

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和5年2月6日(2023.2.6)

【国際公開番号】WO2020/160295

【公表番号】特表2022-523916(P2022-523916A)

【公表日】令和4年4月27日(2022.4.27)

【年通号数】公開公報(特許)2022-076

【出願番号】特願2021-544763(P2021-544763)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/54(2017.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 13/08(2006.01)

A 6 1 P 5/26(2006.01)

C 0 7 D 417/14(2006.01)

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 K 38/05(2006.01)

A 6 1 K 38/06(2006.01)

A 6 1 K 38/07(2006.01)

C 0 7 D 401/04(2006.01)

A 6 1 K 31/454(2006.01)

C 0 7 K 5/06(2006.01)

C 0 7 K 5/08(2006.01)

C 0 7 K 5/10(2006.01)

10

20

30

40

【F I】

A 6 1 K 47/54

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 13/08

A 6 1 P 5/26

C 0 7 D 417/14

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 38/05

A 6 1 K 38/06

A 6 1 K 38/07

C 0 7 D 401/04

A 6 1 K 31/454

C 0 7 K 5/06 Z N A

C 0 7 K 5/08

C 0 7 K 5/10

【手続補正書】

【提出日】令和5年1月27日(2023.1.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

50

【請求項 1】

下記の化学構造：

A R B - L i n k - E 3 L B

(式中、

A R B は、リガンド結合ドメインに結合しない A R 結合部分であり、E 3 L B は、E 3 リガーゼ結合部分であり、L i n k は、A R 結合部分と E 3 リガーゼ結合部分を連結するリンカーである)

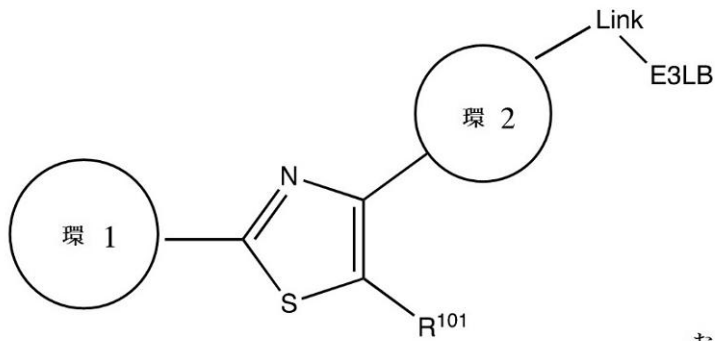
を示す、化合物。

【請求項 2】

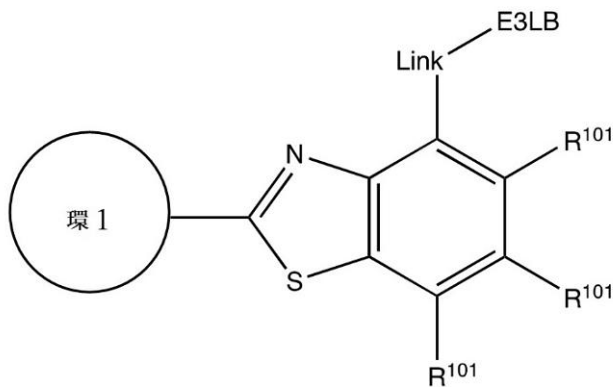
A R 結合部分が、下記：

10

【化 1】



20



30

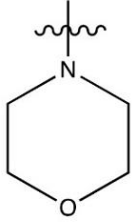
[式中：

環 1 は、0 ~ 4 個のヘテロ原子を有しており、かつ 1 つ以上の八口、C N、C C H、C₁-6 アルキル(直鎖、分岐状、1 つ以上の八口、C₁-6 アルコキシで所望により置換されていてもよい)、C₁-6 アルコキシ(直鎖状、分岐鎖状、1 つ以上の八口で所望により置換されていてもよい)、C₂-6 アルケニルまたは C₂-6 アルキニルにより置換された 3 ~ 7 員の脂環式化合物、0 ~ 4 個のヘテロ原子を有しており、かつ 1 つ以上の八口、C N、C C H、C₁-6 アルキル(直鎖状、分岐鎖状、1 つ以上の八口、C₁-6 アルコキシで所望により置換されていてもよい)、C₁-6 アルコキシ(直鎖状、分岐鎖状、1 つ以上の八口で所望により置換されていてもよい)、C₂-6 アルケニル、C₂-6 アルキニルにより置換された架橋またはスピロ二環式環、あるいは

40

50

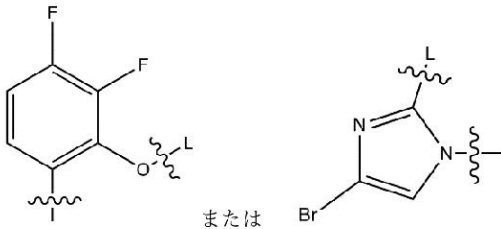
【化 2】



であり；

環 2 は、アリール、2 - ベンジルオキシ - 3,4ジフルオロ、ヘテロアリール[1つ以上のハロ、ヒドロキシル、CN、C - CH、NR¹⁰²R¹⁰³、OCH₃、OC₁₋₃アルキル(1つ以上のハロで所望により置換されていてもよい)、C₁₋₆アルキル(直鎖状、分岐鎖状、1つ以上のハロ、C₁₋₆アルコキシルで所望により置換されていてもよい)、C₁₋₆アルコキシル(直鎖状、分岐鎖状、1つ以上のハロで所望により置換されていてもよい)、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニルにより独立して置換されている]、3 ~ 6 員の脂環式化合物[0 ~ 4 個のヘテロ原子を有しており、かつ1つ以上のハロ、ヒドロキシル、CN、C - CH、C₁₋₆アルキル(直鎖状、分岐鎖状、1つ以上のハロ、C₁₋₆アルコキシで所望により置換されていてもよい)、C₁₋₆アルコキシ(直鎖状、分岐鎖状、1つ以上のハロ、C₁₋₆アルコキシで所望により置換されていてもよい)、C₁₋₆アルコキシル(直鎖状、分岐鎖状、1つ以上のハロで所望により置換されていてもよい)、C₂₋₆アルケニルまたはC₂₋₆アルキニルで置換されている]、

【化 3】



であり、ここでR¹⁰²およびR¹⁰³は、独立して、H、ハロ、C₁₋₆アルキル(1つ以上のFで所望により置換されていてもよい)であるか、あるいは、それらが結合している原子と一体となって、0 ~ 2 個のヘテロ原子を含有する3 ~ 8 員環系を形成する；

R¹⁰¹は、独立して、H、OH、CONH₂、CONR¹⁰²R¹⁰³、SONH₂、SONR¹⁰²R¹⁰³、SO₂NH₂、SO₂NR¹⁰²R¹⁰³、NHCO C₁₋₃アルキル(1つ以上のハロで所望により置換されていてもよい)、NR¹⁰²CO C₁₋₃アルキル(1つ以上のハロで所望により置換されていてもよい)、NR²SO₂C₁₋₃アルキル(1つ以上のハロで所望により置換されていてもよい)、NR¹⁰²SO C₁₋₃アルキル(1つ以上のハロで所望により置換されていてもよい)、CN、C - CH、NH₂、NR¹⁰²R¹⁰³、OCH₃、OC₁₋₃アルキル(1つ以上のハロで所望により置換されていてもよい)、CHF₂、CH₂F、CF₃、ハロ、C₁₋₆アルキル(直鎖状、分岐状、1つ以上のハロ、C₁₋₆アルコキシルで所望により置換されていてもよい)であるか、あるいは隣接する結合された原子上のR¹⁰¹と共に、それらが結合している原子と一体となって、3 ~ 6 員環の脂環式化合物、アリールまたはヘテロアリール(0 ~ 2 個のヘテロ原子を含有する)を形成し、ここでR¹⁰²およびR¹⁰³は、独立して、H、ハロ、C₁₋₆アルキル(1つ以上のFで所望により置換されていてもよい)であるか、あるいは、それらが結合している原子と一体となって、0 ~ 2 個のヘテロ原子を含有する3 ~ 8 員環系を形成する]

からなる群から選択される構造を含む、請求項 1 記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 3】

リンカーが、-A^q-で示される化学構造を含んでおり、式中、qは1以上の整数であり、Aは、独立して、結合、CR^{L1}R^{L2}、O、S、SO、SO₂、NR^{L3}、SO₂NR^{L3}、SONR^{L3}、CONR^{L3}、NR^{L3}CONR^{L4}、NR^{L3}SO₂NR^{L4}、CO、CR^{L1}=CR^{L2}、C=C、SiR^{L1}R^{L2}、P(O)R^{L1}、P(O)OR^{L1}、NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}、NR^{L3}C(=NCN)、NR^{L3}C(=CNO₂)NR^{L4}、C₃₋₁₁シクロアルキル(0~6個のR^{L1}基および/またはR^{L2}基で所望により置換されていてもよい)およびヘテロアリアル(0~6個のR^{L1}および/またはR^{L2}基で所望により置換されていてもよい)からなる群から選択され、ここでR^{L1}、R^{L2}、R^{L3}、R^{L4}およびR^{L5}は、各々独立して、H、ハロ、C₁₋₈アルキル、OC₁₋₈アルキル、SC₁₋₈アルキル、NHC₁₋₈アルキル、N(C₁₋₈アルキル)₂、C₃₋₁₁シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、C₃₋₁₁ヘテロシクリル、OC₁₋₈シクロアルキル、SC₁₋₈シクロアルキル、NHC₁₋₈シクロアルキル、N(C₁₋₈シクロアルキル)₂、N(C₁₋₈シクロアルキル)(C₁₋₈アルキル)、OH、NH₂、SH、SO₂C₁₋₈アルキル、P(O)(OC₁₋₈アルキル)(C₁₋₈アルキル)、P(O)(OC₁₋₈アルキル)₂、CC-C₁₋₈アルキル、CCH、CH=CH(C₁₋₈アルキル)、C(C₁₋₈アルキル)=CH(C₁₋₈アルキル)、C(C₁₋₈アルキル)=C(C₁₋₈アルキル)₂、Si(OH)₃、Si(C₁₋₈アルキル)₃、Si(OH)(C₁₋₈アルキル)₂、COC₁₋₈アルキル、CO₂H、CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、NO₂、SF₅、SO₂NHC₁₋₈アルキル、SO₂NHC₁₋₈アルキル、SO₂N(C₁₋₈アルキル)₂、SONHC₁₋₈アルキル、SON(C₁₋₈アルキル)₂、CONHC₁₋₈アルキル、CON(C₁₋₈アルキル)₂、N(C₁₋₈アルキル)CONH(C₁₋₈アルキル)、N(C₁₋₈アルキル)CON(C₁₋₈アルキル)₂、NHCONH(C₁₋₈アルキル)、NHCON(C₁₋₈アルキル)₂、NHCONH₂、N(C₁₋₈アルキル)SO₂NH(C₁₋₈アルキル)、N(C₁₋₈アルキル)SO₂N(C₁₋₈アルキル)₂、NH₂SO₂NH(C₁₋₈アルキル)、NH₂SO₂N(C₁₋₈アルキル)₂およびNH₂SO₂NH₂からなる群から選択され、ここでR^{L1}およびR^{L2}は、各々独立して、別のA基に結合して、0~4個のR^{L5}基でさらに置換され得るシクロアルキルおよび/またはヘテロシクリル部分を形成していてもよい、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

