は、生物学的および病理学的現象におけるCDK9キナーゼの試験；そのようなタンパク質キナーゼによって仲介される細胞内シグナル伝達経路の試験；および新50

しいタンパク質キナーゼ阻害剤の比較評価に関する。そのような使用の例には、酵素アッセイおよび細胞アッセイなどの生物学的アッセイが含まれるが、それらに限定されない。

#### 【0247】

本出願の化合物および組成物のCDK9阻害剤としての活性を、インビトロ、インビボ、または細胞株中でアッセイしてもよい。インビトロアッセイには、活性化キナーゼのキナーゼ活性またはATPアーゼ活性のいずれかの阻害を判定するアッセイが含まれる。別のインビトロアッセイは、阻害剤のタンパク質キナーゼに結合する能力を定量し、これは結合前に阻害剤を放射性標識し、阻害剤/キナーゼ複合体を単離して結合した放射性標識の量を判定すること、または新しい阻害剤を公知の放射性リガンドに結合したキナーゼと共にインキュベートする競合実験を行うことのいずれかによって測定してもよい。本出願において様々なキナーゼの阻害剤として使用する化合物をアッセイするための詳細な条件は、以下の実施例に示す。

#### 【0248】

前述のとおり、本出願は、そのような治療を必要としている対象における前述の任意の疾患または障害を予防または治療する方法であって、該対象に治療的有効量の本出願の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を投与する段階を含む方法をさらに提供する。任意の前述の使用のために、必要とされる用量は投与の様式、治療する特定の状態および望まれる効果に応じて変動することになる。

#### 【0249】

##### 薬学的組成物

別の局面において、本出願は、治療的有効量の本出願の二官能性化合物またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、立体異性体、もしくは薬学的に許容される塩、と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を提供する。

#### 【0250】

本出願の二官能性化合物は、薬学的組成物として任意の通常の経路により、特に経腸、例えば、経口、例えば、錠剤もしくはカプセル剤の形態で、または非経口、例えば、注射用液剤もしくは懸濁剤の形態で、または局所、例えば、ローション、ゲル、軟膏もしくはクリームの形態で、または鼻もしくは坐剤形態で投与することができる。本出願の化合物を遊離形態または薬学的に許容される塩の形態で少なくとも1つの薬学的に許容される担体または希釈剤と共に含む薬学的組成物を、混合、造粒またはコーティング法により通常の様式で製造することができる。例えば、経口組成物は、活性成分をa) 希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび/またはグリシン；b) 滑沢剤、例えば、シリカ、タルカン、ステアリン酸、そのマグネシウムもしくはカルシウム塩および/またはポリエチレングリコール；錠剤のためにはまたc) 結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンのり、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびまたはポリビニルピロリドン；望まれる場合にはd) 崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、または発泡性混合物；および/またはe) 吸収剤、着色料、着香料および甘味料と共に含む、錠剤またはゼラチンカプセル剤であり得る。注射用組成物は水性等張液剤または懸濁剤であり得、かつ坐剤は脂肪性乳剤または懸濁剤であり得る。組成物は滅菌してもよく、かつ/あるいは保存剤、安定化剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を制御するための塩、および/または緩衝剤などの補助剤を含んでもよい。加えて、それらは他の治療的に有用な物質を含んでもよい。経皮適用に適した製剤は、有効量の本出願の化合物を担体と共に含む。担体には、宿主の皮膚の通過を補助するための吸収性の薬理学的に許容される溶媒が含まれ得る。例えば、経皮デバイスは、裏当て材料、化合物を任意に担体と共に含むレザバー、任意に化合物を制御された所定の速度で長期間宿主の皮膚に送達するための速度制御バリア、およびデバイスを皮膚に固定する手段を含む包帯の形態である。マトリックス経皮製剤を用いてもよい。例えば、皮膚および眼への局所適用に適した製剤は、好ましくは当技術分野において周知の水性液剤、軟膏

10

20

30

40

50

、クリームまたはゲルである。それらは可溶化剤、安定化剤、等張化剤、緩衝剤および保存剤を含んでもよい。

#### 【0251】

本出願の薬学的組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される担体と共に製剤した治療的有効量の本出願の化合物を含む。本明細書において用いられる「薬学的に許容される担体」なる用語は、任意の型の非毒性、不活性固体、半固体または液体充填剤、希釈剤、カプセル化材料または製剤補助剤を意味する。薬学的に許容される担体として役立ち得る材料のいくつかの例には、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、リン酸、グリシン、ソルビン酸、またはソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、羊毛脂、糖、例えば、ラクトース、グルコースおよびショ糖；デンプン、例えば、コーンスタークおよびジャガイモデンプン；セルロースおよびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；トライガカルト末；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、カカオ脂および坐剤ワックス、油、例えば、落花生油、綿実油；紅花油；ゴマ油；オリーブ油；トウモロコシ油およびダイズ油；グリコール、例えば、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール；エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル、寒天；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；パイロジエンフリー水、等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝液、ならびに他の非毒性適合性滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムが含まれるが、それらに限定されず、同様に着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味料、着香剤および香料、保存剤ならびに抗酸化剤も、製剤者の判断に従って、組成物中に存在し得る。  
10

#### 【0252】

本出願の薬学的組成物は、ヒトまたは他の動物に経口、直腸、非経口、大槽内、腔内、腹腔内、局所（散剤、軟膏、または滴剤により）、口腔、または経口もしくは鼻噴霧剤として投与することができる。

