

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-508435

(P2025-508435A)

(43)公表日 令和7年3月26日(2025.3.26)

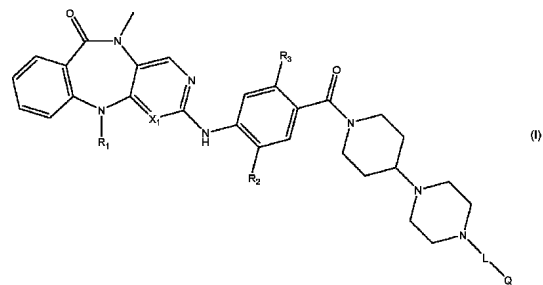
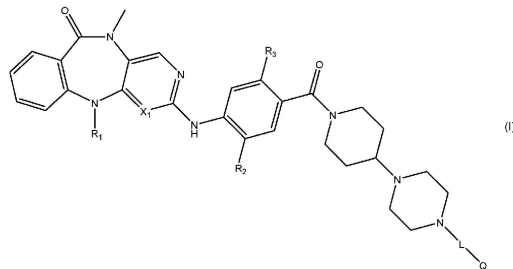
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K	31/5513(2006.01)	A 6 1 K	31/5513	4 C 0 7 6
A 6 1 K	47/55 (2017.01)	A 6 1 K	47/55	4 C 0 8 6
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
		審査請求	未請求	予備審査請求
		未請求	予備審査請求	未請求
		(全96頁)		最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-548743(P2024-548743)	(71)出願人	511085460	
(86)(22)出願日	令和5年2月17日(2023.2.17)		キャンサー・リサーチ・テクノロジー・	
(85)翻訳文提出日	令和6年10月21日(2024.10.21)		リミテッド	
(86)国際出願番号	PCT/GB2023/050369		イギリス国, イー 2 0 ・ 1 ジェイキュー	
(87)国際公開番号	WO2023/156791		, ロンドン レッドマン・プレイス 2 番	
(87)国際公開日	令和5年8月24日(2023.8.24)	(74)代理人	100099623	
(31)優先権主張番号	2202199.2		弁理士 奥山 尚一	
(32)優先日	令和4年2月18日(2022.2.18)	(74)代理人	100125380	
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)		弁理士 中村 綾子	
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ	(74)代理人	100142996	
	,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),		弁理士 森本 聡二	
	EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(	(74)代理人	100166268	
	AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,		弁理士 田中 祐	
	FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(74)代理人	100180231	
	最終頁に続く		弁理士 水島 亜希子	
			最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 E R K 5 媒介性疾患を治療するのに有用な複素環式化合物

(57)【要約】

本発明は、E R K 5 キナーゼの分解剤として機能する、以下に示される式 (I) [式中、R₁、R₂、R₃、X₁、L および Q は、それぞれ、本明細書にて定義する通りである] の化合物に関する。化合物は：線維性疾患；増殖性状態、例えば、がん；糖尿病；痛み；および／または中枢神経系 (C N S) 障害の治療に有用である。

【化 1】

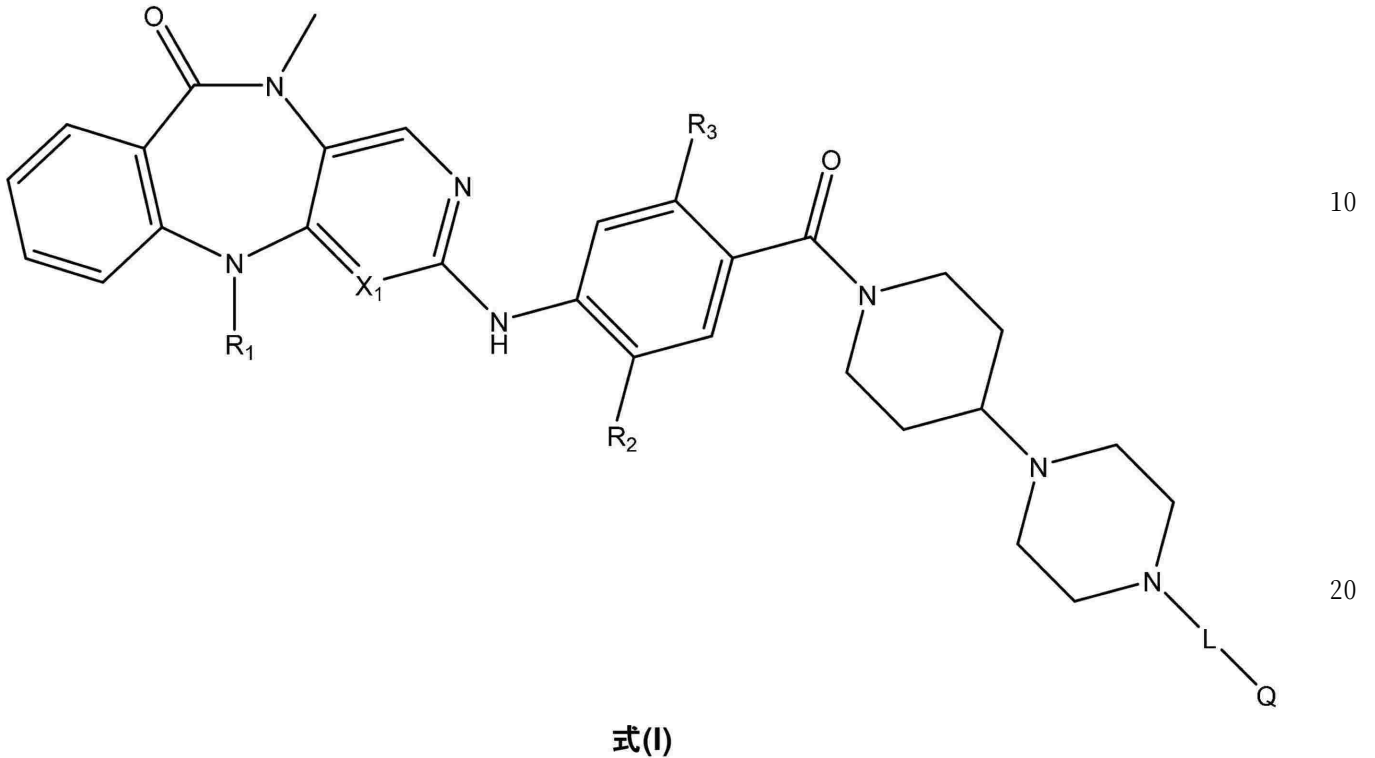


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造式 (I) :

【化 1】



【式中、

R_1 は、 $-S(O)_2-(1\sim 3\text{C})$ アルキルであり；

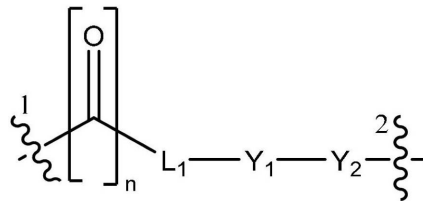
R_2 は、 $(1\sim 4\text{C})$ アルコキシであり；

R_3 は、水素、フルオロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、またはトリフルオロメトキシから選択され；

X_1 は、NまたはCHであり；

L は、式：

【化 2】



(式中、

【化 3】



は、ピペラジン環のN原子との付着点を表し；

【化 4】



10

20

30

40

50

は、Qとの付着点を表し；

nは、0または1であり；

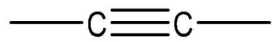
L₁は、(2～10C)アルキレンリンカーまたは式

—[CH₂CH₂—O]_{1～3}—[CH₂]_{1～3}—を有するPEG鎖であり；

Y₁およびY₂は：

エチニレン基（

【化5】



10

）；

エチレン基（—CH=CH—）；

—CH₂—O—；

—CH₂—NH—；または

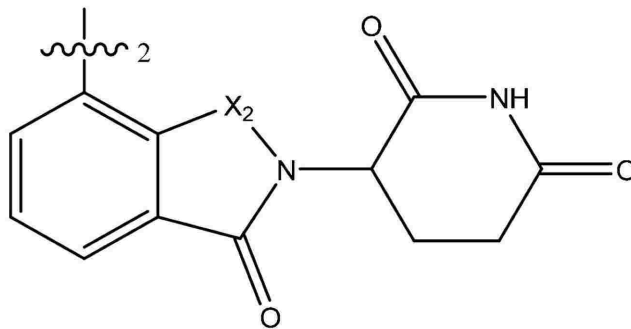
—CH₂—CH₂—

を一緒に形成する。）を有するリンカーであり；

Qは：

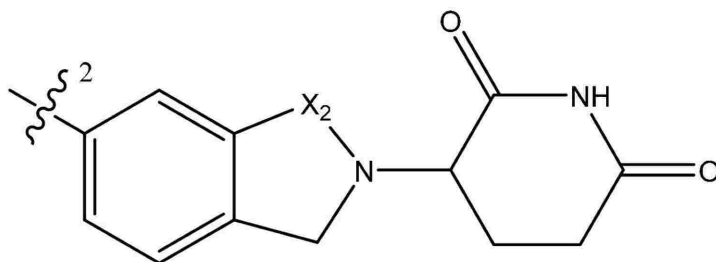
【化6】

(i)



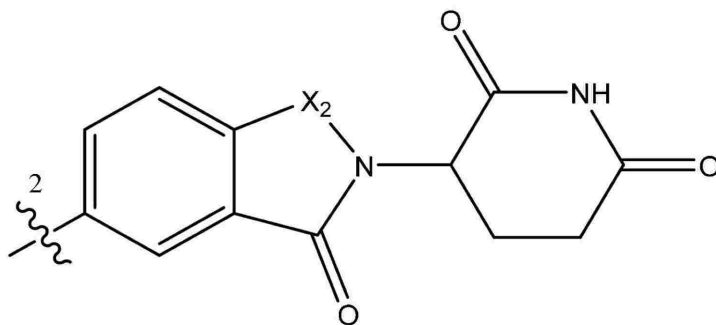
20

(ii)



30

(iii)



40

（式中、

50

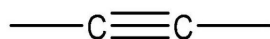
【化 7】



は、 Y_2 または基 L との付着点を表し；

X_2 は、 $-CH_2-$ または $-C(O)-$ から選択され；ただし、 Y_1 および Y_2 が、エチニレン基（

【化 8】



10

）と一緒に形成する場合、 X_2 は、 $-C(O)-$ ではない。）から選択される。】を有する

化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

R_1 が、 $-S(O)_2-CH_3$ である、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

R_2 が、 $(1 \sim 3C)$ アルコキシである、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物。

20

【請求項 4】

R_2 が、エトキシである、請求項 1 ～ 3 のうちいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

R_3 が、水素、フルオロまたはメチルから選択される、請求項 1 ～ 4 のうちいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

R_3 が、水素である、請求項 1 ～ 5 のうちいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物。

30

【請求項 7】

X_1 が、N である、請求項 1 ～ 6 のうちいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物。

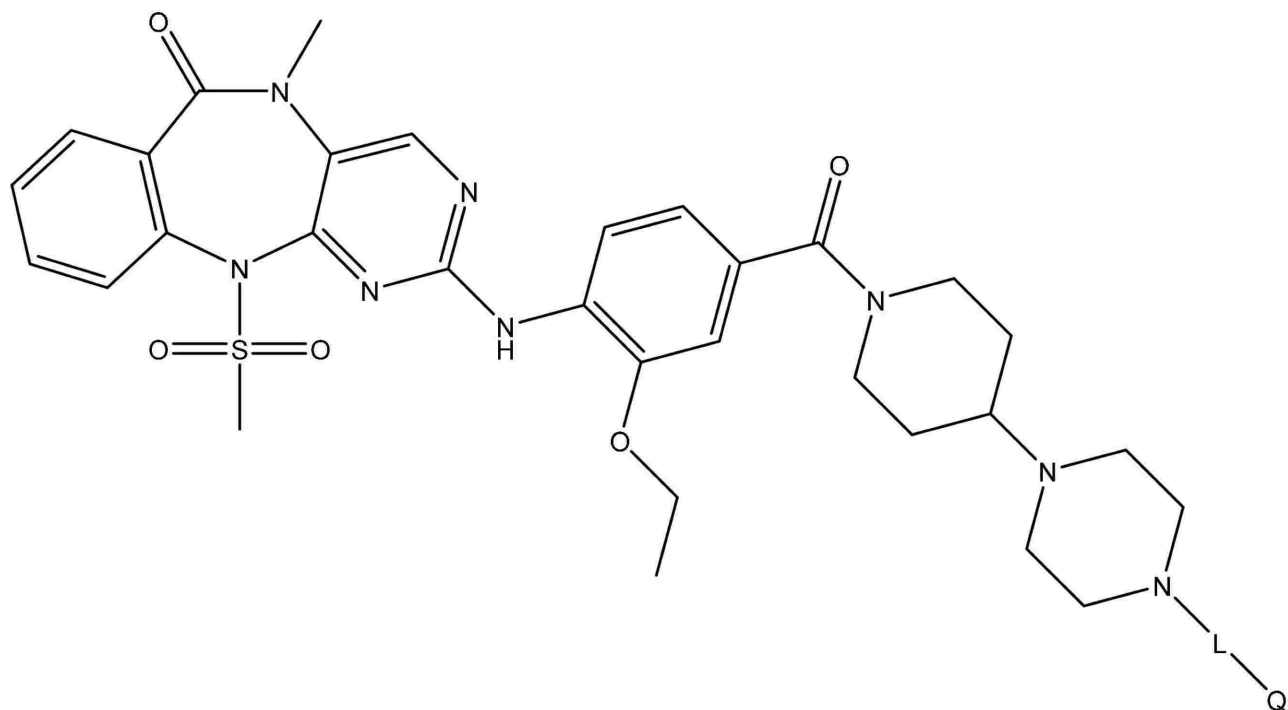
【請求項 8】

以下の構造式（I a）：

40

50

【化 9】



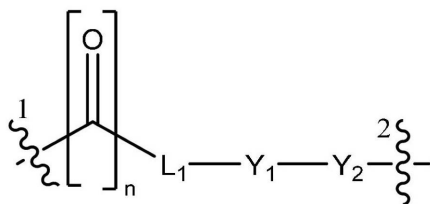
式(1a)

〔式中、LおよびQは、請求項1に記載した通りである。〕を有する、請求項1～7のうちいずれか1項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項9】

Lが、式：

【化10】



〔式中、

【化11】



は、ピペラジン環のN原子との付着点を表し；

【化12】



は、Qとの付着点を表し；

nは、0または1であり；

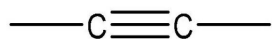
L₁は、(2～8C)アルキレンリンカーまたは式

—[CH₂CH₂—O]_{1～3}—[CH₂]_{1～2}—を有するPEG鎖であり；

Y_1 および Y_2 は：

エチニレン基（

【化 1 3】



）；

—CH₂—O—；

—CH₂—NH—；または

—CH₂—CH₂—

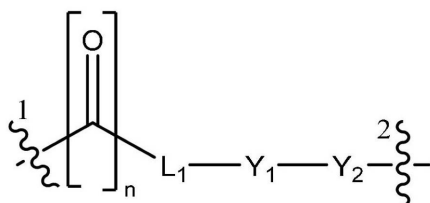
10

を一緒に形成する。】を有するリンカーである、請求項 1～8 のうちいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 1 0】

L が、式：

【化 1 4】



20

【式中、

【化 1 5】



は、ピペラジン環の N 原子との付着点を表し；

【化 1 6】



30

は、Q との付着点を表し；

n は、0 または 1 であり；

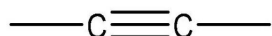
L₁ は、（2～8 C）アルキレンリンカーまたは式

—[CH₂CH₂—O]_{1～2}—[CH₂]_{1～2}—を有する PEG 鎖であり；

Y_1 および Y_2 は：

エチニレン基（

【化 1 7】



40

）；

—CH₂—O—；

—CH₂—NH—；または

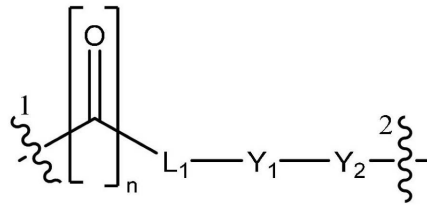
—CH₂—CH₂—

を一緒に形成する。】を有するリンカーである、請求項 1～9 のうちいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 1 1】

50

L が、式：
【化 1 8】



〔式中、
【化 1 9】

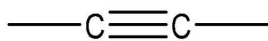


は、ピペラジン環の N 原子との付着点を表し；
【化 2 0】



は、Q との付着点を表し；
n は、0 または 1 であり；
L₁ は、(2 ～ 8 C) アルキレンリンカーであり；
Y₁ および Y₂ は：
エチニレン基（

【化 2 1】



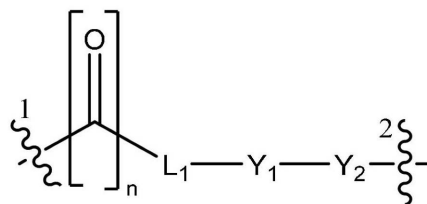
) ；

—CH₂—O—；
—CH₂—NH—；または
—CH₂—CH₂—

を一緒に形成する。〕を有するリンカーである、請求項 1 ～ 10 のうちいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 1 2】

L が、式：
【化 2 2】



〔式中、
【化 2 3】



10

20

30

40

50

は、ピペラジン環の N 原子との付着点を表し；

【化 2 4】



は、Q との付着点を表し；

n は、0 であり；

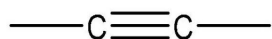
L₁ は、(2～8 C) アルキレンリンカーまたは式

—[CH₂CH₂—O]_{1～2}—[CH₂]_{1～2}—を有する PEG 鎖であり；

Y₁ および Y₂ は：

エチニレン基（

【化 2 5】



) ；

—CH₂—O—；

—CH₂—NH—；または

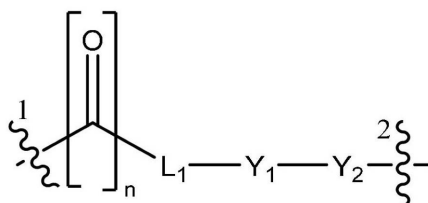
—CH₂—CH₂—

を一緒に形成する。] を有するリンカーである、請求項 1～11 のうちいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 13】

L が、式：

【化 2 6】



【式中、

【化 2 7】



は、ピペラジン環の N 原子との付着点を表し；

【化 2 8】



は、Q との付着点を表し；

n は、0 または 1 であり；

L₁ は、(2～8 C) アルキレンリンカーまたは式

—[CH₂CH₂—O]_{1～2}—[CH₂]_{1～2}—を有する PEG 鎖であり；

Y₁ および Y₂ は：

エチニレン基（

10

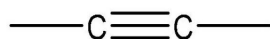
20

30

40

50

【化 2 9】



)

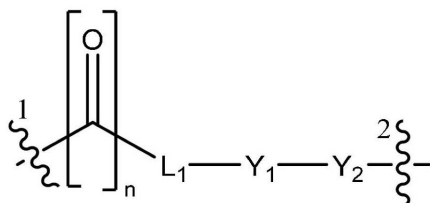
と一緒に形成する。】を有するリンカーである、請求項 1 ～ 1 2 のうちいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 1 4】

L が、式：

【化 3 0】

10



【式中、

【化 3 1】

20



は、ピペラジン環の N 原子との付着点を表し；

【化 3 2】



は、Q との付着点を表し；

n は、0 であり；

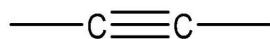
30

L₁ は、(3 ～ 8 C) アルキレンリンカーであり；

Y₁ および Y₂ は：

エチニレン基 (

【化 3 3】



) ；

—CH₂—O—；

—CH₂—NH—；または

40

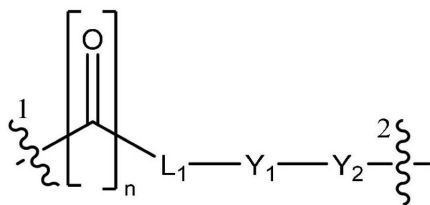
—CH₂—CH₂—

と一緒に形成する。】を有するリンカーである、請求項 1 ～ 1 3 のうちいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 1 5】

L が、式：

【化 3 4】



〔式中、
【化 3 5】

10



は、ピペラジン環の N 原子との付着点を表し；

【化 3 6】



は、Q との付着点を表し；

20

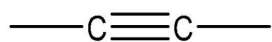
n は、0 であり；

L₁ は、(3～8 C) アルキレンリンカーであり；

Y₁ および Y₂ は：

エチニレン基（

【化 3 7】



)

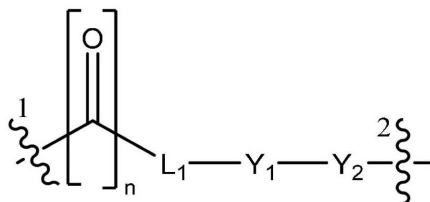
を一緒に形成する。〕を有するリンカーである、請求項 1～14 のうちいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物。

30

【請求項 16】

L が、式：

【化 3 8】



40

〔式中、
【化 3 9】



は、ピペラジン環の N 原子との付着点を表し；

50

【化 4 0】



は、Qとの付着点を表し；

n は、0 であり；

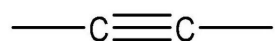
L₁ は、（5～8 C）アルキレンリンカーであり；

Y₁ および Y₂ は：

エチニレン基（

10

【化 4 1】



)

と一緒に形成する。] を有するリンカーである、請求項 1～15 のうちいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 17】

L が：

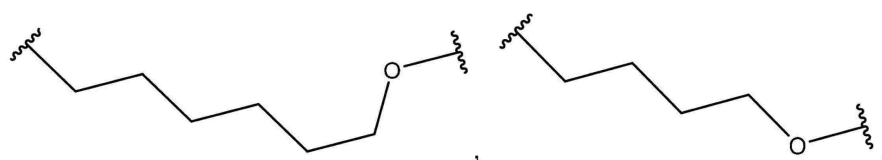
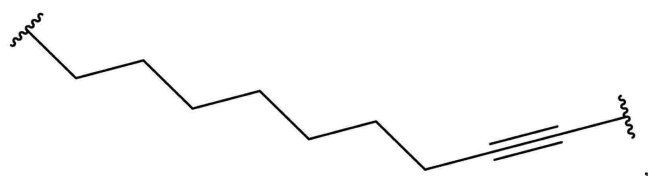
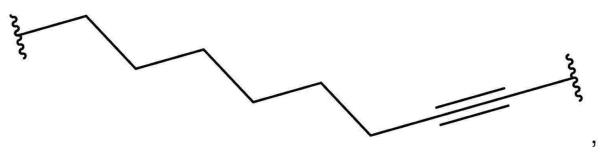
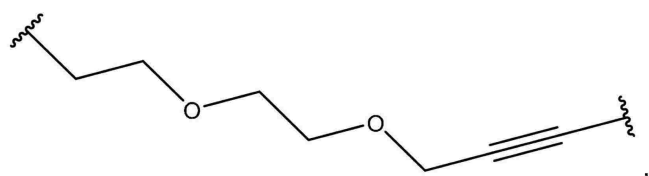
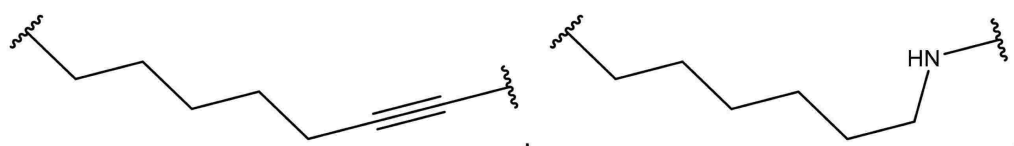
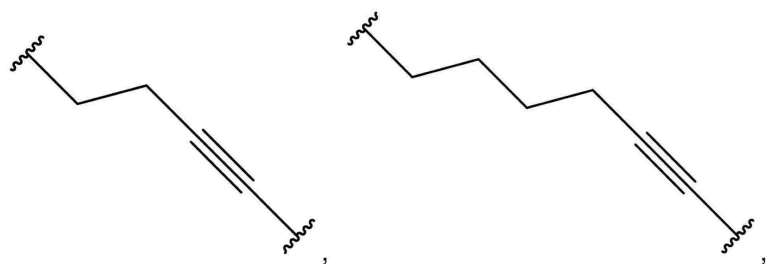
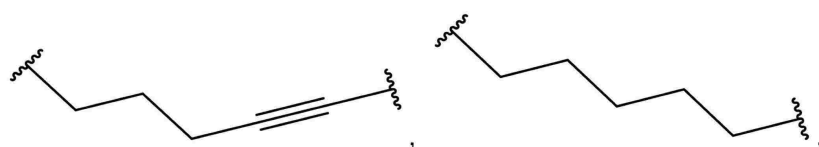
20

30

40

50

【化 4 2】



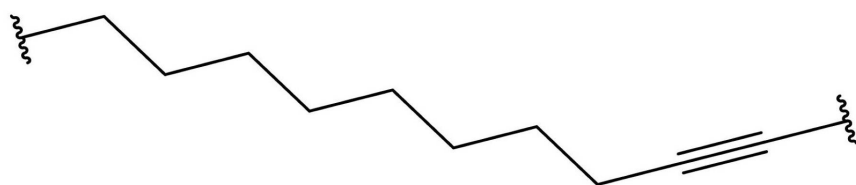
10

20

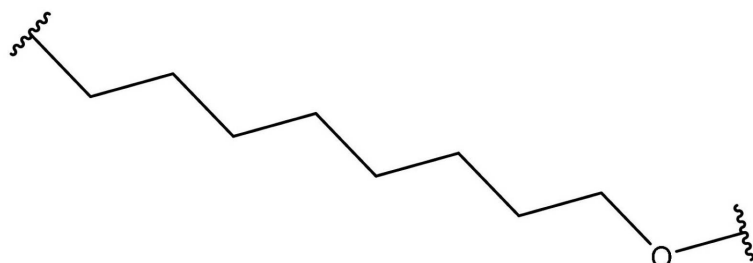
30

40

50



または



10

から選択される式を有するリンカーである、請求項 1 ～ 16 のうちいずれか 1 項に記載の、化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物。

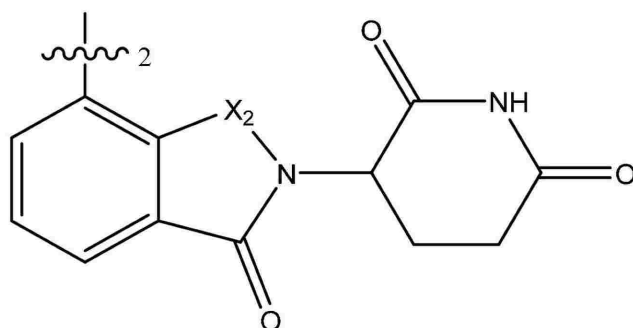
【請求項 18】

Q が：

【化 43】

20

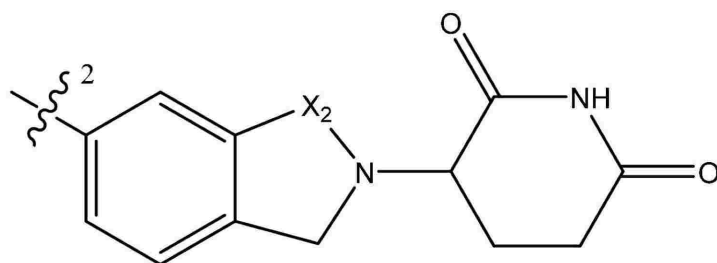
(iii)



または

30

(iv)



40

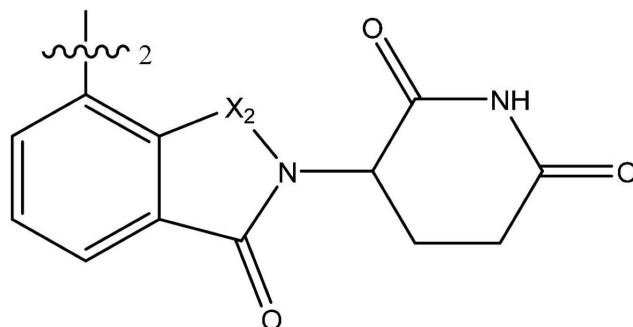
〔式中、 X_2 は、請求項 1 に記載した通りである。〕 から選択される、請求項 1 ～ 17 のうちいずれか 1 項に記載の、化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 19】

Q が：

50

【化 4 4】



10

〔式中、 X_2 は、請求項1に記載した通りである。〕である、請求項1～18のうちいずれか1項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項20】

X_2 が、 $-CH_2-$ である、請求項1～19のうちいずれか1項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項21】

2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4- (5- (4- (1- (3-エトキシ-4- ((5-メチル-11- (メチルスルホニル) -6-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [e] ピリミド [5, 4-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イル) アミノ) ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) ペンチル) イソインドリン-1, 3-ジオン；

20

3- (4- (5- (4- (1- (3-エトキシ-4- ((5-メチル-11- (メチルスルホニル) -6-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [e] ピリミド [5, 4-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イル) アミノ) ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) ペンタ-1-イン-1-イル) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン；

3- (4- (4- (4- (1- (3-エトキシ-4- ((5-メチル-11- (メチルスルホニル) -6-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [e] ピリミド [5, 4-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イル) アミノ) ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) ブタ-1-イン-1-イル) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン；

30

3- (4- (6- (4- (1- (3-エトキシ-4- ((5-メチル-11- (メチルスルホニル) -6-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [e] ピリミド [5, 4-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イル) アミノ) ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) ヘキサ-1-イン-1-イル) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン；

3- (4- (7- (4- (1- (3-エトキシ-4- ((5-メチル-11- (メチルスルホニル) -6-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [e] ピリミド [5, 4-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イル) アミノ) ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) ヘプタ-1-イン-1-イル) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン；

40

2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4- ((6- (4- (1- (3-エトキシ-4- ((5-メチル-11- (メチルスルホニル) -6-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [e] ピリミド [5, 4-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イル) アミノ) ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) ヘキシル) アミノ) イソインドリン-1, 3-ジオン；

3- (4- (3- (2- (2- (4- (1- (3-エトキシ-4- ((5-メチル-11- (メチルスルホニル) -6-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [e] ピリミド [5, 4-b] [1, 4] ジアゼピン-2-イル) アミノ) ベンゾイル) ピペリジン

50

－４－イル) ピペラジン－１－イル) エトキシ) エトキシ) プロパー－１－イン－１－イル)
)－１－オキソイソインドリン－２－イル) ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（４－（８－（４－（１－（３－エトキシ－４－（（５－メチル－１１－（メチル
 スルホニル）－６－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ[e]ピリミド[５，４
 －b][１，４]ジアゼピン－２－イル) アミノ) ベンゾイル) ピペリジン－４－イル)
 ピペラジン－１－イル) オクタ－１－イン－１－イル)－１－オキソイソインドリン－２
 －イル) ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（４－（９－（４－（１－（３－エトキシ－４－（（５－メチル－１１－（メチル
 スルホニル）－６－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ[e]ピリミド[５，４
 －b][１，４]ジアゼピン－２－イル) アミノ) ベンゾイル) ピペリジン－４－イル)
 ピペラジン－１－イル) ノナ－１－イン－１－イル)－１－オキソイソインドリン－２－
 イル) ピペリジン－２，６－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（６－（４－（１－（３－エ
 トキシ－４－（（５－メチル－１１－（メチルスルホニル）－６－オキソ－６，１１－ジ
 ヒドロ－５Ｈ－ベンゾ[e]ピリミド[５，４－b][１，４]ジアゼピン－２－イル)
 アミノ) ベンゾイル) ピペリジン－４－イル) ピペラジン－１－イル) ヘキシル) オキシ
)イソインドリン－１，３－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（４－（１－（３－エ
 トキシ－４－（（５－メチル－１１－（メチルスルホニル）－６－オキソ－６，１１－ジ
 ヒドロ－５Ｈ－ベンゾ[e]ピリミド[５，４－b][１，４]ジアゼピン－２－イル) ア
 ミノ) ベンゾイル) ピペリジン－４－イル) ピペラジン－１－イル) ブトキシ) イソイン
 ドリン－１，３－ジオン；

３－（４－（１０－（４－（１－（３－エトキシ－４－（（５－メチル－１１－（メチ
 ルスルホニル）－６－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ[e]ピリミド[５，
 ４－b][１，４]ジアゼピン－２－イル) アミノ) ベンゾイル) ピペリジン－４－イル
) ピペラジン－１－イル) デカ－１－イン－１－イル)－１－オキソイソインドリン－２
 －イル) ピペリジン－２，６－ジオン；