10

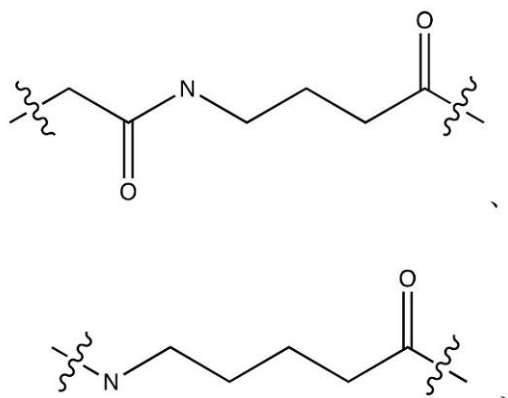
20

【請求項 4】

リンカーが、下記：

30

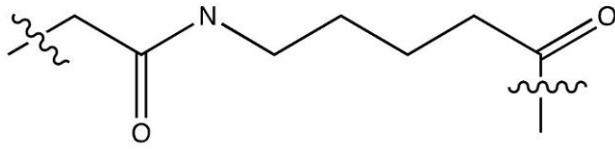
【化 4】



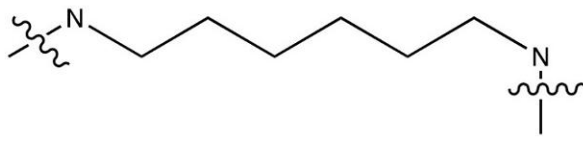
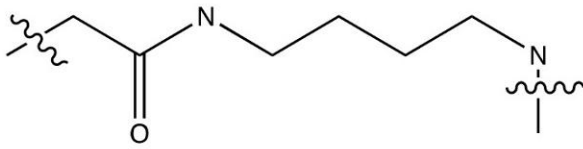
40

50

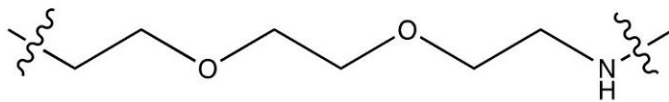
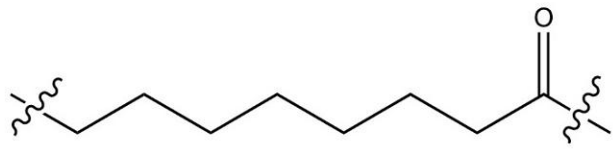
【化 5】



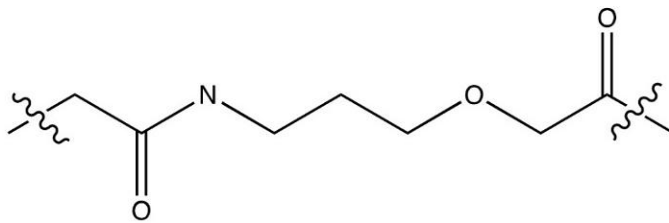
10



20



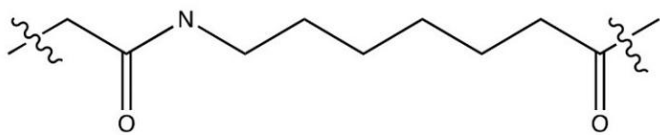
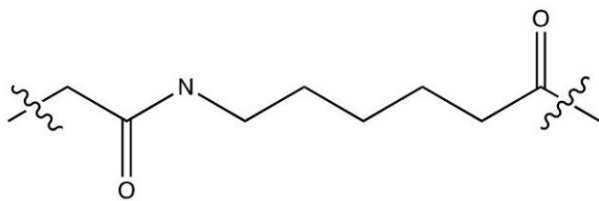
30



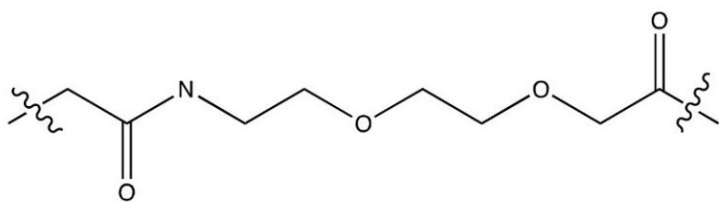
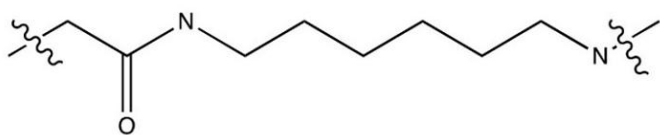
40

50

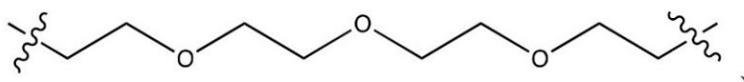
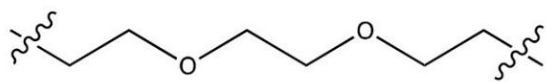
【化 6】



10

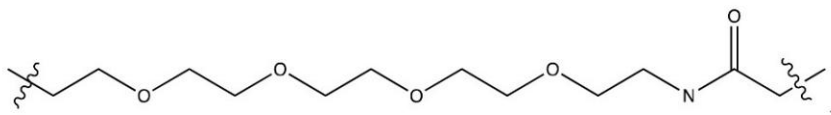
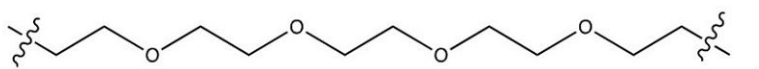


20



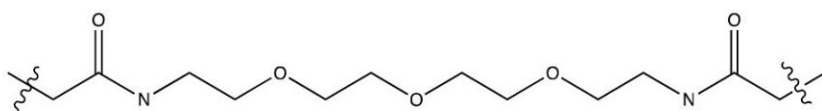
30

【化 7】



40

および



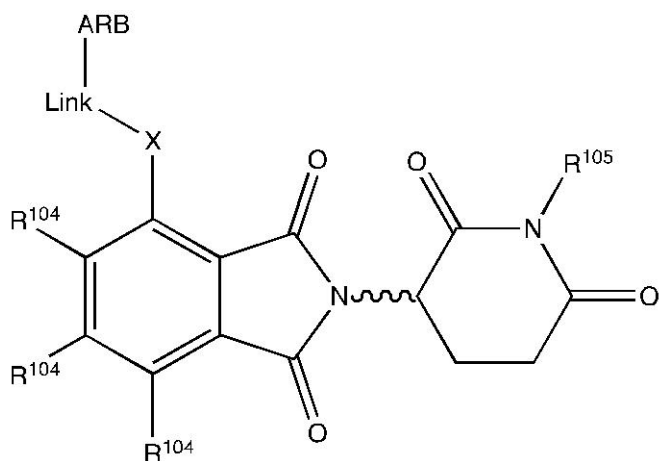
からなる群から選択される構造を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

50

E 3 リガーゼ結合部分が、下記：

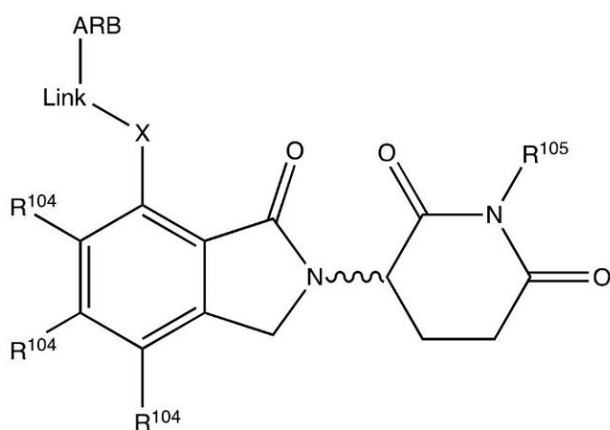
【化 8】



10

および

【化 9】



20

30

[式中：

R^{104} は、独立して、 H 、 OH 、 $CONH_2$ 、 $CONR^{102}R^{103}$ 、 $SONH_2$ 、 $SONR^{102}R^{103}$ 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NR^{102}R^{103}$ 、 $NHCOC_{1-3}$ アルキル(1つ以上の八口で所望により置換されていてもよい)、 $NR^{102}COC_{1-3}$ アルキル(1つ以上の八口で所望により置換されていてもよい)、 $NR^2SO_2C_{1-3}$ アルキル(1つ以上の八口で所望により置換されていてもよい)、 $NR^{102}SOC_{1-3}$ アルキル(1つ以上の八口で所望により置換されていてもよい)、 CN 、 $C-CH$ 、 NH_2 、 $NR^{102}R^{103}$ 、 OCH_3 、 OC_{1-3} アルキル(1つ以上の八口で所望により置換されていてもよい)、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、八口または C_{1-6} アルキル(直鎖状、分岐鎖状、1つ以上の八口、 C_{1-6} アルコキシで所望により置換されていてもよい)であるか、あ

40

るいは隣接する結合された原子上の R^{101} と共に、それらが結合している原子と一体となって、3～6員環の脂環式化合物、アリアルまたはヘテロアリアル(0～2個のヘテロ原子を含有する)を形成し、ここで R^{102} 、 R^{103} は、 H 、八口、 C_{1-6} アルキル(1つ以上のFで所望により置換されていてもよい)であるか、あるいは、それらが結合している原子と一体となって、0～2個のヘテロ原子を含む3～8員環系を形成しており；