#### 【0253】

経口投与用の液体剤形には、薬学的に許容される乳剤、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。活性化合物に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソブロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセリン、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにその混合物などの、当技術分野において一般に使用される不活性希釈剤を含んでもよい。不活性希釈剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、甘味料、着香剤、ならびに香料などの補助剤も含むことができる。  
30

#### 【0254】

注射用製剤、例えば、滅菌注射用水性、または油性懸濁剤は、適切な分散または湿潤剤および懸濁化剤を用い、公知の技術に従って製剤してもよい。滅菌注射用製剤は、非毒性の非経口で許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用液剤、懸濁剤または乳剤、例えば、1,3-ブタンジオール中の液剤であってもよい。使用し得る許容される媒体および溶媒の中には、水、リンゲル液U.S.P.、および等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌固定油は溶媒または懸濁媒として都合よく使用される。このために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の無刺激固定油を用いることができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸を注射用製剤の調製において用いる。  
40

#### 【0255】

50

20

30

40

50

薬物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅くすることが望ましいことが多い。これは、水溶性が低い結晶または非結晶材料の液体懸濁剤の使用によって達成してもよい。薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、これは次いで、結晶サイズおよび結晶の形状に依存し得る。または、非経口投与した薬物剤形の遅延吸収は、薬物を油性媒体に溶解または懸濁することによって達成される。

#### 【0256】

結腸または腔投与用の組成物は、好ましくは、本出願の化合物を、周囲温度では固体であるが、体温では液体であり、したがって直腸または腔内で融解して活性化合物を放出する、カカオ脂、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックスなどの適切な非刺激性賦形剤または担体と混合することにより調製し得る、坐剤である。

10

#### 【0257】

同様の型の固体組成物を、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて、ゼラチン軟カプセルおよび硬カプセル中の充填剤として用いてもよい。

#### 【0258】

活性化合物は、前述の一つまたは複数の賦形剤と共にマイクロカプセル化形態であり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび製剤の技術分野において周知の他のコーティングなどの、コーティングおよびシェルと共に調製することができる。そのような固体剤形において、活性化合物は、ショ糖、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合してもよい。そのような剤形は、慣例のとおり、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶セルロースなどの打錠滑沢剤および他の打錠補助剤を含んでもよい。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は緩衝剤を含んでもよい。

20

#### 【0259】

本出願の化合物の局所または経皮投与用の剤形には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、散剤、液剤、噴霧剤、吸入剤またはパッチが含まれる。活性構成要素を無菌条件下、薬学的に許容される担体および任意の必要な保存剤または緩衝剤と要求されるとおりに混合する。眼用製剤、点耳剤、眼用軟膏、散剤および液剤も、本出願の範囲内であることが企図される。

30

#### 【0260】

軟膏、ペースト、クリームおよびゲルは、本出願の活性化合物に加えて、動物および植物脂、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはその混合物などの賦形剤を含んでもよい。

#### 【0261】

散剤および噴霧剤は、本出願の化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などの賦形剤を含み得る。噴霧剤は、クロロフルオロ炭化水素などの慣習的噴射剤をさらに含み得る。

40

#### 【0262】

経皮パッチは、化合物の体への制御送達を提供する追加の利点を有する。そのような剤形は、化合物を適切な媒質中に溶解または分散することによって作製することができる。皮膚を通しての化合物の流動を高めるために、吸収増強剤を用いることもできる。速度は、速度制御膜を提供することにより、または化合物をポリマー・トリックスもしくはゲルに分散することにより、制御することができる。

#### 【0263】

治療的有効量の本出願の化合物および組成物は、1つまたは複数の治療剤（薬学的組み合わせ）または治療法（例えば、抗増殖剤、抗がん剤、免疫調節剤、もしくは抗炎症剤）との併用療法において投与することができる。本出願の化合物を他の治療法と併せて投与

50

する場合、同時投与する化合物の用量は当然のことながら用いる共薬、用いる特定の薬物、治療中の状態などに応じて変動することになる。治療的有効量の本出願の化合物および組成物は、1つまたは複数の治療剤（薬学的組み合わせ）または治療法（例えば、抗増殖剤、抗がん剤、免疫調節剤、もしくは抗炎症剤、および/もしくは非薬物療法など）との併用療法において投与することができる。例えば、抗増殖物質、抗がん物質、免疫調節物質または抗炎症物質との相乗効果が起こり得る。本出願の化合物を他の治療法と併せて投与する場合、同時投与する化合物の用量は当然のことながら用いる共薬、用いる特定の薬物、治療中の状態などに応じて変動することになる。

## 【0264】

併用療法は、本出願の化合物の、1つまたは複数の他の生物活性成分（第二のCDK9阻害剤、第二のおよび異なる抗新生物剤、第二のサイクリン依存性キナーゼ阻害剤（すなわち、CDK1、CDK2、CDK4、CDK6、CDK7、CDK8、CDK11、CDK12、CDK13、CDK14などであるが、それらに限定されない）ならびに非薬物療法（例えば、手術または放射線治療などであるが、それらに限定されない）とのさらなる組み合わせでの投与を含む。例えば、本出願の化合物を、他の薬学的活性化合物、好ましくは本出願の化合物の効果を増強することができる化合物との組み合わせで用いることができる。本出願の化合物を、他の薬物療法または治療法と同時に（単一の製剤または別々の製剤として）または逐次に投与することができる。一般に、併用療法は治療の単一のサイクルまたはクール中の複数種類の薬物の投与を構想する。