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（８－（４－（１－（３－エ
 トキシ－４－（（５－メチル－１１－（メチルスルホニル）－６－オキソ－６，１１－ジ
 ヒドロ－５Ｈ－ベンゾ[e]ピリミド[５，４－b][１，４]ジアゼピン－２－イル)
 アミノ) ベンゾイル) ピペリジン－４－イル) ピペラジン－１－イル) オクチル) オキシ
)イソインドリン－１，３－ジオン；

から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項２２】

薬学的に許容される希釈剤または担体と混合された、請求項１～２１に記載の化合物、
 または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物。

【請求項２３】

療法における使用のための、請求項１～２１のうちいずれか１項に記載の化合物、また
 は薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または請求項２２に記載の医薬組成物。

【請求項２４】

- a) 線維性疾患、例えば、創傷治癒障害、肺線維症、
- b) 炎症性疾患、例えば、乾癬、喘息、
- c) 増殖性状態、例えば、トリプルネガティブ乳がん、中皮腫、原発性骨がん、膠芽腫、
 肺がん、扁平上皮癌等のがん、
- d) 糖尿病、
- e) 痛み、または
- f) 中枢神経系(CNS)障害、例えば、パーキンソン病、認知症

の治療における使用のための、場合により、がんの治療における使用のための、請求項１
 ～２１のうちいずれか１項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶
 媒和物、または請求項２２に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

かかる治療を必要とする患者において、

a) 線維性疾患、例えば、創傷治癒障害、肺線維症、

b) 炎症性疾患、例えば、乾癬、喘息、

c) 増殖性状態、例えば、トリプルネガティブ乳がん、中皮腫、原発性骨がん、膠芽腫、肺がん、扁平上皮癌等のがん、

d) 糖尿病、

e) 痛み、または

f) 中枢神経系 (CNS) 障害、例えば、パーキンソン病、認知症

を治療する方法であって、請求項 1～21 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または請求項 22 に記載の医薬組成物の治療有効量を前記患者に投与するステップを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ERK5 キナーゼに対してタンパク質分解標的キメラ (proteolysis targeting chimera) (PROTAC) として機能するいくつかの化合物に関する。本発明はまた、これらの化合物の調製のための方法、それらを含む医薬組成物、および増殖性障害、例えば、がん、ならびに ERK5 活性に関連付けられる他の疾患または状態の治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

MAPK7 遺伝子によってコードされる細胞外シグナル調節キナーゼ 5 (ERK5、ビッグ MAP キナーゼ 1、BMK1 としても公知である。) タンパク質は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) ファミリーのメンバーである。ERK5 シグナル伝達カスケードは、環境ストレス、マイトジェンおよびサイトカインによって活性化される。これらの刺激は、MEKK2 および MEKK3 を活性化し、それらは、MEK5 をリン酸化および活性化できる。活性化されると、MEK5 は、ERK5 キナーゼドメインの活性化ループ内の TEY モチーフをリン酸化し、それによって ERK5 活性化をもたらす (総説については Hoang et al, 2017. Cancer Letters; Drew et al, 2012. Biochimica et Biophysica Acta; Nithianandarajah-Jones et al, 2012. Cellular Signalling を参照されたい。)

【0003】

ERK5 は、MAPK ファミリー内で独特の機能、すなわち、細胞周期進行および転写活性化における非キナーゼ機能を有する MAPK である。ERK5 は、ほぼすべてのがんにおいて上方調節される。MEK5 / ERK5 上方調節または過剰活性化は、中皮腫、骨肉腫、トリプルネガティブ乳がん、食道がん、前立腺がんおよび肺がんを含めたいくつかのがんにおいて、より不良な転帰および療法抵抗性と相関する。ERK5 には恒常性維持機能がほとんどなく、それは病理において「スイッチが入った」ストレスキナーゼであるため、魅力的な薬物標的となっている。

【0004】

現在までのところ、ERK5 キナーゼ活性を低減するアプローチは、キナーゼ阻害に焦点を当てている。しかし、このアプローチは、いくつかの問題を有している。キナーゼ阻害は ERK5 の逆説的活性化を引き起こすおそれがあることが判明している。キナーゼ阻害剤は、非特異的でもあり、かつ健康に必要なタンパク質、例えば、BRD4 に対して活性を有している。さらに、ERK5 キナーゼ阻害剤の特定の反復は、ERK5 減少の表現型 (遺伝的 / siRNA) を再現できない。これは、免疫学的効果に特に当てはまる。これは、キナーゼ阻害剤が ERK5 の機能、すなわち、キナーゼおよび非キナーゼ依存性機能のすべての側面を阻害できないためである。

【0005】

阻害せずにERK5活性を低減する代替的方法、例えば、薬理学的アプローチを介してERK5の機能（キナーゼおよび非キナーゼ依存性）のすべての側面に影響を及ぼし、かつERK5減少の強い抗がん表現型（遺伝的／siRNA）を再現できる化合物が必要とされている。1つのかかるアプローチは分解を含む。

【0006】

本発明の目的は、ERK5キナーゼを分解する化合物を提供することである。

【発明の概要】

【0007】

一態様にて、本発明は、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を提供する。

10

【0008】

別の態様では、本発明は、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、および1種または複数の薬学的に許容される賦形剤を含む、本明細書にて定義する医薬組成物を提供する。

【0009】

別の態様では、本発明は、療法における使用のための、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書にて定義する医薬組成物を提供する。

【0010】

別の態様では、本発明は、増殖性状態の治療における使用のための、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書にて定義する医薬組成物を提供する。増殖性状態は、適当には、がんである。

20

【0011】

別の態様では、本発明は：

- a) 線維性疾患、例えば、創傷治癒障害、肺線維症、
 - b) 炎症性疾患、例えば、乾癬、喘息、
 - c) 増殖性状態、例えば、トリプルネガティブ乳がん、中皮腫、原発性骨がん、膠芽腫、肺がん、扁平上皮癌等のがん、
 - d) 糖尿病、
 - e) 痛み、または
 - f) 中枢神経系（CNS）障害、例えば、パーキンソン病、認知症
- の治療における使用のための、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書にて定義する医薬組成物を提供する。

30

【0012】

別の態様では、本発明は、がん、例えば、トリプルネガティブ乳がん、中皮腫、原発性骨がん、膠芽腫、肺がんおよび扁平上皮癌；炎症性疾患、例えば、全身性エリテマトーデス、自己免疫介在性糸球体腎炎、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫性真性糖尿病、湿疹過敏反応、喘息、COPD、鼻炎、および上気道疾患；心血管疾患、例えば、心肥大、再狭窄、アテローム動脈硬化症；神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、認知症、エイズ関連認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、網膜色素変性症、脊髄性筋萎縮症および小脳変性症；糸球体腎炎；骨髓異形成症候群、虚血性損傷関連心筋梗塞、脳卒中および再灌流傷害、不整脈、アテローム動脈硬化症、毒素誘発性またはアルコール関連肝疾患、血液疾患、例えば、慢性貧血および再生不良性貧血；筋骨格系の変性疾患、例えば、骨粗鬆症および関節炎、アスピリン感受性鼻副鼻腔炎、嚢胞性線維症、多発性硬化症、腎疾患、糖尿病、痛み、線維性疾患、例えば、創傷治癒障害および肺線維症；ならびにがん疼痛の治療における使用のための、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書にて定義する医薬組成物を提供する。

40

【0013】

50

別の態様では、本発明は、がんの治療における使用のための、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書にて定義する医薬組成物を提供する。詳細な一実施形態では、がんは、ヒトがんである。詳細な一実施形態では、がんは、トリプルネガティブ乳がん、中皮腫、原発性骨がん、膠芽腫、肺がんまたは扁平上皮癌から選択される。

【0014】

別の態様では、本発明は、中枢神経系（CNS）障害の治療における使用のための、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書にて定義する医薬組成物を提供する。詳細な一実施形態では、中枢神経系（CNS）障害は、パーキンソン病または認知症である。

10

【0015】

別の態様では、本発明は、ERK5キナーゼの分解、またはその量の低減における使用のための、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書にて定義する医薬組成物を提供する。

【0016】

別の態様では、本発明は、増殖性状態の治療における使用のための医薬品の製造における、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0017】

別の態様では、本発明は：

20

a) 線維性疾患、例えば、創傷治癒障害、肺線維症、

b) 炎症性疾患、例えば、乾癬、喘息、

c) 増殖性状態、例えば、トリプルネガティブ乳がん、中皮腫、原発性骨がん、膠芽腫、肺がん、扁平上皮癌等のがん、

d) 糖尿病、

e) 痛み、または

f) 中枢神経系（CNS）障害、例えば、パーキンソン病、認知症

の治療における使用のための医薬品の製造における、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0018】

30

別の態様では、本発明は、がん、例えば、トリプルネガティブ乳がん、中皮腫、原発性骨がん、膠芽腫、肺がんおよび扁平上皮癌；炎症性疾患、例えば、全身性エリテマトーデス、自己免疫介在性糸球体腎炎、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫性真性糖尿病、湿疹過敏反応、喘息、COPD、鼻炎、および上気道疾患；心血管疾患、例えば、心肥大、再狭窄、アテローム動脈硬化症；神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、認知症、エイズ関連認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、網膜色素変性症、脊髄性筋萎縮症および小脳変性症；糸球体腎炎；骨髓異形成症候群、虚血性損傷関連心筋梗塞、脳卒中および再灌流傷害、不整脈、アテローム動脈硬化症、毒素誘発性またはアルコール関連肝疾患、血液疾患、例えば、慢性貧血および再生不良性貧血；筋骨格系の変性疾患、例えば、骨粗鬆症および関節炎、アスピリン感受性鼻副鼻腔炎、嚢胞性線維症、多発性硬化症、腎疾患、糖尿病、痛み、線維性疾患、例えば、創傷治癒障害および肺線維症；ならびにがん疼痛の治療における使用のための医薬品の製造における、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

40

【0019】

別の態様では、本発明は、がんの治療における使用のための医薬品の製造における、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。医薬品は、適当には、ヒトがんの治療における使用のためのものである。

【0020】

別の態様では、本発明は、ERK5キナーゼの分解、またはその量の低減における使用のための医薬品の製造における、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容さ

50

れるその塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0021】

別の一態様では、本発明は、*in vitro*または*in vivo*でERK5を分解する方法であって、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の有効量と、細胞を接触させるステップを含む方法を提供する。

【0022】

別の一態様では、本発明は、*in vitro*または*in vivo*で細胞増殖を阻害する方法であって、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物の有効量と、細胞を接触させるステップを含む方法を提供する。

【0023】

別の一態様では、本発明は、かかる治療を必要とする患者において、

a) 線維性疾患、例えば、創傷治癒障害、肺線維症、

b) 炎症性疾患、例えば、乾癬、喘息、

c) 増殖性状態、例えば、トリプルネガティブ乳がん、中皮腫、原発性骨がん、膠芽腫、肺がん、扁平上皮癌等のがん、

d) 糖尿病、

e) 痛み、または

f) 中枢神経系(CNS)障害、例えば、パーキンソン病、認知症

を治療する方法であって、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書にて定義する医薬組成物の治療有効量を前記患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0024】

別の一態様では、本発明は：がん、例えば、トリプルネガティブ乳がん、中皮腫、原発性骨がん、膠芽腫、肺がんおよび扁平上皮癌；炎症性疾患、例えば、全身性エリテマトーデス、自己免疫介在性糸球体腎炎、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫性真性糖尿病、湿疹過敏反応、喘息、COPD、鼻炎、および上気道疾患；心血管疾患、例えば、心肥大、再狭窄、アテローム動脈硬化症；神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、認知症、エイズ関連認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、網膜色素変性症、脊髄性筋萎縮症および小脳変性症；糸球体腎炎；骨髄異形成症候群、虚血性損傷関連心筋梗塞、脳卒中および再灌流傷害、不整脈、アテローム動脈硬化症、毒素誘発性またはアルコール関連肝疾患、血液疾患、例えば、慢性貧血および再生不良性貧血；筋骨格系の変性疾患、例えば、骨粗鬆症および関節炎、アスピリン感受性鼻副鼻腔炎、嚢胞性線維症、多発性硬化症、腎疾患、糖尿病、痛み、線維性疾患、例えば、創傷治癒障害および肺線維症；ならびにがん疼痛を治療する方法を提供する。

【0025】

別の一態様では、本発明は、かかる治療を必要とする患者において増殖性障害を治療する方法であって、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書にて定義する医薬組成物の治療有効量を前記患者に投与するステップを含む方法を提供する。

【0026】

別の一態様では、本発明は、かかる治療を必要とする患者においてがんを治療する方法であって、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書にて定義する医薬組成物の治療有効量を前記患者に投与するステップを含む方法を提供する。

【0027】

本発明はさらに、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を合成する方法を提供する。

【0028】

別の一態様では、本発明は、本明細書にて定義する合成方法により得ることが可能な、またはそれにより得られる、またはそれにより直接得られる、本明細書にて定義する化合

10

20

30

40

50

物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0029】

別の態様では、本発明は、本明細書中に記載の通りの合成方法のうちのいずれか1つにおける使用に適している、本明細書にて定義する、新規な中間体を提供する。

【0030】

本発明のある1つの特定の態様の好ましい、適当な、または任意選択的な特徴は、他の態様の好ましい、適当な、または任意選択的な特徴でもある。

【発明を実施するための形態】

【0031】

【定義】

別段の記載がない限り、本明細書および特許請求の範囲で使用される次の用語は、以下に記載する次の意味を有する。

【0032】

「治療すること (treating)」または「治療 (treatment)」への参照には、予防ならびに状態の確立された症状の緩和が含まれるということが理解されるものとする。状況、障害または状態を「治療すること」または状況、障害または状態の「治療」は、(1) 状況、障害または状態に苦しみ得るまたはその素因になり得るが、状況、障害または状態の臨床または不顕性症状をいまだ経験していないまたは示していないヒトにおいて発現している、状況、障害または状態の臨床症状の出現を予防するまたは遅延させること、(2) 状況、障害または状態を抑制すること、すなわち、(維持治療の場合には) 疾患もしくははその再発の発現または少なくとも1つのその臨床または不顕性症状を停止する、減少させるまたは遅延させること、または(3) 疾患を軽減するまたは減弱すること、すなわち、状況、障害もしくはは状態またはその臨床もしくはは不顕性症状のうちの少なくとも1つの後退をもたらすことを含む。

【0033】

「治療有効量」は、疾患を治療するために哺乳動物に投与する場合、疾患のためのかかる治療を行うのに十分である、化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、治療しようとする哺乳動物の疾患およびその重症度ならびに年齢、体重等に応じて変わる。

【0034】

「アルキル」は、本明細書にて、直鎖および分枝鎖アルキル基が含まれる。個別のアルキル基への参照、例えば、「プロピル」は、直鎖バージョンのみに特異的であり、個別の分枝鎖アルキル基への参照、例えば、「イソプロピル」は、分枝鎖バージョンのみに特異的である。例えば、「(1~6C) アルキル」には、(1~4C) アルキル、(1~3C) アルキル、プロピル、イソプロピルおよびtert-ブチルが含まれる。同様の規則が他の基に適用され、例えば「フェニル (1~6C) アルキル」には、フェニル (1~4C) アルキル、ベンジル、1-フェニルエチルおよび2-フェニルエチルが含まれる。

【0035】

「(m~nC)」または「(m~nC) 基」は、単独でまたは接頭辞として用いられ、m~n個の炭素原子を有する任意の基を指す。

【0036】

「アルキレン」、「アルケニレン」、または「アルキニレン」基は、2つの他の化学基間に位置するおよびそれらを結合させるのに役立つアルキル、アルケニル、またはアルキニル基である。「(1~6C) アルキレン」は、1~6個の炭素原子の直鎖の飽和の二価の炭化水素基または3~6個の炭素原子の分枝状の飽和の二価の炭化水素基、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン、ペンチレン等を意味する。

【0037】

「(2~6C) アルケニレン」は、例えば、エテニレン、2,4-ペンタジエニレン等の場合のように、少なくとも1つの二重結合を含有する2~6個の炭素原子の直鎖の二価の炭化水素基または3~6個の炭素原子の分枝状の二価の炭化水素基を意味する。

【0038】

10

20

30

40

50

「(2～6 C) アルキニレン」は、例えば、エチニレン、プロピニレン、およびブチニレン等の場合のように、少なくとも1つの三重結合を含有する2～6個の炭素原子の直鎖の二価の炭化水素基または3～6個の炭素原子の分枝状の二価の炭化水素基を意味する。

【0039】

「(3～8 C) シクロアルキル」は、3～8個の炭素原子を含有する炭化水素環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはビスシクロ[2.2.1]ヘプチルを意味する。

【0040】

「(3～8 C) シクロアルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を含有する炭化水素環、例えば、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルまたはシクロヘプテニル、例えば3-シクロヘキセン-1-イル、またはシクロオクテニルを意味する。

【0041】

「(3～8 C) シクロアルキル-(1～6 C) アルキレン」は、(1～6 C) アルキレン基に共有結合された(3～8 C) シクロアルキル基を意味し、これらの両方が本明細書にて定義する。

【0042】

「ハロ」または「ハロゲノ」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを指す。

【0043】

「ヘテロシクリル」、「複素環式の(heterocyclic)」または「複素環(heterocycle)」は、非芳香族の飽和もしくは部分的に飽和の単環式、縮合、架橋、またはスピロ二環式複素環式の環系(複数可)(spiro bicyclic heterocyclic ring system(s))を意味する。用語ヘテロシクリルには、一価の種および二価の種が含まれる。単環式複素環式環(monocyclic heterocyclic rings)は、約3～12個(適当には、3～7個)の環原子を含有し、1～5個(適当には、1、2または3個)のヘテロ原子は、環中、窒素、酸素または硫黄から選択される。二環式複素環は、環中、7～17員の原子、適当には、7～12員の原子を含有する。二環式複素環は、約7～約17個の環原子、適当には、7～12個の環原子を含有する。二環式の複素環式(複数可)環は、縮合、スピロ、または架橋環系であり得る。複素環式基の例には、環式エーテル、例えば、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニル、および置換環式エーテル等が含まれる。窒素を含有する複素環には、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロトリアジニル、テトラヒドロピラゾリル等が含まれる。典型的な硫黄を含有する複素環には、テトラヒドロチエニル、ジヒドロ-1,3-ジチオール、テトラヒドロ-2H-チオピラン、およびヘキサヒドロチエピンが含まれる。他の複素環には、ジヒドロ-オキサチオリル、テトラヒドロ-オキサゾリル、テトラヒドロ-オキサジアゾリル、テトラヒドロジオキサゾリル、テトラヒドロ-オキサチアゾリル、ヘキサヒドロトリアジニル、テトラヒドロ-オキサジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピリミジニル、ジオキソリニル(dioxoliny)l、オクタヒドロベンゾフラニル、オクタヒドロベンズイミダゾリル、およびオクタヒドロベンゾチアゾリルが含まれる。硫黄を含有する複素環の場合、SOまたはSO₂基を含有する酸化硫黄複素環はまた含まれる。例には、テトラヒドロチエニルおよびチオモルホリニルのスルホキシドおよびスルホンの形態、例えば、テトラヒドロチエン1,1-ジオキシドおよびチオモルホリニル1,1-ジオキシド等が含まれる。1または2つのオキソ(=O)またはチオキソ(=S)置換基を有するヘテロシクリル基について適した値は、例えば、2-オキソピロリジニル、2-チオキソピロリジニル、2-オキソイミダゾリジニル、2-チオキソイミダゾリジニル、2-オキソピペリジニル、2,5-ジオキソピロリジニル、2,5-ジオキソイミダゾリジニルまたは2,6-ジオキソピペリジニルである。特定のヘテロシクリル基は、窒素、酸素または硫黄から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する、飽和の単環式3～7員のヘテロシクリル、例えば、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル1,1-ジオキシド、チオモルホリニル、チオモルホリニル1,1-

10

20

30

40

50

ジオキシド、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニルまたはホモピペラジニルである。当業者が理解するはずである通り、任意の複素環は、任意の適当な原子によって、例えば炭素または窒素原子によって、別の基に連結できる。しかし、ピペリジノまたはモルホリノへの参照は、本明細書にて、環窒素によって連結されているピペリジン-1-イルまたはモルホリン-4-イル環を指す。

【0044】

「架橋環系 (bridged ring systems)」は、2つの環が2個以上の原子を共有する環系を意味し、例えば、Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992を参照されたい。架橋ヘテロシクリル環系には、例えば、アザ-ビスクロ [2.2.1] ヘプタン、2-オキサ-5-アザビスクロ [2.2.1] ヘプタン、アザ-ビスクロ [2.2.2] オクタン、アザ-ビスクロ [3.2.1] オクタンおよびキヌクリジンが含まれる。

10

【0045】

「ヘテロシクリル (1~6C) アルキル」は、(1~6C) アルキレン基に共有結合されたヘテロシクリル基を意味し、これらの両方を本明細書にて定義する。

【0046】

「ヘテロアリール」または「芳香族複素環 (heteroaromatic)」は、窒素、酸素または硫黄から選択される1個または複数個 (例えば、1~4個、特に、1、2または3個) のヘテロ原子を取り込む、芳香族の単環、二環、または多環式環を意味する。用語ヘテロアリールには、一価の種および二価の種が含まれる。ヘテロアリール基の例は、5~12個の環員、より通常には、5~10個の環員を含有する単環式および二環式基である。ヘテロアリール基は、例えば、5-もしくは6-員の単環式環または9-もしくは10-員の二環式環、例えば、5および6員の縮合環または2つの6員の縮合環から形成される二環式構造であり得る。各環は、通常、窒素、硫黄および酸素から選択される約4個までのヘテロ原子を含有できる。通常、ヘテロアリール環は、3個までのヘテロ原子、より通常には、2個までの、例えば、単一のヘテロ原子を含有する。一態様では、ヘテロアリール環は、少なくとも1個の環窒素原子を含有する。ヘテロアリール環中の窒素原子は、イミダゾールまたはピリジンの場合のように塩基性でも、インドールもしくはピロール窒素の場合のように本質的に非-塩基性でもよい。一般に、その環の任意のアミノ基置換基を含めた、ヘテロアリール基中に存在する塩基性窒素原子の数は、5個未満である。

20

30

【0047】

ヘテロアリールには、例えば、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1,3,5-トリアゼニル、ベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、プリニル、ベンゾフラザニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、プテリジニル (pteridiny l)、ナフチリジニル、カルバゾリル、フェナジニル、ベンズイソキノリニル、ピリドピラジニル、チエノ [2,3-b] フラニル、2H-フロ [3,2-b] -ピラニル、5H-ピリド [2,3-d] -o-オキサジニル、1H-ピラゾロ [4,3-d] -オキサゾリル、4H-イミダゾ [4,5-d] チアゾリル、ピラジノ [2,3-d] ピリダジニル、イミダゾ [2,1-b] チアゾリル、イミダゾ [1,2-b] [1,2,4] トリアジニルが含まれる。「ヘテロアリール」はまた、部分的に芳香族二環式-または多環式環系を包含し、少なくとも1つの環は、芳香族環であり、他の環 (複数可) のうちの1つまたは複数は、非-芳香族の、飽和または部分的に飽和の環であり、ただし、少なくとも1つの環は、窒素、酸素または硫黄から選択される、1個または複数個のヘテロ原子を含有する。部分的に芳香族のヘテロアリール基には、例えば、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、ジヒドロ

40

50

ベンズチエニル、ジヒドロベンズフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシニル、ベンゾ [1, 3] ジオキソリル、2, 2-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾチエニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラニル、インドリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジニルおよび 3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジニルが含まれる。

【0048】

5員のヘテロアリール基には、例えば、それに限定されないが、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、フラザニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリル基が含まれる。

10

【0049】

6員のヘテロアリール基には、例えば、それに限定されないが、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニルおよびトリアジニルが含まれる。

【0050】

二環式ヘテロアリール基は、例えば、

1、2または3個の環ヘテロ原子を含有する5-または6-員環に縮合された、ベンゼン環；

1、2または3個の環ヘテロ原子を含有する5-または6-員環に縮合された、ピリジン環；

20

1または2個の環ヘテロ原子を含有する5-または6-員環に縮合された、ピリミジン環；

1、2または3個の環ヘテロ原子を含有する5-または6-員環に縮合された、ピロール環；

1または2個の環ヘテロ原子を含有する5-または6-員環に縮合された、ピラゾール環；

1または2個の環ヘテロ原子を含有する5-または6-員環に縮合された、ピラジン環；

1または2個の環ヘテロ原子を含有する5-または6-員環に縮合された、イミダゾール環；

30

1または2個の環ヘテロ原子を含有する5-または6-員環に縮合された、オキサゾール環；

1または2個の環ヘテロ原子を含有する5-または6-員環に縮合された、イソオキサゾール環；

1または2個の環ヘテロ原子を含有する5-または6-員環に縮合された、チアゾール環；

1または2個の環ヘテロ原子を含有する5-または6-員環に縮合された、イソチアゾール環；

1、2または3個の環ヘテロ原子を含有する5-または6-員環に縮合された、チオフェン環；

40

1、2または3個の環ヘテロ原子を含有する5-または6-員環に縮合された、フラン環；

1、2または3個の環ヘテロ原子を含有する5-または6-員の芳香族複素環に縮合された、シクロヘキシル環；および

1、2または3個の環ヘテロ原子を含有する5-または6-員の芳香族複素環に縮合された、シクロペンチル環

から選択される基であり得る。

【0051】

5員環に縮合された6員環を含有する二環式ヘテロアリール基には、詳細な例として、それに限定されないが、ベンズフラニル、ベンズチオフェニル、ベンズイミダゾリル、ベ

50

ンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、イソベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、プリニル（例えば、アデニニル、グアニニル（*guaninyl*））、インダゾリル、ベンゾジオキサソリルおよびピラゾロピリジニル基が含まれる。

【0052】

2つの6員の縮合環を含有する二環式ヘテロアリール基には、詳細な例として、それに限定されないが、キノリニル、イソキノリニル、クロマニル、チオクロマニル、クロメニル、イソクロメニル、クロマニル、イソクロマニル、ベンゾジオキサニル、キノリジニル、ベンズオキサジニル、ベンゾジアジニル、ピリドピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニルおよびプテリジニル基が含まれる。

10

【0053】

「ヘテロアリール（1～6C）アルキル」は、（1～6C）アルキレン基に共有結合されたヘテロアリール基を意味し、これらの両方が本明細書にて定義する。ヘテロアラルキル基には、例えば、ピリジン-3-イルメチル、3-（ベンゾフラン-2-イル）プロピル等が含まれる。

【0054】

「アリール」は、5～12個の炭素原子を有する、環式または多環式芳香族環を意味する。用語のアリールには、一価の種および二価の種が含まれる。アリール基の例には、それに限定されないが、フェニル、ピフェニル、ナフチル等が含まれる。詳細な一実施形態では、アリールは、フェニルである。

20

【0055】

「アリール（1～6C）アルキル」は、（1～6C）アルキレン基に共有結合されたアリール基を意味し、これらの両方を本明細書にて定義する。アリール-（1～6C）アルキル基の例には、ベンジル、フェニルエチル等が含まれる。

【0056】

本明細書はまた、いくつかの合成語を使用して、2つ以上の官能基を含む基を記載する。かかる用語は、当業者により理解される。例えば、ヘテロシクリル（*m*～*n*C）アルキルは、ヘテロシクリルにより置換されている（*m*～*n*C）アルキルを含む。

【0057】

「場合により置換されている」とは、置換されている基、構造、または分子および置換されない基、構造、または分子を指す。用語「式中、 R^1 基内の1つ／任意のCH、CH₂、CH₃基またはヘテロ原子（すなわち、NH）は、場合により置換されている」は、 R^1 基の水素基のうちの（いずれか）1つが、関連する規定された基により置換されていることを適当には意味する。

30

【0058】

「1つまたは複数の」基から、任意選択的な置換基が選ばれる場合、この定義には、指定された基のうちの1つから選ばれているすべての置換基または指定された基のうちの2つ以上から選ばれている置換基が含まれるということが理解されるものとする。

【0059】

「本発明に係る化合物」は、総称的にはおよび詳細には、本明細書にて開示する化合物を意味する。

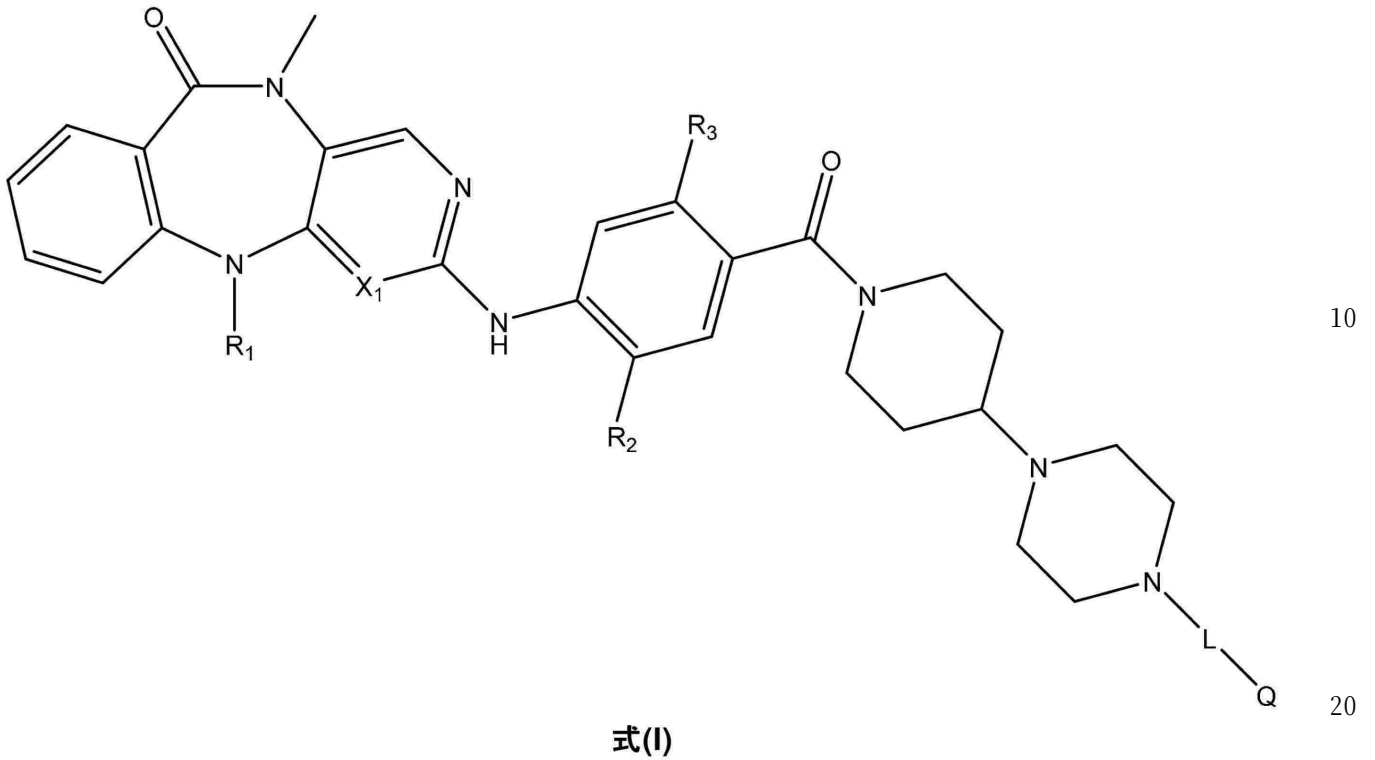
40

【0060】

[本発明に係る化合物]

一態様では、本発明は、以下に示される、構造式（I）：

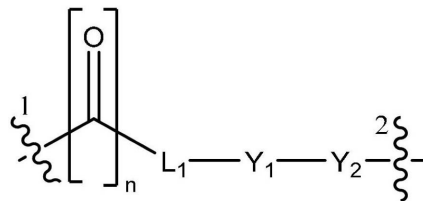
【化 1】



〔式中、

 R_1 は、 $-S(O)_2-(1\sim 3\text{C})$ アルキルであり； R_2 は、 $(1\sim 4\text{C})$ アルコキシであり； R_3 は、水素、フルオロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、またはトリフルオロメトキシから選択され； X_1 は、N または CH であり； L は、式：