R^{105} は、独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル(1つ以上のFで所望により置換されていてもよい)であり；および

Xは、 NH または O である]

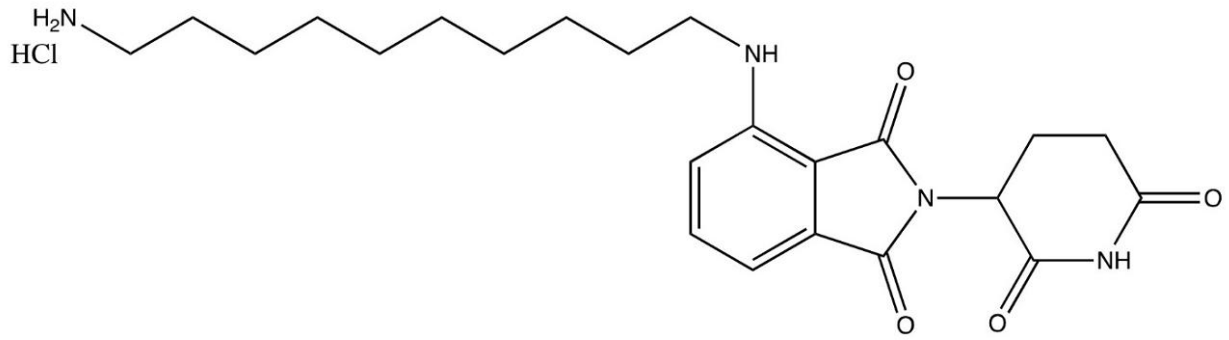
からなる群から選択される構造を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

50

下記構造：

【化 1 0】



10

を有する、4 - ((10 - アミノデシル)アミノ) - 2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル)イソインドリン - 1,3 - ジオンヒドロクロリドを含む、組成物。

【請求項 7】

- E 3 L B 部分が、下記構造：

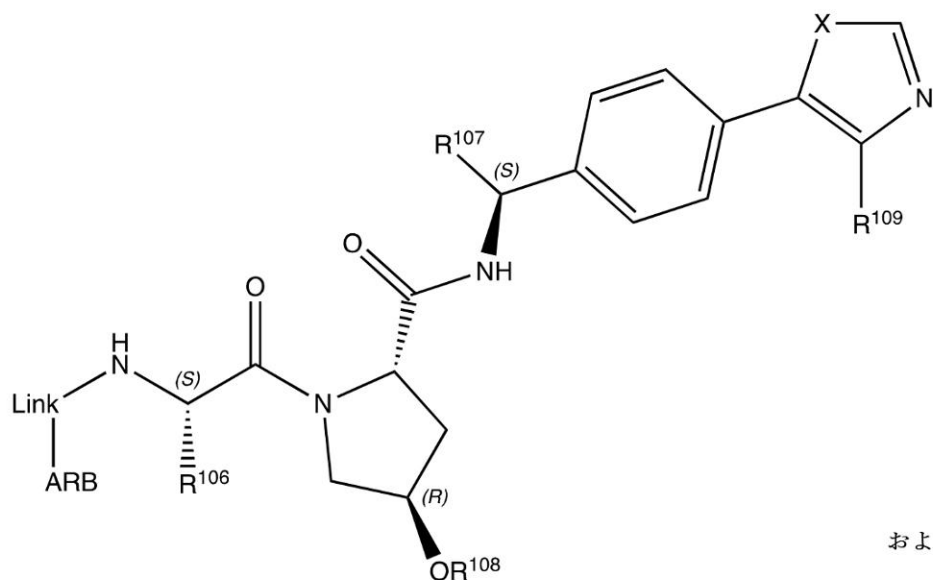
20

30

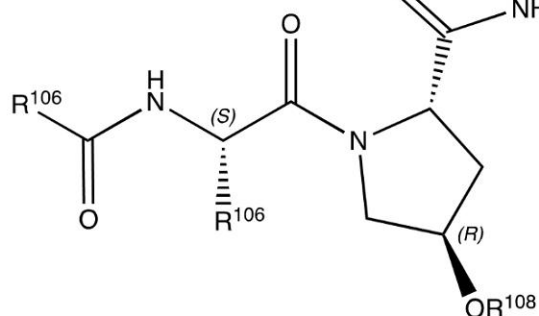
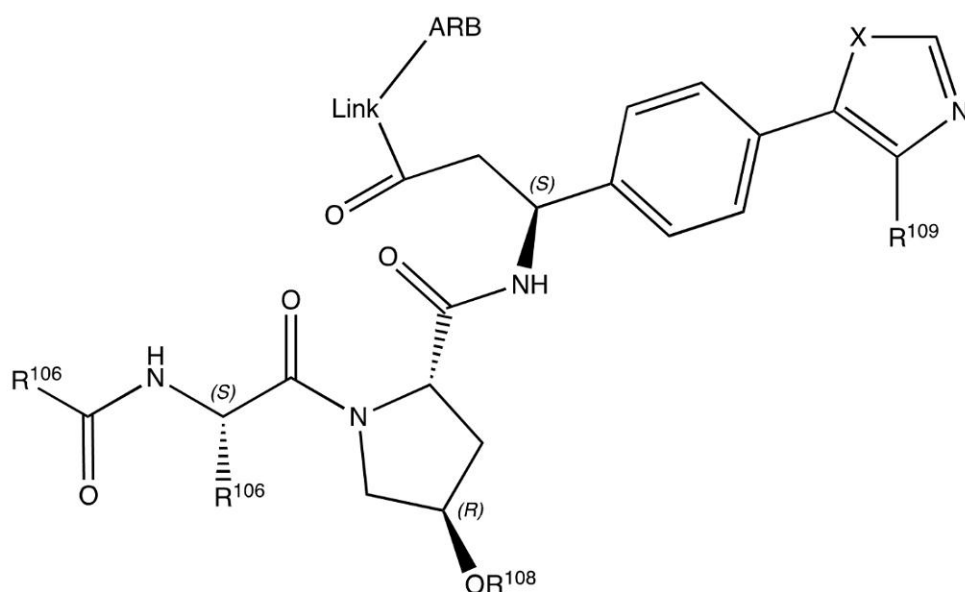
40

50

【化 1 1】



および



[式中、

R^{106} は、イソプロピル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルまたはハロアルキルであり；

R^{107} は、H、ハロアルキル、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピルまたは $C_1 - C_6$ アルキル(直鎖状、分岐鎖状、所望により置換されていてもよい)であり、各々1つ以上のハロ、ヒドロキシル、CN、 $C_1 - C_6$ アルキル(直鎖状、分岐鎖状、所望により置換されていてもよい)または $C_1 - C_6$ アルコキシル(直鎖状、分岐鎖状、所望により置換されていてもよい)で所望により置換されていてもよい；

R^{108} は、Hまたはプロドラッグ基であり；

R^{109} は、H、ハロ、所望により置換されていてもよい $C_3 - 6$ シクロアルキル、所望により置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル、所望により置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルケニルまたは $C_1 - 6$ ハロアルキルであり；および

Xは、SまたはOである]

から選択されるフォンヒッペル・リンドウ・リガゼ結合部分である、請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