## 【0265】

本出願の別の局面において、化合物は1つまたは複数の別々の薬剤、例えば、化学療法剤、免疫療法剤、または補助療法剤との組み合わせで投与してもよい。

## 【実施例】

## 【0266】

## 分析法、材料、および器具

すべての反応を、Acquity UPLC(登録商標) BEH C18カラム (2.1 × 50mm、粒径1.7 μm) : 溶媒勾配 = 0分 : 90%A、1.8分 : 1%A ; 溶媒A = 0.1% ギ酸/水 ; 溶媒B = 0.1% ギ酸/アセトニトリル ; 流速 : 0.6mL/分を用いてのWaters Acquity UPLC/MSシステム (Waters PDA e

Detector、QDa Detector、Sample manager - FL、Binary Solvent Manager)によりモニターした。反応生成物は、CombiFlash(登録商標)Rf および Teledyne Isco RediSep(登録商標)Rf High Performance GoldまたはSilicycle SiliaSep(商標) High Performanceカラム (4g、12g、24g、40g、または80g) を用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィ、SunFire(商標) Prep C18カラム (19 × 100mm、粒径5 μm) : 溶媒勾配 = 0分 : 80%A、25分 : 5%A ; 溶媒A = 0.035% TFA/水 ; 溶媒B = 0.035% TFA/MeOH ; 流速 : 25mL/分を用いてのWaters HPLCシステム (方法A)、およびAcquity UPLC(登録商標) BEH C18カラム (2.1 × 50mm、粒径1.7 μm) : 溶媒勾配 = 0分 : 80%A、2分 : 5%A ; 溶媒A = 0.1% ギ酸/水 ; 溶媒B = 0.1% ギ酸/アセトニトリル ; 流速 : 0.6mL/分を用いてのWaters Acquity UPLC/MSシステム (Waters PDA e Detector、QDa Detector、Sample manager - FL、Binary Solvent Manager) (方法B)により精製した。すべての化合物の純度は95%よりも高く、Waters LC/MSシステムで分析した。<sup>1</sup>H NMRは500 MHz Bruker Avance IIIを用いて得た。<sup>1</sup>H NMRの化学シフトはジメチルスルホキシド (δ = 2.50) に対して報告する。データは (br = 広幅、s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、m = 多重線) として報告する。

## 【0267】

以下の実施例および本明細書の他所で用いる略語は以下のとおりである。

atm 気圧

br 広幅

DCM ジクロロメタン

DIEA N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DMA N,N-ジメチルアセトアミド

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

10

20

30

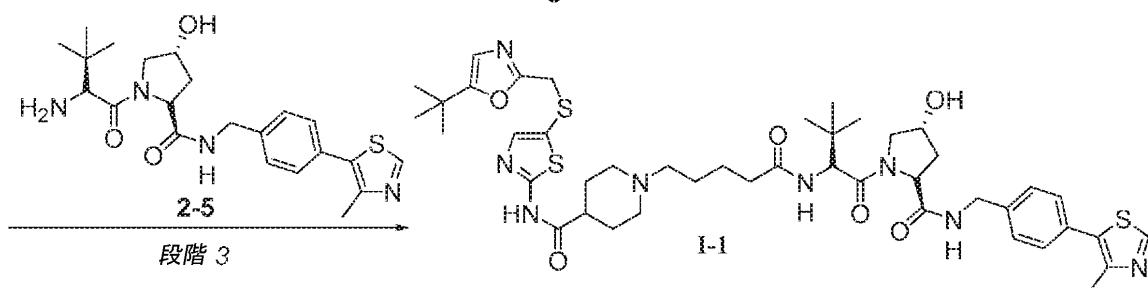
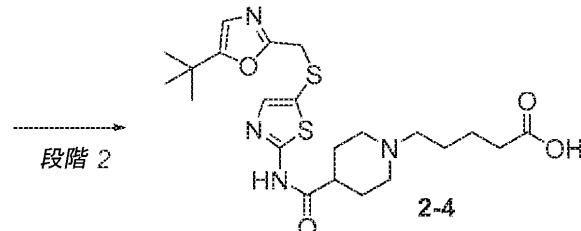
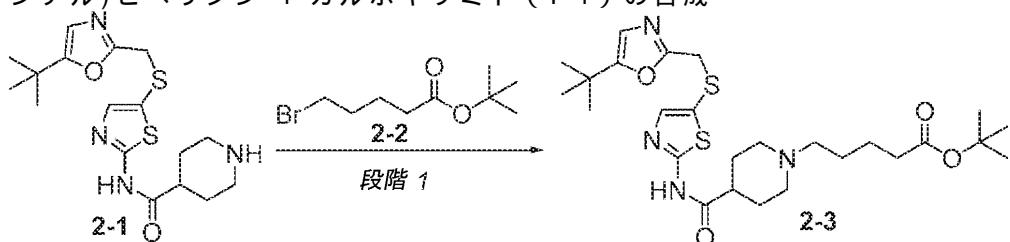
40

50

DMSO	ジメチルスルホキシド	
EDCI	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	
ESI	エレクトロスプレーイオン化	
EtOAc	酢酸エチル	
HCl	塩酸	
h	時間	
HATU	ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロリン酸	
HPLC	高性能液体クロマトグラフィ	
LCMS	液体クロマトグラフィ-質量分析	10
m	多重線	
MeOH	メタノール	
MHz	メガヘルツ	
min	分	
MS	質量分析	
NMR	核磁気共鳴	
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	
ppm	百万分率	
TBAF	フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム	
THF	テトラヒドロフラン	20
TLC	薄層クロマトグラフィ	
Xphos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル	