【化 2】



(式中、

【化 3】



は、ピペラジン環の N 原子との付着点を表し；

【化 4】

は、 Q との付着点を表し； n は、0 または 1 であり；

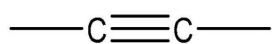
L_1 は、(2~10C) アルキレンリンカーまたは式

—[CH₂CH₂—O]_{1~3}—[CH₂]_{1~3}—を有するPEG鎖であり；

Y_1 および Y_2 は：

エチニレン基（

【化5】



）；

エチレン基（—CH=CH—）；

—CH₂—O—；

—CH₂—NH—；または

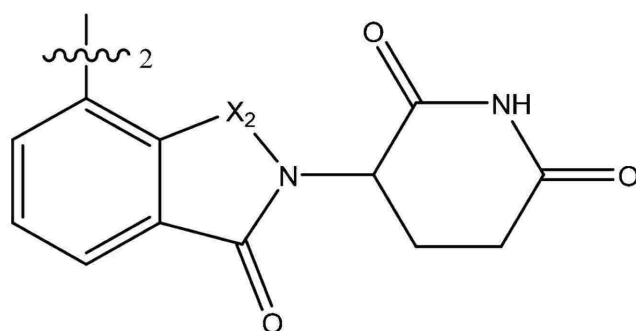
—CH₂—CH₂—

を一緒に形成する）を有するリンカーであり；

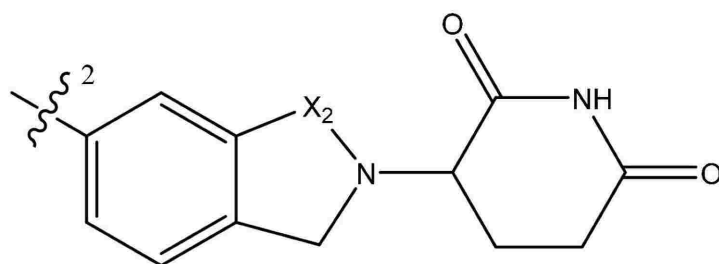
Qは：

【化6】

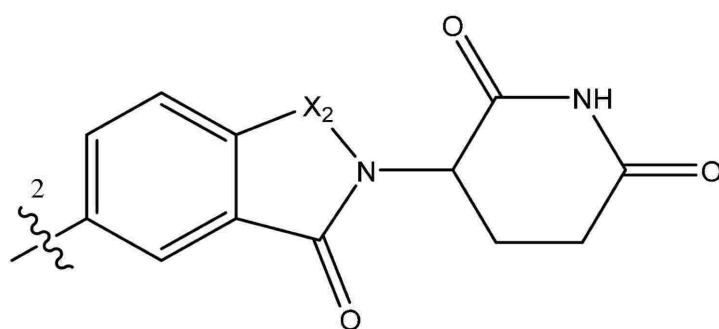
(i)



(ii)



(iii)



（式中、

10

20

30

40

50

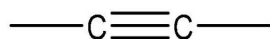
【化 7】



は、 Y_2 または基 L との付着点を表し；

X_2 は、 $-CH_2-$ または $-C(O)-$ から選択され；ただし、 Y_1 および Y_2 が、エチニレン基（

【化 8】



10

）を一緒に形成する場合、 X_2 は、 $-C(O)-$ ではない）から選択される] を有する化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩、水和物もしくは溶媒和物に関する。

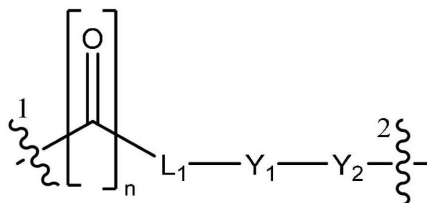
【0061】

本発明に係る特定の化合物には、例えば、式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩および／もしくは溶媒和物が含まれ、別段の記載がない限り、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 L 、 Q のそれぞれ、ならびに任意の関連する置換基は、上記または以下のパラグラフ (1) ～ (55) のうちのいずれかで定義した意味のうちのいずれかを有する：

- (1) R_1 は、 $-S(O)_2-CH_3$ である。
- (2) R_2 は、(1～3 C) アルコキシである。
- (3) R_2 は、エトキシである。
- (4) R_3 は、水素、フルオロまたはメチルから選択される。
- (5) R_3 は、水素である。
- (6) X_1 は、 N である。
- (7) L は、式：

20

【化 9】



30

【式中、

【化 10】



は、ピペラジン環の N 原子との付着点を表し；

40

【化 11】



は、 Q との付着点を表し；

n は、0 または 1 であり；

L_1 は、(2～8 C) アルキレンリンカーまたは式

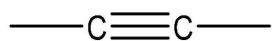
$-[CH_2CH_2-O]_{1\sim3}-[CH_2]_{1\sim2}-$ を有する PEG 鎖であり；

Y_1 および Y_2 は：

50

エチニレン基（

【化 1 2】



）；

—CH₂—O—；

—CH₂—NH—；または

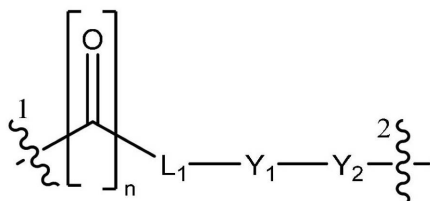
—CH₂—CH₂—

を一緒に形成する。】を有するリンカーである。

10

（8）L は、式：

【化 1 3】



【式中、

20

【化 1 4】



は、ピペラジン環の N 原子との付着点を表し；

【化 1 5】



30

は、Q との付着点を表し；

n は、0 または 1 であり；

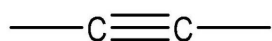
L₁ は、（2～8 C）アルキレンリンカーまたは式

—[CH₂CH₂—O]_{1～2}—[CH₂]_{1～2}—を有する PEG 鎖であり；

Y₁ および Y₂ は：

エチニレン基（

【化 1 6】



40

）；

—CH₂—O—；

—CH₂—NH—；または

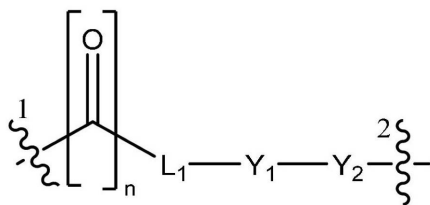
—CH₂—CH₂—

を一緒に形成する。】を有するリンカーである。

（9）L は、式：

50

【化 1 7】



〔式中、
【化 1 8】

10



は、ピペラジン環の N 原子との付着点を表し；

【化 1 9】



は、Q との付着点を表し；

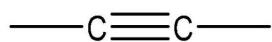
20

n は、0 または 1 であり；

 L_1 は、(2 ~ 8 C) アルキレンリンカーであり； Y_1 および Y_2 は：

エチニレン基（

【化 2 0】



) ；

—CH₂—O—；

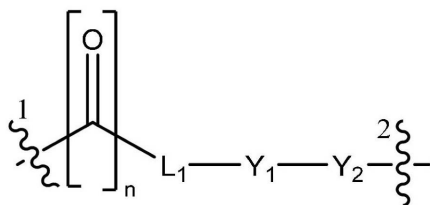
30

—CH₂—NH—；または—CH₂—CH₂—

を一緒に形成する。〕を有するリンカーである。

(10) L は、式：

【化 2 1】



40

〔式中、
【化 2 2】



は、ピペラジン環の N 原子との付着点を表し；

50

【化 2 3】



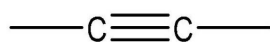
は、Qとの付着点を表し；

n は、0 であり；

L₁ は、(2～8 C) アルキレンリンカーまたは式—[CH₂CH₂—O]_{1～2}—[CH₂]_{1～2}—を有する PEG 鎖であり；Y₁ および Y₂ は：

エチニレン基（

【化 2 4】



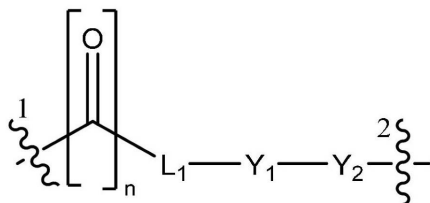
)；

—CH₂—O—；—CH₂—NH—；または—CH₂—CH₂—

を一緒に形成する。] を有するリンカーである。

(11) L は、式：

【化 2 5】



〔式中、

【化 2 6】



は、ピペラジン環の N 原子との付着点を表し；

【化 2 7】



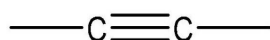
は、Qとの付着点を表し；

n は、0 または 1 であり；

L₁ は、(2～8 C) アルキレンリンカーまたは式—[CH₂CH₂—O]_{1～2}—[CH₂]_{1～2}—を有する PEG 鎖であり；Y₁ および Y₂ は：

エチニレン基（

【化 2 8】



10

20

30

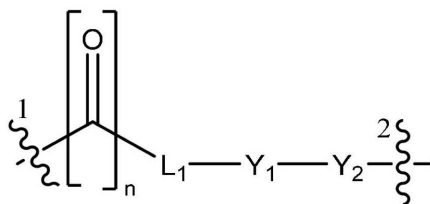
40

50

)
を一緒に形成する。] を有するリンカーである。

(12) L は、式：

【化29】



10

【式中、

【化30】



は、ピペラジン環のN原子との付着点を表し；

【化31】



20

は、Qとの付着点を表し；

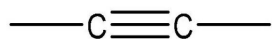
n は、0 であり；

L₁ は、(3～8C) アルキレンリンカーであり；

Y₁ および Y₂ は：

エチニレン基（

【化32】



30

) ；

—CH₂—O—；

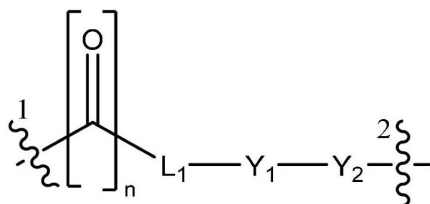
—CH₂—NH—；または

—CH₂—CH₂—

を一緒に形成する。] を有するリンカーである。

(13) L は、式：

【化33】



40

【式中、

【化34】



50

は、ピペラジン環の N 原子との付着点を表し；

【化 3 5】



は、Q との付着点を表し；

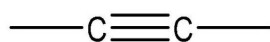
n は、0 であり；

L₁ は、(3 ~ 8 C) アルキレンリンカーであり；

Y₁ および Y₂ は：

エチニレン基（

【化 3 6】

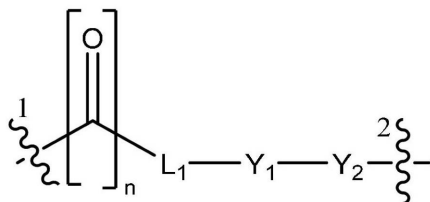


)

を一緒に形成する。] を有するリンカーである。

(1 4) L は、式：

【化 3 7】



[式中、

【化 3 8】



は、ピペラジン環の N 原子との付着点を表し；

【化 3 9】



は、Q との付着点を表し；

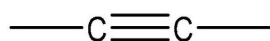
n は、0 であり；

L₁ は、(5 ~ 8 C) アルキレンリンカーであり；

Y₁ および Y₂ は：

エチニレン基（

【化 4 0】



)

を一緒に形成する。] を有するリンカーである。

(1 5) L は：

10

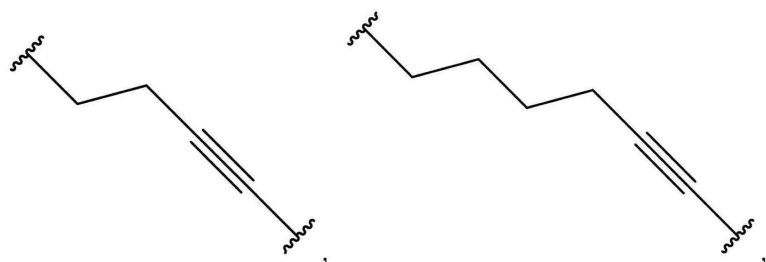
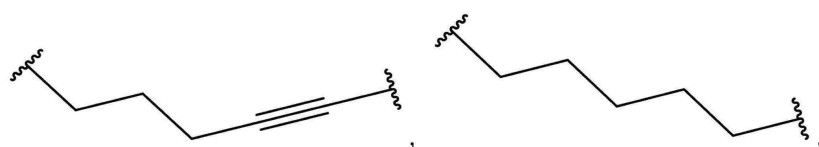
20

30

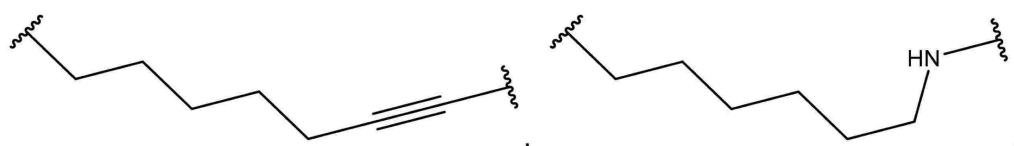
40

50

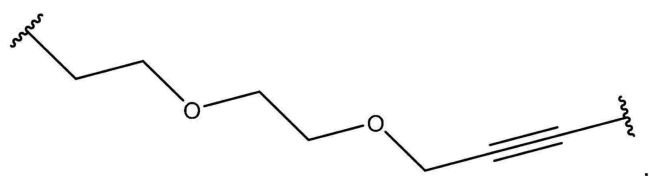
【化 4 1】



10



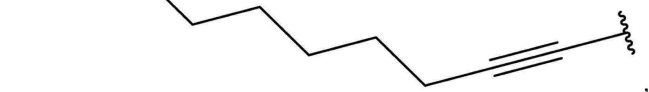
20



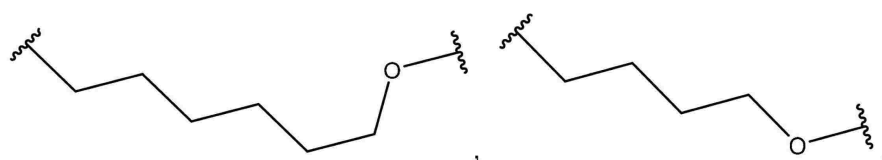
30

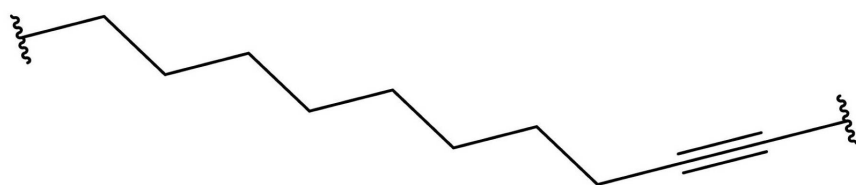


40

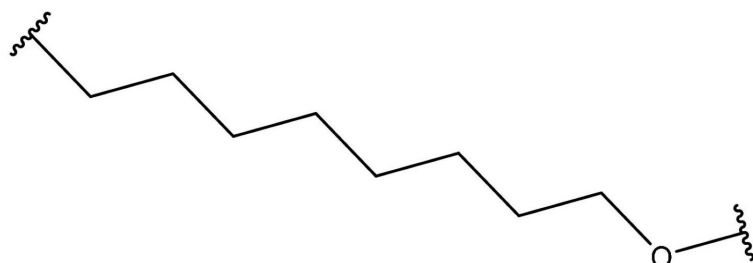


50





または



10

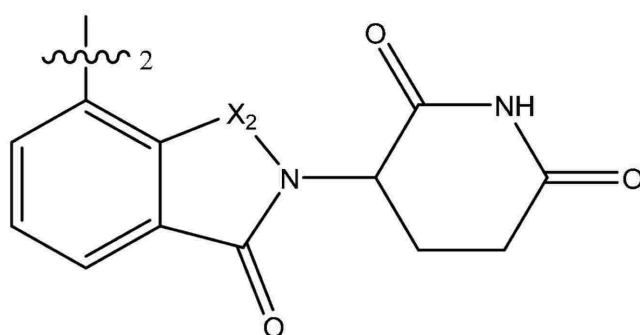
から選択される式を有するリンカーである。

(16) Qは：

【化42】

(i)

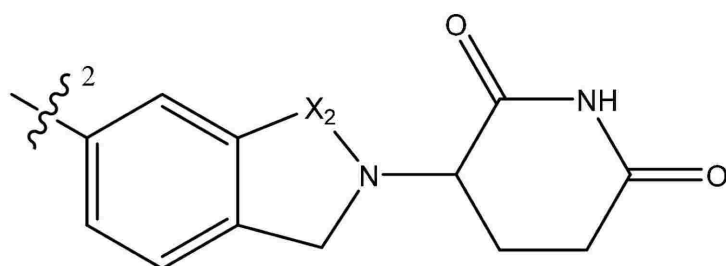
20



または

30

(ii)



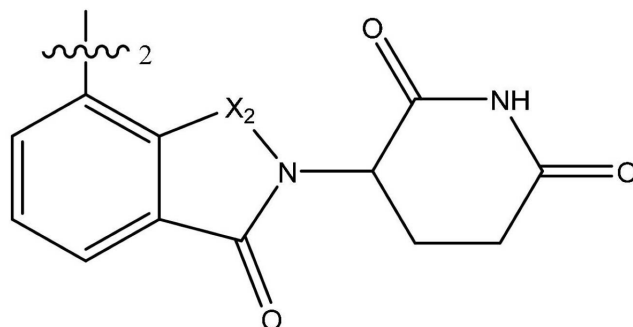
40

〔式中、 X_2 は、本明細書にて定義する通りである。〕から選択される。

(17) Qは：

50

【化 4 3】



10

【式中、 X_2 は、本明細書にて定義する通りである。】である。

【0062】

本明細書にて定義するヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、適当には、N、OまたはSから選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を含有する単環式ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基である。

【0063】

ヘテロアリールは、適当には、N、OまたはSから選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を含有する5－または6－員のヘテロアリール環である。

【0064】

ヘテロシクリル基は、適当には、N、OまたはSから選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を含有する4－、5－または6－員のヘテロシクリル環である。最も適当には、ヘテロシクリル基は、N、OまたはSから選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を含有する5－または6－員環〔例えば、モルホリニル（例えば、4－モルホリニル）、オキセタン、メチルオキセタン（例えば、3－メチルオキセタン）、ピロリジノン（例えば、ピロリジン－2－オン）〕である。

20

【0065】

アリール基は、適当には、フェニルである。

【0066】

R_1 は、適当には、パラグラフ（1）において定義した通りであり、すなわち、 R_1 は、 $-S(O)_2-CH_3$ である。

30

【0067】

R_2 は、適当には、上記のパラグラフ（2）および（3）において定義した通りである。最も適当には、 R_2 は、パラグラフ（3）において定義した通りであり、すなわち、 R_2 は、エトキシである。

【0068】

R_3 は、適当には、上記のパラグラフ（4）および（5）において定義した通りである。最も適当には、 R_3 は、パラグラフ（5）において定義した通りであり、すなわち、 R_3 は、水素である。

【0069】

X_1 は、適当には、パラグラフ（6）において定義した通りであり、すなわち、 X_1 は、Nである。

40

【0070】

L は、適当には、上記パラグラフ（7）～（15）のうちいずれか1項において定義した通りである。より適当には、L は、パラグラフ（10）～（15）のうちいずれか1項において定義した通りである。最も適当には、L は、パラグラフ（14）または（15）において定義した通りである。

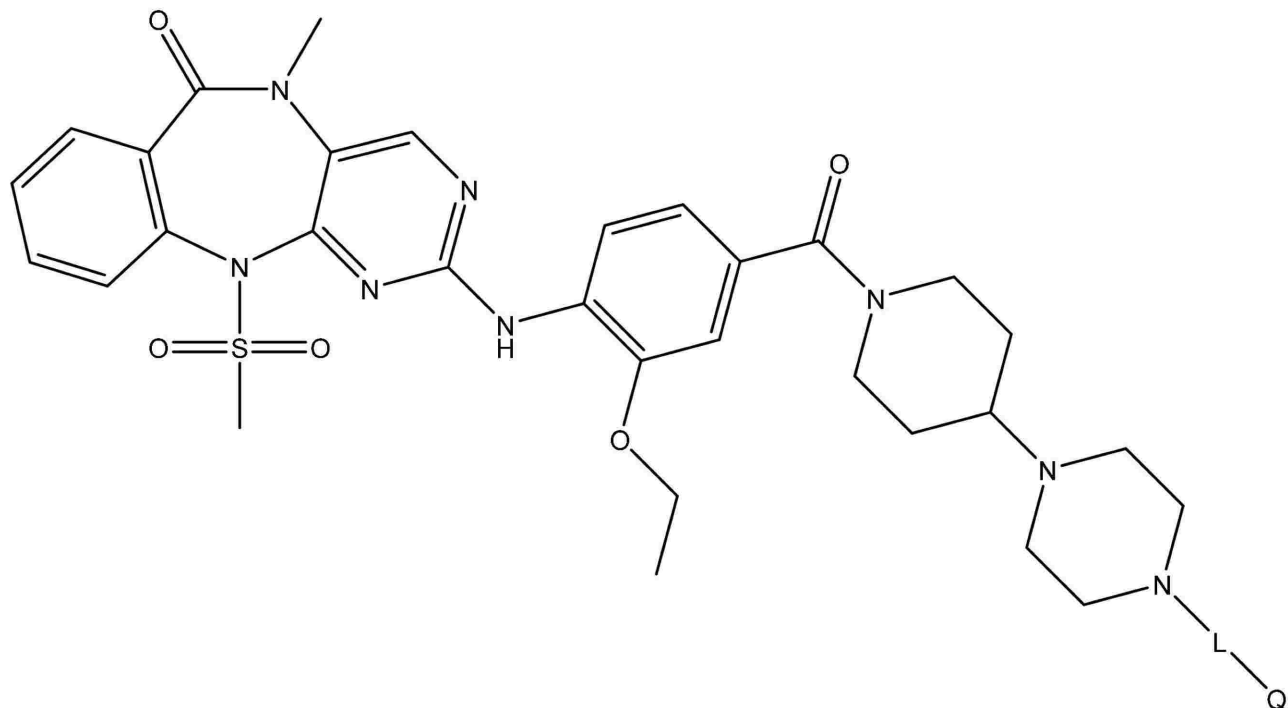
【0071】

Q は、適当には、パラグラフ（16）または（17）において定義した通りである。最も適当には、Q は、パラグラフ（17）において定義した通りである。

50

【0072】

本発明に係る化合物の特定の基では、 R_1 は、パラグラフ（1）において定義した通りであり、 R_2 は、パラグラフ（3）において定義した通りであり、 R_3 は、パラグラフ（5）において定義した通りであり、 X_1 は、パラグラフ（6）において定義した通りであり；すなわち、化合物は、以下に示される、構造式（I a）（式（I）のサブ定義）：
【化44】



式(Ia)

〔式中、LおよびQは、本明細書に定義される通りである。〕を有する。

【0073】

式（I a）の化合物の一実施形態では、

Lは、上記のパラグラフ（7）～（15）のうちいずれか1項において定義した通りであり；

Qは、上記のパラグラフ（16）または（17）において定義した通りである。

【0074】

式（I a）の化合物の一実施形態では、

Lは、上記のパラグラフ（10）～（15）のうちいずれか1項において定義した通りであり；

Qは、上記のパラグラフ（16）または（17）において定義した通りである。

【0075】

式（I a）の化合物の一実施形態では、

Lは、上記のパラグラフ（10）～（15）のうちいずれか1項において定義した通りであり；

Qは、上記のパラグラフ（17）において定義した通りである。

【0076】

式（I a）の化合物の一実施形態では、

Lは、上記のパラグラフ（14）または（15）において定義した通りである；

Qは、上記のパラグラフ（17）において定義した通りである。

【0077】

本発明に係る特定の化合物には、本出願にて例示する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物のうちのいずれか、特に、次のうちのいずれかが含まれる。

10

20

30

40

50

50

50

50

50

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((6-(4-(1-(3-エトキシ-4-((5-メチル-11-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピリミド[5,4-b][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ヘキシル)オキシ)イソインドリン-1,3-ジオン;

2 - (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 4 - (4 - (4 - (1 - (3-エトキシ-4 - ((5-メチル-11 - (メチルスルホニル) - 6-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピリミド[5, 4-b][1, 4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プトキシ)イソインドリン-1, 3-ジオン;

3 - (4 - (10 - (4 - (1 - (3-エトキシ-4 - ((5-メチル-11 - (メチルスルホニル) - 6-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピリミド[5, 4-b][1, 4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)デカ-1-イン-1-イル) - 1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;

2 - (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 4 - ((8 - (4 - (1 - (3-エトキシ-4 - ((5-メチル-11 - (メチルスルホニル) - 6-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピリミド[5, 4-b][1, 4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)オクチル)オキシ)イソインドリン-1, 3-ジオン;

または薬学的に許容されるそれらの塩もしくは溶媒和物。

【0078】

式(I)の化合物を形成する様々な官能基および置換基は、式(I)の化合物の分子量が、1000を超えないように、通常選ばれる。より通常には、化合物の分子量は、900未満、例えば、800未満、または750未満、または700未満、または650未満である。より好ましくは、分子量は、600未満であり、例えば、550以下である。

【0079】

本発明に係る化合物の薬学的に許容される塩は、適当には、例えば、十分に塩基性である、例えば、本発明に係る化合物の酸-付加塩、例えば、無機酸または有機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、クエン酸、メタンスルホン酸(methane sulfonate)またはマレイン酸との酸-付加塩である。さらに、十分に酸性である、本発明に係る化合物の薬学的に許容される塩は、適当には、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウムまたはカリウム塩、アルカリ土類金属、例えば、カルシウムまたはマグネシウム塩、アンモニウム塩または薬学的に許容されるカチオンを生成する有機塩基との塩、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリンまたはトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミンとの塩である。

【0080】

同じ分子式を有するものの、それらの原子の結合の性質もしくは配列とまたは空間におけるそれらの原子の配置と異なる化合物は、「異性体」と呼ばれる。空間におけるそれらの原子の配置と異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いに鏡像でない立体異性体は、「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いに重ね合わすことのできない鏡像であるものは、「鏡像異性体」と呼ばれる。化合物が不斉中心を有する場合、例えば、それは、4つの異なる基に結合され、1対の鏡像異性体が可能である。鏡像異性体は、その不斉中心の絶対配置により特徴付けることができ、カーンおよびプレローグのR-およびS-シーケンシング則により、または分子が、平面の偏光を回転する方式により記載され、右旋性または左旋性と(すなわち、それぞれ、(+))または(-) - 異性体と命名できる。キラル化合物は、いずれか一方の鏡像異性体としてまたはその混合物として存在できる。等しい割合の鏡像異性体を含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【0081】

本発明に係る化合物は、1つまたは複数の不斉中心を有することができ;したがって、かかる化合物は、個別の(R)-もしくは(S)-立体異性体としてまたはそれらの混合物として生成できる。別段示されない限り、本明細書および特許請求の範囲中のある特定の化合物の説明または名称の付け方は、両方の個別の鏡像異性体およびそれらの混合物、ラセミまたは他の方法が含まれることが意図される。立体化学の決定および立体異性体の分離のための方法は、例えば、光学活性の出発材料からの合成によりまたはラセミ体の分

10

20

30

40

50

割により、当技術分野において周知である（Chapter 4 of “Advanced Organic Chemistry”, 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001において論じられているものを参照されたい。）。本発明に係る化合物のいくつかは、幾何異性体の中心（E-およびZ-異性体）を有し得る。本発明は、抗増殖活性を有するすべての光学、ジアステレオマーおよび幾何異性体ならびにそれらの混合物を包含することが理解されるものとする。

【0082】

本発明はまた、1つまたは複数の同位体置換を含む、本明細書にて定義する本発明に係る化合物を包含する。例えば、Hは、 ^1H 、 ^2H （D）、および ^3H （T）を含めた、任意の同位体の形態であり得；Cは、 ^{12}C 、 ^{13}C 、および ^{14}C を含めた、任意の同位体の形態であり得；Oは、 ^{16}O および ^{18}O を含めた、任意の同位体の形態であり得る、等である。

10

【0083】

式（I）のいくつかの化合物は、溶媒和のならびに非溶媒和の形態、例えば、水和させた形態等において存在し得るということがやはり理解されるものとする。本発明は、抗増殖活性を有するすべてのかかる溶媒和の形態を包含することが理解されるものとする。

【0084】

式（I）のいくつかの化合物は、多型を示し得る、および本発明は、抗増殖活性を有するすべてのかかる形態を包含するということがやはり理解されるものとする。

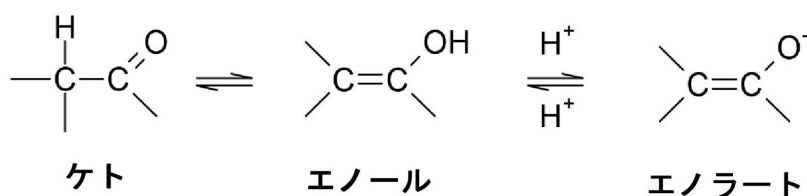
20

【0085】

式（I）の化合物は、多くの異なる互変異性型において存在し得、式（I）の化合物への参照には、すべてのかかる形態が含まれる。誤解を避けるために、化合物は、いくつかの互変異性型のうちの1つにおいて存在でき、1つのみが、詳細に記載されまたは示され、一方、他方はすべて、式（I）により包含される。互変異性型には、例えば、次の互変異性対：ケト／エノール（下記にて例証される。）、イミン／エナミン、アミド／イミノアルコール、アミジン／アミジン、ニトロソ／オキシム、チオケトン／エンチオール、およびニトロ／アシーニトロに関して、ケト形、エノール形、およびエノラート形が含まれる。

【0086】

【化45】



30

【0087】

アミン官能基を含有する、式（I）の化合物はまた、N-オキシドをも形成し得る。アミン官能基を含有する式（I）の化合物への本明細書中の参照にはまた、N-オキシドがやはり含まれる。化合物が、いくつかのアミン官能基を含有する場合、1個または2個以上の窒素原子が、酸化して、N-オキシドを形成できる。N-オキシドの詳細な例は、三級アミンのN-オキシドまたは窒素-含有複素環の窒素原子である。N-オキシドは、酸化剤、例えば、過酸化水素または過酸（例えば、ペルオキシカルボン酸）による対応するアミンの処理により形成でき、例えば、Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pagesを参照されたい。より詳細には、N-オキシドは、アミン化合物は、例えば、不活性溶媒、例えば、ジクロロメタン中で、m-クロロペルオキシ安息香酸（mCPBA）と反応させる、L. W. Deady（Syn. Comm

40

50

・ 1977, 7, 509-514) の手順によって作製できる。

【0088】

式(I)の化合物は、ヒトまたは動物の体内で分解されて、本発明に係る化合物を放出するプロドラッグの形態で投与できる。プロドラッグは、本発明に係る化合物の物理的特性および／または薬物動態特性を変更するために使用できる。本発明に係る化合物が、特性-修正基が付着できる適当な基または置換基を含有する場合、プロドラッグは形成できる。プロドラッグには、例えば、式(I)の化合物中のカルボキシ基またはヒドロキシ基で形成できる、*in vivo*における切断可能なエステル誘導体ならびに式(I)の化合物中のカルボキシ基またはアミノ基で形成できる *in vivo*における切断可能なアミド誘導体が含まれる。

10

【0089】

このように、本発明には、有機合成により利用可能であった場合およびそのプロドラッグの切断としてヒトまたは動物の体内で利用可能であった場合、上記で定義した通り、式(I)の化合物が含まれる。したがって、本発明には、有機合成手段により生成される式(I)の化合物が含まれ、また、式(I)の化合物である、前駆物質化合物の代謝として、ヒトまたは動物の体内で生成される、かかる化合物は、合成により生成された化合物または代謝により生成された化合物であり得る。

【0090】

式(I)の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグは、適当には、望ましくない薬理活性がなくおよび過度の毒性がなく、ヒトまたは動物の身体への投与に適するように、適切な医学的判断に基づいたものである。

20

【0091】

プロドラッグの様々な形態は、例えば、次の文献に記載されている：－

a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985) ;

b) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) ;

c) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 “Design and Application of Pro-drugs”, by H. Bundgaard p. 113-191 (1991) ;

30

d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992) ;

e) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988) ;

f) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984) ;

g) T. Higuchi and V. Stella, “Pro-Drugs as Novel Delivery Systems”, A.C.S. Symposium Series, Volume 14 ; および

40

h) E. Roche (editor), “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987.