10

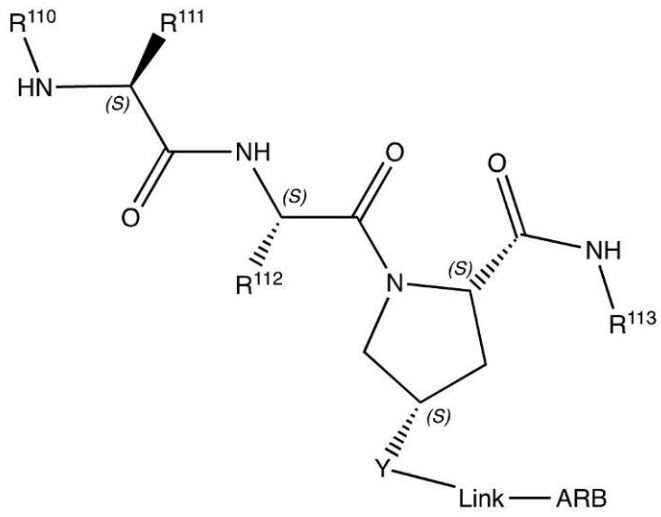
20

30

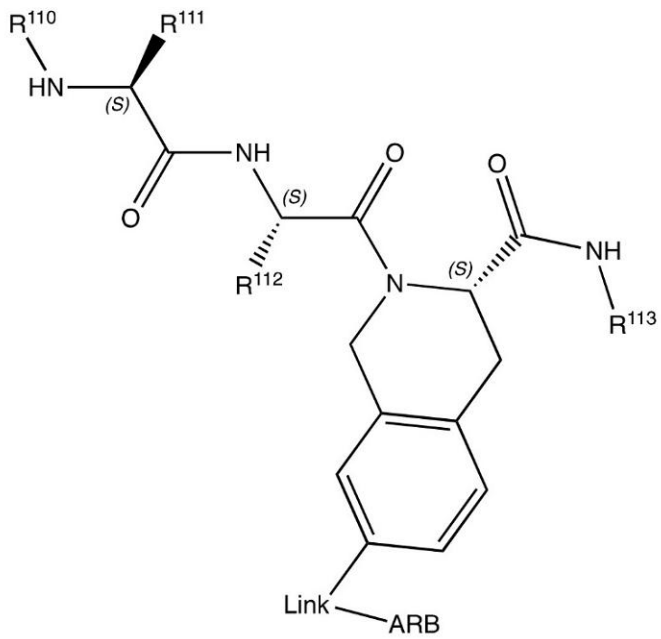
40

50

- E 3 L B 部分が、下記：
【化 1 2】



10



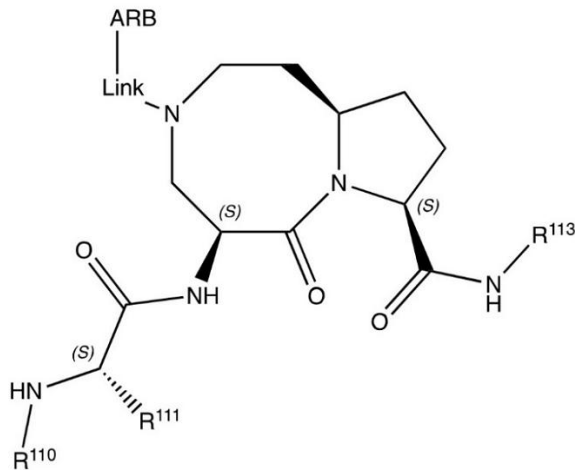
20

30

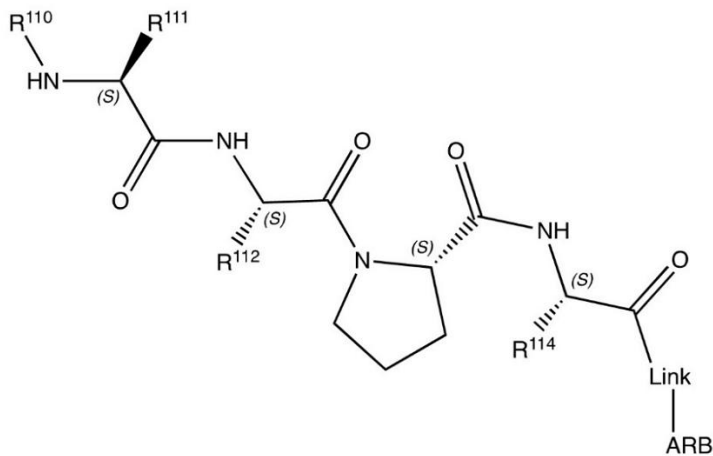
40

50

【化 1 3】

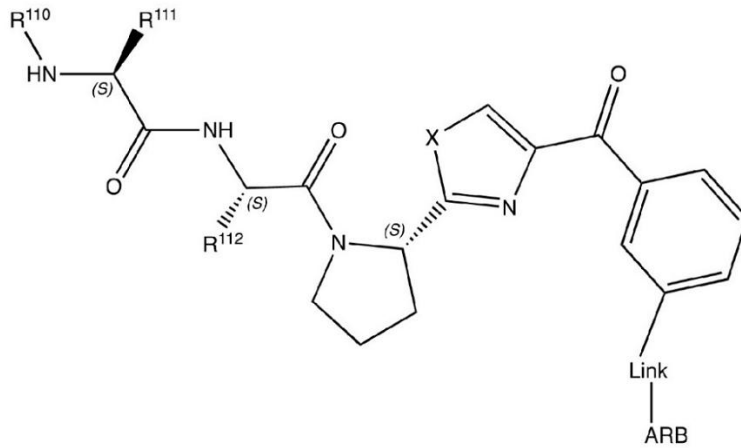


10



20

および



30

40

[式中：

R¹¹⁰は、独立して、水素、所望により置換されていてもよいアルキルまたは所望により置換されていてもよいシクロアルキルであり；

R¹¹¹は、独立して、水素、所望により置換されていてもよいアルキルまたは所望により置換されていてもよいシクロアルキルであり；

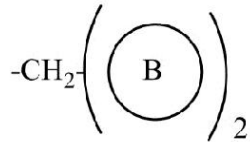
R¹¹²は、独立して、所望により置換されていてもよいアルキル、所望により置換されていてもよいシクロアルキル、所望により置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、所望により置換されていてもよいアリールアルキル、所望により置換されていてもよいアリール、所望により置換されていてもよいチオアルキルであり、ここで該チオアルキ

50

ルの S 原子に結合された置換基は、所望により置換されていてもよい分岐アルキル、所望により置換されていてもよいヘテロシクリル、 $-(CH_2)_vCOR^{115}$ 、 $-CH_2CHR^{116}COR^{117}$ または CH_2R^{118} であって；式中、 $v = 1 \sim 3$ 、 R^{115} および R^{117} は、独立して、OH、 $NR^{118}R^{119}$ または OR^{120} から選択され、 R^{116} は、 $NR^{118}R^{119}$ であり、 R^{118} は所望により置換されていてもよいアリールまたは所望により置換されていてもよいヘテロシクリルであり、ここで所望の置換基とは、アルキルおよびハロゲンを包含し、 R^{119} は水素または所望により置換されたアルキルである；

R^{113} は、下記：

【化 1 4】



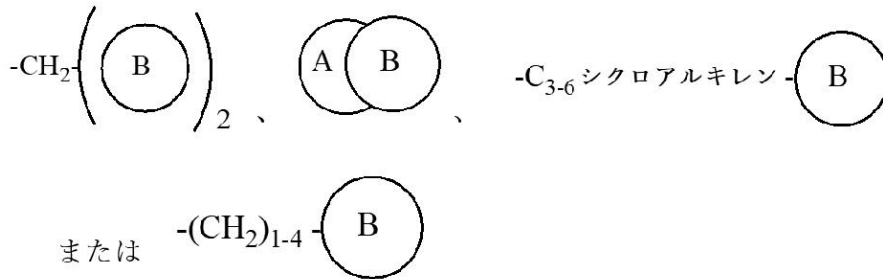
10

(式中、

B は、アリールまたは N 含有ヘテロアリールであって、アルキルまたはハロアルキルにより所望により置換されていてもよい) からなる群から選択され；

R^{114} は、下記：

【化 1 5】



20

(式中、A は、 C_{4-8} 脂肪族の環であり、B は、アリールまたは N 含有ヘテロアリールであって、アルキルまたはハロアルキルにより所望により置換されていてもよい) からなる群から選択され；

30

Y は、N、O、C=O または S であり；

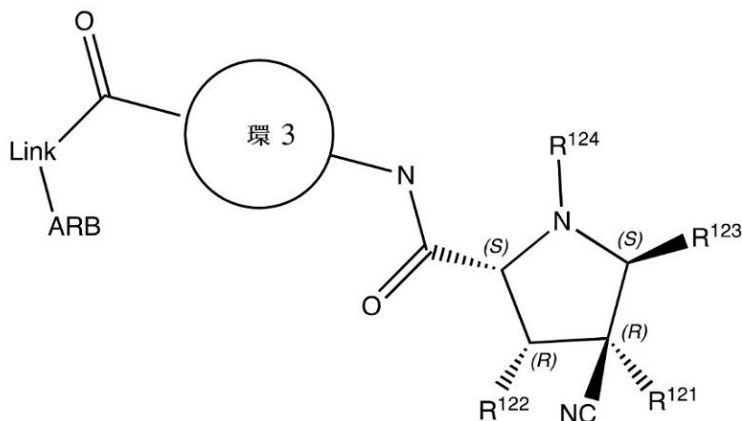
X は、S または O である]

からなる群から選択される構造を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

-E 3 L B 部分が、下記構造：

【化 1 6】



40

50

[式中、

環 3 は、パラ置換されたアリール、1 つまたは複数の N を含有するヘテロアリール(-OCH₃、-OCH₂CH₃ またはハロゲンにより所望により置換されていてもよい)であり；

R^{1 2 1} は、独立して、1、2 または 3 置換されたハロゲン、-CN、エチニル、シクロプロピル、メチル、エチル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、その他の C₁₋₆ アルキル、その他の C₁₋₆ アルケニルおよび C₁₋₆ アルキニルにより所望により置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールであり；

R^{1 2 2} は、独立して、ハロゲンあるいは 1、2 または 3 置換されたハロゲンにより所望により置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールであり；

R^{1 2 3} は、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、アルケニルおよび置換されたシクロアルケニルから選択され；

R^{1 2 4} は、H、アルキル、アリール、置換されたアルキル、シクロアルキル、アリールで置換されたシクロアルキルおよびアルコキシで置換されたシクロアルキルから選択される]

を有する、マウス二重微小染色体 2 (MDM2) ホモログ阻害剤である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ) - N - (6 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル)アミノ)ヘキシル)アセトアミド；

2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ) - N - (10 - ((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)デシル)アセトアミド；

(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (4 - (2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)アセトアミド)ブタンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド；

(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)アセトアミド)ペンタンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド；

(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (6 - (2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)アセトアミド)ヘキサンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド；

(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (7 - (2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)アセトアミド)ヘプタンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド；

(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (2 - (3 - (2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)アセトアミド)プロポキシ)アセトアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド；

(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (tert - ブチル) - 14 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ) - 4, 13 - ジオキソ - 6, 9 - ジオキサ - 3, 12 - ジアザテトラデカノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド；

10

20

30

40

50

(2 S, 4 R) - 1 - ((S) - 2 - (8 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)オクタンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド ;

(S) - 1 - ((S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - (メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル) - N - ((S) - 1 - ((2 - (2 - (2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ) - 1 - オキソ - 3, 3 - ジフェニルプロパン - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド ;

(S) - 1 - ((S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - (メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル) - N - ((S) - 1 - ((4 - (2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)アセトアミド)ブチル)アミノ) - 1 - オキソ - 3, 3 - ジフェニルプロパン - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド ;

(S) - 1 - ((S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - (メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル) - N - ((S) - 1 - ((6 - (2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)アセトアミド)ヘキシル)アミノ) - 1 - オキソ - 3, 3 - ジフェニルプロパン - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド ;

(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - N - (4 - ((2 - (2 - (2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル) - 2 - メトキシフェニル) - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド ;

(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - N - (4 - ((4 - (2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)アセトアミド)ブチル)カルバモイル) - 2 - メトキシフェニル) - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド ;

(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - N - (4 - ((6 - (2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)アセトアミド)ヘキシル)カルバモイル) - 2 - メトキシフェニル) - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (5 - (((S) - 1 - ((2 S, 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル)アミノ) - 5 - オキソペンチル) - 2 - モルホリノベンゾ [d] チアゾール - 4 - カルボキサミド ; および

N - (6 - ((S) - 2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - (メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3, 3 - ジフェニルプロパンアミド)ヘキシル) - 2 - モルホリノベンゾ [d] チアゾール - 4 - カルボキサミド、

からなる群から選択される、化合物。

【請求項 1 1】

有効量の請求項 1 ~ 5 および 7 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物 ; および
医薬的に許容される担体、添加剤および / または賦形剤、
を含む、医薬組成物。

【請求項 1 2】

少なくとも 1 つの別の抗がん剤を更に含む、請求項 1 1 記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