## 【0268】

実施例1：N-((5-(((5-(tert-ブチル)オキサゾル-2-イル)メチル)チオ)チアゾル-2-イル)-1-(5-(((R)-1-((2R,4R)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾル-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-5-オキソペニチル)ピペリジン-4-カルボキサミド(1-1)の合成



## 【0269】

段階1：5-((5-(((5-(tert-ブチル)オキサゾル-2-イル)メチル)チオ)チアゾル-2-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)ペンタン酸tert-ブチル(2-3)

10

20

30

40

50

DMF (0.3mL) 中のN-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾル-2-イル)メチル)チオ)チアゾル-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (SNS-032、2-1) (16mg、0.0416mmol) の溶液に、5-プロモペンタン酸tert-ブチル (2-2、15mg、0.0624mmol) と、続いてK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (29mg、0.208mmol) を加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をEtOAcおよびH<sub>2</sub>Oで希釈し、抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (0~10%MeOH/DCM) で精製して、t-ブチルエステルを黄色固体で得た (17mg、76%)。LCMS: m/z 537.3 [M+1]。

## 【0270】

段階2: 5-((4-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾル-2-イル)メチル)チオ)チアゾル-2-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)ペンタン酸 (2-4) 10

DCM (0.5mL) 中の5-((4-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾル-2-イル)メチル)チオ)チアゾル-2-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)ペンタン酸tert-ブチル (17mg、0.0317mmol) の溶液に、TFA (0.5mL) を加え、室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物2-4を得、これをそれ以上精製せずに次の段階に進めた。

## 【0271】

段階3: N-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾル-2-イル)メチル)チオ)チアゾル-2-イル)-1-(5-(((R)-1-((2R,4R)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾル-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-5-オキソペンチル)ピペリジン-4-カルボキサミド (I-1)

DMF (0.5mL) 中の5-((4-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾル-2-イル)メチル)チオ)チアゾル-2-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)ペンタン酸 (2-4) の溶液に、(2R,4R)-1-((R)-2-アミノ-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルチアゾル-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド (VHLリガンド) (13.7mg、0.0317mmol) と、続いてEDC (8mg、0.0412mmol)、HOBT (5.6mg、0.038mmol)、およびTEA (22 μL、0.16mmol) を加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をろ過し、逆相HPLC (0~100%MeOH/H<sub>2</sub>O) で精製して、化合物I-1を白色固体で得た (25mg、2段階で78%)。

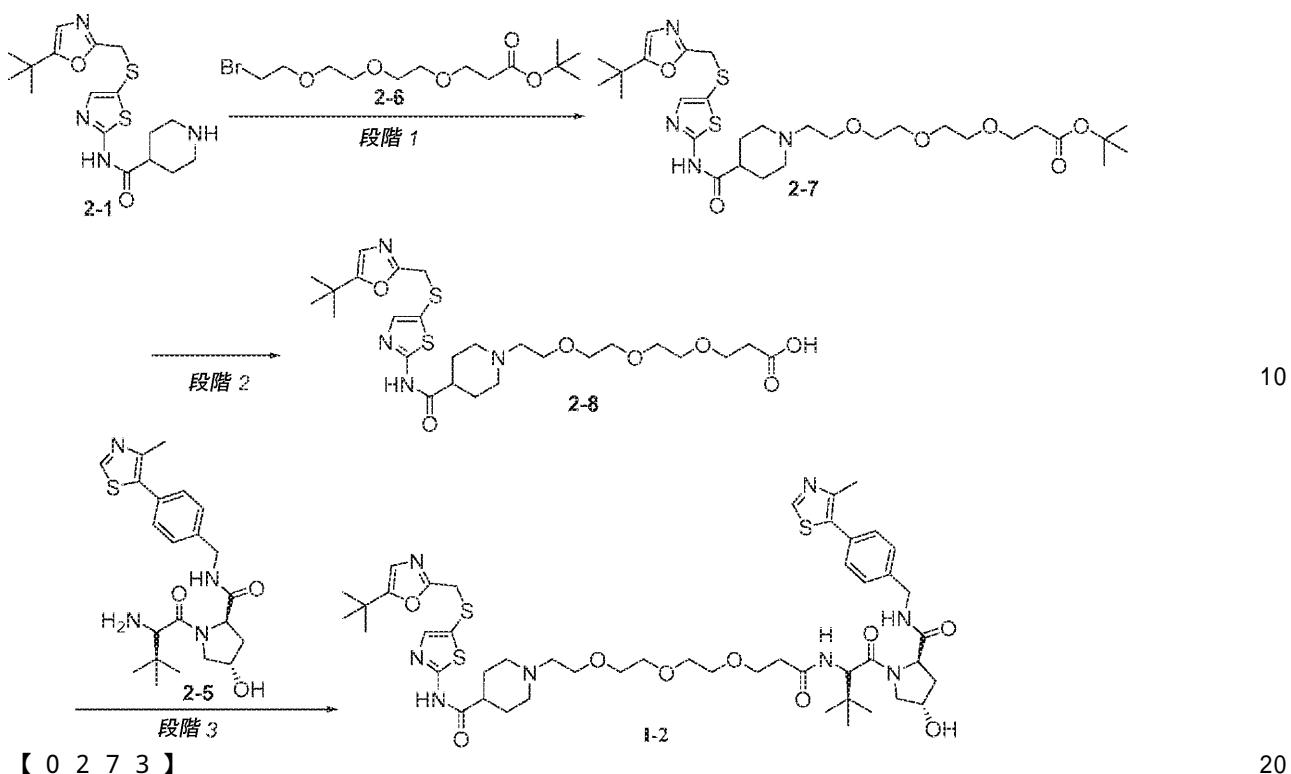
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.28 (s, 1H), 8.99 (s,