【0092】

カルボキシ基を有する、式(I)の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグは、適当には、例えば、*in vivo*における切断可能なそのエステルである。カルボキシ基を含有する、式(I)の化合物の *in vivo*における切断可能なエステルは、例えば、ヒトまたは動物の体内で切断されて、親酸を生成する、薬学的に許容されるエステルである。カルボキシのための薬学的に許容されるエステルには、適当には、C₁~6アルキル

50

エステル、例えば、メチル、エチルおよび *tert*-ブチル等、 $C_1 \sim 6$ アルコキシメチルエステル、例えば、メトキシメチルエステル等、 $C_1 \sim 6$ アルカノイルオキシメチルエステル、例えば、ピバロイルオキシメチルエステル、3-フタリジルエステル等、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルカルボニルオキシ- $C_1 \sim 6$ アルキルエステル、例えば、シクロペンチルカルボニルオキシメチルおよび1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチルエステル等、2-オキソ-1, 3-ジオキサソレンメチルエステル、例えば、5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサソレン-4-イルメチルエステル等および $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニルオキシ- $C_1 \sim 6$ アルキルエステル、例えば、メトキシカルボニルオキシメチルおよび1-メトキシカルボニルオキシエチルエステル等が含まれる。

【0093】

ヒドロキシ基を有する、式(I)の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグは、適当には、例えば、*in vivo*における切断可能なそのエステルまたはエーテルである。ヒドロキシ基を含有する、式(I)の化合物の、*in vivo*における切断可能なエステルまたはエーテルは、例えば、ヒトまたは動物の体内で切断されて、親ヒドロキシ化合物を生成する薬学的に許容されるエステルまたはエーテルである。ヒドロキシ基のための基を形成する薬学的に許容されるエステルには、適当には、無機エステル、例えば、リン酸エステル（ホスホロアミド酸環式エステルを含む）等が含まれる。ヒドロキシ基のための基を形成するさらなる薬学的に許容されるエステルには、適当には、 $C_1 \sim 10$ アルカノイル基、例えば、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチルおよび置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル基等、 $C_1 \sim 10$ アルコキシカルボニル基、例えば、エトキシカルボニル、N, N-($C_1 \sim 6$)₂カルバモイル、2-ジアルキルアミノアセチルおよび2-カルボキシアセチル基等が含まれる。フェニルアセチルおよびベンゾイル基における環置換基の例には、アミノメチル、N-アルキルアミノメチル、N, N-ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン-1-イルメチルおよび4-($C_1 \sim 4$ アルキル)ピペラジン-1-イルメチルが含まれる。ヒドロキシ基のための基を形成する薬学的に許容されるエーテルには、適当には、 α -アシルオキシアルキル基、例えば、アセトキシメチルおよびピバロイルオキシメチル基が含まれる。

【0094】

カルボキシ基を有する、式(I)の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグは、適当には、例えば、*in vivo*における切断可能なそのアミド、例えば、アミン、例えば、アンモニア等、 $C_1 \sim 4$ アルキルアミン、例えば、メチルアミン等、($C_1 \sim 4$ アルキル)₂アミン、例えば、ジメチルアミン、N-エチル-N-メチルアミンまたはジエチルアミン等、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ- $C_2 \sim 4$ アルキルアミン、例えば、2-メトキシエチルアミン等、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキルアミン、例えば、ベンジルアミンおよびアミノ酸、例えば、グリシンまたはそのエステルで形成されるアミドである。

【0095】

アミノ基を有する式(I)の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグは、適当には、例えば、*in vivo*における切断可能なそのアミド誘導体である。アミノ基から得られた薬学的に許容されるアミドには、適当には、例えば、 $C_1 \sim 10$ アルカノイル基、例えば、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチルおよび置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル基で形成されたアミドが含まれる。フェニルアセチルおよびベンゾイル基における環置換基の例には、アミノメチル、N-アルキルアミノメチル、N, N-ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン-1-イルメチルおよび4-($C_1 \sim 4$ アルキル)ピペラジン-1-イルメチルが含まれる。

【0096】

式(I)の化合物の*in vivo*における効果は、式(I)の化合物の投与後、ヒトまたは動物の体内で形成される1種または複数の代謝産物によって、一部で発揮できる。以下に記載した通り、式(I)の化合物の*in vivo*における効果はまた、前駆物質化合物（プロドラッグ）の代謝として発揮することもできる。

【0097】

本発明は、任意選択的な、好ましい、もしくは適当な特徴をもって、又はそうでない場合は特定の実施形態をもって、本明細書にて定義する化合物または化合物の特定の基に関し得るものの、本発明は、前記の任意選択的な、好ましい、もしくは適当な特徴または特定の実施形態を具体的に有さない化合物または化合物の特定の基にも関し得る。

【0098】

本発明は、適当には、本明細書にて定義する生物活性を有さない任意の個別の化合物を除外する。

【0099】

〔合成〕

本発明に係る化合物は、当技術分野で公知の任意の適当な技法によって調製できる。これらの化合物の調製のための特定の方法については、添付の例においてさらに記載する。

【0100】

本明細書に記載の合成方法の説明において、および出発材料を調製するために用いられる任意の参照される合成方法において、溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験の期間およびワークアップ手順を含めた、すべての提案された反応条件は、当業者により選択できることが理解されるものとする。

【0101】

分子の様々な部分において存在する官能基は、利用される試薬および反応条件に適合しなければならないことが有機合成における当業者によって理解される。

【0102】

本明細書にて定義する方法における本発明に係る化合物の合成中、またはいくつかの出発材料の合成中、望まれない反応を防止するために、いくつかの置換基を保護することが望ましい場合もあることが理解される。熟練した化学者であれば、かかる保護が必要とされる場合、どのようにしてかかる保護基が導入され、その後、除去され得るかを理解している。

【0103】

保護基の例の場合、対象に関する、多くの一般テキストのうちの1つ、例えば、'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green (出版社名: John Wiley & Sons 社)を参照されたい。保護基は、問題の保護基の除去に適切なものとして、文献に記載されるまたは熟練した化学者に公知の任意の好都合な方法により除去することができ、かかる方法は、分子中の他の基の最小限の妨害により、保護基の除去を行うために選ばれる。

【0104】

したがって、反応物が、例えば、基、例えば、アミノ、カルボキシまたはヒドロキシを含む場合、本明細書にて挙げる反応のうちのいくつかにおいて基を保護することが望ましいこともある。

【0105】

アミノまたはアルキルアミノ基についての保護基は、適当には、例えば、アシル基、例えば、アルカノイル基、例えば、アセチル等、アルコキシカルボニル基、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはtertブトキシカルボニル基、アリールメトキシカルボニル基、例えば、ベンジルオキシカルボニル、またはアロイル基、例えば、ベンゾイルである。上記の保護基についての脱保護条件は、必然的に、保護基の選択で変わる。したがって、例えば、アシル基、例えば、アルカノイルまたはアルコキシカルボニル基またはアロイル基は、例えば、適当な塩基、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムによる加水分解により除去できる。あるいは、アシル基、例えば、tertブトキシカルボニル基は、例えば、塩酸、硫酸またはリン酸またはトリフルオロ酢酸として適当な酸による処理により除去することができ、アリールメトキシカルボニル基、例えば、ベンジルオキシカルボニル基は、例えば、触媒、例えば、炭素担持パラジウムを介した水素化により、またはルイス酸、例えば、トリス(トリフルオロ酢酸)ホウ素による処理により、除去できる。1級アミノ基についての代替的な保護基

10

20

30

40

50

は、適当には、例えば、アルキルアミン、例えば、ジメチルアミノプロピルアミンによる、またはヒドラジンによる処理により除去できるフタロイル基である。

【0106】

ヒドロキシ基についての保護基は、適当には、例えば、アシル基、例えば、アルカノイル基、例えば、アセチル等、アロイル基、例えば、ベンゾイル、またはアリールメチル基、例えば、ベンジルである。上記の保護基についての脱保護条件は、必然的に、保護基の選択で変わる。したがって、例えば、アシル基、例えば、アルカノイル等またはアロイル基は、例えば、適当な塩基、例えば、アルカリ金属水酸化物等、例えば、リチウム、水酸化ナトリウムまたはアンモニアによる加水分解により除去できる。あるいは、アリールメチル基、例えば、ベンジル基等は、例えば、触媒、例えば、炭素担持パラジウム等を介した水素化により除去できる。

10

【0107】

カルボキシ基についての保護基は、適当には、例えば、エステル化基、塩基、例えば、水酸化ナトリウム等による、例えば、加水分解により除去できるメチルまたはエチル基、または例えば、酸、例えば、有機酸、例えば、トリフルオロ酢酸等による処理により除去できる、例えば、テブチル基、または例えば、触媒、例えば、炭素担持パラジウム等を介した、例えば、水素化により除去できるベンジル基である。

【0108】

樹脂は、保護基として用いることもできる。

【0109】

式(I)の化合物を合成するために使用される方法論は、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X_1 、 L および Q および任意のその関連する置換基の性質に応じて変わる。それらの調製についての適当な方法は、添付の例においてさらに記載する。

20

【0110】

式(I)の化合物が、本明細書にて定義する方法のうちのいずれか1つにより合成された後、次いで、それらの方法は、次のさらなるステップ、すなわち、

(i) 存在する任意の保護基を除去するステップ；

(ii) 式(I)の化合物を式(I)の別の化合物に変換するステップ；

(iii) 薬学的に許容されるその塩、水和物または溶媒和物を形成するステップ；および／または

30

(iv) そのプロドラッグを形成するステップ

をさらに含むこともできる。

【0111】

上記(ii)の一例は、式(I)の化合物が合成され、次いで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X_1 、 L および Q の基のうちの1つまたは複数をさらに反応させて、その基の性質を変化させることができ、式(I)の代替の化合物を提供する場合である。例えば、化合物を反応させて、 R_3 を水素以外の置換基に変換できる。

【0112】

得られた式(I)の化合物は、当技術分野において周知の技法を用いて単離および精製できる。

40

【0113】

[生物活性]

添付の生物学的な実施例セクションに記載されるアッセイを用いて、本発明に係る化合物の薬理学的効果を測定できる。

【図面の簡単な説明】

【0114】

【図1】異なる濃度のOS1でのMDA-MB-468におけるERK5レベルを実証するウエスタンブロットデータを示す図である。グラフは、 β -アクチンに対するタンパク質レベルの定量化を示す。左側のグラフは、ERK5レベルを示し、右側のグラフは、異なる濃度のOS1でのBRD4レベルを示す。

50

【図2】異なる濃度のCE207、OS3およびOS4でのMDA-MB-468におけるERK5ウエスタンブロットおよびβ-アクチンに対するERK5レベルの図式的定量化を示す図である。

【図3】異なる濃度のOS6およびOS7でのMDA-MB-468におけるERK5ウエスタンブロットおよびβ-アクチンに対するERK5レベルの図式的定量化を示す図である。

【図4】異なる濃度のOS9、OS10およびOS11でのMDA-MB-468におけるERK5ウエスタンブロットおよびβ-アクチンに対するERK5レベルの図式的定量化を示す図である。

【図5】異なる濃度のOS12、OS13およびOS14でのMDA-MB-468におけるERK5ウエスタンブロットおよびβ-アクチンに対するERK5レベルの図式的定量化を示す図である。

10

【図6】異なる濃度のOS17に応じた、トリプルネガティブ乳がん細胞株MDA-MB-468におけるBRD4、ERK5およびβ-アクチンのウエスタンブロットを示す図である。右側のグラフに、β-アクチンに対して規格化されたERK5の相対タンパク質レベルを図式的に表す。

【図7】異なる濃度のOS11、OS13およびOS17でのβ-アクチンに対するERK5の相対タンパク質レベルを示す図である。

【図8】異なる濃度のOS1に応じた、3種のトリプルネガティブ乳がん細胞株：MDA-MB-231、MDA-MB-468およびSUM159におけるERK5、ERK5のリン酸化型、ERK5の上流活性化因子、MEK5ならびにBRD4、ERK1/2およびβ-アクチンのウエスタンブロットを示す図である。右側のグラフに、β-アクチンに対して規格化された相対タンパク質レベルを表す。

20

【図9】1 μM OS1または2.5 μM AX15836（ERK5キナーゼ阻害剤5, 11-ジヒドロ-2-[[2-エトキシ-4-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ピペリジニル]カルボニル]フェニル]アミノ]-5-メチル, 11-(メチルスルホニル)-6H-ピリミド[4, 5-b][1, 4]ベンゾジアゼピン-6-オン)に応じた、3種のトリプルネガティブ乳がん細胞株：MDA-MB-231、MDA-MB-468およびSUM159におけるERK5、BRD4、MEK5およびβ-アクチンのウエスタンブロットを示し、最長2週間の48時間毎の単一用量のOS1の影響およびOS1の反復添加の影響の期間を示す図である。ERK5キナーゼ阻害剤AX15836は、比較として使用している。

30

【図10】3種のトリプルネガティブ乳がん細胞株：MDA-MB-231、MDA-MB-468およびSUM159のERK5レベルならびに形態に対する1 μM OS1または2.5 μM AX15836の影響の免疫蛍光画像である。

【図11】3種のトリプルネガティブ乳がん細胞株：MDA-MB-231、MDA-MB-468およびSUM159における24時間の0.1または1 μM OS1処理に応じたEMT、血管新生および炎症調節因子の相対mRNAレベルを示す図である。結果は、内部ローディング対照PGK1またはACTBに対して規格化している。

【図12】OS1と、国際公開第2021/061894号の実施例7との比較を示す図である。

40

【図13】OS11と、国際公開第2021/061894号の実施例7との比較を示す図である。

【図14A-B】図14Aは、腫瘍区画およびPBMCにおける*in vivo*でのOS11によるERK5の効果的なノックダウンを示す図である。図14Bは、OS11には、PD1-阻害のものに等しい抗-腫瘍効果があること、およびPD1阻害とのOS11の併用処置には、いずれかの薬剤単独のものを超える更なる効果がないことを示す図である。

【0115】

式(I)の化合物の薬理学的特性は、構造上の変化で変わるが、予測通り、本発明に係

50

る化合物は、これらのアッセイにおいて活性があることが判明している。

【0116】

〔医薬組成物〕

本発明の更なる一態様によれば、薬学的に許容される希釈剤または担体と合わせた、上記で定義した本発明に係る化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物を含む医薬組成物が提供される。

【0117】

本発明に係る組成物は、経口使用（例えば、錠剤、口中錠、硬質もしくは軟質カプセル、水性もしくは油性懸濁液、エマルション、分散性粉末または顆粒剤、シロップ剤もしくはエリキシル剤として）、局所的使用（例えば、クリーム、軟膏、ゲル、または水性もしくは油性の溶液または懸濁液として）、吸入による投与（例えば、微粉碎した粉末または液体エアゾールとして）、ガス注入による投与（例えば、微粉碎した粉末として）または非経口投与（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内もしくは筋肉内投薬用の無菌の水溶液または油性溶液としてまたは直腸投薬用の坐剤として）に適した形態であり得る。

10

【0118】

本発明に係る組成物は、当技術分野において周知の従来の医薬賦形剤を用いた、従来の手順によって得られる。したがって、経口使用を目的とした組成物は、例えば、1種または複数の着色剤、甘味剤、矯味剤および／または保存剤を含有できる。

【0119】

療法における使用のための本発明に係る化合物の有効量は、本明細書にて参照する増殖性状態を治療するまたは予防する、その進行を遅くするおよび／または状態と関連する症状を軽減するのに十分な量である。

20

【0120】

1種または複数の賦形剤と合わせて、単一剤形を生成する有効成分の量は、処置される個別および投与のある特定の経路に応じて必然的に変わる。例えば、ヒトへの経口投与を目的とした配合物は、一般に、例えば、全組成物の約5～約98重量パーセントまで変わり得る賦形剤の適切なおよび好都合な量で配合される、有効な薬剤0.5mg～0.5g（より適当には、0.5～100mg、例えば、1～30mg）を含有する。

【0121】

式（I）の化合物の治療または予防の目的のための投与量のサイズは、医学の周知の原理にしたがって、状態の性質および重症度、動物もしくは患者の年齢および性別ならびに投与の経路によって、当然変わる。

30

【0122】

治療または予防の目的のために本発明に係る化合物を用いることにおいて、これは、一般に、ある範囲、例えば、分割投与で必要とされる場合を考慮し、体重1kg当たり0.1mg/kg～75mgの日用量を投与されるように施行される。一般に、非経口経路が使用される場合、より低い投与量は、投与される。したがって、例えば、静脈内または腹腔内投与の場合、ある範囲、例えば、体重1kg当たり0.1mg～30mgの投与量が、一般に用いられる。同様に、吸入による投与の場合、ある範囲、例えば、体重1kg当たり0.05mg～25mgの投与量が用いられる。経口投与は、特に、錠剤の形態でやはり適当であり得る。通常、単位剤形は、本発明に係る化合物約0.5mg～0.5gを含有する。

40

【0123】

〔治療的使用および適用〕

本発明は、ERK5の分解剤として機能する化合物を提供する。

【0124】

本発明は、*in vitro*または*in vivo*でERK5酵素活性を低減する方法であって、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物の有効量と、細胞を接触させるステップを含む方法を提供する。

【0125】

50

本発明は、かかる治療を必要とする患者において E R K 5 活性が関連付けられる疾患または障害を治療する方法であって、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物、または医薬組成物の治療有効量を前記患者に投与するステップを含む方法も提供する。

【0126】

本発明は、*in vitro* または *in vivo* で細胞増殖を阻害する方法であって、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物の有効量と、細胞を接触させるステップを含む方法を提供する。

【0127】

本発明は、がん、例えば、トリプルネガティブ乳がん、中皮腫、原発性骨がん、膠芽腫、肺がんおよび扁平上皮癌；炎症性疾患、例えば、全身性エリテマトーデス、自己免疫介在性糸球体腎炎、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫性真性糖尿病、湿疹過敏反応、喘息、COPD、鼻炎、および上気道疾患；心血管疾患、例えば、心肥大、再狭窄、アテローム動脈硬化症；神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、認知症、エイズ関連認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、網膜色素変性症、脊髄性筋萎縮症および小脳変性症；糸球体腎炎；骨髄異形成症候群、虚血性損傷関連心筋梗塞、脳卒中および再灌流傷害、不整脈、アテローム動脈硬化症、毒素誘発性またはアルコール関連肝疾患、血液疾患、例えば、慢性貧血および再生不良性貧血；筋骨格系の変性疾患、例えば、骨粗鬆症および関節炎、アスピリン感受性鼻副鼻腔炎、嚢胞性線維症、多発性硬化症、腎疾患、糖尿病、痛み、線維性疾患、例えば、創傷治癒障害および肺線維症；ならびにがん疼痛を治療する方法を提供する。

10

20

【0128】

本発明は、かかる治療を必要とする患者において、

a) 線維性疾患、例えば、創傷治癒障害、肺線維症、

b) 炎症性疾患、例えば、乾癬、喘息、

c) 増殖性状態、例えば、トリプルネガティブ乳がん、中皮腫、原発性骨がん、膠芽腫、肺がん、扁平上皮癌等のがん、

d) 糖尿病、

e) 痛み、または

f) 中枢神経系 (CNS) 障害、例えば、パーキンソン病、認知症

30

を治療する方法であって、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物、または医薬組成物の治療有効量を前記患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0129】

本発明は、かかる治療を必要とする患者において増殖性障害を治療する方法を提供し、前記方法は、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物、または医薬組成物の治療有効量を、前記患者に投与するステップを含む。

【0130】

本発明は、かかる治療を必要とする患者においてがんを治療する方法を提供し、前記方法は、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物、または医薬組成物の治療有効量を、前記患者に投与するステップを含む。がんは、適当には、トリプルネガティブ乳がん、中皮腫、原発性骨がん、膠芽腫、肺がんまたは扁平上皮癌から選択される。

40

【0131】

本発明は、かかる治療を必要とする患者において中枢神経系 (CNS) 障害を治療する方法であって、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物、または医薬組成物の治療有効量を前記患者に投与するステップを含む方法を提供する。中枢神経系 (CNS) 障害は、適当には、パーキンソン病または認知症である。

50

【0132】

本発明は、療法における使用のための、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物、または医薬組成物を提供する。

【0133】

本発明は、増殖性状態の治療における使用のための、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物、または医薬組成物を提供する。

【0134】

本発明は、がん、例えば、トリプルネガティブ乳がん、中皮腫、原発性骨がん、膠芽腫、肺がんおよび扁平上皮癌；炎症性疾患、例えば、全身性エリテマトーデス、自己免疫介在性糸球体腎炎、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫性真性糖尿病、湿疹過敏反応、喘息、COPD、鼻炎、および上気道疾患；心血管疾患、例えば、心肥大、再狭窄、アテローム動脈硬化症；神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、認知症、エイズ関連認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、網膜色素変性症、脊髄性筋萎縮症および小脳変性症；糸球体腎炎；骨髓異形成症候群、虚血性損傷関連心筋梗塞、脳卒中および再灌流傷害、不整脈、アテローム動脈硬化症、毒素誘発性またはアルコール関連肝疾患、血液疾患、例えば、慢性貧血および再生不良性貧血；筋骨格系の変性疾患、例えば、骨粗鬆症および関節炎、アスピリン感受性鼻副鼻腔炎、嚢胞性線維症、多発性硬化症、腎疾患、糖尿病、痛み、線維性疾患、例えば、創傷治癒障害および肺線維症；ならびにがん疼痛の治療における使用のための、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書にて定義する医薬組成物を提供する。

10

20

【0135】

本発明は：

a) 線維性疾患、例えば、創傷治癒障害、肺線維症、
b) 炎症性疾患、例えば、乾癬、喘息、
c) 増殖性状態、例えば、トリプルネガティブ乳がん、中皮腫、原発性骨がん、膠芽腫、肺がん、扁平上皮癌等のがん、
d) 糖尿病、
e) 痛み、または
f) 中枢神経系（CNS）障害、例えば、パーキンソン病、認知症
の治療における使用のための本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物、または医薬組成物を提供する。

30

【0136】

本発明は、がんの治療における使用のための、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物、または医薬組成物を提供する。詳細な一実施形態では、がんは、ヒトがんである。詳細な一実施形態では、がんは、トリプルネガティブ乳がん、中皮腫、原発性骨がん、膠芽腫、肺がんまたは扁平上皮癌から選択される。

【0137】

本発明は、中枢神経系（CNS）障害の治療における使用のための、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、または本明細書にて定義する医薬組成物を提供する。詳細な一実施形態では、中枢神経系（CNS）障害は、パーキンソン病または認知症である。

40

【0138】

本発明は、ERK5 酵素活性の低減における使用のための、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物を提供する。

【0139】

本発明は、ERK5 活性が関連付けられる疾患または障害の治療における使用のための、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物を提供する。

50

【0140】

ERK5が関連付けられる疾患または障害には、がん、例えば、トリプルネガティブ乳がん、中皮腫、原発性骨がん、膠芽腫、肺がんおよび扁平上皮癌；炎症性疾患、例えば、全身性エリテマトーデス、自己免疫介在性糸球体腎炎、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫性真性糖尿病、湿疹過敏反応、喘息、COPD、鼻炎、および上気道疾患；心血管疾患、例えば、心肥大、再狭窄、アテローム動脈硬化症；神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、認知症、エイズ関連認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、網膜色素変性症、脊髄性筋萎縮症および小脳変性症；糸球体腎炎；骨髓異形成症候群、虚血性損傷関連心筋梗塞、脳卒中および再灌流傷害、不整脈、アテローム動脈硬化症、毒素誘発性またはアルコール関連肝疾患、血液疾患、例えば、慢性貧血および再生不良性貧血；筋骨格系の変性疾患、例えば、骨粗鬆症および関節炎、アスピリン感受性鼻副鼻腔炎、嚢胞性線維症、多発性硬化症、腎疾患、糖尿病、痛み、線維性疾患、例えば、創傷治癒障害および肺線維症；ならびにがん疼痛が含まれる。

10

【0141】

本発明は、増殖性状態の治療のための医薬品の製造における本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0142】

本発明は、がん、例えば、トリプルネガティブ乳がん、中皮腫、原発性骨がん、膠芽腫、肺がんおよび扁平上皮癌；炎症性疾患、例えば、全身性エリテマトーデス、自己免疫介在性糸球体腎炎、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫性真性糖尿病、湿疹過敏反応、喘息、COPD、鼻炎、および上気道疾患；心血管疾患、例えば、心肥大、再狭窄、アテローム動脈硬化症；神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、認知症、エイズ関連認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、網膜色素変性症、脊髄性筋萎縮症および小脳変性症；糸球体腎炎；骨髓異形成症候群、虚血性損傷関連心筋梗塞、脳卒中および再灌流傷害、不整脈、アテローム動脈硬化症、毒素誘発性またはアルコール関連肝疾患、血液疾患、例えば、慢性貧血および再生不良性貧血；筋骨格系の変性疾患、例えば、骨粗鬆症および関節炎、アスピリン感受性鼻副鼻腔炎、嚢胞性線維症、多発性硬化症、腎疾患、糖尿病、痛み、線維性疾患、例えば、創傷治癒障害および肺線維症；ならびにがん疼痛の治療のための医薬品の製造における本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物の使用を提供する。

20

30

【0143】

本発明は：

- a) 線維性疾患、例えば、創傷治癒障害、肺線維症、
- b) 炎症性疾患、例えば、乾癬、喘息、
- c) 増殖性状態、例えば、トリプルネガティブ乳がん、中皮腫、原発性骨がん、膠芽腫、肺がん、扁平上皮癌等のがん、
- d) 糖尿病、
- e) 痛み、または
- f) 中枢神経系（CNS）障害、例えば、パーキンソン病、認知症

の治療のための医薬品の製造における本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物の使用を提供する。

40

【0144】

本発明は、がんの治療のための医薬品の製造における本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物の使用を提供する。医薬品は、適当には、ヒトがんの治療における使用のためのものである。より適当には、がんは、トリプルネガティブ乳がん、中皮腫、原発性骨がん、膠芽腫、肺がんまたは扁平上皮癌から選択される。

【0145】

本発明は、中枢神経系（CNS）障害の治療のための医薬品の製造における、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物の使用

50

を提供する。医薬品は、適当には、パーキンソン病または認知症の治療における使用のためのものである。

【0146】

本発明は、ERK5 酵素活性の低減のための医薬品の製造における、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0147】

本発明は、ERK5 活性が関連付けられる疾患または障害の治療のための医薬品の製造における、本明細書にて定義する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0148】

「増殖性障害」は、本明細書にて同義的に用いられ、*in vitro*でも*in vivo*でも、望まれない、例えば、腫瘍性または過形成性の増殖である、過剰なもしくは異常な細胞の不必要なまたは制御されない細胞増殖に関係する。増殖性状態には、例えば、それに限定されないが、悪性新生物および腫瘍、がん、白血病、乾癬、骨疾患、線維増殖性障害（例えば、結合組織の）、ならびにアテローム動脈硬化症を含めた、前悪性および悪性細胞増殖が含まれる。それに限定されないが、肺、結腸、乳房、卵巣、前立腺、肝臓、脾臓、脳、および皮膚を含めた任意のタイプの細胞を処置できる。

【0149】

本発明に係る化合物の抗増殖効果は、ヒトがんの治療（ERK5 酵素の分解によるERK5 酵素活性のそれらの低減による）における特定の用途を有する。

【0150】

抗がん効果は、それに限定されないが、細胞増殖の調節、血管新生（新しい血管の形成）の阻害、転移（その起源からの腫瘍の拡散）の阻害、浸潤（隣接する正常構造内への腫瘍細胞の拡散）の阻害、またはアポトーシス（プログラム細胞死）の促進を含めた1つまたは複数の機構を通じて生じ得る。

【0151】

本発明の詳細な一実施形態にて、治療しようとする増殖性状態は、がんである。詳細な一実施形態では、がんは、トリプルネガティブ乳がん、中皮腫、原発性骨がん、膠芽腫、肺がんまたは扁平上皮癌から選択される。

【0152】

本発明の詳細な一実施形態では、治療しようとする線維性疾患は、創傷治癒障害または肺線維症である。

【0153】

本発明の詳細な一実施形態では、治療しようとする炎症性疾患は、乾癬または喘息である。

【0154】

本発明の詳細な一実施形態では、治療しようとする中枢神経系（CNS）障害は、パーキンソン病または認知症である。

【0155】

本発明の詳細な一実施形態では、治療しようとする疾患または障害は、がん、例えば、トリプルネガティブ乳がん、中皮腫、原発性骨がん、膠芽腫、肺がんおよび扁平上皮癌；炎症性疾患、例えば、全身性エリテマトーデス、自己免疫介在性糸球体腎炎、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫性真性糖尿病、湿疹過敏反応、喘息、COPD、鼻炎、および上気道疾患；心血管疾患、例えば、心肥大、再狭窄、アテローム動脈硬化症；神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、認知症、エイズ関連認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、網膜色素変性症、脊髄性筋萎縮症および小脳変性症；糸球体腎炎；骨髄異形成症候群、虚血性損傷関連心筋梗塞、脳卒中および再灌流傷害、不整脈、アテローム動脈硬化症、毒素誘発性またはアルコール関連肝疾患、血液疾患、例えば、慢性貧血および再生不良性貧血；筋骨格系の変性疾患、例えば、骨粗鬆症および関節炎、アスピリ

10

20

30

40

50

ン感受性鼻副鼻腔炎、嚢胞性線維症、多発性硬化症、腎疾患、糖尿病、痛み、線維性疾患、例えば、創傷治癒障害および肺線維症；ならびにがん疼痛から選択される。

【0156】

〔投与経路〕

本発明に係る化合物またはこれらの化合物を含む医薬組成物は、全身的／末梢的でもまたは局所的でも、任意の好都合な投与の経路によって（すなわち、所望の作用部位で）対象に投与できる。

【0157】

投与経路には、それに限定されないが、経口（例えば、経口摂取による）；口腔；舌下；経皮（例えば、パッチ、硬膏剤等を含む）；経粘膜的に（例えば、パッチ、硬膏剤等を含む）；鼻腔内（例えば、鼻内スプレーによる）；眼球（例えば、点眼剤による）；肺（例えば、次を用いて、例えば、エアゾールを介した、例えば、口または鼻を通して吸入またはガス注入療法による）；直腸（例えば、坐剤または浣腸による）；経膣（例えば、ペッサリーによる）；例えば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、くも膜下腔内、脊髄内、関節内、被膜下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下、および胸骨下（intrasternal）を含めた注射による；例えば、皮下にまたは筋肉内に、デポまたはリザーバーの留置剤による、非経口が含まれる。

【0158】

〔併用療法〕

上記で定義した抗増殖治療には、単独療法として適用することも、本発明に係る化合物に加えて、従来の外科手術または放射線療法または化学療法を使用してもよい。かかる化学療法は、抗増殖剤の以下のカテゴリーのうちの1つまたは複数を含むことができる：－

（i）腫瘍内科学において用いられる通り、他の抗増殖薬／抗悪性腫瘍薬およびそれらの組合せ、例えば、アルキル化剤（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、テモゾロミド（temozolamide）およびニトロソウレア）；代謝拮抗薬（例えば、ゲムシタビンおよび葉酸代謝拮抗薬、例えば、5-フルオロウラシルおよびテガフルのような、フルオロピリミジン等、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシドおよびヒドロキシ尿素）；抗腫瘍抗生物質（例えば、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシンおよびミスラマイシンのようなアントラサイクリン系薬剤）；有糸分裂阻害剤（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビノレルビンのようなピンカアルカロイドならびにタキソールおよびタキソテールのようなタキソイドならびにポロキナーゼ阻害剤）；およびトポイソメラーゼ阻害剤例えば、エトポシドおよびテニポシドのようなエピポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカンならびにカンプトテシン；