無制御のタンパク質活性が、疾患状態または症状に関与している、患者における該疾患状態または症状を治療するための医薬であって、請求項 1 ~ 5 および 7 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

10

20

30

40

50

【補正対象項目名】 0 2 3 4

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 2 3 4 】

本明細書で使用する場合、「置換されたヘテロシクロアルキル」という用語は、その環状構造の少なくとも1つの環炭素原子が、N、O、SまたはPからなる群から選択されたヘテロ原子で置換されている単環または多環式アルキル基を意味し、この基は、ハロゲン、アルキル、置換されたアルキル、カルビルオキシ、カルビルメルカプト、アリール、ニトロ、メルカプトまたはスルホンアミドからなる群から選択される1つ以上の置換基を含むが、これらの一般的な置換基は、本明細書で定義されている対応する基の定義と同一の意味を有する。

10

本発明は、以下の態様および実施態様を含む。

[1]

下記の化学構造：

A R B - L i n k - E 3 L B

(式中、

A R B は、リガンド結合ドメインに結合しないA R 結合部分であり、E 3 L B は、E 3 リガゼ結合部分であり、L i n k は、A R 結合部分とE 3 リガゼ結合部分を連結するリンカーである)

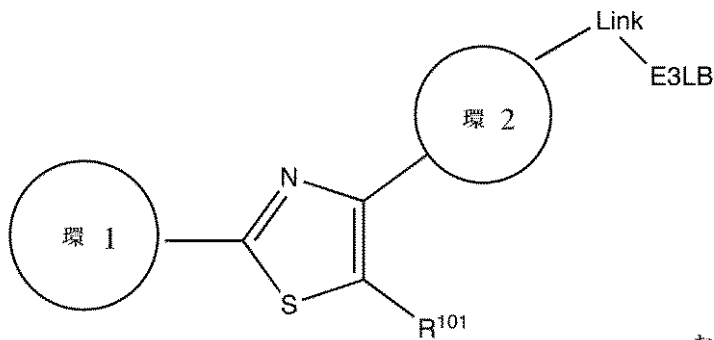
を示す、化合物。

20

[2]

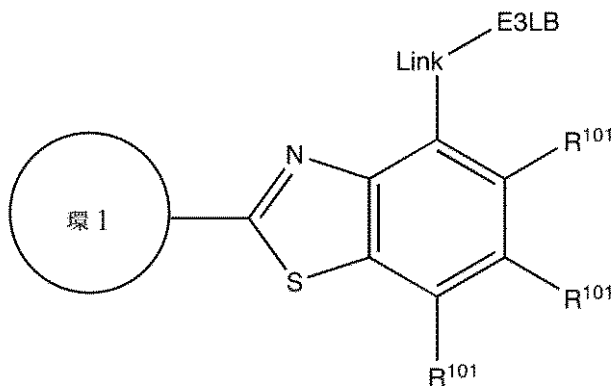
A R 結合部分が、下記：

【化 4 5 】



30

および



40

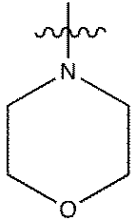
[式中：

環 1 は、0 ~ 4 個のヘテロ原子を有しており、かつ1つ以上のハロ、C N、C C H、C 1 - 6 アルキル(直鎖、分岐状、1つ以上のハロ、C 1 - 6 アルコキシで所望により置換されていてもよい)、C 1 - 6 アルコキシ(直鎖状、分岐鎖状、1つ以上のハロで所望によ

50

り置換されていてもよい)、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルにより置換された3~7員の脂環式化合物、0~4個のヘテロ原子を有しており、かつ1つ以上の八口、 CN 、 $C-CH$ 、 C_{1-6} アルキル(直鎖状、分岐鎖状、1つ以上の八口、 C_{1-6} アルコキシで所望により置換されていてもよい)、 C_{1-6} アルコキシ(直鎖状、分岐鎖状、1つ以上の八口で所望により置換されていてもよい)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルにより置換された架橋またはスピロ二環式環、あるいは

【化46】



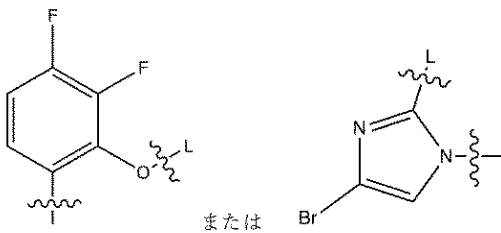
10

であり；

環2は、アリール、2-ベンジルオキシ-3,4ジフルオロ、ヘテロアリール[1つ以上の八口、ヒドロキシル、 CN 、 $C-CH$ 、 $NR^{102}R^{103}$ 、 OCH_3 、 OC_{1-3} アルキル(1つ以上の八口で所望により置換されていてもよい)、 C_{1-6} アルキル(直鎖状、分岐鎖状、1つ以上の八口、 C_{1-6} アルコキシルで所望により置換されていてもよい)、 C_{1-6} アルコキシル(直鎖状、分岐鎖状、1つ以上の八口で所望により置換されていてもよい)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルにより独立して置換されている]、3~6員の脂環式化合物[0~4個のヘテロ原子を有しており、かつ1つ以上の八口、ヒドロキシル、 CN 、 $C-CH$ 、 C_{1-6} アルキル(直鎖状、分岐鎖状、1つ以上の八口、 C_{1-6} アルコキシで所望により置換されていてもよい)、 C_{1-6} アルコキシ(直鎖状、分岐鎖状、1つ以上の八口、 C_{1-6} アルコキシで所望により置換されていてもよい)、 C_{1-6} アルコキシル(直鎖状、分岐鎖状、1つ以上の八口で所望により置換されていてもよい)、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルで置換されている]、

20

【化47】



30

であり、ここで R^{102} および R^{103} は、独立して、 H 、八口、 C_{1-6} アルキル(1つ以上の F で所望により置換されていてもよい)であるか、あるいは、それらが結合している原子と一体となって、0~2個のヘテロ原子を含有する3~8員環系を形成する；

40

R^{101} は、独立して、 H 、 OH 、 $CONH_2$ 、 $CONR^{102}R^{103}$ 、 $SONH_2$ 、 $SONR^{102}R^{103}$ 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NR^{102}R^{103}$ 、 $NHCOC_{1-3}$ アルキル(1つ以上の八口で所望により置換されていてもよい)、 $NR^{102}COC_{1-3}$ アルキル(1つ以上の八口で所望により置換されていてもよい)、 $NR^2SO_2C_{1-3}$ アルキル(1つ以上の八口で所望により置換されていてもよい)、 $NR^{102}SOC_{1-3}$ アルキル(1つ以上の八口で所望により置換されていてもよい)、 CN 、 $C-CH$ 、 NH_2 、 $NR^{102}R^{103}$ 、 OCH_3 、 OC_{1-3} アルキル(1つ以上の八口で所望により置換されていてもよい)、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、八口、 C_{1-6} アルキル(直鎖状、分岐状、1つ以上の八口、 C_{1-6} アルコキシルで所望により置換されていてもよい)であるか、あるいは隣接する結合された原子上の R^{101} と共に、それらが結合している原子と一体

50

となつて、3～6員環の脂環式化合物、アリアルまたはヘテロアリアル(0～2個のヘテロ原子を含有する)を形成し、ここで R^{102} および R^{103} は、独立して、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル(1つ以上のFで所望により置換されていてもよい)であるか、あるいは、それらが結合している原子と一体となつて、0～2個のヘテロ原子を含有する3～8員環系を形成する]

からなる群から選択される構造を含む、[1]に記載の化合物。

[3]

リンカーが、-A_q-で示される化学構造を含んでおり、式中、qは1以上の整数であり、Aは、独立して、結合、 $CR^{L1}R^{L2}$ 、O、S、SO、SO₂、NR^{L3}、SO₂NR^{L3}、SONR^{L3}、CONR^{L3}、NR^{L3}CONR^{L4}、NR^{L3}SO₂NR^{L4}、CO、 $CR^{L1}=CR^{L2}$ 、C-C、SiR^{L1}R^{L2}、P(O)R^{L1}、P(O)OR^{L1}、NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}、NR^{L3}C(=NCN)、NR^{L3}C(=CNO₂)NR^{L4}、 C_{3-11} シクロアルキル(0～6個のR^{L1}基および/またはR^{L2}基で所望により置換されていてもよい)およびヘテロアリアル(0～6個のR^{L1}および/またはR^{L2}基で所望により置換されていてもよい)からなる群から選択され、ここでR^{L1}、R^{L2}、R^{L3}、R^{L4}およびR^{L5}は、各々独立して、H、ハロ、 C_{1-8} アルキル、OC₁₋₈アルキル、SC₁₋₈アルキル、NHC₁₋₈アルキル、N(C₁₋₈アルキル)₂、 C_{3-11} シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、 C_{3-11} ヘテロシクリル、OC₁₋₈シクロアルキル、SC₁₋₈シクロアルキル、NHC₁₋₈シクロアルキル、N(C₁₋₈シクロアルキル)₂、N(C₁₋₈シクロアルキル)(C₁₋₈アルキル)、OH、NH₂、SH、SO₂C₁₋₈アルキル、P(O)(OC₁₋₈アルキル)(C₁₋₈アルキル)、P(O)(OC₁₋₈アルキル)₂、C-C-C₁₋₈アルキル、CCH、CH=CH(C₁₋₈アルキル)、C(C₁₋₈アルキル)=CH(C₁₋₈アルキル)、C(C₁₋₈アルキル)=C(C₁₋₈アルキル)₂、Si(OH)₃、Si(C₁₋₈アルキル)₃、Si(OH)(C₁₋₈アルキル)₂、COC₁₋₈アルキル、CO₂H、CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、NO₂、SF₅、SO₂NHC₁₋₈アルキル、SO₂NHC₁₋₈アルキル、SO₂N(C₁₋₈アルキル)₂、SONHC₁₋₈アルキル、SON(C₁₋₈アルキル)₂、CONHC₁₋₈アルキル、CON(C₁₋₈アルキル)₂、N(C₁₋₈アルキル)CONH(C₁₋₈アルキル)、N(C₁₋₈アルキル)CON(C₁₋₈アルキル)₂、NHCONH(C₁₋₈アルキル)、NHCON(C₁₋₈アルキル)₂、NHCONH₂、N(C₁₋₈アルキル)SO₂NH(C₁₋₈アルキル)、N(C₁₋₈アルキル)SO₂N(C₁₋₈アルキル)₂、NH₂SO₂NH(C₁₋₈アルキル)、NH₂SO₂N(C₁₋₈アルキル)₂およびNH₂SO₂NH₂からなる群から選択され、ここでR^{L1}およびR^{L2}は、各々独立して、別のA基に結合して、0～4個のR^{L5}基でさらに置換され得るシクロアルキルおよび/またはヘテロシクリル部分を形成していてもよい、[1]に記載の化合物。