1H), 8.57 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.50 – 7.30 (m, 5H), 6.72 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.74 – 3.60 (m, 2H), 3.17 – 2.94 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.96 – 1.87 (m, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 1H), 1.57 – 1.40 (m, 4H), 1.18 (s, 8H), 0.95 (s, 8H). LCMS: m/z 893.4

## [M+1]

## 【0272】

実施例2: N-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾル-2-イル)メチル)チオ)チアゾル-2-イル)-1-(5-(((R)-1-((2R,4R)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾル-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-5-オキソペンチル)ピペリジン-4-カルボキサミド (I-2) の合成 40



## 【0273】

段階1：3-(2-(2-(4-(((5-(tert-ブチル)オキサゾル-2-イル)メチル)チオ)チアゾル-2-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)エトキシ)エトキシ)プロパン酸tert-ブチル (2-7)

DMF (0.5mL) 中のN-((5-(tert-ブチル)オキサゾル-2-イル)メチル)チオ)チアゾル-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (SNS-032、2-1) (24mg、0.0624mmol) の溶液に、3-(2-(2-プロモエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパン酸tert-ブチル (2-6、32mg、0.0936mmol) と、続いてK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45mg、0.312mmol) を加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をEtOAcおよびH<sub>2</sub>Oで希釈し、抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (0~10% MeOH/DCM) で精製して、t-ブチルエステル2-7を得た (20mg、55%)。LCMS: m/z 585.3 [M+1]。

## 【0274】

段階2：3-(2-(2-(4-(((5-(tert-ブチル)オキサゾル-2-イル)メチル)チオ)チアゾル-2-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)エトキシ)エトキシ)プロパン酸 (2-8)

DCM (0.5mL) 中の3-(2-(2-(4-(((5-(tert-ブチル)オキサゾル-2-イル)メチル)チオ)チアゾル-2-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)エトキシ)エトキシ)プロパン酸tert-ブチル (2-7、20mg、0.0312mmol) の溶液に、TFA (0.5mL) を加え、室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物2-8を得、これをそれ以上精製せずに次の段階に進めた。

## 【0275】

段階3：N-((5-(tert-ブチル)オキサゾル-2-イル)メチル)チオ)チアゾル-2-イル)-1-(5-((R)-1-((2R,4R)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾル-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-5-オキソペンチル)ピペリジン-4-カルボキサミド (I-2)

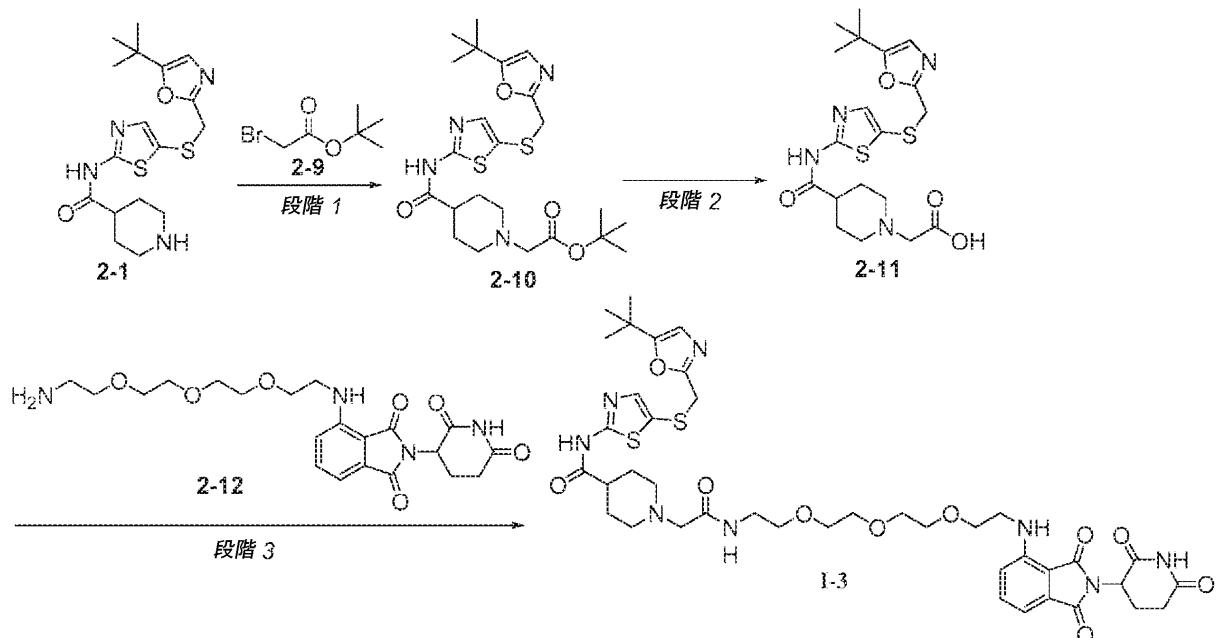
DMF (0.3mL) 中の3-(2-(2-(4-(((5-(tert-ブチル)オキサゾル-2-イル)メチル)チオ)チアゾル-2-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)エトキシ)エトキシ)プロパン酸 (2-8) の溶液に、(2R,4R)-1-((R)-2-アミノ-3,3-ジメチルブタノイルウ)-4-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルチアゾル-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド (V HLリガンド、2-5) (13.7mg、0.0312mmol) と、続いてDIEA (30 μL、0.156mmol) およびH