（ii）細胞分裂阻害剤、例えば、抗エストロゲン（例えば、タモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン（droloxifen）およびヨードキシフェン（iodoxyfen））、抗アンドロゲン薬（例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン）、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト（例えば、ゴセレリン、リュープロレリンおよびブセレリン）、プロゲステロゲン（例えば、酢酸メゲストロール）、（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾールおよびエキセメスタンのような）アロマターゼ阻害剤ならびに5 α -還元酵素の阻害剤、例えば、フィナステリド等；

（iii）抗浸潤剤（anti-invasion agent）〔例えば、4-（6-クロロ-2,3-メチレンジオキシアニリノ）-7-[2-（4-メチルピペラジン-1-イル）エトキシ]-5-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリン（AZD0530；国際公開第01/94341）、N-（2-クロロ-6-メチルフェニル）-2-〔6-〔4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-1-イル〕-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ〕チアゾール-5-カルボキサミド（ダサチニブ、BMS-354825；J. Me

10

20

30

40

50

d. Chem., 2004, 47, 6658-6661)、およびボスチニブ (SKI-606) のような c-Src キナーゼファミリー阻害剤、ならびにマリマスタットのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤、ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体機能の阻害剤またはヘパラナーゼに対する抗体] ;

(iv) 増殖因子機能の阻害剤、例えば、かかる阻害剤には、増殖因子抗体および増殖因子受容体抗体 (例えば、抗-erbB2 抗体トラスツズマブ [Herceptin (商標)]、抗-EGFR 抗体パニツムマブ、抗-erbB1 抗体セツキシマブ [Erbbitux, C225] および Sternら (Critical reviews in oncology/hematology, 2005, Vol. 54, pp11-29) により開示される、任意の増殖因子または増殖因子受容体抗体が含まれ; かかる阻害剤にはまた、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、上皮増殖因子ファミリーの阻害剤 (例えば、EGFR ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、例えば、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ) キナゾリン-4-アミン (ゲフィチニブ、ZD1839)、N-(3-エチニルフェニル)-6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ) キナゾリン-4-アミン (エルロチニブ、OSI-774) および 6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-キナゾリン-4-アミン (CI1033) 等、erbB2 チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、ラパチニブ等); 肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤; インスリン増殖因子ファミリーの阻害剤; 血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤、例えば、イマチニブおよび/またはニロチニブ (AMN107) 等; セリン/スレオニンキナーゼの阻害剤 (例えば、Ras/Raf シグナル伝達阻害剤、例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤等、例えば、ソラフェニブ (BAY43-9006)、ティピファニブ (R115777) および ロナファルニブ (SCH66336))、MEK および/または AKT キナーゼを介した細胞シグナル伝達の阻害剤、c-kit 阻害剤、abl キナーゼ阻害剤、PI3 キナーゼ阻害剤、Plt3 キナーゼ阻害剤、CSF-1R キナーゼ阻害剤、IGF 受容体 (インスリン様増殖因子) キナーゼ阻害剤; オーロラキナーゼ阻害剤 (例えば、AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528 および AX39459) およびサイクリン依存性キナーゼ阻害剤、例えば、CDK2 および/または CDK4 阻害剤等が含まれ;

(v) 抗血管新生薬、例えば、血管内皮増殖因子の影響を抑制するもの、[例えば、抗-血管内皮細胞増殖因子抗体ババシズマブ (Avastin (商標)) および例えば、VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、バンデタニブ (ZD6474)、バタラニブ (PTK787)、スニチニブ (SU11248)、アキシチニブ (AG-013736)、パゾパニブ (GW786034) および 4-(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ)-6-メトキシ-7-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ) キナゾリン (AZD2171; 国際公開第00/47212号の実施例240)、国際公開第97/22596号、国際公開第97/30035号、国際公開第97/32856号および国際公開第98/13354号に開示されるもの等の化合物、ならびに他の機構によって働く化合物 (例えば、リノミド、インテグリン $\alpha v \beta 3$ 機能の阻害剤およびアンジオスタチン)] ;

(vi) 血管傷害剤、例えば、コンブレタスタチン A4 および国際公開第99/02166号、国際公開第00/40529号、国際公開第00/41669号、国際公開第01/92224号、国際公開第02/04434号および国際公開第02/08213号において開示される化合物;

(vii) エンドセリン受容体アンタゴニスト、例えば、ジボテンタン (ZD4054) またはアトラセンタン;

(viii) アンチセンス療法、例えば、上記に示される標的を対象とするもの、例えば、ISIS2503、抗-ras アンチセンス等;

(ix) 例えば、異常な p53 または異常な BRCA1 もしくは BRCA2 等の異常な遺伝子を置き換えるアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌ニ

10

20

30

40

50

トロレダクターゼ酵素を使用するもの等の G D E P T（遺伝子指向性酵素プロドラッグ療法）アプローチおよび多剤耐性遺伝子療法等の化学療法または放射線療法に対する患者の耐性を増加させるアプローチを含めた、遺伝子療法アプローチ；ならびに

（x）例えば、インターロイキン 2、インターロイキン 4 または顆粒球－マクロファージコロニー刺激因子等のサイトカインを用いるトランスフェクション等、患者の腫瘍細胞の免疫原性を増加する *ex-vivo* および *in-vivo* アプローチ、T－細胞アネルギーを減少させるアプローチ、サイトカイン－トランスフェクト樹状細胞等のトランスフェクト免疫細胞を使用するアプローチ、サイトカイン－トランスフェクト腫瘍細胞株を使用するアプローチならびに抗－イディオタイプ抗体を使用するアプローチを含めた、免疫療法アプローチ。

10

【0159】

詳細な一実施形態では、上記で定義した抗増殖治療には、本発明に係る化合物に加えて、従来の外科手術または放射線療法または化学療法を使用してもよい。

【0160】

かかる共同治療は、治療の個別の構成成分の同時の、逐次のまたは別々の投薬として達成できる。かかる組合せ生成物は、上記した用量範囲内の本発明に係る化合物およびその承認された用量範囲内の他の薬学的に－有効な薬剤を使用する。

【0161】

本発明の該態様によれば、上記で定義した本発明に係る化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物、および別の抗腫瘍剤を含むがん（例えば、固形腫瘍を伴うがん）の治療における使用のための組合せが提供される。

20

【0162】

本発明の該態様によれば、上記で定義した本発明に係る化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物、および本明細書にて上記した抗－腫瘍剤のうちのいずれか 1 種を含む、増殖性状態、例えば、がん（例えば、固形腫瘍を伴うがん）等の治療における使用のための組合せが提供される。

【0163】

本発明の更なる一態様では、本明細書にて上記したものから場合により選択される、別の抗腫瘍剤と組み合わせた、がんの治療における使用のための本発明に係る化合物または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物が提供される。

30

【0164】

「組合せ」は、本明細書にて、これが、同時の、別々のまたは逐次的な投与を意味することが理解されるものである。本発明の一態様にて、「組合せ」は、同時投与を意味する。本発明の別の態様では、「組合せ」は、別々の投与を意味する。本発明の更なる一態様では、「組合せ」は、逐次的な投与を意味する。投与が、逐次的または別々である場合、第 2 の構成成分を投与する上での遅延は、例えば、組合せの有益な効果を失うものであるべきではない。

【0165】

本発明の更なる一態様によれば、薬学的に許容される希釈剤または担体と合わせた、抗腫瘍剤（本明細書にて上記したものから場合により選択される。）と組み合わせた本発明に係る化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物もしくは溶媒和物を含む医薬組成物が提供される。

40

【実施例】

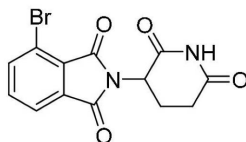
【0166】

〔化学合成〕

< 4－ブロモ－2－（2，6－ジオキソピペリジン－3－イル）イソインドリン－1，3－ジオン >

50

【化 4 6】



【0167】

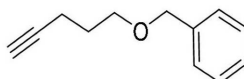
3-ブロモフタル酸無水物 (840 mg および 3.70 mmol)、3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩 (667 mg および 4.07 mmol) および酢酸ナトリウム (364 mg および 4.44 mmol) を (氷) 酢酸 (30 mL) 中に懸濁させ、140 °C で一晩加熱した。反応物を 25 °C まで冷却し、真空中で濃縮し、水 (30 mL) を粗製物に加えた。固体を濾別して、オフホワイト色固体として 4-ブロモ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン (730 mg、59%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.79 (見かけ上 t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 1H). m/z (ES⁺) = 336.7.

10

【0168】

< ((ペンタ-4-イン-1-イルオキシ) メチル) ベンゼン >

【化 4 7】



20

【0169】

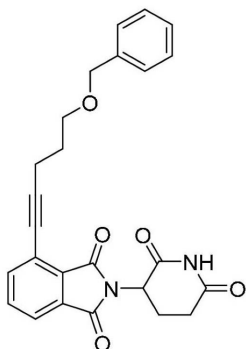
NaH (1.9 g、47.6 mmol) を THF (95 mL) に懸濁させ、4-ペンチノール (2.0 g、23.8 mmol) を 0 °C で滴加した。次いで、ベンジルブロミド (2.6 mL、21.9 mmol) を滴加し、一晩攪拌させた。飽和水性塩化アンモニウム溶液 (50 mL) を加え、混合物を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、有機物を MgSO₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20:1、ヘキサン:EtOAc) によって精製し、クリーンな分画を真空中で濃縮して、黄色油として ((ペンタ-4-イン-1-イルオキシ) メチル) ベンゼン (2.0 g、52%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.32-7.07 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 3.49 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.23 (td, J = 7.1, 2.6 Hz, 2H), 1.85 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.78-1.69 (m, 2H).

30

【0170】

< 4-(5-(ベンジルオキシ)ペンタ-1-イン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1,3-ジオン >

【化 4 8】



40

【0171】

50

4-ブロモ-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(1000mgおよび2.97mmol)、ペンタ-4-イン-1-イルオキシメチル)ベンゼン(1030mgおよび5.95mmol)、ヨウ化銅(66mgおよび0.35mmol)およびPd(PPh₃)₂Cl₂(126mgおよび0.18mmol)をDMF(10mL)中に懸濁させた。反応物をアルゴンで3回パージし、排気した後、NEt₃(10mL)を加え、さらに3回パージし、排気し、60℃まで一晩加熱した。反応混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(3×50mL)で抽出し、MgSO₄で乾燥し、濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(3:1、ヘキサン:EtOAc)によって精製し、クリーンな分画を取り、真空中で濃縮して、褐色固体として4-(5-(ベンジルオキシ)ペンタ-1-イン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(850mg、66%)を得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.01 (br.s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 5H), 4.90 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.62 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.90 - 2.64 (m, 3H), 2.59 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 2H). m/z (ES⁺) = 431.3.

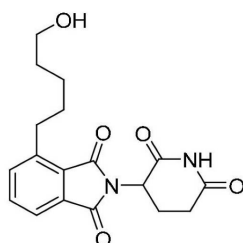
10

【0172】

<2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(5-ヒドロキシペンチル)イソインドリン-1,3-ジオン>

【化49】

20



【0173】

4-(5-(ベンジルオキシ)ペンタ-1-イン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(126mg、0.21mmol)をEtOH(10mL)に懸濁させた。炭素上のパラジウム(10% w/w、20mgおよび0.023mmol)をアルゴン下に加えた後、水素バルーンを取り付け、25℃で一晩攪拌した。反応物をEtOH(40mL)で希釈し、セライトに通して濾過し、濾液を真空中で濃縮して、白色固体として2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(5-ヒドロキシペンチル)イソインドリン-1,3-ジオン(50mg、49%)を得た。mp: 176~178℃。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.67 - 7.50 (m, 3H), 5.03 (dd, J = 12.5, 5.5 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.05 - 2.98 (m, 2H), 2.84 - 2.57 (m, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.67 - 1.53 (m, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H), 1.41 - 1.33 (m, 2H). m/z (ES⁺) = 345.1.

30

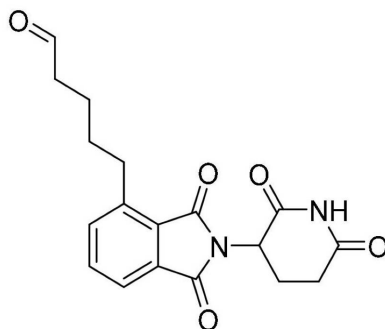
40

【0174】

<5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)ペンタナール>

50

【化50】



10

【0175】

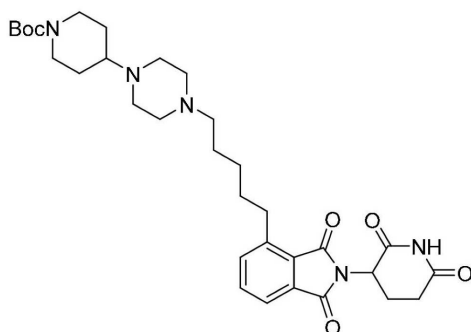
2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(5-ヒドロキシペンチル)イソインドリン-1,3-ジオン(623mg、1.80mmol)をDCM(20mL)に懸濁させ、ピリジニウムクロクロマート(582mg、2.70mmol)を1回で加え、25℃で3時間攪拌させた。次いで、Fluorosilを反応混合物に加え、さらに1時間攪拌させた後、セライトのパッドに通して濾過し、セライトパッドをDCM(50mL)で洗浄し、有機物を濃縮して、灰色固体として5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)ペンタナールが残った。 m/z (ES^+) = 343.3

20

【0176】

<tert-ブチル4-(4-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート>

【化51】



30

【0177】

1-(1-Boc-ピペルジン(piperdine)-4-イル)-ピペラジン(39mg、0.13mmol)を4Åモレキュラーシーブ上で無水DCM(10mL)に懸濁させ、10分間攪拌した。5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)ペンタナール(42mg、0.13mmol)を加え、3時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(82mg、0.39mmol)を加え、25℃で3時間攪拌した。水(20mL)を加え、DCM(2×30mL)で抽出した。有機物をMgSO₄で乾燥し、真空中で濃縮して、無色油としてtert-ブチル4-(4-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(40mg、54%(2ステップ))を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 7.65(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56(見かけ上t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45(d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.94 - 4.85(m, 1H), 4.13 - 3.99(m, 2H), 3.00(td, J = 7.4, 4.2 Hz, 2H), 2.88 - 2.21(m, 14H), 2.12 - 2.04(m, 1H), 1.80 - 1.42(m, 9H), 1.38-1.28(m, 12H).. m/z (ES^+) = 596.0.

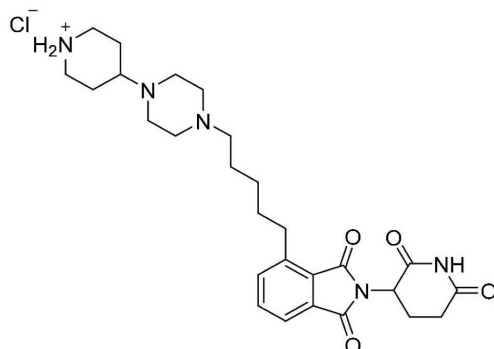
40

50

【0178】

<4-(4-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イウム塩酸塩>

【化52】



10

【0179】

tert-ブチル 4-(4-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (40 mg、0.067 mmol) を THF (5 mL) に懸濁させた。ジオキサン中の HCl (4 N、3 mL) を加え、25℃で一晩攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、白色固体として 4-(4-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)ペンチル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イウム塩酸塩 (32 mg、92%) が残った。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H, NH(イミド)), 7.84 - 7.65 (m, 3H), 5.15 (dd, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.16 - 3.00 (m, 4H), 2.99 - 2.78 (m, 4H), 2.68 - 2.53 (m, 2H), 2.40 - 1.83 (m, 7H), 1.82 - 1.69 (m, 4H), 1.63 (h, J = 6.8, 5.8 Hz, 2H), 1.56 - 1.46 (m, 2H). 2つの脂肪族プロトンがDMSOピークに隠れて不明. m/z (ES⁺) = 495.9.

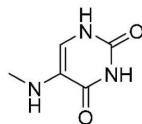
20

30

【0180】

<5-(メチルアミノ)ピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオン>

【化53】



【0181】

5-ブロモウラシル (19.10 g、100.00 mmol) を 40% 水性メチルアミン (160 mL) に懸濁させ、80℃で一晩加熱した。反応物を RT まで冷却し、3 M 水性 HCl を用いて酸性化し、白色沈殿物が生成し、それを濾過し、水で洗浄して、白色固体として 5-(メチルアミノ)ピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオン (9.3 g、66%) を得た。²mp: 199~202℃。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 6.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.46 (q, J = 5.5 Hz, 1H) (DMSOピークに隠れている Me ピーク). m/z (ES⁺) = 141.1.

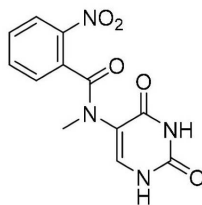
40

【0182】

<N-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)-N-メチル-2-ニトロベンズアミド>

50

【化 5 4】



【0183】

5-(メチルアミノ)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(2.00g、14.80mmol)をTHF(10mL)に懸濁させ、0℃で冷却し、水性NaOH(2M、20mL)を加え、続いて2-ニトロベンゾイルクロリド(2.30mL、17.8mmol)を滴加した。次いで、付加反応物を25℃まで加温し、48時間攪拌した。反応物を4M水性HClを用いてpH4まで酸性化し、48時間まで静置した。固体を濾過し、水で洗浄して、白色固体としてN-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)-N-メチル-2-ニトロベンズアミド(2.60g、61%)を得た。²mp:259~261℃(分解した)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.35 (s, 1H), 10.88 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 8.2, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 3.15 (s, 3H)

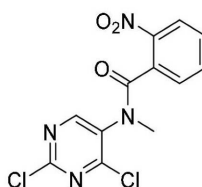
10

20

【0184】

<N-(2,4-ジクロロピリミジン-5-イル)-N-メチル-2-ニトロベンズアミド>

【化 5 5】



30

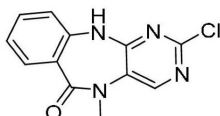
【0185】

N-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)-N-メチル-2-ニトロベンズアミド(9.00g、27.6mmol)をオキシ塩化リン(50mL)およびN,N-ジメチルアニリン(2.5mL)に懸濁させた。反応物を100℃まで18時間加熱した後、25℃まで冷却した。真空中で濃縮し、粗製物を次のステップ(還元および環化)にそのまま取り入れた。²

【0186】

<2-クロロ-5-メチル-5,11-ジヒドロ-6H-ベンゾ[e]ピリミド[5,4-b][1,4]ジアゼピン-6-オン>

【化 5 6】



40

【0187】

N-(2,4-ジクロロピリミジン-5-イル)-N-メチル-2-ニトロベンズアミド(27.6mmolと仮定した)の粗製物を酢酸(100mL)に懸濁させ、Fe粉末(9.1g)を加え、60℃まで4時間加熱した。反応物を25℃まで冷却し、酢酸を真空中で除去し、粗製物をDCM/MeOH(50mL/20mL)中で可溶化し、セライ

50

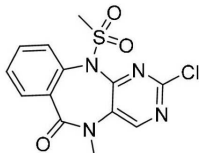
トに通して濾過し、濃縮して、白色固体が残った。冷 EtOH を加え、固体を濾過によって収集して、白色固体として 2-クロロ-5-メチル-5, 11-ジヒドロ-6H-ベンゾ[e]ピリミド[5, 4-b][1, 4]ジアゼピン-6-オン (5.8 g、82% (2ステップ)) を得た。²mp: 196~201℃。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.22 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 1H), 7.13 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.51 (s, 3H). m/z = 261.2 (³⁵Cl), 263.2 (³⁷Cl).

【0188】

<2-クロロ-5-メチル-11-(メチルスルホニル)-5, 11-ジヒドロ-6H-ベンゾ[e]ピリミド[5, 4-b][1, 4]ジアゼピン-6-オン>

10

【化57】



【0189】

2-クロロ-5-メチル-5, 11-ジヒドロ-6H-ベンゾ[e]ピリミド[5, 4-b][1, 4]ジアゼピン-6-オン (200 mg、0.77 mmol) を THF (10 mL) に懸濁させた。水素化ナトリウム (鉱油中の 60% 懸濁液 61 mg、1.53 mmol) を 0℃ で加え、1 時間攪拌した。メタンスルホニルクロリド (0.13 mL および 1.53 mmol) を滴加し、1 時間攪拌した。反応を水 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (3×20 mL) で抽出し、有機物を MgSO₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (1:1、ヘキサン: EtOAc) によって精製し、クリーンな分画を取り、真空中で濃縮して、白色固体として 2-クロロ-5-メチル-11-(メチルスルホニル)-5, 11-ジヒドロ-6H-ベンゾ[e]ピリミド[5, 4-b][1, 4]ジアゼピン-6-オン (151 mg、61%) を得た。²mp: 101~104℃。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (s, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.54 (ddd, J = 8.2, 5.9, 2.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (s, 3H). m/z (ES⁺) = 339.2 (³⁵Cl), 341.2 (³⁷Cl).

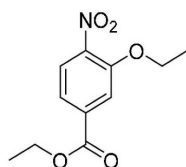
20

30

【0190】

<エチル 3-エトキシ-4-ニトロベンゾエート>

【化58】



40

【0191】

3-ヒドロキシ-4-ニトロベンゾニック (nitrobenzonic) 酸 (1.0 g、5.46 mmol)、炭酸カリウム (3.00 g、16.45 mmol) を DMF (20 mL) 中に懸濁させた。ヨードエタン (1.3 mL、21.74 mmol) を滴加し、25℃ で 18 時間攪拌した。水 (50 mL) を反応混合物に加え、EtOAc (3×50 mL) で抽出し、有機物をブライン (30 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、真空中で濃縮して、橙色油としてエチル 3-エトキシ-4-ニトロベンゾエート (1.01 g、83%) が残った。²¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (見かけ上 s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 4.48 - 4.39 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.31 - 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.50 (t, J = 6.9

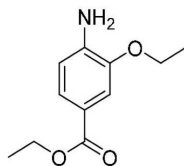
50

Hz, 3H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0192】

<エチル 4-アミノ-3-エトキシベンゾエート>

【化59】



10

【0193】

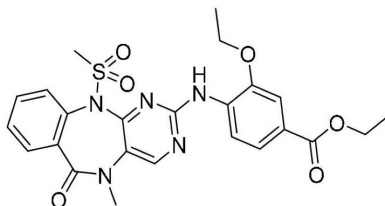
エチル 3-エトキシ-4-ニトロベンゾエート (570 mg, 2.39 mmol) を EtOH (10 mL) および THF (10 mL) に懸濁させた。炭素上のパラジウム (10% w/w, 20 mg, 0.23 mmol) をアルゴン下に加え、次いで、反応ミックスを水素雰囲気中に置き、18時間攪拌した。反応物を EtOH (20 mL) で希釈し、セライトに通して濾過し、真空中で濃縮して、褐色固体としてエチル 4-アミノ-3-エトキシベンゾエート (500 mg, 100%) を得た。²mp: 86~88°C. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.18 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H). m/z (ES⁺) = 210.0.

20

【0194】

<エチル 3-エトキシ-4-((5-メチル-11-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピリミド[5,4-b][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)ベンゾエート>

【化60】



30

【0195】

2-クロロ-5-メチル-11-(メチルスルホニル)-5,11-ジヒドロ-6H-ベンゾ[e]ピリミド[5,4-b][1,4]ジアゼピン-6-オン (270 mg, 1.04 mmol)、エチル 4-アミノ-3-エトキシベンゾエート (261 mg, 1.25 mmol)、K₂CO₃ (828 mg, 6.00 mmol) および tBuXPhos Gen 3 プレ触媒 (65 mg, 0.08 mmol) を tBuOH (15 mL) 中に懸濁させ、排気し、アルゴンで3回パージし、次いで、100°Cで18時間加熱した。水 (50 mL) を加え、EtOAc (3×30 mL) で抽出し、MgSO₄で乾燥し、真空中で濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10:1、トルエン:EtOAc) によって精製し、クリーンな分画を取り、減圧下で濃縮して、橙色油としてエチル 3-エトキシ-4-((5-メチル-11-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピリミド[5,4-b][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)ベンゾエート (110 mg, 23%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (dt, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 4.37 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.49 (s, 3H, N-Me), 1.51 (t, J = 7.

40

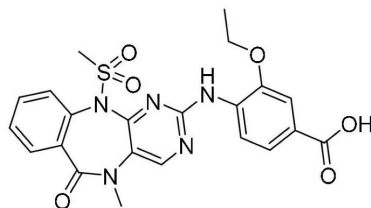
50

0 Hz, 3H), 1.40 (t, J = 7.2, 3H). m/z = 511.1.

【0196】

<3-エトキシ-4-((5-メチル-11-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピリミド[5,4-b][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)安息香酸>

【化61】



10

【0197】

3-エトキシ-4-((5-メチル-11-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピリミド[5,4-b][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)安息香酸 (40 mg, 0.08 mmol) および LiOH (10 mg, 0.43 mmol) を THF (5 mL)、H₂O (1 mL) および MeOH (1 mL) 中に懸濁させ、25℃で19時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、粗製物を DCM (50 mL) に溶解し、1 M 水性塩酸 (2×30 mL) で洗浄した。有機物を MgSO₄ で乾燥し、真空中で濃縮して、白色固体として3-エトキシ-4-((5-メチル-11-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピリミド[5,4-b][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)安息香酸 (30 mg, 77%) を得た。mp: 265~266℃. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.81 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 4.16 (見かけ上qt, J = 7.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H, N-Me), 3.50 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H). m/z (ES⁺) = 484.3.

20

【0198】

【方法A】

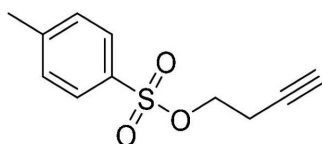
アルキンアルコール (1 当量)、TsCl (1.2 当量)、触媒 DMAP および NEt₃ (3 当量) を DCM (0.1 mM) 中で可溶化し、25℃で17時間攪拌した。飽和水性 NaHCO₃ (20 mL) を加え、粗製物を DCM (2×20 mL) で抽出し、有機物を合わせ、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。粗材料をさらに精製せずに次のステップに取り入れた。

30

【0199】

<ブター-3-イン-1-イル 4-メチルベンゼンスルホネート>

【化62】



40

【0200】

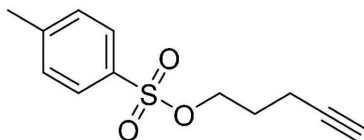
方法Aを使用して合成した。553 mg, 44%. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.58 (td, J = 7.0, 2.7 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.99 (t, J = 2.7 Hz, 1H).

【0201】

<ペンター-4-イン-1-イル 4-メチルベンゼンスルホネート>

50

【化 6 3】



【0202】

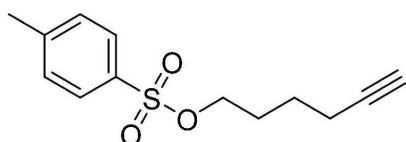
方法Aを使用して合成した。600mg、57%¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.16 (td, J = 7.0, 2.7 Hz, 2H), 1.92 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 2H).

10

【0203】

<ヘキサ-5-イン-1-イル4-メチルベンゼンスルホネート>

【化 6 4】



20

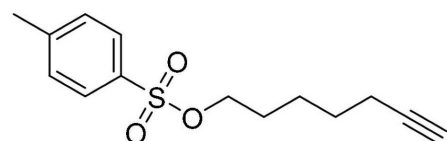
【0204】

方法Aを使用して合成した。1.01g、62%¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.08 (td, J = 6.8, 2.7 Hz, 2H), 1.86 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.64 - 1.54 (m, 2H), 1.46 - 1.29 (m, 4H).

【0205】

<ヘプタ-6-イン-1-イル4-メチルベンゼンスルホネート>

【化 6 5】



30

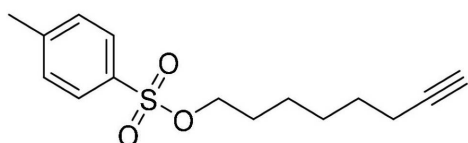
【0206】

方法Aを使用して合成した。次のステップにそのまま取り入れた材料。

【0207】

<オクタ-7-イン-1-イル4-メチルベンゼンスルホネート>

【化 6 6】



40

【0208】

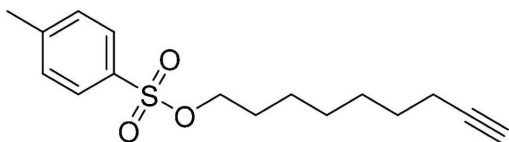
方法Aを使用して合成した。次のステップにそのまま取り入れた材料。

【0209】

<ノナ-8-イン-1-イル4-メチルベンゼンスルホネート>

50

【化 6 7】



【0 2 1 0】

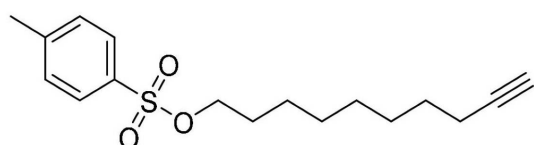
方法 A を使用して合成した。2.5 g、65% ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.95 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.09 (td, $J = 7.1, 2.7$ Hz, 2H), 1.86 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.44 - 1.38 (m, 2H), 1.33 - 1.13 (m, 6H).

10

【0 2 1 1】

<デカ-9-イン-1-イル 4-メチルベンゼンスルホネート>

【化 6 8】



【0 2 1 2】

方法 A を使用して合成した。500 mg、61%。

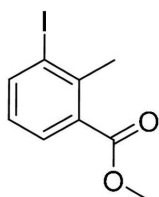
^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.01 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.43 (d, $J = 14.4$ Hz, 3H), 2.16 (td, $J = 7.1, 2.6$ Hz, 2H), 1.93 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.63 (d, $J = 14.3$ Hz, 4H), 1.50 (dq, $J = 14.6, 6.9$ Hz, 2H), 1.43 - 1.19 (m, 11H).

20

【0 2 1 3】

<メチル 3-ヨード-2-メチルベンゾエート>

【化 6 9】



30

【0 2 1 4】

3-ヨード-2-メチルベンゾニック (methylbenzonic) 酸 (1.00 g、3.81 mmol) を MeOH (40 mL) に懸濁させた。SOCl₂ (0.28 mL、3.81 mmol) を 0°C で滴加し、80°C まで 2 時間加熱した。反応ミックスを真空中で濃縮した。残留物を飽和水性 NaHCO₃ (40 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出し、有機物を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、メチル 3-ヨード-2-メチルベンゾエート (0.85 g、80%) が残った。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.98 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 6.92 (見かけ上 t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

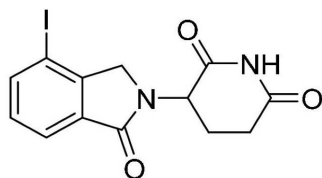
40

【0 2 1 5】

<3-(4-ヨード-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン>

50

【化 70】



【0216】

メチル 3-ヨード-2-メチルベンゾエート (850 mg、3.07 mmol) をジエチルカーボネート (8 mL) に懸濁させ、NBS (653 mg、3.69 mmol) および AIBN (101 mg、0.616 mmol) を 1 回で加え、80℃で 17 時間攪拌した。反応ミックスを真空中で濃縮し、次いで、MeCN (10 mL) に懸濁させ、3-アミノピペリドン塩酸塩 (595 mg、3.64 mmol) および NEt₃ (0.66 mL、4.66 mmol) を加え、80℃で 17 時間加熱した。反応ミックスを冷却し、真空中で濃縮し、水 (25 mL) を加え、生じた固体を濾過して、紫色固体として 3-(4-ヨード-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオンが残った。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (見かけ上 t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.10 (m, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.68 - 2.44 (m, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 1H).