[4]

リンカーが、下記：

10

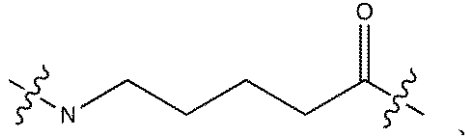
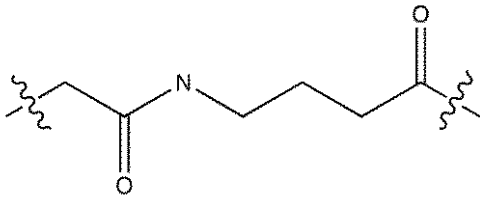
20

30

40

50

【化 4 8】



10

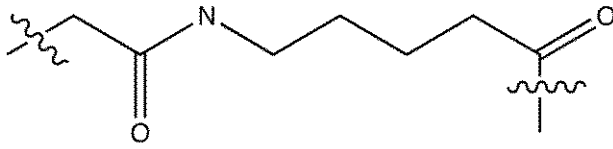
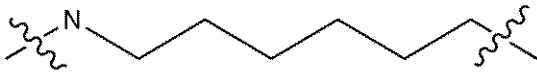
20

30

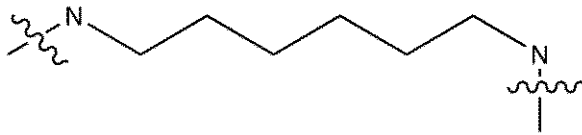
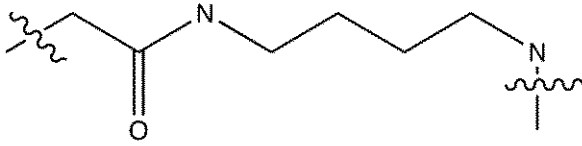
40

50

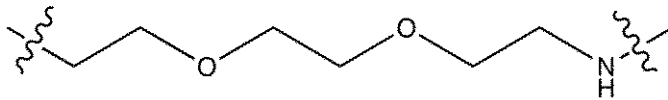
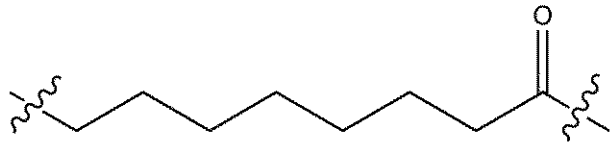
【化 4 9】



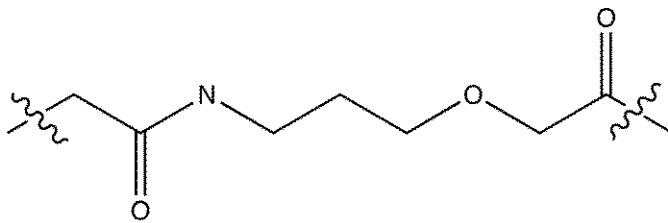
10



20



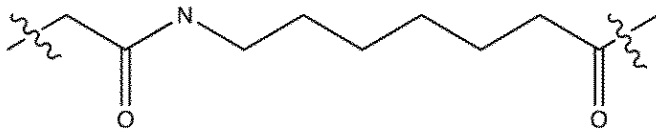
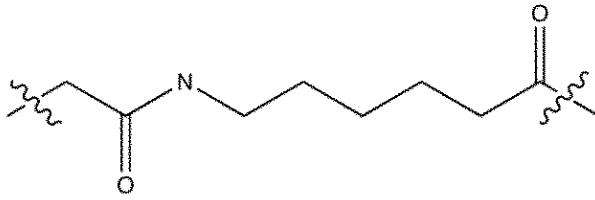
30



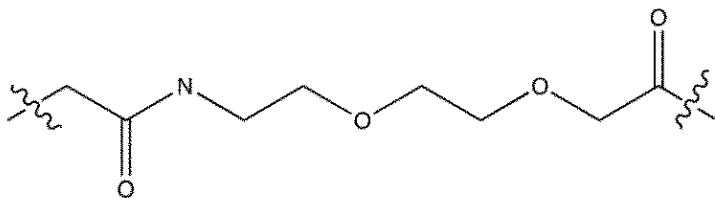
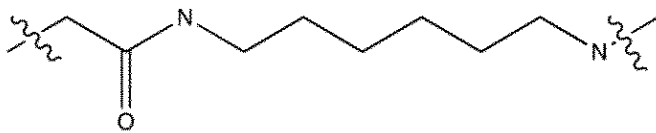
40

50

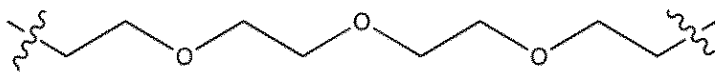
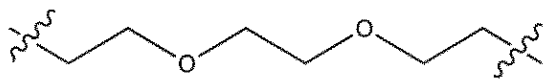
【化 5 0】



10

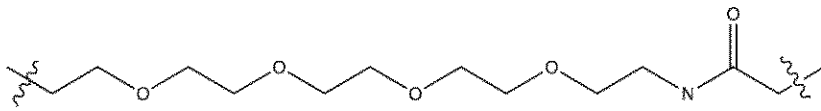


20



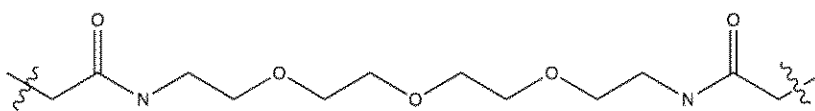
30

【化 5 1】



40

および



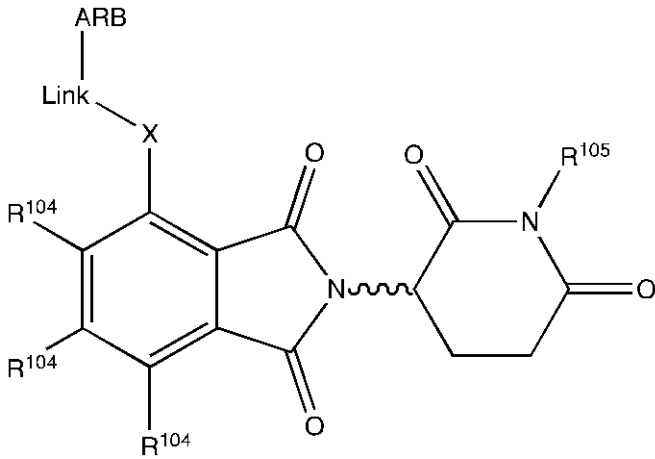
からなる群から選択される構造を含む、[1]に記載の化合物。

[5]

50

E3リガーゼ結合部分が、下記：

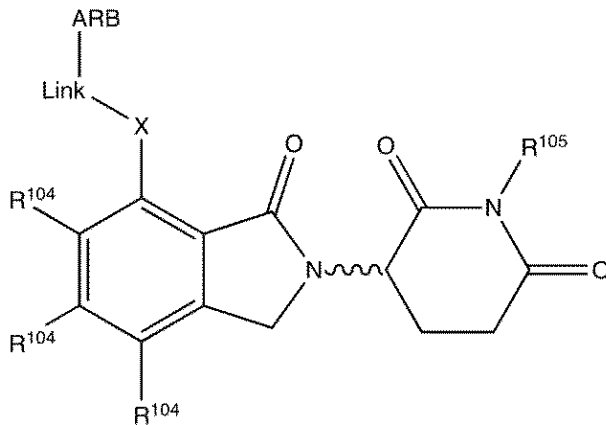
【化52】



10

および

【化53】



20

30

[式中：

R^{104} は、独立して、 H 、 OH 、 $CONH_2$ 、 $CONR^{102}R^{103}$ 、 $SONH_2$ 、 $SONR^{102}R^{103}$ 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NR^{102}R^{103}$ 、 $NHCOC_{1-3}$ アルキル(1つ以上の八口で所望により置換されていてもよい)、 $NR^{102}COC_{1-3}$ アルキル(1つ以上の八口で所望により置換されていてもよい)、 $NR^2SO_2C_{1-3}$ アルキル(1つ以上の八口で所望により置換されていてもよい)、 $NR^{102}SOC_{1-3}$ アルキル(1つ以上の八口で所望により置換されていてもよい)、 CN 、 $C-CH$ 、 NH_2 、 $NR^{102}R^{103}$ 、 OCH_3 、 OC_{1-3} アルキル(1つ以上の八口で所望により置換されていてもよい)、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、八口または C_{1-6} アルキル(直鎖状、分岐鎖状、1つ以上の八口、 C_{1-6} アルコキシで所望により置換されていてもよい)であるか、あるいは隣接する結合された原子上の R^{101} と共に、それらが結合している原子と一体となって、3~6員環の脂環式化合物、アリールまたはヘテロアリール(0~2個のヘテロ原子を含有する)を形成し、ここで R^{102} 、 R^{103} は、 H 、八口、 C_{1-6} アルキル(1つ以上のFで所望により置換されていてもよい)であるか、あるいは、それらが結合している原子と一体となって、0~2個のヘテロ原子を含む3~8員環系を形成しており；

40

R^{105} は、独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル(1つ以上のFで所望により置換されていてもよい)であり；および