ATU (24mg、0.0624mmol) を加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。混合物をろ過し、逆相HPLC (0~100%MeOH/H<sub>2</sub>O) で精製して、化合物I-2を白色固体で得た (9mg、2段階で29%)。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.35 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.50 (t, J= 6.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J= 9.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.24 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 4.49 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 4.42 – 4.31 (m, 2H), 4.29 (dd, J= 4.7, 2.4 Hz, 1H), 4.15 (dd, J= 15.9, 5.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.78 – 3.33 (m, 13H), 3.32 – 3.25 (m, 1H), 3.24 – 3.17 (m, 2H), 2.93 (q, J= 11.7 Hz, 2H), 2.72 – 2.60 (m, 1H), 2.52 – 2.45 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (dt, J= 14.9, 6.1 Hz, 1H), 2.05 – 1.88 (m, 3H), 1.88 – 1.73 (m, 3H), 1.22 – 1.04 (m, 9H), 0.86 (s, 9H). LCMS: m/z 10  
997.5 [M+1]

### 【0276】

実施例3: N-(5-(((5-(tert-ブチル)オキサゾル-2-イル)メチル)チオ)チアゾル-2-イル)-1-(14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-2-オキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザテトラデシル)ピペリジン-4-カルボキサミド (I-3) の合成



### 【0277】

段階1: 2-(4-(((5-(tert-ブチル)オキサゾル-2-イル)メチル)チオ)チアゾル-2-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸tert-ブチル (2-10)  
DMF (0.5mL) 中のN-(5-(((5-(tert-ブチル)オキサゾル-2-イル)メチル)チオ)チアゾル-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (SNS-032、2-1) (32mg、0.0832mmol) の溶液に、2-ブロモ酢酸tert-ブチル (2-9、24mg、0.125mmol) と、続いてK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (58mg、0.416mmol) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。混合物をEtOAcおよびH<sub>2</sub>Oで希釈し、抽出し、食塩水で洗浄した。有機層を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (0~10%MeOH/DCM) で精製して、t-ブチルエステルを黄色固体で得た (41mg、99%)。LCMS: m/z 495.3 [M+1]。 40

### 【0278】

段階2: 2-(4-(((5-(tert-ブチル)オキサゾル-2-イル)メチル)チオ)チアゾル-2-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸 (2-11)  
DCM (0.5mL) 中の2-(4-(((5-(tert-ブチル)オキサゾル-2-イル)メチル)チオ)チアゾル-2-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)酢酸tert-ブチル (2-10、18mg、0.0422mmol) の溶液に、TFA (0.5mL) を加え、室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物2 50

-11を得、これをそれ以上精製せずに次の段階に進めた。

#### 【0279】

段階3：N-((5-(((5-(tert-ブチル)オキサゾル-2-イル)メチル)チオ)チアゾル-2-イル)-1-(14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-2-オキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザテトラデシル)ピペリジン-4-カルボキサミド(I-3)

DMF(0.3mL)中の2-((5-(((5-(tert-ブチル)オキサゾル-2-イル)メチル)チオ)チアゾル-2-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル酢酸tert-ブチル(2-11)の溶液に、4-((2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(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(20mg、0.0422mmol)と、続いてDIEA(37μL、0.211mmol)、およびHATU(33mg、0.0844mmol)を加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をろ過し、逆相HPLC(0~100%MeOH/H<sub>2</sub>O)で精製して、化合物I-3を黄色固体で得た(17mg、2段階で41%)。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.35(s, 1H),

11.02(s, 1H), 9.66(s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.52(dd, J=8.6, 7.1Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 7.03(dd, J=48.5, 7.8Hz, 2H), 6.65(s, 1H), 6.53(t, J=5.9Hz, 1H), 4.99(dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 3.99(s, 2H), 3.83(s, 2H), 3.70~3.29(m, 34H), 3.23(q, J=5.5Hz, 2H), 3.05~2.90(m, 1H), 2.82(ddd, J=16.9, 13.7, 5.3Hz, 1H), 2.72~2.58(m, 1H), 2.57~2.46(m, 2H), 2.04~1.78(m, 6H), 1.11(s, 9H). LCMS: m/z 869.3 [M+1]

#### 【0280】

実施例4：生化学的試験

細胞生存率アッセイ

野生型またはセレブロン陰性のMolt4細胞を、本発明の二官能性化合物(すなわち、化合物I-1、化合物I-2、または化合物I-3)の滴定により処理し、72時間成長させた。細胞代謝活性の指標であるATPの存在量を測定することにより、細胞をcelltiter glo(Promega)を用いてアッセイし、細胞生存率を判定した。結果を相対発光値としてグラフ化する。

#### 【0281】

図1が示すとおり、化合物I-3は野生型Molt4細胞において72時間で抗増殖を引き起した。加えて、化合物I-3はセレブロンがインタクトの場合にもこれらの効果を引き起した。セレブロンがノックアウトされると、抗増殖はもはや観察されなかった。まとめると、これは化合物I-3が標的タンパク質の分解を引き起したことを示す。