【0217】

【方法 B】

アルキントシレート (1 当量)、4-ピペルジン (piperzine) -1-イル-ピペリジン-1-カルボオキシル (carboxylic) 酸 tert-ブチルエステル (2 当量)、Cs₂CO₃ (3 当量) および NaI (触媒的) を MeCN (0.1 mM) 中で可溶化した。反応ミックスを 80℃で 17 時間加熱した。反応ミックスを真空中で濃縮し、粗製物を EtOAc (30 mL で希釈し、飽和水性 NaHCO₃ (2 × 20 mL) で洗浄した。有機物を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製ミックスを次のステップに取り入れた。

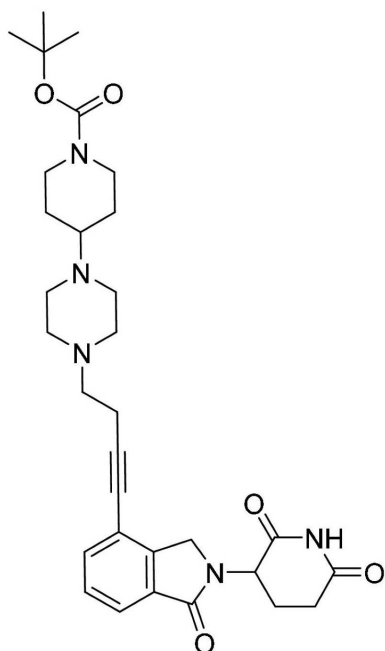
【0218】

3-(4-ヨード-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン (1 当量)、アルキン (2 当量)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.06 当量)、CuI (0.03 当量) は可溶化された DMF (0.1 mM) であり、アルゴンでパージし、NEt₃ (10 当量) を加え、80℃まで 2 時間加熱した。反応物を RT まで冷却し、H₂O (20 mL) を加え、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。有機物をセライト上で乾燥し、酸性の逆相によって精製し、クリーンな分画を取り、真空中で濃縮した。

【0219】

<tert-ブチル 4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ブター-3-イン-1-イル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (OS3 の中間体)>

【化 7 1】



10

【0 2 2 0】

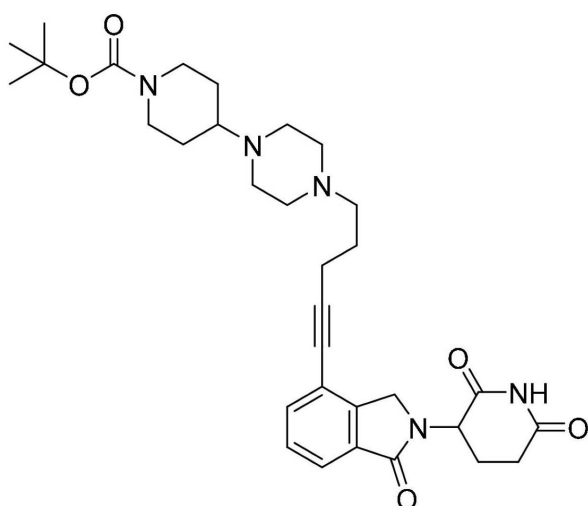
方法 B を使用して合成した。61 mg、10%。m/z (ES⁺) = 564.4,

20

【0 2 2 1】

<tert-ブチル 4- (4- (5- (2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル) ペンタ-4-イン-1-イル) ピペラジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (CE 207 の中間体) >

【化 7 2】



30

40

【0 2 2 2】

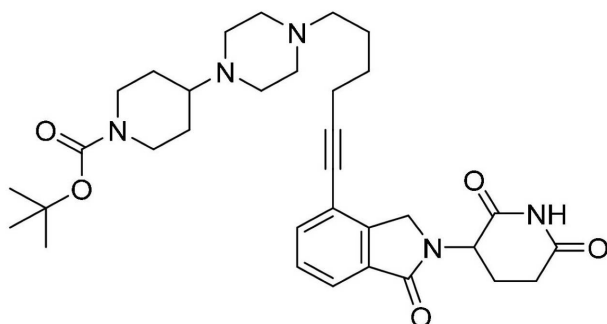
方法 B を使用して合成した。46 mg、64%。m/z (ES⁺) = 578.1

【0 2 2 3】

<tert-ブチル 4- (4- (5- (2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル) ヘキサ-5-イン-1-イル) ピペラジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (OS 4 の中間体) >

50

【化 7 3】



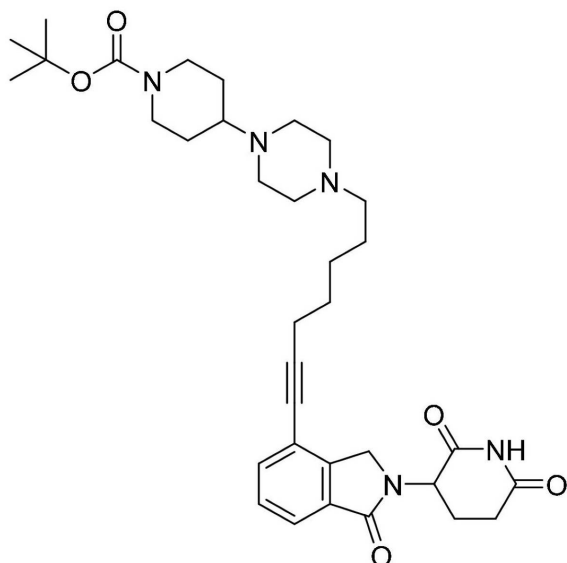
10

方法 B を使用して合成した。90 mg、33%。m/z (ES⁺) = 592.5

【0224】

<tert-ブチル 4-((4-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ヘプタ-6-イン-1-イル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (OS6 の中間体)>

【化 7 4】



20

30

【0225】

方法 B を使用して合成した。40 mg、41% m/z (ES⁺) = 626.5

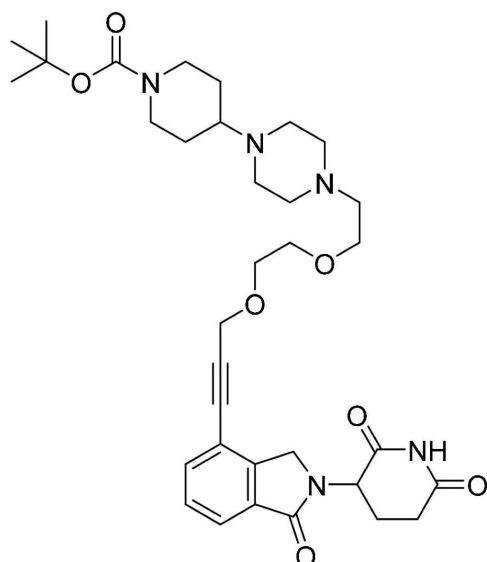
【0226】

<tert-ブチル 4-((4-(2-(2-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロパ-2-イン-1-イル)オキシ)エトキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (OS9 の中間体)>

40

50

【化 7 5】



10

【0 2 2 7】

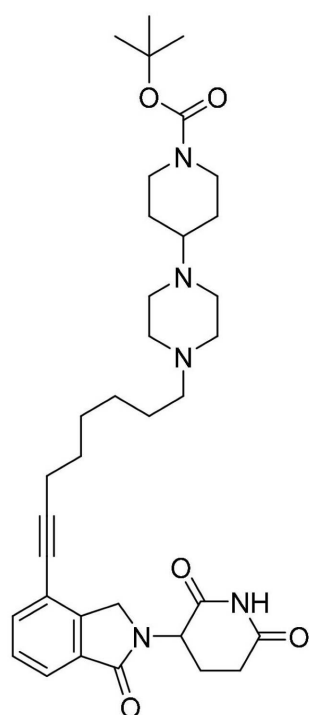
方法Bを使用して合成した。120mg、35%。m/z (ES⁺) = 638.5

【0 2 2 8】

<tert-ブチル 4-(4-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オクタ-7-イン-1-イル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (OS10の中間体)>

20

【化 7 6】



30

40

【0 2 2 9】

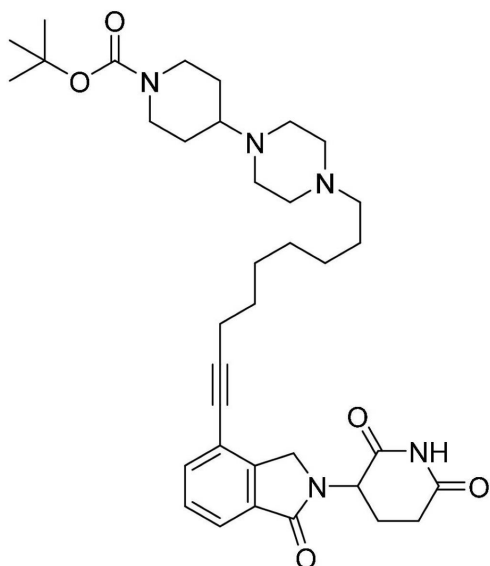
方法Bを使用して合成した。40mg 22%。m/z (ES⁺) = 620.4

【0 2 3 0】

<tert-ブチル 4-(4-(5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ノナ-8-イン-1-イル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (OS11の中間体)>

50

【化 7 7】



10

【0 2 3 1】

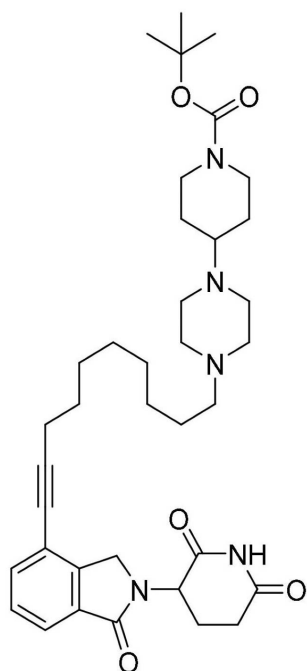
方法Bを使用して合成した。121mg、36%。m/z (ES⁺) = 634.1

【0 2 3 2】

20

<tert-ブチル 4- (4- (10- (2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル) デカ-9-イン-1-イル) ピペラジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (OS14 の中間体) >

【化 7 8】



30

40

【0 2 3 3】

方法Bを使用して合成した。100mg、32%。m/z (ES⁺) = 648.4

【0 2 3 4】

[方法C]

フタル酸無水物 (1当量) 3-アミノピペリジン-2, 6-ジオン塩酸塩 (1.2当量) および酢酸ナトリウム (1.2当量) を酢酸 (氷、0.1mmol) 中に懸濁させ、140℃で一晩加熱した。反応物を25℃まで冷却し、真空中で濃縮し、水 (30mL) で希釈し、固体を濾過して、所望の生成物を得た。これらの生成物は、MSでよくイオン化

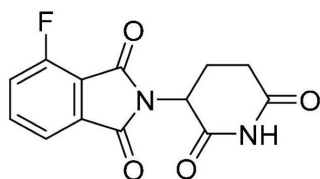
50

しない。

【0235】

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

【化79】



10

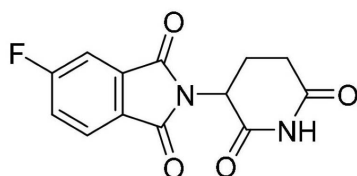
【0236】

方法Cにより合成した。800mg、48%

【0237】

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

【化80】



20

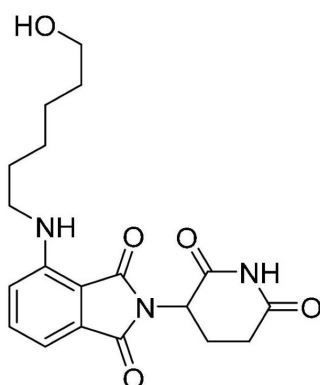
【0238】

方法Cにより合成した。800mg、48%

【0239】

<2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((6-ヒドロキシヘキシル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン>

【化81】



30

【0240】

4-フルオロ-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(200mg、0.72mmol)、6-アミノヘキサノール(84mg、0.72mmol)およびDIPEA(0.38mL、2.1mmol)をDMF(5mL)中に懸濁させ、80℃で17時間加熱した。反応物を冷却し、H₂O(30mL)で希釈し、これをEtOAc(3×10mL)で抽出し、有機物を合わせ、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し、材料を酸性の逆相によって精製して、褐色油として2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((6-ヒドロキシヘキシル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(30mg、11%)が残った。m/z(ES⁺) = 374.3

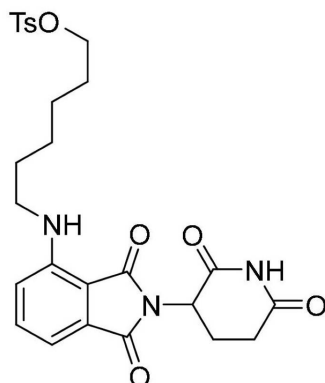
【0241】

40

50

< 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 4 - メチルベンゼンスルホネート >

【化 8 2】



10

【 0 2 4 2 】

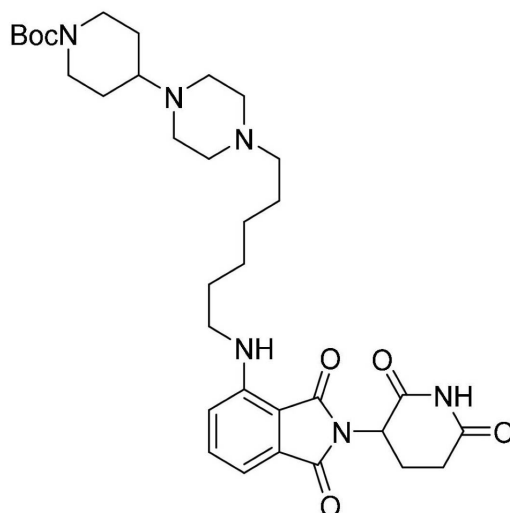
2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - ((6 - ヒドロキシヘキシル) アミノ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (3 0 m g 、 0 . 0 8 0 m m o l) 、 T s C l (1 7 m g 、 0 . 0 8 8 m m o l) および N E t ₃ (0 . 0 2 m L 、 0 . 1 2 m m o l) を D C M (5 m L) 中に懸濁させ、触媒量 D M A P を加え、2 5 ° C で 1 7 時間攪拌させた。反応ミックスを飽和水性重炭酸ナトリウム (1 5 m L) でクエンチし、D C M (3 × 1 0 m L) で抽出した。有機物を合わせ、M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。材料を次のステップにそのまま取り入れた。

20

【 0 2 4 3 】

< t e r t - ブチル 4 - (4 - (6 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) ヘキシル) ピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート >

【化 8 3】



30

40

【 0 2 4 4 】

前のステップからの材料を M e C N (5 m L) に取り、4 - ピペラジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - カルボオキシレート t e r t - ブチルエステル (5 8 m g 、 0 . 1 9 m m o l) 、 C s ₂ C O ₃ (6 1 m g 、 0 . 1 9 m m o l) および N a I (3 m g 、 0 . 0 3 m m o l) を加え、5 0 ° C まで 1 7 時間加熱した。次いで、材料を真空中で濃縮し、粗製物を飽和水性重炭酸ナトリウム (1 0 m L) に取り、E t O A c (3 × 1 0 m L) で抽出し、有機物を合わせ、M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。材料を酸性の逆相によって精製し、クリーンな分画を取り、真空中で濃縮して、t e r t - ブチル 4 - (4 -

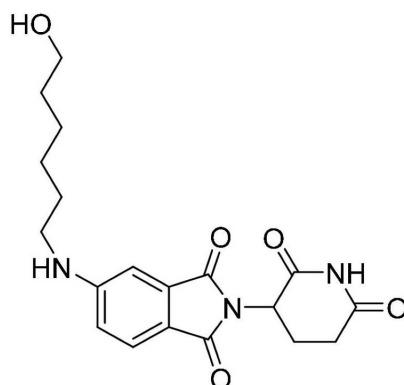
50

(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)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (11 mg、34%) が残った。m/z (ES⁺) = 625.2

【0245】

<2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-((6-ヒドロキシヘキシル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン>

【化84】



10

【0246】

4-フルオロ-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 (200 mg、0.72 mmol)、6-アミノヘキサノール (252 mg、2.1 mmol) および DIPEA (0.38 mL、2.1 mmol) を NMP (5 mL) 中に懸濁させ、80℃で17時間加熱した。反応物を冷却し、H₂O (30 mL) で希釈し、これを EtOAc (3×10 mL) で抽出し、有機物を合わせ、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し、材料を酸性の逆相によって精製して、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((6-ヒドロキシヘキシル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン (60 mg、22%) が残った。m/z (ES⁺) = 374.3

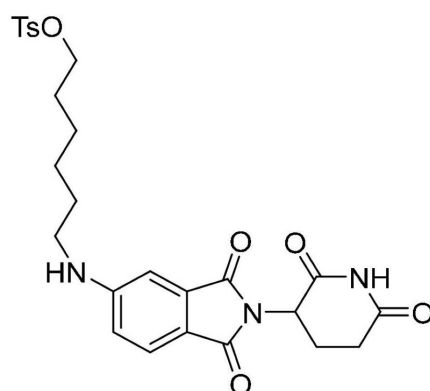
20

【0247】

<6-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アミノ)ヘキシル4-メチルベンゼンスルホネート>

30

【化85】



40

【0248】

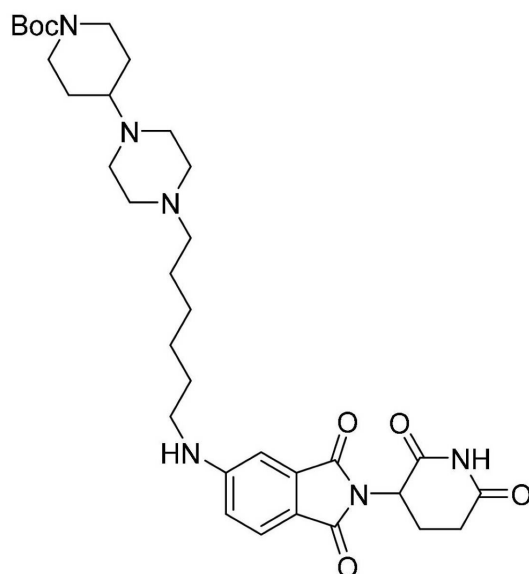
2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((6-ヒドロキシヘキシル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン (60 mg、0.16 mmol)、TsCl (36 mg、0.19 mmol) および NEt₃ (0.07 mL、0.48 mmol) を DCM (3 mL) 中に懸濁させ、触媒量 DMAP を加え、25℃で17時間撹拌させた。反応ミックスを飽和水性重炭酸ナトリウム (15 mL) でクエンチし、DCM (3×10 mL) で抽出した。有機物を合わせ、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。材料を次のステップにそのまま取り入れた。

50

【0249】

<tert-ブチル 4- (4- (6- ((2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル) アミノ) ヘキシル) ピペラジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート>

【化86】



10

20

【0250】

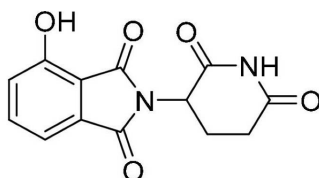
前のステップからの材料を MeCN (5 mL) に取り、4-ピペリジン-1-イル-ピペリジン-1-カルボキシ酸 tert-ブチルエステル (58 mg、0.19 mmol)、Cs₂CO₃ (61 mg、0.19 mmol) および NaI (3 mg、0.03 mmol) を加え、50℃まで17時間加熱した。次いで、材料を真空中で濃縮し、粗製物を飽和水性重炭酸ナトリウム (10 mL) に取り、EtOAc (3×10 mL) で抽出し、有機物を合わせ、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。材料を酸性の逆相によって精製し、クリーンな分画を取り、真空中で濃縮して、tert-ブチル 4- (4- (6- ((2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) アミノ) ヘキシル) ピペラジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (11 mg、34%) が残った。m/z (ES⁺) = 625.3

30

【0251】

<2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4-ヒドロキシイソインドリン-1, 3-ジオン>

【化87】



40

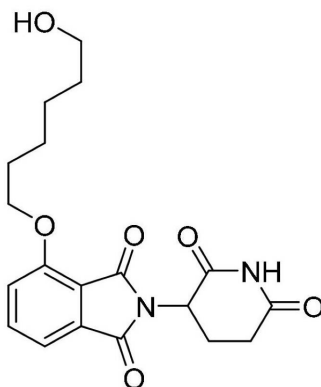
方法Cにより合成した。2.5 g、56%。m/z (ES⁺) = 273.1

【0252】

<2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4- ((6-ヒドロキシヘキシル) オキシ) イソインドリン-1, 3-ジオン>

50

【化 8 8】



10

【0253】

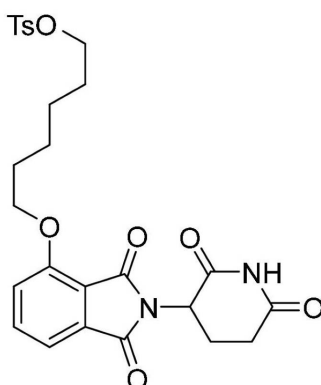
1, 6-ヘキサンジオール (212 mg、2.16 mmol) およびトリフェニルホスフィン (561 mg、2.16 mmol) を THF (5 mL) 中に懸濁させ、DIAD (0.42 mL、2.16 mmol) を溶液に滴加し、25℃で30分間撹拌させた。2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシイソインドリン-1, 3-ジオン (500 mg、1.80 mmol) を1回で加え、25℃で3時間撹拌させた。次いで、反応ミックスを真空中で濃縮し、水 (30 mL) を粗製物に加え、次いで、EtOAc (3×20 mL) で抽出し、有機物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。次いで、粗製物をEtOH (15 mL) に取り、ZnCl₂ (700 mg、5.49 mmol) を1回で加え、25℃でさらに17時間撹拌させた。次いで、混合物を濾過して、2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((8-ヒドロキシオクチル)オキシ)イソインドリン-1, 3-ジオン (600 mg、40%) が残った。m/z (ES⁺) = 375.3

20

【0254】

<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)オキシ)ヘキシル4-メチルベンゼンスルホネート>

【化 8 9】



30

【0255】

2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((6-ヒドロキシヘキシル)オキシ)イソインドリン-1, 3-ジオン (80 mg、0.21 mmol)、TsCl (50 mg、0.25 mmol)、NEt₃ (0.09 mL、0.63 mmol) および触媒DMAPをDCM (5 mL) 中に懸濁させ、25℃で17時間撹拌した。反応物を飽和水性重炭酸ナトリウム (3×10 mL) で希釈し、EtOAc (3×10 mL) で抽出し、有機物を合わせ、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、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)オキシ)ヘキシル4-メチルベンゼンスルホネート (75 mg、68%) が残った。

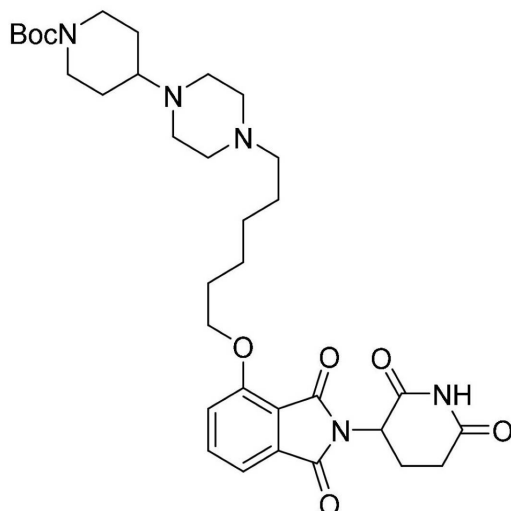
40

【0256】

50

<tert-ブチル 4- (4- (6- ((2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) オキシ) ヘキシル) ピペラジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート>

【化 90】



10

【0257】

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) オキシ) ヘキシル 4-メチルベンゼンスルホネート (75 mg、0.14 mmol)、tert-ブチル 4- (ピペラジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩 (86 mg、0.28 mmol)、Cs₂CO₃ (136 mg、0.42 mmol) および触媒 NaI を MeCN (5 mL) 中に懸濁させ、80℃まで17時間加熱した。反応物を冷却し、真空中で濃縮し、H₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。粗製物を酸性の逆相によって精製し、クリーンな分画を取り、真空中で濃縮して、tert-ブチル 4- (4- (6- ((2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) オキシ) ヘキシル) ピペラジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (50 mg、57%) が残った。m/z (ES⁺) = 626.4

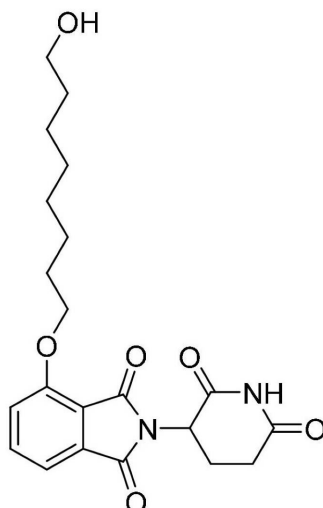
20

30

【0258】

<2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4- ((8-ヒドロキシオクチル) オキシ) イソインドリン-1, 3-ジオン>

【化 91】



40

50

【0259】

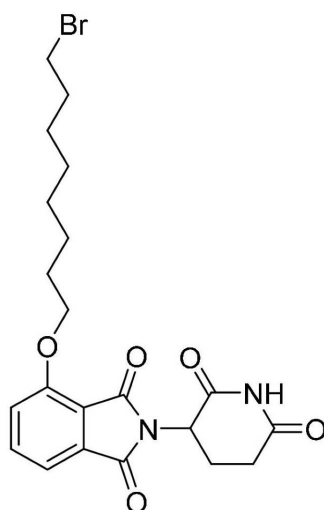
1, 8オクタジオール (1.6 g、10.99 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.15 g、4.36 mmol) を THF (40 mL) 中に懸濁させ、DIAD (0.8 mL、4.36 mmol) を溶液に滴加し、25℃で30分間撹拌させた。2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシイソインドリン-1, 3-ジオン (1.00 g、3.66 mmol) を1回に加え、25℃で3時間撹拌させた。次いで、反応ミックスを真空中で濃縮し、水 (30 mL) を粗製物に加え、次いで、EtOAc (3×20 mL) で抽出し、有機物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。次いで、粗製物をEtOH (30 mL) に取り、ZnCl₂ (1.36 g、10.99 mmol) を1回に加え、25℃でさらに17時間撹拌させた。次いで、混合物を濾過して、2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(8-ヒドロキシオクチル)オキシイソインドリン-1, 3-ジオン (600 mg、40%) が残った。m/z (ES⁺) = 403.1

10

【0260】

<4-(8-ブromoオクチル)オキシ-2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1, 3-ジオン>

【化92】



20

30

【0261】

2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(8-ヒドロキシオクチル)オキシイソインドリン-1, 3-ジオン (600 mg、1.48 mmol)、四臭化炭素 (738 mg、2.23 mmol) およびPPh₃ (596 mg、2.29 mmol) をTHF (20 mL) 中に懸濁させ、50℃まで17時間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、H₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。有機物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。次いで、粗製物をEtOH (30 mL) に取り、ZnCl₂ (600 mg、4.41 mmol) を1回に加え、25℃でさらに17時間撹拌させた。次いで、混合物を濾過し、濾液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc (1:5)) によって精製した。クリーンな分画を取り、真空中で濃縮して、4-(8-ブromoオクチル)オキシ-2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1, 3-ジオン (70 mg、10%) が残った。

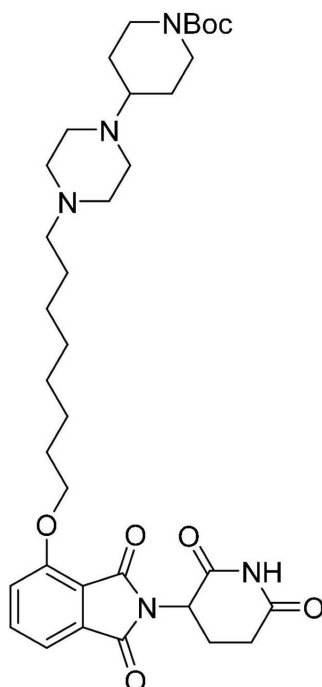
40

【0262】

<tert-ブチル 4-(4-(8-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)オクチル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート>

50

【化 9 3】



10

20

【0263】

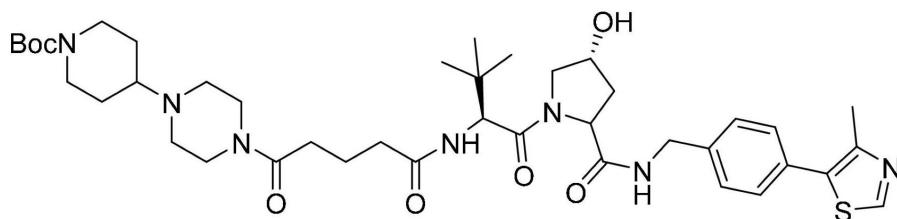
4-((8-ブロモオクチル)オキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(70mg、0.15mmol)、tert-ブチル4-(ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩(45mg、0.15mmol)、 Cs_2CO_3 (146mg、0.45mmol)および触媒NaIをMeCN(5mL)に懸濁させ、80℃まで17時間加熱した。反応ミックスを冷却し、真空中で濃縮し、粗製物を飽和水性重炭酸ナトリウム(15mL)でクエンチし、EtOAc(3×20mL)で抽出して、tert-ブチル4-(4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)オクチル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(70mg、71%)が残った。 m/z (ES^+) = 654.1.