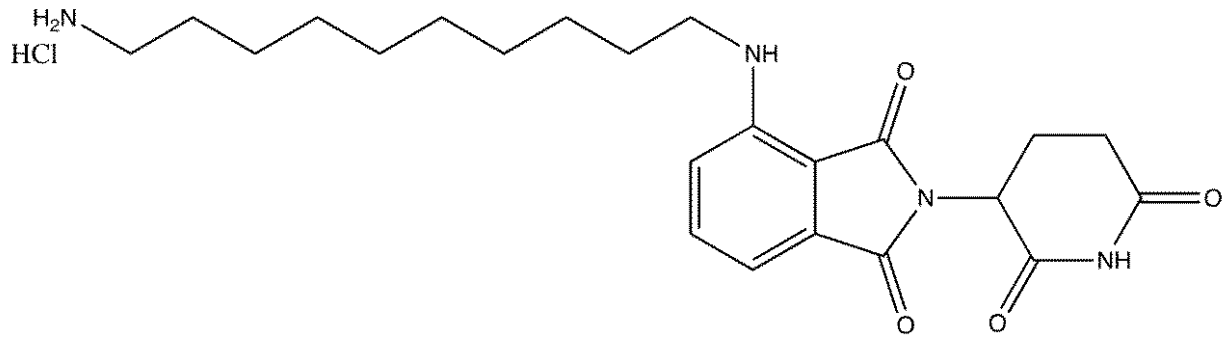
Xは、 NH または O である]

からなる群から選択される構造を含む、[1]に記載の化合物。

[6]

50

下記構造：
【化 5 4】



10

を有する、4 - ((10 - アミノデシル)アミノ) - 2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル)イソインドリン - 1,3 - ジオンヒドロクロリドを含む、組成物。

[7]

- E 3 L B 部分が、下記構造：

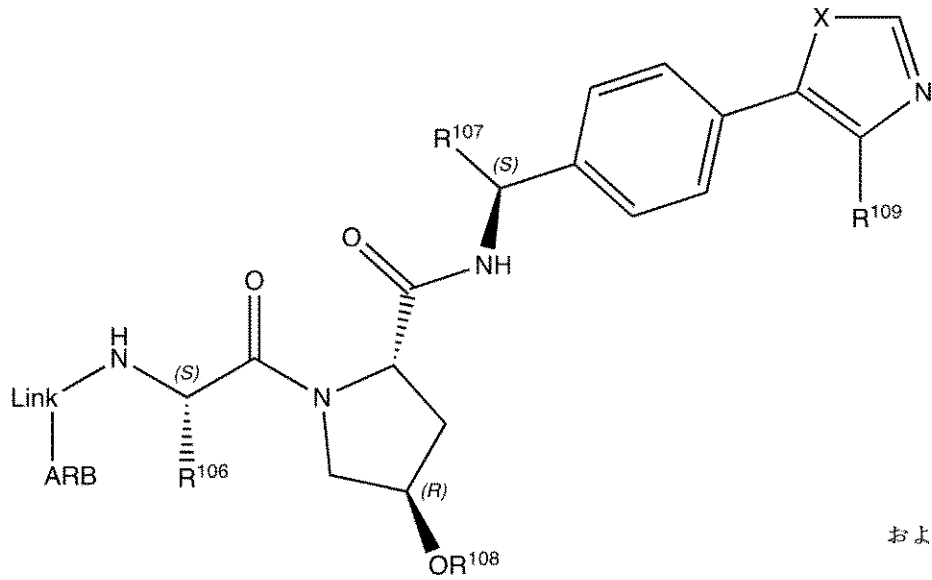
20

30

40

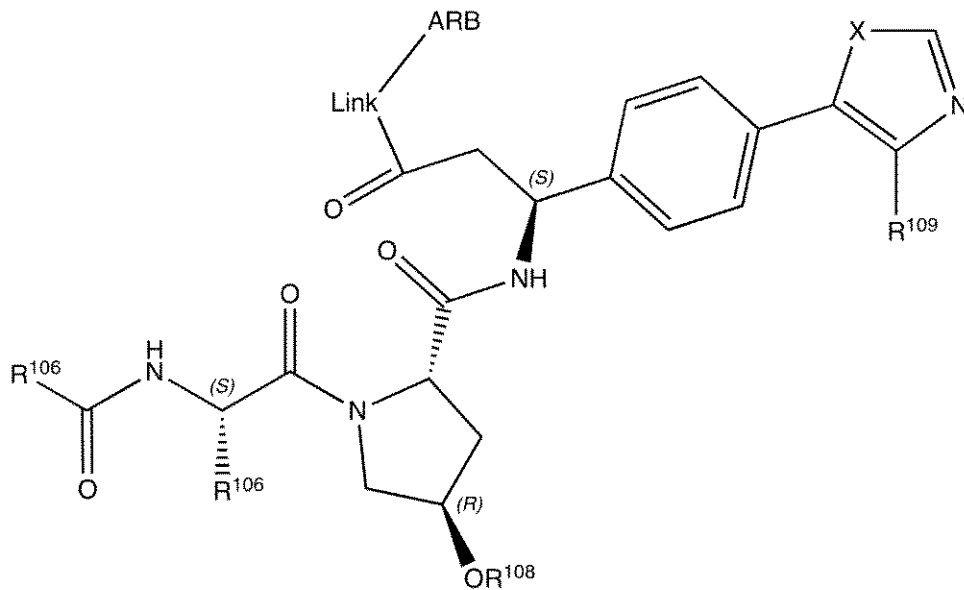
50

【化 5 5】

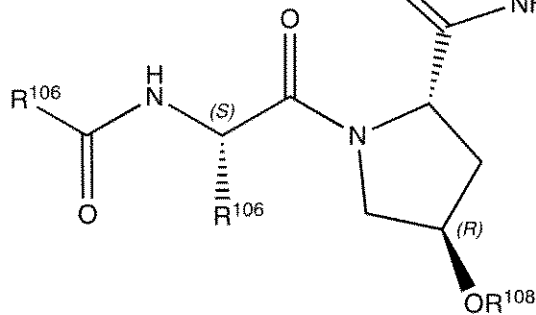


10

および



20



30

[式中、

R¹⁰⁶は、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルまたはハロアルキルであり；

R¹⁰⁷は、H、ハロアルキル、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピルまたはC₁-C₆アルキル(直鎖状、分岐鎖状、所望により置換されていてもよい)であり、各々1つ以上のハロ、ヒドロキシル、CN、C₁-C₆アルキル(直鎖状、分岐鎖状、所望により置換されていてもよい)またはC₁-C₆アルコキシル(直鎖状、分岐鎖状、所望により置換されていてもよい)で所望により置換されていてもよい；

40

R¹⁰⁸は、Hまたはプロドラッグ基であり；

R¹⁰⁹は、H、ハロ、所望により置換されていてもよいC₃-₆シクロアルキル、所望により置換されていてもよいC₁-₆アルキル、所望により置換されていてもよいC₁-₆アルケニルまたはC₁-₆ハロアルキルであり；および

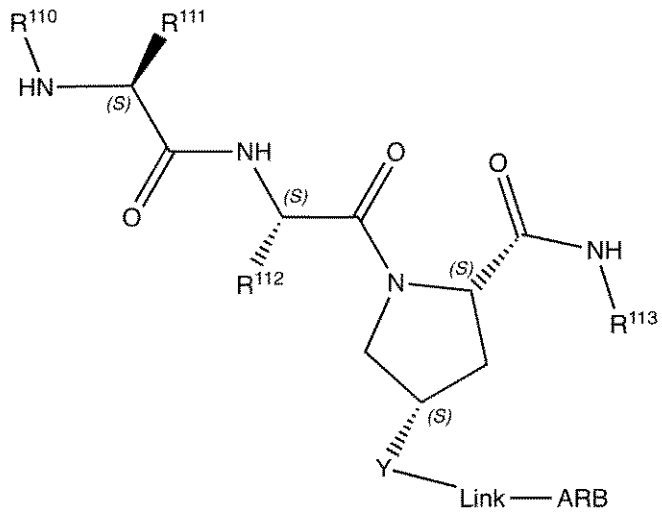
Xは、SまたはOである]

から選択されるフォンヒッペル・リンドウ・リガーゼ結合部分である、[1]に記載の化合物。

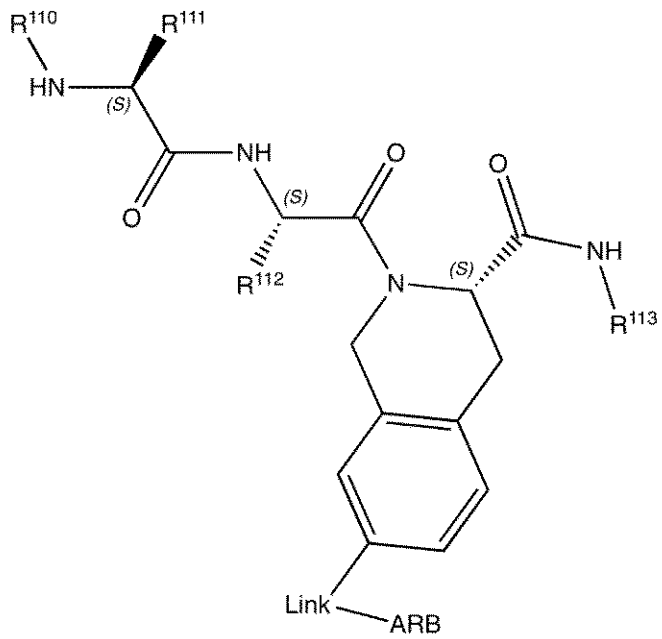
[8]