#### 【0282】

酵素分解アッセイ

Jurkat細胞をDMSO(対照として)または500nMのSNS-032もしくは500nMの本出願の二官能性化合物(すなわち、化合物I-1、化合物I-2、または化合物I-3)または5μMのMG132との組み合わせで6時間処理した。MG132はプロテアソーム分解を阻止する作用物質である。処理後、細胞を洗浄し、RIPA溶解緩衝液(50nMトリス-HCl、150nM NaCl、1%NP-40、0.5%デオキシコール酸ナトリウム、および1%SDS、pH7.4、プロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤)中に再懸濁することにより回収し、氷上で30分間溶解した。溶解物を15,000rpmで30分間の遠心分離により清澄化した。試料を煮沸し、等量のタンパク質をゲル上にロードした。ゲルをニトロセルロースに転写し、CDK13、CDK12、CDK9、CDK7、CDK2、CDK1、またはチューブリンについてプロットした。

#### 【0283】

化合物I-3による処理は、CDK9の完全分解、ならびにCDK12およびCDK13の部分分解を引き起したが、化合物SNS032では分解は観察されなかった。しかし、MG132との同時処理により、この分解効果は大きく阻害された(図2)。

#### 【0284】

10

20

30

40

50

あるいは、Jurkat細胞をDMSO（対照として）または様々な濃度の化合物I-3単独（約312nm、625nm、1.25uM、2.5uM、および5uM）または5uMのMG132と共に処理した。処理後、細胞を洗浄し、RIPA溶解緩衝液（50nMトリス-HCl、150nM NaCl、1%NP-40、0.5%デオキシコール酸ナトリウム、および1%SDS、pH7.4、プロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤）中に再懸濁することにより回収し、氷上で30分間溶解した。等量のタンパク質をゲル上にロードし、CDK13、CDK9、CDK7、CDK2、CDK1、またはチューブリンについてプロットした。

#### 【0285】

図3が示すとおり、化合物I-3の濃度が高まるにつれて、CDK9およびCDK13分解のレベルも増大した。この分解はMG132との組み合わせでの細胞処理により消失し、分解がプロテアソームによって仲介されることを示した。  
10

#### 【0286】

Jurkat細胞をDMSO（対照として）または様々な濃度のSNS-032もしくは化合物I-3で6時間処理した。処理後、細胞を洗浄し、RIPA溶解緩衝液（50nMトリス-HCl、150nM NaCl、1%NP-40、0.5%デオキシコール酸ナトリウム、および1%SDS、pH7.4、プロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤）中に再懸濁することにより回収し、氷上で30分間溶解した。等量のタンパク質をゲル上にロードし、Pol IIセリン2リン酸化、CDK9、またはチューブリンについてプロットした。

#### 【0287】

図4が示すとおり、化合物I-3およびSNS-032の濃度の増大は、CDK9の下流の標的である、Pol IIのセリン2リン酸化を低減させた。これは、CDK9阻害および/または分解がセリン2リン酸化の低下をきたすことを示す。  
20

#### 【0288】

Jurkat細胞を500nMの化合物I-3で15分、30分、1時間、2時間、3時間、4時間、もしくは6時間またはDMSO対照で6時間処理した。処理後、細胞を洗浄し、RIPA溶解緩衝液（50nMトリス-HCl、150nM NaCl、1%NP-40、0.5%デオキシコール酸ナトリウム、および1%SDS、pH7.4、プロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤）中に再懸濁することにより回収し、氷上で30分間溶解した。等量のタンパク質をゲル上にロードし、CDK13、CDK12、CDK9、またはチューブリンについてプロットした。

#### 【0289】

結果は、CDK9の分解は細胞の化合物I-3への暴露時間と共に増大することを示した（図5）。これは、細胞の化合物I-3による処理が経時的なCDK9の分解をきたすことを示す。  
30

#### 【0290】

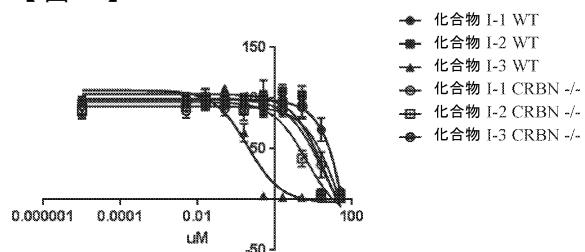
均等物

当業者であれば、本明細書に記載の特定の態様および方法に対する多くの均等物を理解し、または日常的な実験だけを用いて確認し得るであろう。そのような均等物は本出願の範囲に含まれることが意図される。