30

【0264】

<tert-ブチル4-(4-(5-((2S)-1-((4R)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-5-オキソペンタノイル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート>

【化 9 4】



40

【0265】

VHL tocris(20mg、0.036mmol)、tert-ブチル4-(ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩(12mg、0.039mmol)およびHATU(16mg、0.043mmol)をDMF(1mL)中に懸濁させ、DIPEAを加え(12.5μL、0.072mmol)、25℃で1時間攪拌させた。EtOAc(10mL)で希釈し、ブライン(3×10mL)で洗浄し、MgS

50

O₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物を塩基性の逆相クロマトグラフィーによって精製し、クリーンな分画を取り、合わせ、真空中で濃縮して、無色油（22 mg、77%）が残った。m/z (ES⁺) = 810.5

【0266】

【方法D】

リガーゼバインダー（1当量）をDCM中で可溶化し、TFA（DCMの量の半分）をゆっくり加え、25℃で2時間攪拌した。反応ミックスを真空中で濃縮した。この粗材料に、3-エトキシ-4-（（5-メチル-11-（メチルスルホニル）-6-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピリミド[5,4-b][1,4]ジアゼピン-2-イル）アミノ）安息香酸（1当量）、HATU（3当量）およびDIPEA（5当量）を加え、DMFに懸濁させた。反応ミックスを17時間攪拌した。水（10 mL）を加え、EtOAc（3×10 mL）で抽出し、セライト上で乾燥し、酸性の逆相によって精製し、クリーンな分画を合わせて、所望の最終化合物が残った。

10

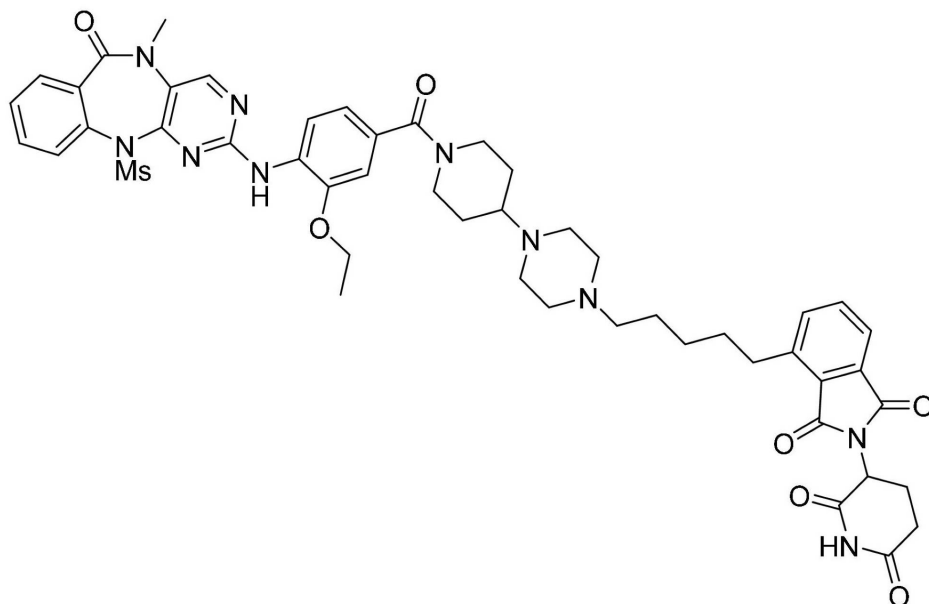
【0267】

【実施例1】：

<2-（2,6-ジオキソペリジン-3-イル）-4-（5-（4-（1-（3-エトキシ-4-（（5-メチル-11-（メチルスルホニル）-6-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピリミド[5,4-b][1,4]ジアゼピン-2-イル）アミノ）ベンゾイル）ペリジン-4-イル）ペラジン-1-イル）ペンチル）イソインドリン-1,3-ジオン（OS1）>

20

【化95】



30

【0268】

方法Dを使用して合成した。（7 mg、23%）。mp：190～192℃（分解）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.13 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.85 - 7.67 (m, 5H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.47 (ddd, J = 8.2, 6.3, 2.1 Hz, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.17 - 3.99 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.04 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 2.89 (ddd, J = 16.7, 13.7, 5.3 Hz, 3H), 2.69 - 2.52 (m, 4H), 2.30 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.45 - 1.29 (m, 4H), 1.24 (t, J = 6.8 Hz, 3H). 9つの脂肪族プロトンが水に隠れて不明。m/z (ES⁺) = 961.4

40

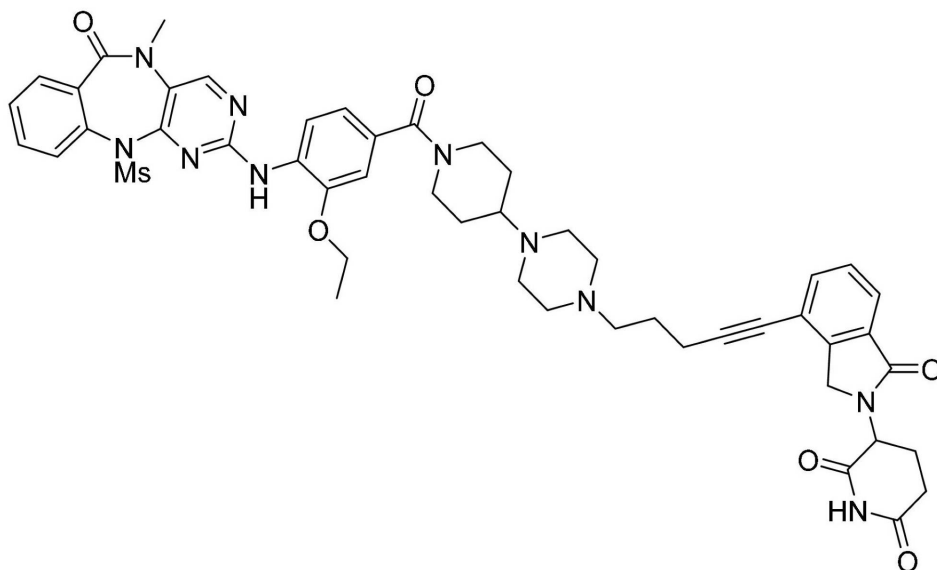
【0269】

【実施例2】：

50

< 3 - (4 - (5 - (4 - (1 - (3 - エトキシ - 4 - ((5 - メチル - 11 - (メチル
スルホニル) - 6 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [e] ピリミド [5 , 4
- b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イル) アミノ) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル)
ピペラジン - 1 - イル) ペンタ - 1 - イン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2
- イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (C E 2 0 7) >

【化 9 6】



10

20

【 0 2 7 0 】

方法 D を使用して合成した。10 mg、14 % m/z (ES⁺) = 941.1

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.83 - 7.68 (m, 3H), 7.55 - 7.42 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.27 (m, 3H), 4.16 - 4.03 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.18 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.9, 13.7, 5.5 Hz, 2H), 2.46 - 2.33 (m, 5H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.43 - 1.31 (m, 2H), 1.25 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

30

【 0 2 7 1 】

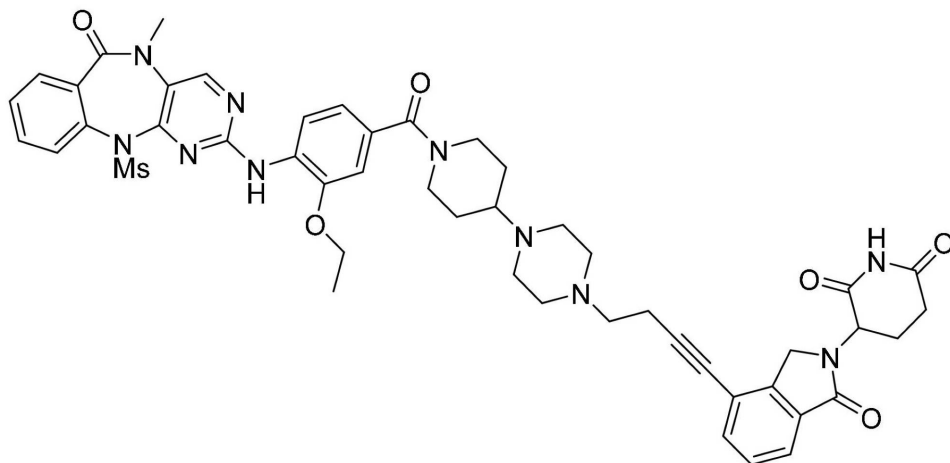
【実施例 3】：

< 3 - (4 - (4 - (4 - (1 - (3 - エトキシ - 4 - ((5 - メチル - 11 - (メチル
スルホニル) - 6 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [e] ピリミド [5 , 4
- b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イル) アミノ) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル)
ピペラジン - 1 - イル) ブタ - 1 - イン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2
- イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (O S 3) >

40

50

【化 9 7】



10

【0272】

方法Dを使用して合成した。24 mg、23%。m/z (ES⁺) = 929.3

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 3H), 7.72 - 7.64 (m, 3H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.2, 5.8, 2.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 - 4.32 (m, 2H), 4.22 - 4.09 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.73 - 2.59 (m, 2H), 2.53 - 2.41 (m, 1H), 2.13 (s, 2H), 2.13 - 1.95 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

20

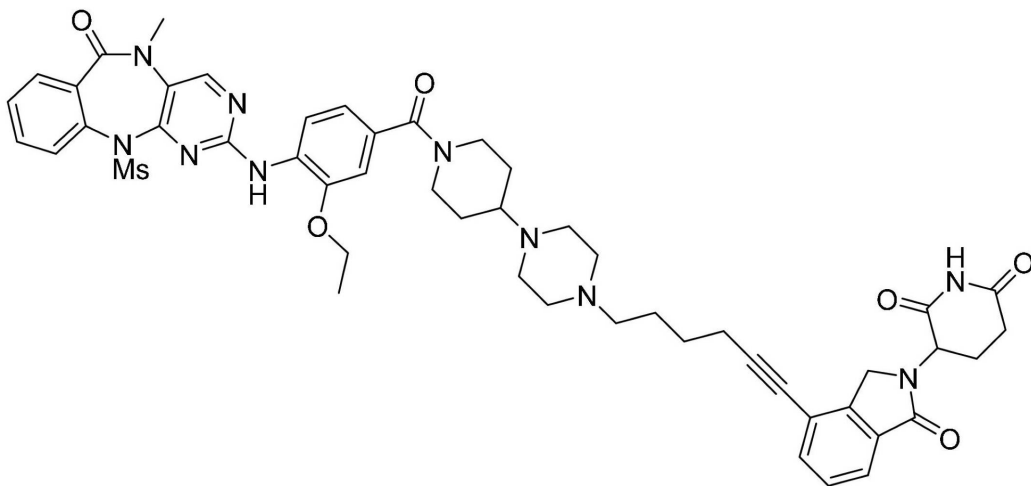
【0273】

【実施例4】：

<3-(4-(6-(4-(1-(3-エトキシ-4-(5-メチル-11-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピリミド[5,4-b][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ヘキサ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(OS4)>

30

【化 9 8】



40

【0274】

方法Dを使用して合成した。7 mg、18%。m/z (ES⁺) = 957.3 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1

50

H), 7.05 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.58 - 4.26 (m, 3H), 4.16 - 4.04 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.00 - 2.88 (m, 3H), 2.64 - 2.53 (m, 3H), 2.47 - 2.33 (m, 2H), 2.11 - 1.95 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 2H), 1.26 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

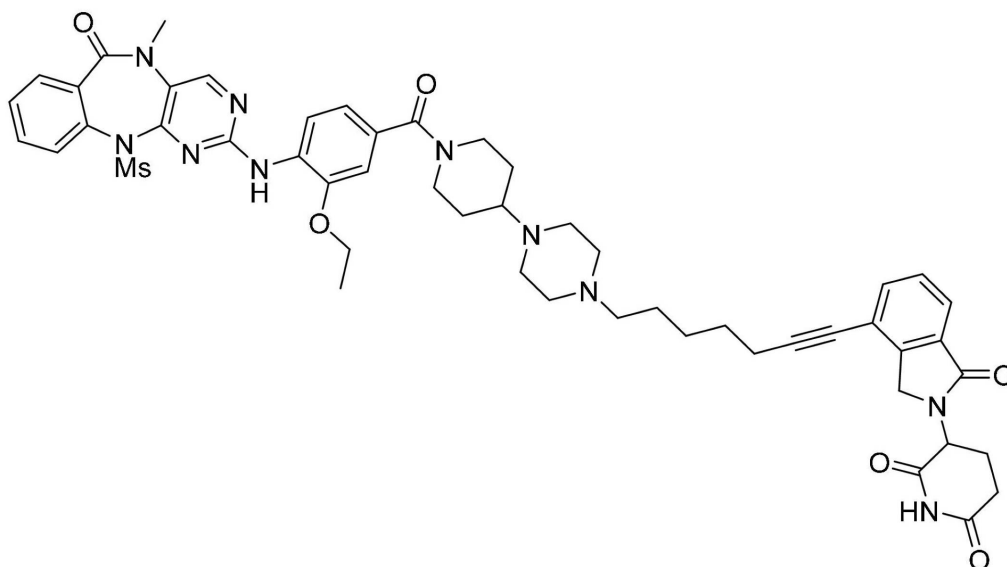
【0275】

【実施例5】：

<3-(4-(7-(4-(1-(3-エトキシ-4-((5-メチル-11-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピリミド[5,4-b][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ヘプタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(OS6)>

10

【化99】



20

【0276】

方法Dを使用して合成した。4mg、10%。m/z (ES⁺) = 971.4. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 27.5, 8.6 Hz, 2H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 7.18 - 7.01 (m, 1H), 5.16 - 5.08 (m, 1H), 4.97 - 4.83 (m, 1H), 4.59 - 4.33 (m, 4H), 4.30 - 4.16 (m, 2H), 3.90 - 3.75 (m, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.51 - 3.39 (m, 4H), 2.80 - 2.64 (m, 3H), 2.45 - 2.24 (m, 6H), 2.18 - 1.88 (m, 6H), 1.81 - 1.68 (m, 2H), 1.55 - 1.36 (m, 4H).

30

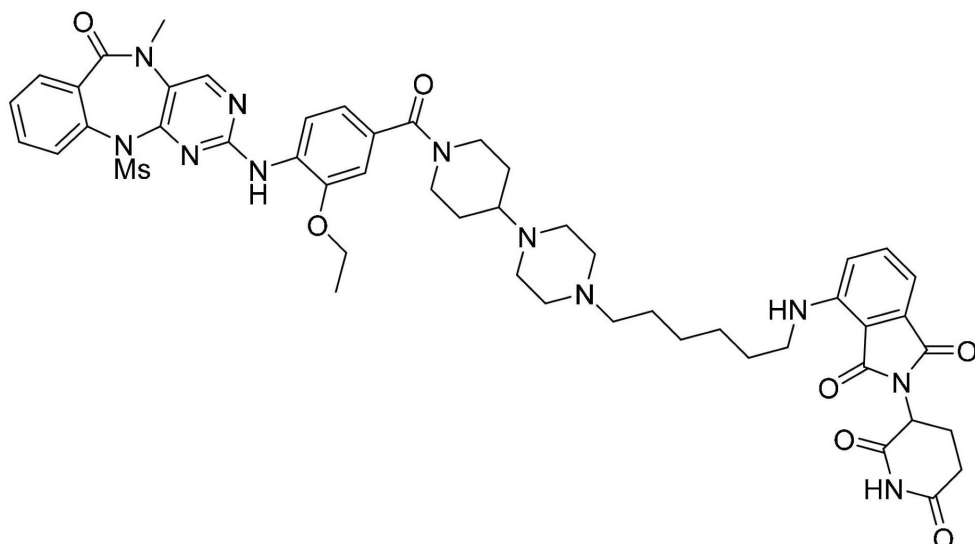
【0277】

【実施例6】：

<2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((6-(4-(1-(3-エトキシ-4-((5-メチル-11-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピリミド[5,4-b][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ヘキシル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(OS7)>

40

【化 1 0 0】



10

【 0 2 7 8】

方法Dを使用して合成した。11 mg、63% m/z (ES⁺) = 990.3

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.80 - 7.55 (m, 6H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.13 - 6.94 (m, 4H), 6.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 2H), 3.73 (s, 4H), 3.49 (s, 4H), 3.11 - 2.76 (m, 8H), 1.59 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 1.44 - 1.28 (m, 9H), 1.26 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

20

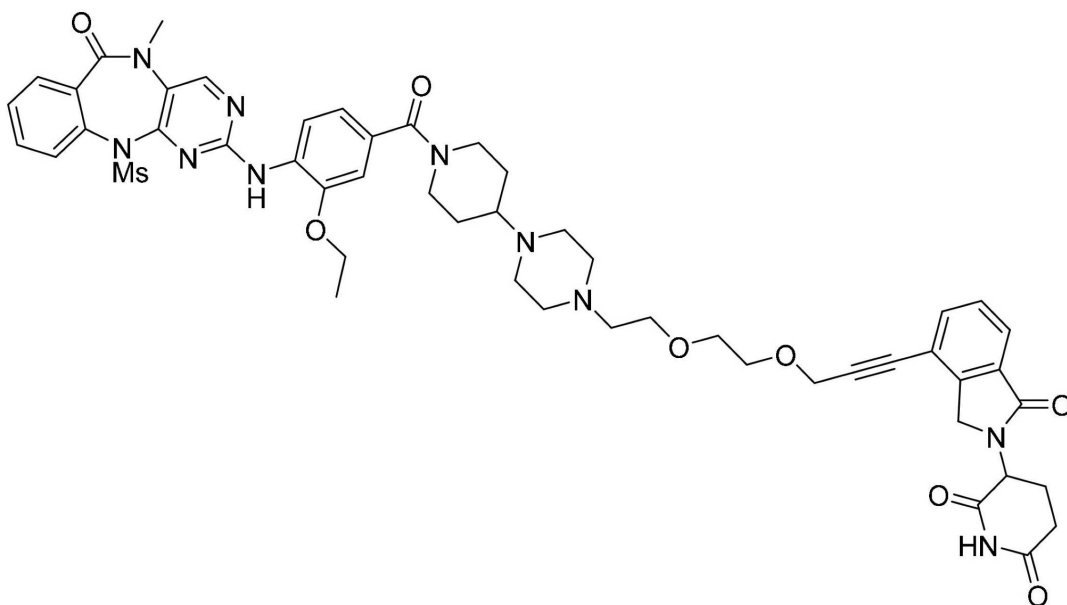
【 0 2 7 9】

【実施例 7】：

< 3 - (4 - (3 - (2 - (2 - (4 - (1 - (3 - エトキシ - 4 - ((5 - メチル - 1 - (メチルスルホニル) - 6 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [e] ピリミド [5 , 4 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 2 - イル) アミノ) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) エトキシ) プロパー - 1 - イン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン (OS 9) >

30

【化 1 0 1】



40

【 0 2 8 0】

50

方法Dを使用して合成した。9 mg、10%。m/z (ES⁺) = 1003.3

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 16.5, 7.7 Hz, 3H), 7.65 - 7.42 (m, 4H), 7.04 - 6.93 (m, 2H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.53 - 4.28 (m, 5H), 4.17 - 4.01 (m, 3H), 3.78 - 3.44 (m, 14H), 3.00 - 2.52 (m, 7H), 2.05 - 1.61 (m, 5H), 1.40 - 1.09 (m, 8H).

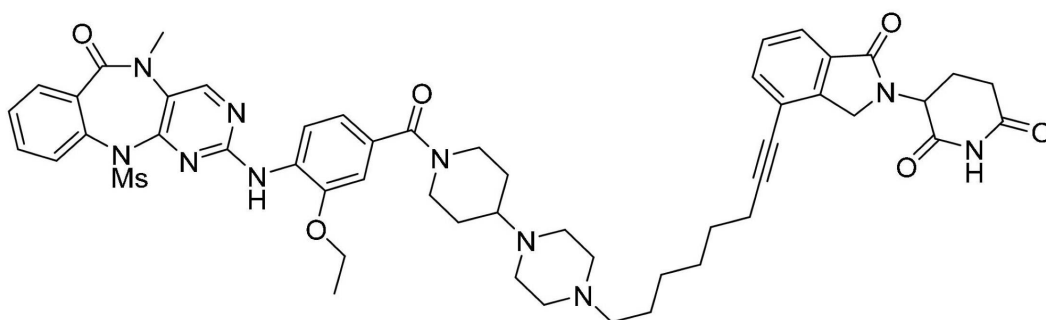
【0281】

【実施例8】：

<3-(4-(8-(4-(1-(3-エトキシ-4-((5-メチル-11-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピリミド[5,4-b][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)オクタ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(OS10)>

10

【化102】



20

【0282】

方法Dを使用して合成した。5 mg、8%。m/z (ES⁺) = 985.4,

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 3H), 7.66 - 7.59 (m, 3H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.04 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.49 - 4.27 (m, 3H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.90 (s, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.47 - 2.31 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.63 - 1.52 (m, 4H), 1.50 - 1.29 (m, 6H), 1.25 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

30

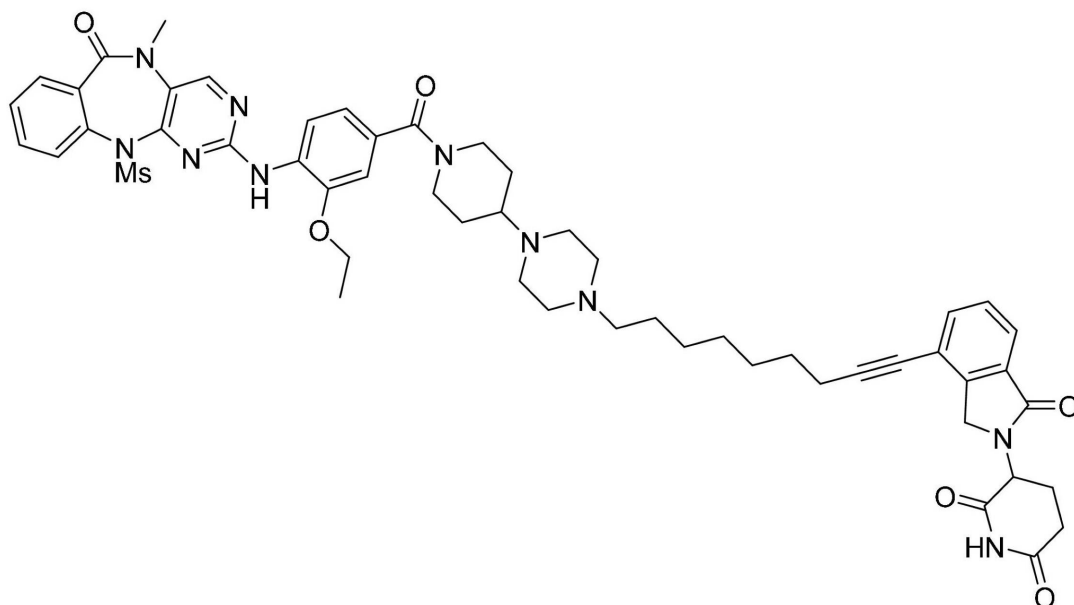
【0283】

【実施例9】：

<3-(4-(9-(4-(1-(3-エトキシ-4-((5-メチル-11-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピリミド[5,4-b][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ノナ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(OS11)>

40

【化 1 0 3】



10

【 0 2 8 4】

方法Dを使用して合成した。40 mg、60%。m/z (ES⁺) = 999.3

20

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 3H), 7.67 - 7.60 (m, 3H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.05 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54 - 4.24 (m, 3H), 4.20 - 4.03 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.98 - 2.89 (m, 2H), 2.68 - 2.58 (m, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.62 - 1.55 (m, 2H), 1.49 - 1.24 (m, 12H).

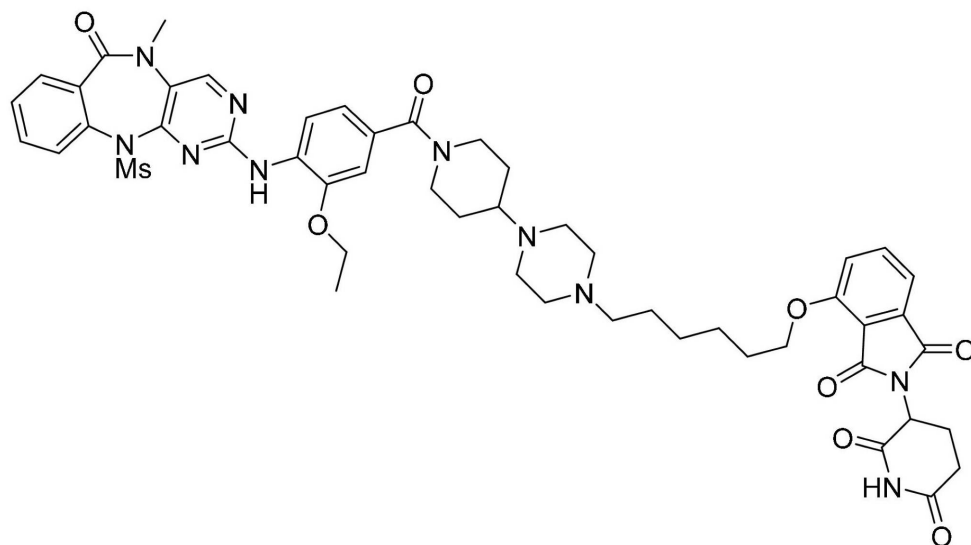
【 0 2 8 5】

【実施例 10】：

< 2 - (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 4 - ((6 - (4 - (1 - (3-エトキシ-4 - ((5-メチル-11 - (メチルスルホニル) - 6-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピリミド[5, 4-b][1, 4]ジアゼピン-2-イル) アミノ) ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) ヘキシル) オキシ) イソインドリン-1, 3-ジオン (OS 12) >

30

【化 1 0 4】



40

【 0 2 8 6】

50

方法Dを使用して合成した。3 mg、4 % m/z (ES⁺) = 990.1

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.88 - 7.71 (m, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 - 6.91 (m, 3H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.17 - 3.99 (m, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.09 - 2.63 (m, 4H), 2.44 - 1.70 (m, 7H), 1.63 - 1.02 (m, 8H), 0.91 - 0.80 (m, 1H).

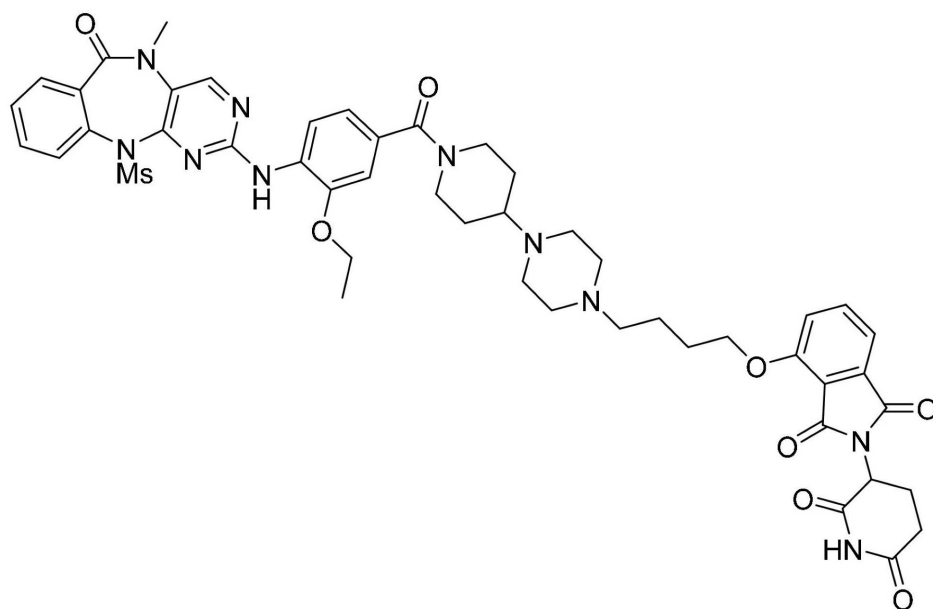
【0287】

【実施例11】：

<2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-(4-(1-(3-エトキシ-4-(5-メチル-11-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピリミド[5,4-b][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブトキシ)イソインドリン-1,3-ジオン(OS13)>

10

【化105】



20

30

【0288】

方法Dを使用して合成した。7 mg、11 % m/z (ES⁺) = 991.3

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.72 (m, 2H), 7.62 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.14 - 6.91 (m, 2H), 5.09 (dd, J = 13.0, 5.4 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.49 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.14 - 2.84 (m, 5H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 3H), 1.66 (s, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.46 - 1.32 (m, 3H), 1.31 - 1.22 (m, 3H).

【0289】

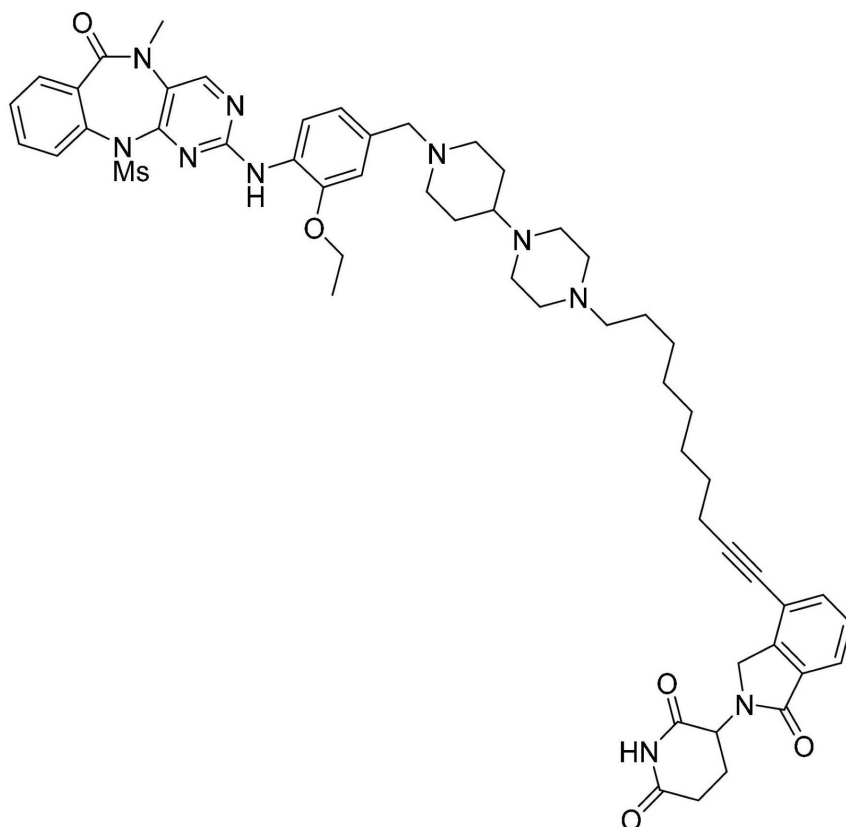
40

【実施例12】：

<3-(4-(10-(4-(1-(3-エトキシ-4-(5-メチル-11-(メチルスルホニル)-6-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピリミド[5,4-b][1,4]ジアゼピン-2-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)デカ-1-イン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(OS14)>

50

【化 1 0 6】



10

20

【0 2 9 0】

方法 D を使用して合成した。12 mg、15% m/z (ES⁺) = 1013.2

【0 2 9 1】

【実施例 13】：

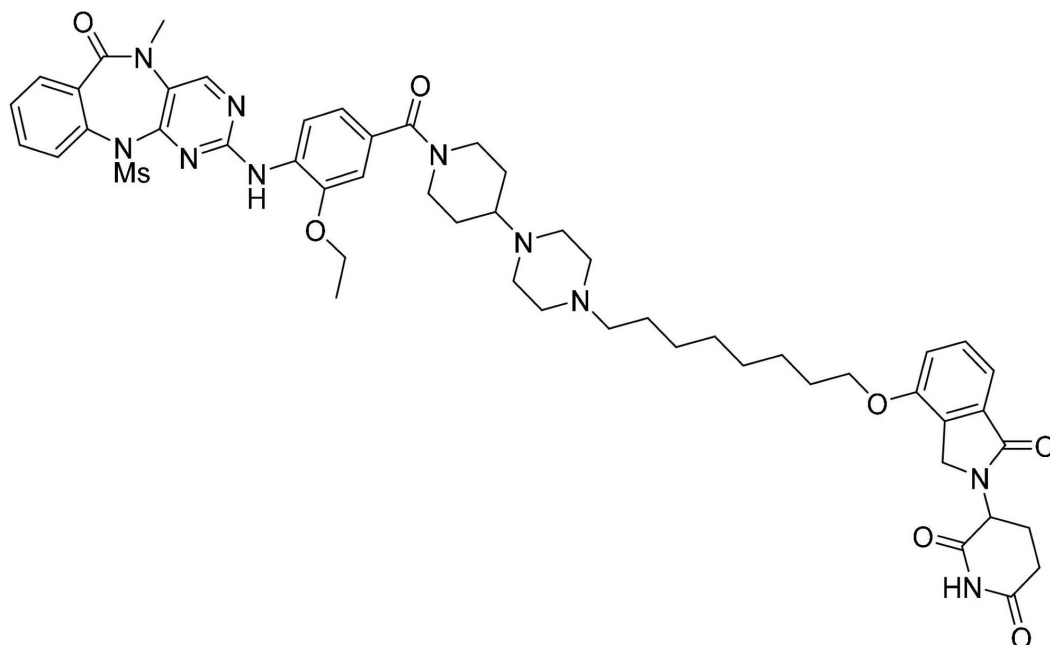
< 2 - (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 4 - ((8 - (4 - (1 - (3-エトキシ-4 - ((5-メチル-11 - (メチルスルホニル) - 6-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[e]ピリミド[5, 4-b][1, 4]ジアゼピン-2-イル) アミノ) ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) オクチル) オキシ) イソインドリン-1, 3-ジオン (OS17) >

30

40

50

【化 1 0 7】



10

【0 2 9 2】

20

方法Dを使用して合成した。40mg、39%。m/z (ES⁺) = 1019.2

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.86 - 7.71 (m, 3H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.42 (m, 3H), 7.05 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.12 (dtt, J = 16.6, 9.6, 7.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.44 - 3.29 (m, 3H), 2.90 (ddd, J = 16.9, 14.0, 5.5 Hz, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.50 - 2.21 (m, 7H), 2.05 (dtd, J = 12.9, 5.2, 2.2 Hz, 1H), 1.77 (p, J = 6.5 Hz, 3H), 1.51 - 1.23 (m, 13H).

【0 2 9 3】

30

〔生物学的な実施例〕

<実施例化合物の活性データ（図1～5）>

（免疫ブロッティング。）

プロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤を含有するRIPAアッセイ緩衝液にタンパク質を抽出した。抽出物（30μg）をSDS/PAGEにより分離し、Immunoblot（登録商標）PVDF膜（Bio-Rad）に電気泳動により転写した。膜を3%脱脂粉乳または3%BSA中で飽和させ、示される場合、ERK5、BRD4、p-ERK5、MEK5、ERK1/2およびβ-アクチンに対する抗体（別段の記載がない限り1:1,000希釈）で4℃にて一晩プローブした。本発明者らは、二次抗-ウサギおよび抗-マウス抗体（Abcam）として西洋ワサビペルオキシダーゼに結合されたIgGを用いた増強化学発光により免疫複合体を検出した。

40

【0 2 9 4】

図1～5に、異なる濃度の実施例1～12でのMDA 468におけるERK5レベルを示すウエスタンブロットデータを示す。このデータの図式的表示は、DMSO対照に対する発現を実証するために記載する。図1の右側のグラフはまた、ERK5（下の線）およびBRD4（上の線）の発現を含む。

【0 2 9 5】

免疫ブロットシグナルの図式的表示：免疫ブロットでの目的とするタンパク質のバンドのデンストメトリーを、ImageJを用いて測定した。タンパク質レベルを、ローディング対照（β-アクチン）との対比で計算した。それを、対照（ビヒクル処理）に対する倍数として示す。

50

【0296】

<特異性試験 - OS1: 3種のTNBC細胞株に対する8点用量反応(図8)>

(材料および方法)

(免疫ブロッティング。)

本発明者らは、プロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤を含有するRIPAアッセイ緩衝液にタンパク質を抽出した。本発明者らは、SDS/PAGEにより抽出物(30 μg)を分離し、Immun-Blot(登録商標)PVDF膜(Bio-Rad)に電気泳動により転写した。膜を3%脱脂粉乳または3% BSA中で飽和させ、ERK5、p-ERK5、ERK1/2、BRD4、MEK5およびβ-アクチンに対する抗体(別段の記載がない限り1:1, 000希釈)で4℃にて一晚プローブした。本発明者らは、二次抗-ウサギおよび抗-マウス抗体(Abcam)として西洋ワサビペルオキシダーゼに結合されたIgGを用いた増強化学発光により免疫複合体を検出した。

10

【0297】

(図が示すもの)

左側のパネルは、ウエスタンブロット画像であり、様々な用量のOS1に応じたタンパク質の相対発現量を示す。右側のパネルは、ローディング対照β-アクチンに対するERK5、ホスホ-ERK5、ERK1/2およびBRD4タンパク質レベルを示すためにウエスタンブロット画像を定量化するグラフである。

【0298】

図8に示すデータは、OS1が特異的であり、かつ様々なTNBC細胞株において>90%のERK5を分解することを示す。OS1には、構造的に類似のタンパク質(ERK1/2)または文献のERK5阻害剤の公知のオフターゲット(BRD4)に対してオフターゲット効果がない。OS1は、1 μMで最も有効であるものの、10 μMの用量は、フック効果を誘発する。

20

【0299】

より高い用量で、OS1はまた、免疫ブロットでp-ERK5の減少により例示されるキナーゼ阻害剤活性を有する。これは、ERK5標的弾頭がERK5キナーゼ阻害剤に基づいているため予測される。

【0300】

<最長2週間のOS1の反復投与(図9)>

(材料および方法)

(免疫ブロッティング。)

本発明者らは、プロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤を含有するRIPAアッセイ緩衝液にタンパク質を抽出した。本発明者らは、SDS/PAGEにより抽出物(30 μg)を分離し、Immun-Blot(登録商標)PVDF膜(Bio-Rad)に電気泳動により転写した。膜を3%脱脂粉乳または3% BSA中で飽和させ、ERK5、BRD4、MEK5およびβ-アクチンに対する抗体(別段の記載がない限り1:1, 000希釈)で4℃にて一晚プローブした。本発明者らは、二次抗-ウサギおよび抗-マウス抗体(Abcam)として西洋ワサビペルオキシダーゼに結合されたIgGを用いた増強化学発光により免疫複合体を検出した。

40

【0301】

(図が示すもの)

図9に示すデータは、48時間毎のOS1の反復投与がOS1の特異性に影響しないことを示す。

【0302】

反復投与を最長2週間実施し、これには、ERK1/2(構造的に類似のキナーゼ)にもBRD4(文献のキナーゼ阻害剤の公知のオフターゲット)にも効果がなかった。MEK5 ERK5の上流活性化因子もOS1の反復投与に影響されない。

【0303】

本発明者らは、これから、OS1を使用するすべてのデータがERK5の特異的減少の

50

結果になると結論付けることができる。

【0304】

<TNBC細胞の形態（図10）>

（材料および方法）

細胞を播種および処理した。培地を吸引し、細胞をPBSで洗浄し、その後、10%ホルマリン中で10分間固定した。固定細胞をPBS中で洗浄し、次いで、PBS中0.1%（v/v）Triton-100で10分間透過処理した。細胞をPBSで洗浄し、非特異的結合部位を1% BSAで30分間インキュベートすることによりブロックした。1% BSA（表を参照されたい。）に希釈された100μlの一次抗体で4℃にて一晩インキュベートすることにより、目的とする標的を同定した。PBSで洗浄後、試料を、蛍光タグに結合された種特異的二次抗体（抗体表を参照されたい。）と暗所にて室温で1時間さらにインキュベートした。いくつかの試料を、1% BSA中の100μlの1:200ファロイジン（Invitrogen、A12381）と室温で2時間さらにインキュベートして、アクチンフィラメント構造を同定した。EZスライドケーシングをメーカーの指示に記載の通り分解し、スライドを蒸留H₂O中で洗浄した。試料を、DAPIを含む1滴のMounting Medium（abcam）と暗所にて室温で5分間インキュベートして、核を可視化した。カバーガラスを各スライドに加え、室温で乾燥させた。3D-Histech Pannoramic-250顕微鏡スライドスキャナーで20×/0.80 Plan Aplanachromat対物レンズ（Zeiss）ならびにDAPI、FITCおよびTRITCフィルターセットを使用して画像を取得した。スライドスキャンのスナップショットを、Case Viewerソフトウェア（3D-Histech）を使用して撮影した。次いで、画像を、ImageJを使用して加工および解析した。

10

20

【0305】

（図が示すもの）

3種のトリプルネガティブ乳がん細胞株：MDA-MB-231、MDA-MB-468およびSUM159における免疫蛍光染色。

【0306】

図10に、OS1がTNBC細胞の形態に影響するのに対して、AX15836（キナーゼ阻害）はTNBC細胞の形態に影響しないことを示す。このデータは、ERK5の減少が形態変化をもたらすTNBCにおけるshERK5およびCRISPR研究からのデータと一致する。ここで観察された形態変化は、転移能および転移能の減少を示している。

30

【0307】

OS1処理細胞におけるERK5染色（緑色）の減少により示されるように、OS1がERK5を効率的に分解することが再確認される。

【0308】

OS1による処理は、TNBC細胞株の形態変化を誘導し、これは、特異的キナーゼ阻害剤では再現できない（AX15836）。

【0309】

これらの形態変化は、ERK5が遺伝的およびsiRNAアプローチを介してノックダウンまたは除去されるTNBCにおける研究と一致する。

40

【0310】

観察された形態変化は、TNBC細胞における遊走性がより低い、転移性がより低い表現型への転換と一致する。ここで観察されるものに類似する形態変化は、siRNA/CRISPRノックダウンERK5研究で起こり、これらの研究では、TNBCのin vivo前臨床モデルにおける抗-転移表現型に直接マッピングされた。したがって、本発明者らは、OS1がin vivoで抗-転移効果を有すると推定できる。

【0311】

対照的に、特異的キナーゼ阻害剤は、この表現型を再現することができず、in vi

50

voでTNBCの転移を防止する効果がない可能性がある。

【0312】

したがって、分解アプローチは、TNBCにおける治療的利得のためにERK5を標的とする最も適切な方法である。

【0313】

<24時間のOS1処理に応じたqRT-PCR(図11)>

(材料および方法)

qRT-PCR:TRIZOLおよび/またはmiRNeasyミニキット(Qiagen)を使用して細胞から全RNAを単離した。本発明者らは、Green, D., E
yre, H., Singh, A.ら(Targeting the MAPK7/M
MP9 axis for metastasis in primary bone c
ancer. Oncogene 39, 5553-5569 (2020))によっ
て以前に記載された通りcDNA合成を行った。本発明者らは、SYBR Green
Iコアキット(Eurogentec)を使用してqPCRを実施した。PCR産物をA
BI PRISM(登録商標)7700配列検出システム(Thermo Fisher
Scientific)で検出した。本発明者らは、2-ΔΔG法を使用して結果を分析
した。遺伝子発現をPGK1またはACTBに対して規格化した。

10

【0314】

(図が示すもの)

3種のトリプルネガティブ乳がん細胞株:MDA-MB-231、MDA-MB-468
およびSUM159における内部対照PGK1またはACTBと比較した相対mRNAレ
ベル。

20

【0315】

図11に示すデータは、OS1によるERK5の減少が、EMT、血管新生および腫瘍
促進性炎症を促進する遺伝子の発現の減少をもたらすことを示す。

【0316】

特異的ERK5キナーゼ阻害剤(AX15836)ではなく、OS1による処理は、E
MT、遊走および転移挙動(N-カドヘリン、サイトケラチンおよびB1-インテグリン
)、血管新生(VEGF)および腫瘍促進性炎症(IL6、IL1b)を促進する遺伝子
の発現の減少を誘導する。

30

【0317】

逆に、ERK5分解(OS1による)は、EMT、遊走および転移挙動(E-カドヘリ
ン)を阻止する遺伝子の発現の増加を引き起こす。

【0318】

1μM OS1の用量が、遺伝子発現に影響を及ぼすのに最も有効であり、したがって
、本発明者らは、ERK5タンパク質の80%超の減少が、TNBC細胞株において最大
の表現型効果を引き出すために必要であると結論付ける。

【0319】

<OS1およびOS11と、国際公開第2021/061894号の実施例7との比較(図12および図13)>

40

(材料および方法)

(免疫プロットティング)

本発明者らは、プロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤を含有するRIPAアッセイ
緩衝液にタンパク質を抽出した。本発明者らは、SDS/PAGEにより抽出物(30μ
g)を分離し、Immun-Blot(登録商標)PVDF膜(Bio-Rad)に電気
泳動により転写した。膜を3%脱脂粉乳または3%BSA中で飽和させ、ERK5、B
RD4、MEK5およびβ-アクチンに対する抗体(別段の記載がない限り1:1,000
希釈)で4℃にて一晚プローブした。本発明者らは、二次抗-ウサギおよび抗-マウス
抗体(Abcam)として西洋ワサビペルオキシダーゼに結合されたIgGを用いた増強
化学発光により免疫複合体を検出した。

50

【0320】

(図が示すもの)

図12および図13に示すデータは、MDA-MB-468細胞における単一用量のERK5-PROTAC:OS1(図12)、OS11(図13)および国際公開第2021/061894号の実施例7(以下、「比較例7」(Comp Ex 7)と表示する)による処理の48時間後の β -アクチンに対するERK5およびBRD4レベルのウェスタンブロットを示す。OS1およびOS11は、比較例7よりも低い濃度でERK5を分解する。OS1は0.1 μ Mの用量で、OS11は0.01 μ Mで、ERK5の分解において有効である。対照的に、5 μ Mの用量の比較例7が、0.1 μ M OS1または0.01 μ M OS11と同様のERK5分解を達成するのに必要である。OS1またはOS11は、ERK5標的剤の公知のオフターゲット:BRD4の分解を引き起こさない。しかし、比較例7は、ERK5を分解するのに必要な用量(5 μ Mの比較例7)でBRD4の同時分解を引き起こす。したがって、OS1およびOS11は、ERK5-PROTAC化合物比較例7よりも強力かつ特異的である。

10

【0321】

[結論]

本明細書に記載の生物学的な実施例は、ERK5-PROTACアプローチが実行可能であることを実証する。本発明に係る化合物は、ERK5に対して特異的かつ強力である。さらに、データは、以下を実証する:

- ・本発明に係る化合物は、TNBC細胞において抗-遊走および抗-転移表現型を誘導できるが、キナーゼ阻害はできない。

20

- ・本発明に係る化合物は、TNBC細胞において腫瘍促進性炎症性シグナル伝達を阻止できるが、キナーゼ阻害はできない。

- ・本発明に係る化合物は、ERK5-キナーゼ阻害剤とは異なり、ERK5を標的とする遺伝的またはsiRNAアプローチを使用した前臨床がん研究から見られる抗-がん効果を再現できる。

- ・ERK5分解アプローチは、必要性が満たされていない多発がんにおける治療的利得のためにERK5を標的とする最も適切な方法である。

【0322】

<TNBCの免疫適格性モデル(immune-competent model)におけるOS11のin vivo有効性>

30

(材料および方法)

(in vivo有効性試験)

8~10週齢のBalb/cマウスにマウスTNBC細胞株EMT6を同所移植(乳房脂肪体)した。腫瘍をノギスにより測定し、腫瘍が100~150 mm³に達したら、マウスを4処置群:ビヒクル対照、PD1-阻害剤単独、OS11単独(20 mg/kg)および併用処置に無作為化した。実験は盲検で実施した。より早いエンドポイントが必要な転移による有害な表現型が観察されない限り、腫瘍をエンドポイント<1000 mm³まで成長させた。エンドポイントで、終末血液試料および腫瘍を分析のために採取した。

【0323】

40

(免疫ブロッティング)

本発明者らは、終末血液試料および腫瘍のex vivo生検からプロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤を含有するRIPAアッセイ緩衝液にタンパク質を抽出した。本発明者らは、SDS/PAGEにより抽出物(30 μ g)を分離し、Immun-Blot(登録商標)PVDF膜(Bio-Rad)に電気泳動により転写した。膜を3%脱脂粉乳または3% BSA中で飽和させ、ERK5および β -アクチンに対する抗体(別段の記載がない限り1:1,000希釈)で4℃にて一晩プローブした。本発明者らは、二次抗-ウサギおよび抗-マウス抗体(Abcam)として西洋ワサビペルオキシダーゼに結合されたIgGを用いた増強化学発光により免疫複合体を検出した。

【0324】

50

(図が示すもの)

図 1 4 A に示すデータは、腫瘍区画および P B M C (終末血液試料由来の) における *i n v i v o* での O S 1 1 による E R K 5 の効果的なノックダウンを示す。図 1 4 B に示すデータは、O S 1 1 には、P D 1 - 阻害のものに等しい抗 - 腫瘍効果があること、および P D 1 阻害との O S 1 1 の併用処置には、いずれかの薬剤単独のものを超える更なる効果がないことを示す。

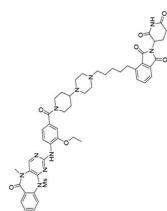
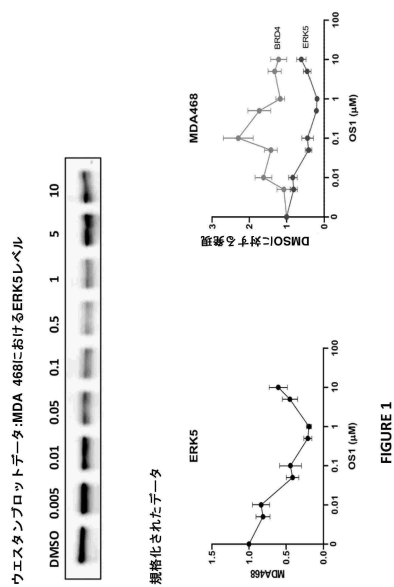
【 0 3 2 5 】

【結論】

本発明に係る化合物は、腫瘍区画および末梢血において、*i n v i v o* で E R K 5 を分解するのに有効であり、かつ T N B C の同所性の免疫適格性モデルにおいて、P D 1 - 阻害剤と同様に抗 - がん剤として有効である。

【図面】

【図 1】



【図 3】

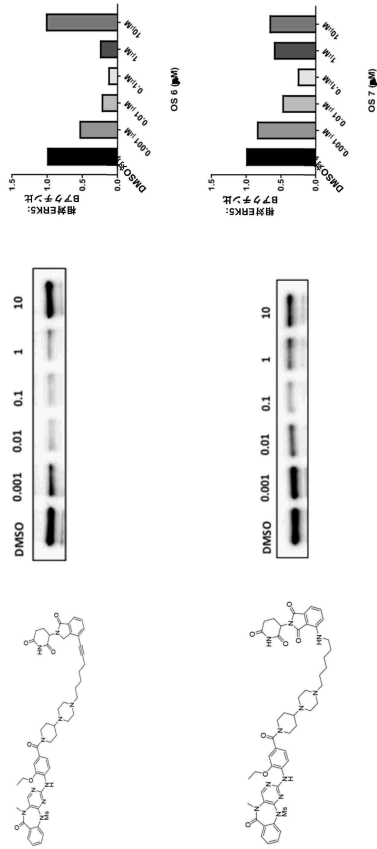


FIGURE 3

【図 4】

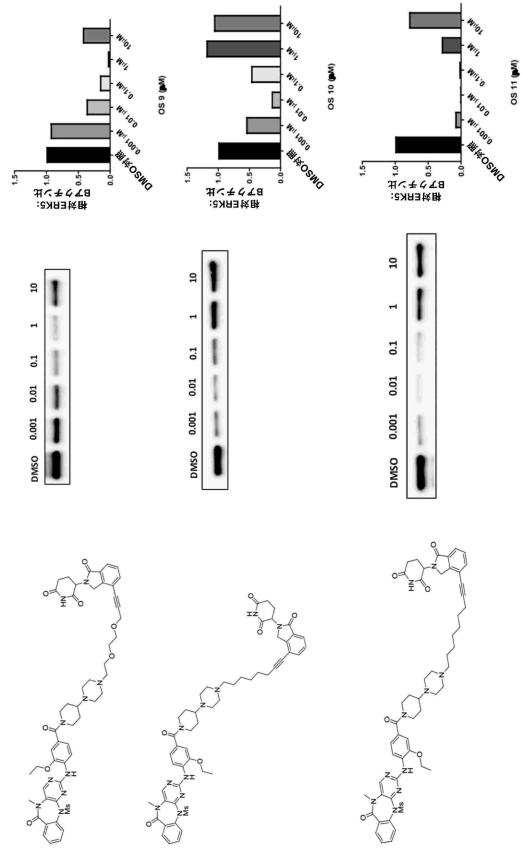


FIGURE 4

【図 5】

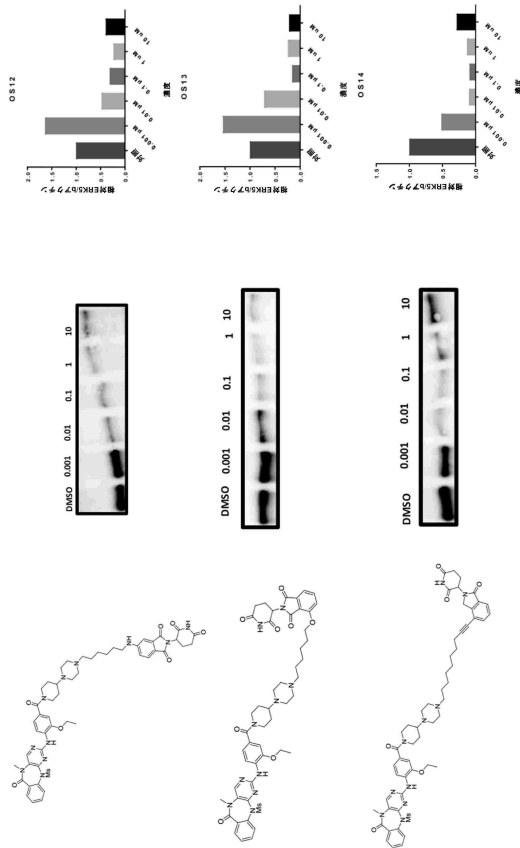


FIGURE 5

【図 6】

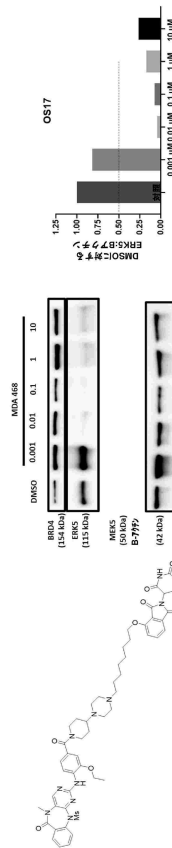


FIGURE 6

10

20

30

40

50

【図 7】

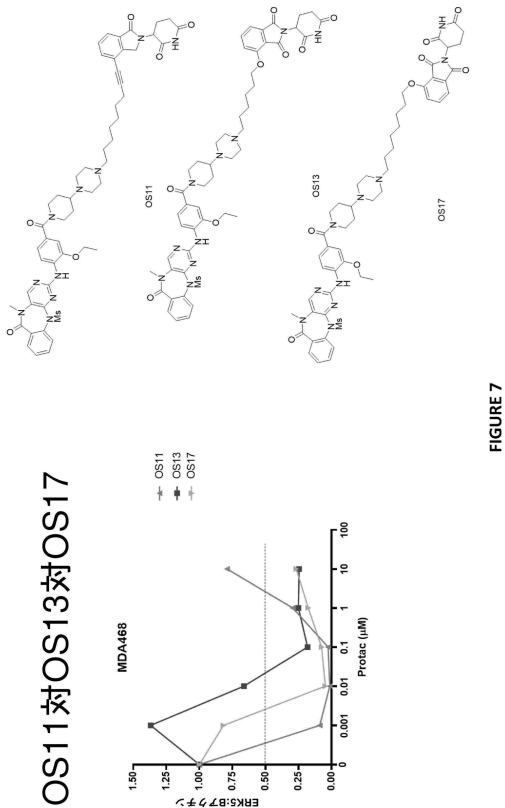


FIGURE 7

【図 8】

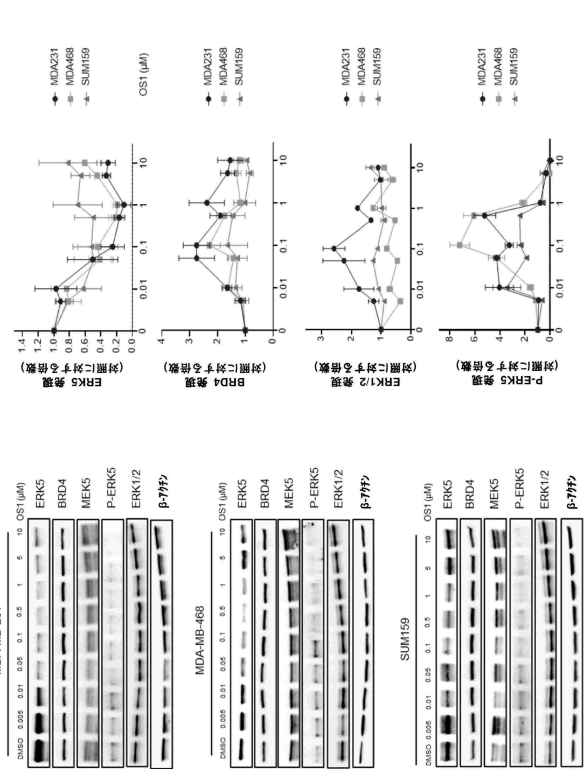


FIGURE 8

【図 9】

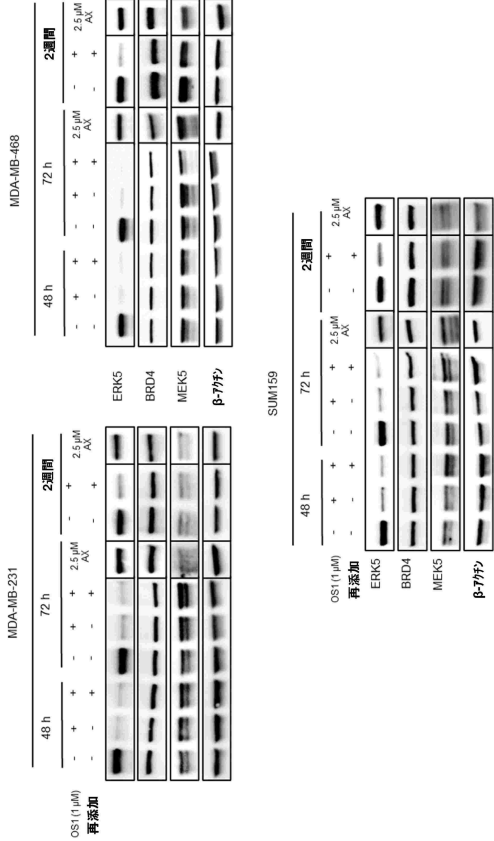


FIGURE 9

【図 10】

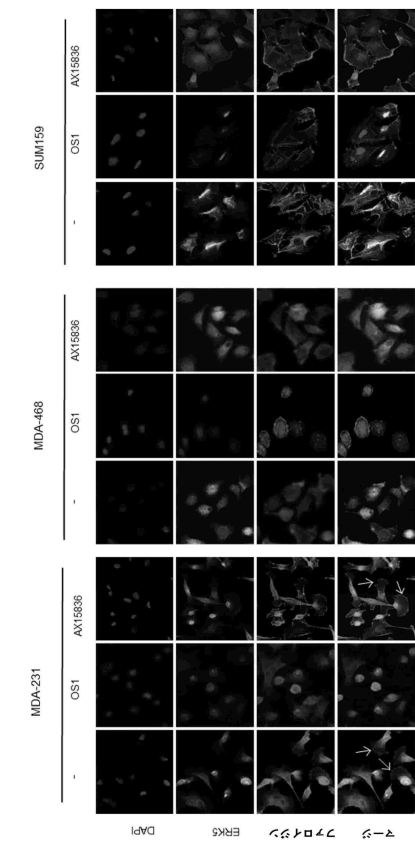


FIGURE 10

10

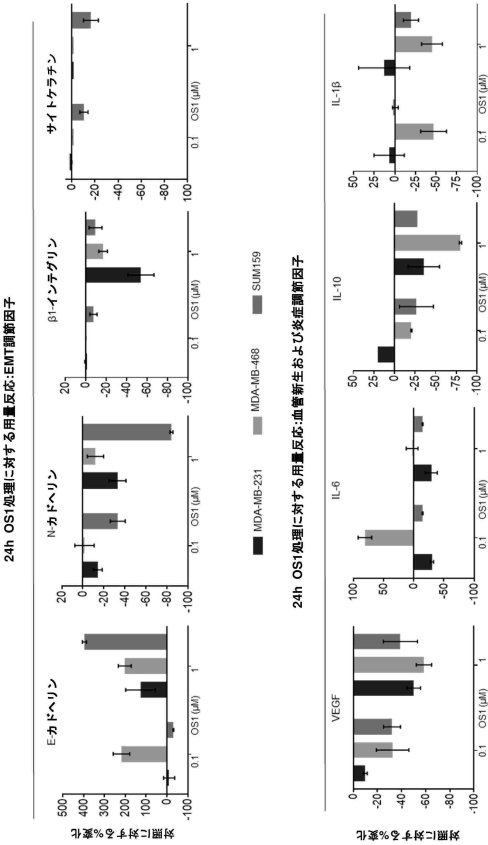
20

30

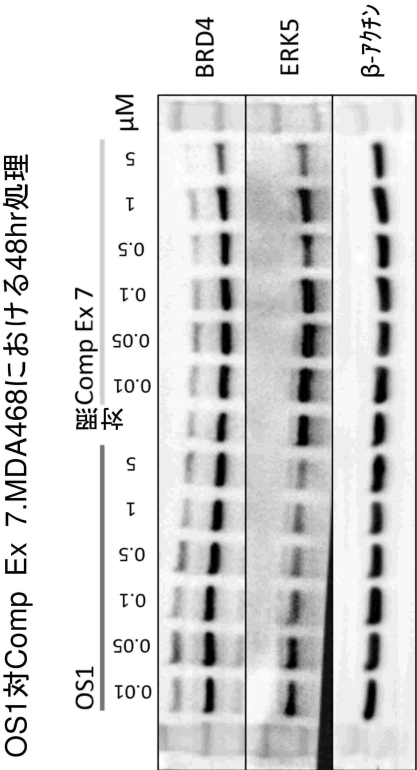
40

50

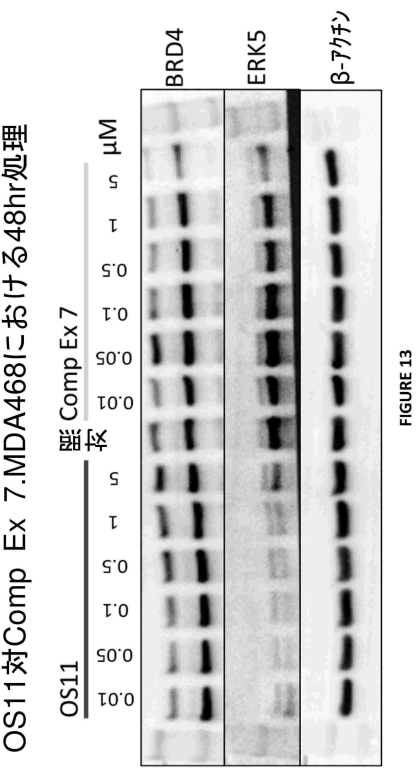
【図 1 1】



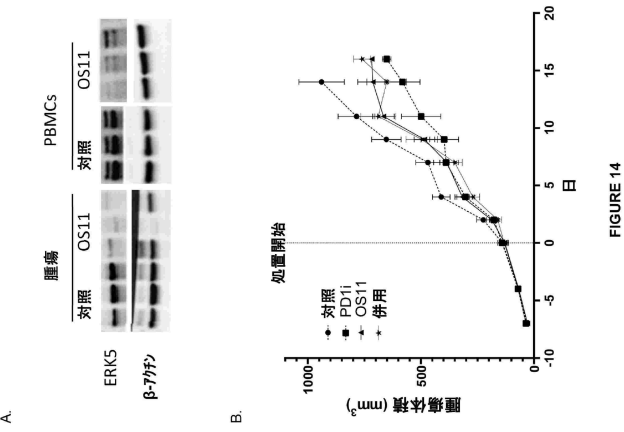
【図 1 2】



【図 1 3】



【図 1 4 A - B】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2023/050369

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/5513 A61P11/00 A61P25/04 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/129927 A1 (KYORIN SEIYAKU KK [JP]) 3 September 2015 (2015-09-03) page 1, paragraph 2 page 279; claim 14 page 324; claim 36 -----	1-25
A	WO 2015/117087 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]) 6 August 2015 (2015-08-06) page 116; claim 1 -----	1-25
A	US 9 695 172 B2 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]) 4 July 2017 (2017-07-04) column 152; claim 9 -----	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 June 2023

Date of mailing of the international search report

19/06/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Jeanjean, Fabien

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2023/050369

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015129927 A1	03-09-2015	EP 3110819 A1	04-01-2017
		JP 2017510561 A	13-04-2017
		US 2017008888 A1	12-01-2017
		WO 2015129927 A1	03-09-2015
WO 2015117087 A1	06-08-2015	EP 3099693 A1	07-12-2016
		JP 2017504651 A	09-02-2017
		JP 2020055813 A	09-04-2020
		US 2017008895 A1	12-01-2017
		WO 2015117087 A1	06-08-2015
US 9695172 B2	04-07-2017	BR 112016017045 A2	08-08-2017
		CA 2936256 A1	06-08-2015
		CN 105940005 A	14-09-2016
		EP 3099696 A1	07-12-2016
		HK 1225383 A1	08-09-2017
		JP 2017504650 A	09-02-2017
		KR 20160111036 A	23-09-2016
		RU 2016134941 A	01-03-2018
		US 2016347749 A1	01-12-2016
		WO 2015117083 A1	06-08-2015

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 5 1

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T R I T O N

- (72)発明者 バターワース, サム
イギリス国, グレーター・マンチェスター, マンチェスター, グラフトン・ストリート 46, コア・テクノロジー・ファシリティ, ザ・ユニヴァーシティ・オブ・マンチェスター・イノベーション・ファクトリー気付
- (72)発明者 スミス, オリヴァー・リチャード
イギリス国, グレーター・マンチェスター, マンチェスター, グラフトン・ストリート 46, コア・テクノロジー・ファシリティ, ザ・ユニヴァーシティ・オブ・マンチェスター・イノベーション・ファクトリー気付
- (72)発明者 エヴァンス, チャールズ・ニコラス・ジョージ
イギリス国, グレーター・マンチェスター, マンチェスター, グラフトン・ストリート 46, コア・テクノロジー・ファシリティ, ザ・ユニヴァーシティ・オブ・マンチェスター・イノベーション・ファクトリー気付
- (72)発明者 フィネガン, キャサリン・ジョージナ
イギリス国, グレーター・マンチェスター, マンチェスター, グラフトン・ストリート 46, コア・テクノロジー・ファシリティ, ザ・ユニヴァーシティ・オブ・マンチェスター・イノベーション・ファクトリー気付

F ターム (参考) 4C076 AA95 CC01 CC04 CC15 CC18 CC27 CC41
4C086 AA01 AA02 AA03 CB11 MA01 MA04 MA52 MA55 NA05 NA13
NA14 ZA02 ZA08 ZA15 ZA59 ZA89 ZB11 ZB26 ZC20 ZC35