50

- E 3 L B 部分が、下記：
【化 5 6】



10



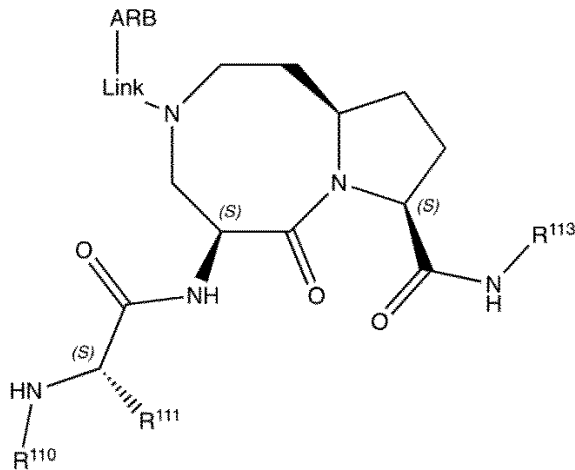
20

30

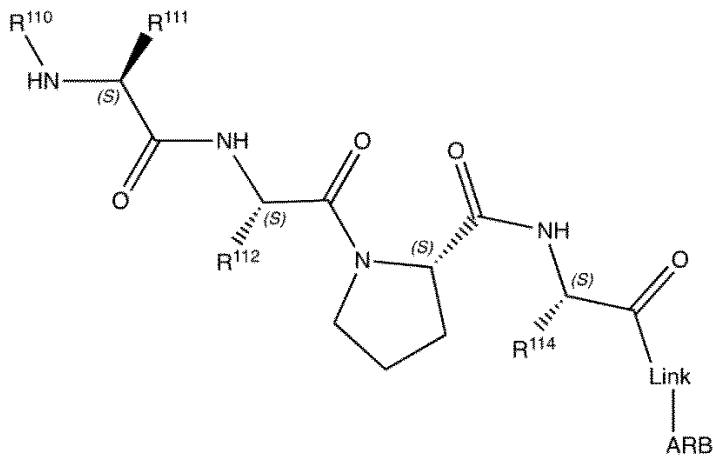
40

50

【化 5 7】

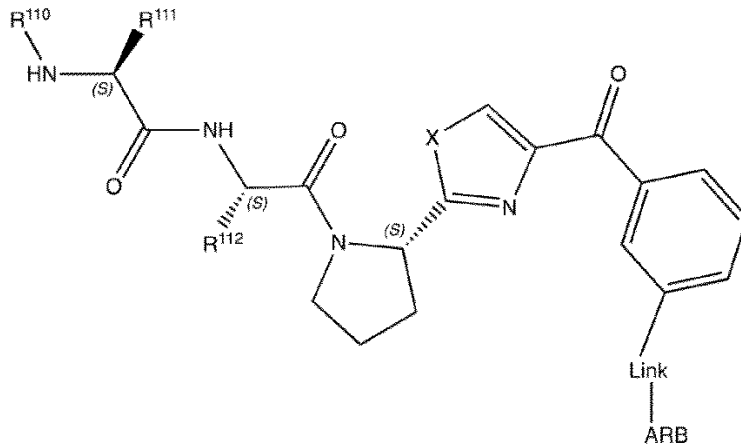


10



20

および



30

40

[式中：

R¹¹⁰は、独立して、水素、所望により置換されていてもよいアルキルまたは所望により置換されていてもよいシクロアルキルであり；

R¹¹¹は、独立して、水素、所望により置換されていてもよいアルキルまたは所望により置換されていてもよいシクロアルキルであり；

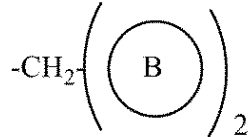
R¹¹²は、独立して、所望により置換されていてもよいアルキル、所望により置換されていてもよいシクロアルキル、所望により置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、所望により置換されていてもよいアリールアルキル、所望により置換されていてもよいアリール、所望により置換されていてもよいチオアルキルであり、ここで該チオアルキ

50

ルの S 原子に結合された置換基は、所望により置換されていてもよい分岐アルキル、所望により置換されていてもよいヘテロシクリル、 $-(CH_2)_vCOR^{115}$ 、 $-CH_2CHR^{116}COR^{117}$ または CH_2R^{118} であって；式中、 $v = 1 \sim 3$ 、 R^{115} および R^{117} は、独立して、OH、 $NR^{118}R^{119}$ または OR^{120} から選択され、 R^{116} は、 $NR^{118}R^{119}$ であり、 R^{118} は所望により置換されていてもよいアリールまたは所望により置換されていてもよいヘテロシクリルであり、ここで所望の置換基とは、アルキルおよびハロゲンを含む、 R^{119} は水素または所望により置換されたアルキルである；

R^{113} は、下記：

【化 5 8】



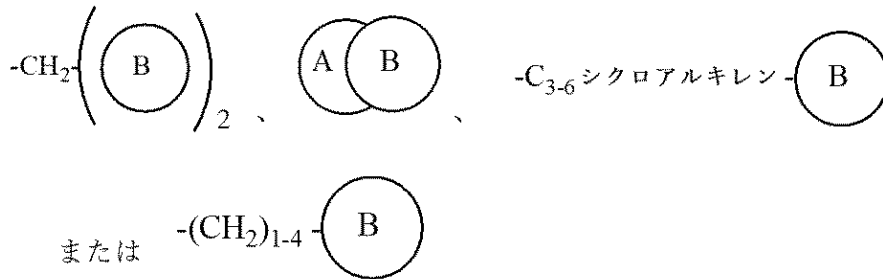
10

(式中、

B は、アリールまたは N 含有ヘテロアリールであって、アルキルまたはハロアルキルにより所望により置換されていてもよい) からなる群から選択され；

R^{114} は、下記：

【化 5 9】



20

(式中、A は、 $C_4 \sim 8$ 脂肪族の環であり、B は、アリールまたは N 含有ヘテロアリールであって、アルキルまたはハロアルキルにより所望により置換されていてもよい) からなる群から選択され；

30

Y は、N、O、C=O または S であり；

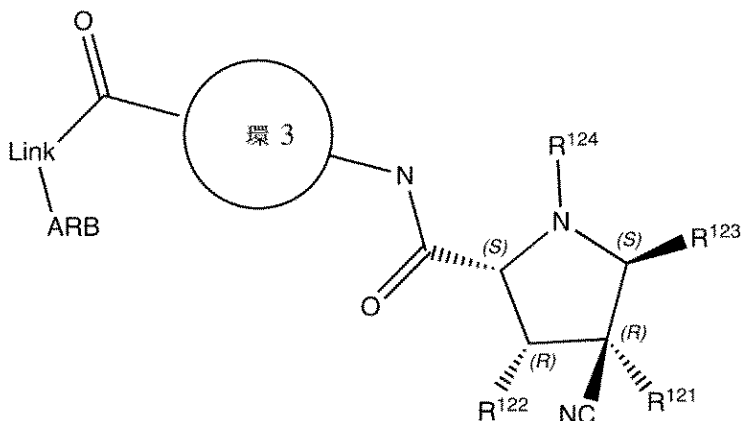
X は、S または O である]

からなる群から選択される構造を含む、[1] に記載の化合物。

[9]

- E 3 L B 部分が、下記構造：

【化 6 0】



40

50

[式中、

環 3 は、パラ置換されたアリール、1 つまたは複数の N を含有するヘテロアリール(-OCH₃、-OCH₂CH₃ またはハロゲンにより所望により置換されていてもよい)であり；

R^{1 2 1} は、独立して、1、2 または 3 置換されたハロゲン、-CN、エチニル、シクロプロピル、メチル、エチル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、その他の C₁₋₆ アルキル、その他の C₁₋₆ アルケニルおよび C₁₋₆ アルキニルにより所望により置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールであり；

R^{1 2 2} は、独立して、ハロゲンあるいは 1、2 または 3 置換されたハロゲンにより所望により置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールであり；

R^{1 2 3} は、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、置換されたアルキニル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、アルケニルおよび置換されたシクロアルケニルから選択され；

R^{1 2 4} は、H、アルキル、アリール、置換されたアルキル、シクロアルキル、アリールで置換されたシクロアルキルおよびアルコキシで置換されたシクロアルキルから選択される]

を有する、マウス二重微小染色体 2 (MDM2) ホモログ阻害剤である、[1] に記載の化合物。

[1 0]

2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ) - N - (6 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル)アミノ)ヘキシル)アセトアミド；

2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ) - N - (1 0 - ((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)デシル)アセトアミド；

(2 S, 4 R) - 1 - ((S) - 2 - (4 - (2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)アセトアミド)ブタンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド；

(2 S, 4 R) - 1 - ((S) - 2 - (5 - (2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)アセトアミド)ペンタンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド；

(2 S, 4 R) - 1 - ((S) - 2 - (6 - (2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)アセトアミド)ヘキササンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド；

(2 S, 4 R) - 1 - ((S) - 2 - (7 - (2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)アセトアミド)ヘプタンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド；

(2 S, 4 R) - 1 - ((S) - 2 - (2 - (3 - (2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)アセトアミド)プロポキシ)アセトアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド；

(2 S, 4 R) - 1 - ((S) - 2 - (tert - ブチル) - 1 4 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ) - 4, 1 3 - ジオキソ - 6, 9 - ジオキサ - 3, 1 2 - ジアザテトラデカノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド；

10

20

30

40

50

(2 S, 4 R) - 1 - ((S) - 2 - (8 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)オクタンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド ;

(S) - 1 - ((S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - (メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル) - N - ((S) - 1 - ((2 - (2 - (2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ) - 1 - オキソ - 3, 3 - ジフェニルプロパン - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド ;

(S) - 1 - ((S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - (メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル) - N - ((S) - 1 - ((4 - (2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)アセトアミド)ブチル)アミノ) - 1 - オキソ - 3, 3 - ジフェニルプロパン - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド ;

(S) - 1 - ((S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - (メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル) - N - ((S) - 1 - ((6 - (2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)アセトアミド)ヘキシル)アミノ) - 1 - オキソ - 3, 3 - ジフェニルプロパン - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド ;

(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - N - (4 - ((2 - (2 - (2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル) - 2 - メトキシフェニル) - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド ;

(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - N - (4 - ((4 - (2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)アセトアミド)ブチル)カルバモイル) - 2 - メトキシフェニル) - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド ;

(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - N - (4 - ((6 - (2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - (2 - モルホリノチアゾール - 4 - イル)フェノキシ)アセトアミド)ヘキシル)カルバモイル) - 2 - メトキシフェニル) - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (5 - (((S) - 1 - ((2 S, 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル)アミノ) - 5 - オキソペンチル) - 2 - モルホリノベンゾ [d] チアゾール - 4 - カルボキサミド ; および

N - (6 - ((S) - 2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - (メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3, 3 - ジフェニルプロパンアミド)ヘキシル) - 2 - モルホリノベンゾ [d] チアゾール - 4 - カルボキサミド、

からなる群から選択される、化合物。

[1 1]

有効量の [1] に記載の化合物 ; および

医薬的に許容される担体、添加剤および / または賦形剤、を含む、医薬組成物。

[1 2]

少なくとも 1 つの別の抗がん剤を更に含む、 [1 1] に記載の医薬組成物。

[1 3]

無制御のタンパク質活性が、疾患状態または症状に関与している、患者における該疾患状態または症状を治療するための方法であって、有効量の [1] に記載の化合物を投与することを特徴とする、治療方法。

10

20

30

40

50