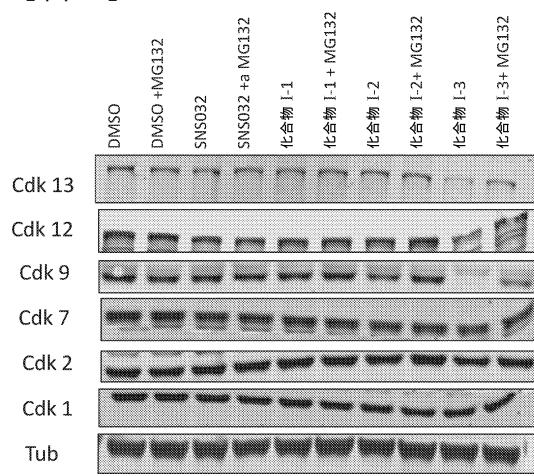
#### 【0291】

本明細書において引用するすべての特許、特許出願、および参照文献は、参照により本明細書に明白に組み入れられる。  
40

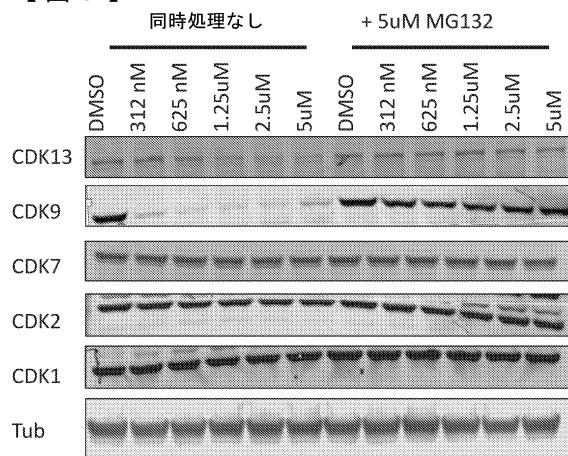
【図1】



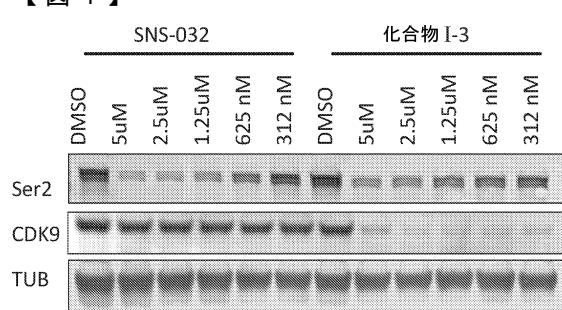
【図2】



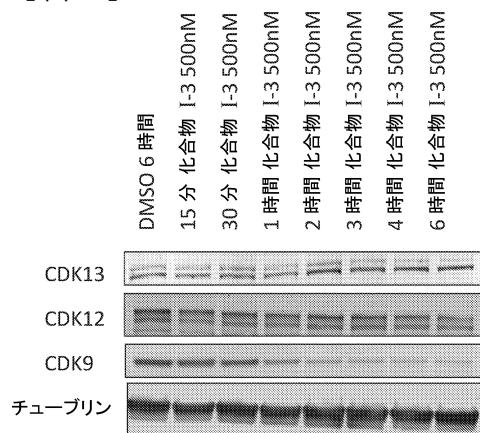
【図3】



【図4】



【図5】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/08
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 29/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/02
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/14 (2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 9/14
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 33/06 (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 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 31/22 (2006.01)	A 6 1 P 33/06
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 31/16 (2006.01)	A 6 1 P 31/00
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/22
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/16
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/04
A 6 1 K 47/54 (2017.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 K 47/55 (2017.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 P 25/02 A 6 1 K 47/54 A 6 1 K 47/55 A 6 1 K 31/454 A 6 1 P 43/00 1 2 1

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699  
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048  
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506  
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707  
弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340  
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072  
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 グレイ ナサナエル  
アメリカ合衆国 02130 マサチューセッツ州 ボストン グリーンビュー アベニュー 2  
6

(72)発明者 チャン ティンフー  
アメリカ合衆国 02445 マサチューセッツ州 ブルックライン フランクリン ストリート  
118 アパートメント 2

(72)発明者 オルソン カラー エム.  
アメリカ合衆国 02446 マサチューセッツ州 ブルックライン グリーンウェー コート  
10 #4

(72)発明者 リヤン ヤンケ  
アメリカ合衆国 02446 マサチューセッツ州 ブルックライン ロングウッド アベニュー  
60 アパートメント 909

(72)発明者 クファトコフスキ ニコラス  
アメリカ合衆国 01501 マサチューセッツ州 オーバーン ブリン マウル アベニュー  
236

審査官 二星 陽帥

(56)参考文献 国際公開第2008/049856 (WO, A1)  
国際公開第2015/160845 (WO, A1)  
特表2015-508414 (JP, A)  
欧州特許出願公開第02985285 (EP, A1)  
LAI, A. C. et al., Modular PROTAC Design for the Degradation of Oncogenic BCR-ABL, Angew. Chem., 2016年 1月11日, Vol. 55, pp. 807-810  
FAN, J. et al., Modifications of the isonipecotic acid fragment of SNS-032: Analogs with improved permeability and lower efflux ratio, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008年, Vol. 18, pp. 6236-6239  
CHEN, R. et al., Mechanism of action of SNS-032, a novel cyclin-dependent kinase inhibitor, in chronic lymphocytic leukemia, BLOOD, 2009年, Vol. 113, pp. 4637-4645  
PHILLIPSON, L. J. et al., Discovery and SAR of novel pyrazolo[1,5-a]pyrimidines as inhibitor of CDK9, Bioorg. Med. Chem., 2015年, Vol. 23, pp. 6280-6296  
KIERNAN, R. E. et al., Interaction between Cyclin T1 and SCFSKP2 Targets CDK9 for Ubiquitination and Degradation by the Proteasome, MOL. CELL. BIOL., 2001年, Vol. 21, pp. 7956-7970

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 417/14  
A61K 31/454 - 47/55

(79)

JP 6927999 B2 2021.9.1

A 6 1 P      1 / 0 4      -    4 3 / 0 0  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )